

ISSN 1995-5464 (Print)
ISSN 2408-9524 (Online)

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2018 Том 23 №2

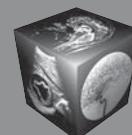
ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2018 Vol. 23 N2



ОРГАН МЕЖДУНАРОДНОЙ
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

FOUNDER: INTERNATIONAL
PUBLIC ORGANIZATION
«HEPATO-PANCREATO-BILIARY
ASSOCIATION OF COMMONWEALTH
OF INDEPENDENT STATES»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
JOURNAL



ВИДАР
VIDAR

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ



ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY

© МЕЖДУНАРОДНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ “АССОЦИАЦИЯ ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ”

2018 Том 23 № 2

Научно-практический журнал
Основан в 1996 г.
Регистр. № ПИ № ФС77-19824

Президент журнала

Гальперин Эдуард Израилевич — доктор мед. наук, профессор, Почетный профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Почетный президент Международной общественной организации “Ассоциация хирургов-гепатологов”, Москва, Россия.

Главный редактор

Дюжева Татьяна Геннадьевна — доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский медицинский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Заместители главного редактора

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, президент Международной общественной организации “Ассоциация хирургов-гепатологов”, Москва, Россия.

Ветшев Пётр Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по лечебной и научно-образовательной работе Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Данилов Михаил Викторович — доктор мед. наук, профессор, кафедра хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ахаладзе Гурам Германович — доктор мед. наук, профессор, заведующий сектором гепатопанкреатобилиарной хирургии ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва, Россия.

Ахмедов Саидилхом Мухторович — доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения хирургии печени и поджелудочной железы Института гастроэнтерологии АМН МЗ и СЗН РТ, Душанбе, Республика Таджикистан.

Баймаханов Болатбек Бимендеевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор Национального центра хирургии имени А.Н. Сызганова, Алматы, Республика Казахстан.

Буриев Илья Михайлович — доктор мед. наук, профессор, советник главного врача, хирург, ГБУЗ ГКБ №4 ДЗМ, Москва, Россия.

Ветшев Сергей Петрович (ответственный секретарь, научный редактор) — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Восканян Сергей Эдуардович — доктор мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна” ФМБА России, Москва, Россия.

Готье Сергей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова” Минздрава России, Москва, Россия.

Гупта Субаш — профессор, директор центра хирургии печени и билиарной хирургии Клиники Индрапраста Аполло (Нью-Дели, Индия), член Королевского колледжа хирургов (Эдинбург), член Королевского колледжа хирургов (Глазго).

Емельянов Сергей Иванович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопической хирургии ФДПО ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, главный врач Больницы Центросоюза РФ, Москва, Россия.

Йентпруксаван Анусак — директор Института роботической и миниинвазивной хирургии Клиники Веллей (Нью-Джерси, США), член Американского колледжа хирургов, Почетный член Королевского колледжа хирургов Таиланда.

Кармазановский Григорий Григорьевич (зам. главного редактора — распорядительный директор) — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского”, Москва, Россия.

Ким Эдуард Феликсович — доктор мед. наук, заместитель директора ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия.

Котовский Андрей Евгеньевич — доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Кубышкин Валерий Алексеевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела хирургии МНОЦ (университетская клиника), заведующий кафедрой хирургии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, вице-президент Международной общественной организации “Ассоциация хирургов-гепатологов”, Москва, Россия.

Ли Кванг Вунг — профессор Клиники Национального университета Сеула, исполнительный директор Международного центра здоровья, Сеул, Корея.

Манукьян Гаррик Ваганович — доктор мед. наук, руководитель отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени Б.В. Петровского, Москва, Россия.

Назыров Феруз Гафурович — доктор мед. наук, профессор, академик АН Республики Узбекистан, директор Республиканского специализированного центра хирургии имени В.В. Вахидова Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан.

Ничитайло Михаил Ефимович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела лапароскопической хирургии и холелитиаза Национального института хирургии и трансплантологии НАМН Украины, Киев, Украина.

Панченко Дмитрий Николаевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова”, генеральный секретарь Международной общественной организации “Ассоциация хирургов-гепатологов”, Москва, Россия.

Патютко Юрий Иванович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “Национальный исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина”, Москва, Россия.

Третьяк Станислав Иванович – доктор мед. наук, профессор, член-корр. НАН Беларуси, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь.

Хабиб Наги – MD, PhD, профессор, отделение хирургии и онкологии Лондонского Королевского госпиталя, Лондон, Великобритания.

Хатьков Игорь Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Хорошко Юрий Владленович (научный редактор) – доктор мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; врач-хирург хирургического отделения клиники университета ФГБОУ ВО “Ростовский государственный медицинский университет” Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Циркун Виктор Викторович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия.

Шаповальянц Сергей Георгиевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова”, Москва, Россия.

Шулутко Александр Михайлович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Эдвин Бьерн – MD, PhD, профессор, руководитель сектора клинических исследований Интервенционного центра и отделения гепатопанкреато-билиарной хирургии Больницы Риксхоспиталет Клинического центра Университета, Осло, Норвегия.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиханов Руслан Богданович – канд. мед. наук, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия.

Багненко Сергей Федорович – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Безезов Бахадур Хакимович – доктор мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Кыргызско-Российский славянский университет”, Бишкек, Кыргызская Республика.

Бегуришвили Андрей Георгиевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами эндоскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия.

Власов Алексей Петрович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО “Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева”, Саранск, Россия.

Гранов Дмитрий Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, научный руководитель ФГБУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова”, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФПО ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ефанов Михаил Германович – доктор мед. наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия.

Заривчакский Михаил Федорович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 с курсом гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера”, Пермь, Россия.

Каримов Шавкат Ибрагимович – доктор мед. наук, профессор, академик АН Республики Узбекистан, ректор Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан.

Красильников Дмитрий Михайлович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии №1 ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

Лупальцев Владимир Иванович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии №3 Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина.

Полуэктов Владимир Леонидович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России, проректор по лечебной работе, Омск, Россия.

Прудков Михаил Иосифович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней факультета повышения квалификации врачей и последипломной подготовки ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

Сейсембаев Манас Ахметжарович – доктор мед. наук, профессор, Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова, председатель Совета директоров, Алматы, Казахстан.

Совцов Сергей Александрович – доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии ФПО ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Старков Юрий Геннадьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий хирургическим эндоскопическим отделением ФГБУ “Национальный исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия.

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия.

Тимербулатов Виль Мамитович – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационар-замещающих технологий ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия.

Штофин Сергей Григорьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

Подписной индекс по каталогу “Роспечати” 47434

Адрес для корреспонденции:

115446, Москва, Коломенский проезд, 4, ГКБ им. С.С. Юдина. Проф. Дюжевой Т.Г.

Тел./факс (499) 782-34-68. E-mail: ashred96@mail.ru

<http://www.hepatoassociation.ru/journal>

ООО “Видар” 109028, Москва, а/я 16. Контакты: (495) 768-04-34, (495) 589-86-60, <http://www.vidar.ru>

Отпечатано в типографии Onebook.ru (ООО “СамПолиграфист”), www.onebook.ru

Подписано в печать 25.06.2018 г.



ANNALS OF HPB SURGERY

ANNALY KHIRURGICHESKOY GERATOLOGII
АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

© INTERNATIONAL PUBLIC ORGANIZATION "ASSOCIATION OF SURGICAL HEPATOLOGISTS"

2018 Vol. 23 N 2

Scientific and Practical Journal
Est. 1996
Reg. № ПИ № ФС77-19824

President of the journal

Eduard I. Galperin – Doct. of Med. Sci., Honorary Professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Honorary President of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russia.

Editor-in-chief

Tatiana G. Dyuzheva – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery of Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

Associate editors

Vladimir A. Vishnevsky – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Liver and Pancreatic Surgery, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, President of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russia.

Petr S. Vetshev – Doct. of Med. Sci., Professor, Deputy Director for Medical and Research Work of N.I. Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Mikhail V. Danilov – Doct. of Med. Sci., Professor, Chair of Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

EDITORIAL BOARD

Guram G. Akhaladze – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Division of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Saidilkhom M. Akhmedov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Liver and Pancreatic Surgery Department of the Gastroenterology Institute of the Academy of Medical Sciences of Healthcare Ministry, Republic of Tajikistan.

Bolatbek B. Baimakhanov – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director of A.N. Syzganov National Center of Surgery, Almaty, Kazakhstan.

Iliya M. Buriev – Doct. of Med. Sci., Professor, Advisor of Chief Physician, Surgeon of the Municipal Clinical Hospital №4 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Sergei P. Vetshev (executive Secretary, Scientific Editor) – Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Faculty-Based Surgery №1, Medical Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

Sergey E. Voskanyan – Doct. of Med. Sci., Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of Surgery and Transplantation Center of State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Head of the Department of Surgery with Courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow.

Sergey V. Gautier – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director of V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia.

Subhash Gupta – Professor, Director of Liver and Biliary Surgery Center of the Indraprastha Apollo Clinic (New Delhi, India), Member of the Royal College of Surgeons (Edinburgh), Member of the Royal College of Surgeons (Glasgow).

Sergey I. Emelianov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Endoscopic Surgery, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, chief physician of the Centrosouz Hospital, Moscow, Russia.

Anusak Yiengpruksawan – Director of the Institute of Robotic and Minimally Invasive Surgery of the Valley Clinic (New Jersey, USA), Member of the American College of Surgeons, Honorary Member of the Royal College of Surgeons of Thailand.

Grigory G. Karmazanovsky (deputy editor in chief – executive director) – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Head of Radiology Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery, Moscow, Russia.

Eduard F. Kim – Doct. of Med. Sci., Deputy Director of the B.V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow, Russia.

Andrey Ye. Kotovsky – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

Valery A. Kubyshkin – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Head of Surgical Division of Moscow State University's Clinic, Head of the Chair of Surgery, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Vice-President of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russia.

Kwang-Woong Lee – Professor of the Seoul National University's Clinic, Executive Director of International Health Center, Seoul, Korea.

Garrik V. Manukyan – Doct. of Med. Sci., Head of the Department of Emergency Surgery and Portal Hypertension, B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Feruz G. Nazzyrov – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of ASRUz, Director of V.V. Vakhidov Republican Specialized Center of Surgery, Tashkent, Uzbekistan.

Mikhail E. Nychitaylo – Doct. of Med. Sci., Professor, Deputy Director for Research Work, Head of the Department of Laparoscopic Surgery and Cholelithiasis of Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kiev, Ukraine.

Dmitry N. Panchenkov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. General Secretary of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States.

Yury I. Patyutko – Doct. of Med. Sci., Professor, Chief Researcher of the Department of Liver and Pancreatic Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia.

Stanislav I. Tretyak – Doct. of Med. Sci., Professor, corresponding-member of NAS of Belarus, Head of the 2nd Department of Surgical Diseases of Minsk State Medical Institute, Minsk, Belarus.

Nagy Habib – MD, PhD, Professor, Surgery and Oncology Department, Royal London Hospital, London, Great Britain.

Igor E. Khatkov – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Director of Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Head of the Chair of Faculty-based Surgery N2 of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Yuriy V. Khoronko (scientific editor) – Doct. of Med. Sci., Associate Professor, Head of the Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Surgeon of the Department of Surgery, Rostov State Medical University's Clinic, Rostov-on-Don, Russia.

Viktor V. Tsvirkun – Doct. of Med. Sci., Professor, Chief Researcher of the Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Sergey G. Shapovaliyants – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery N2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Alexander M. Shulutko – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery N2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

Bjorn Edwin – MD, PhD, Professor, Head of the Clinical Research Unit of the Interventional Center and Hepatopancreatobiliary Surgery Department of Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway.

BOARD OF CONSULTANTS

Ruslan B. Alikhanov – Cand. of Med. Sci., Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department of A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Sergei F. Bagnenko – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Rector of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

Bakhadyr Kh. Bebezov – Doct. of Med. Sci., Head of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan.

Andrey G. Beburishvili – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery with the courses of endoscopic surgery and cardiovascular surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Aleksey P. Vlasov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery, N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

Dmitry A. Granov – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

Mikhail G. Efanov – Doct. of Med. Sci., Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Division of A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Mikhail F. Zarivchatskiy – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery N2 with the Course of Hematology and Blood Transfusion, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Shavkat I. Karimov – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Uzbekistan Republic, Rector of the Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Dmitry M. Krasilnikov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases N1 of Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Vladimir I. Lupaltsev – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Surgery N3, Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine.

Vladimir L. Poluektov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery with the Course of Urology, Omsk State Medical University, vice-rector for medical work, Omsk, Russia.

Mikhail I. Prudkov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases of Advanced Education Faculty of Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

Manas A. Seysembayev – Doct. of Med. Sci., Professor, A.N. Syzganov National Research Center for Surgery, Almaty, Kazakhstan.

Sergey A. Sovtsov – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Surgery, South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.

Yury G. Starkov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Endoscopic Surgical Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Yulia A. Stepanova – Doct. of Med. Sci., Senior Researcher of the Radiological Diagnosis of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Vil M. Timerbulatov – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Chair of Surgery with the Courses of Endoscopy and Stationary Substitution Technologies, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Sergey G. Shtofin – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of General Surgery, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

The Journal is included in the “List of leading peer-reviewed editions, recommended for publication of Candidate's and Doctor's degree theses main results” approved by Higher Attestation Commission (VAK) RF.

The Journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science

Address for correspondence:

Prof. Dyuzheva T.G.,

S.S. Yudin Hospital, Kolomensky pr. 4, Moscow, 115446 Russia.

Tel/Fax + 7 (499) 782-34-68. E-mail: ashred96@mail.ru

<http://www.hepatoassociation.ru/journal>

Vidar Ltd. 109028 Moscow, p/b 16.

Contacts + 7 (495) 768-04-34, + 7 (495) 589-86-60,

<http://www.vidar.ru>

Printed at **Onebook.ru** (OOO “SamPoligrafist”), www.onebook.ru

Signed for printing: 25.06.2018

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ

- Дмитрий Николаевич Панченков —
редактор раздела 8
- От редактора раздела 10
- Роль радиочастотной термодеструкции в современной
стратегии лечения больных злокачественными
опухолями печени. Обзор литературы
*Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Вирике Э.Р.,
Шолохов В.Н., Мартынков Д.В.* 11
- Комбинированные минимально инвазивные методы
в лечении пациентов со злокачественными
новообразованиями печени и желчных протоков
*Мелехина О.В., Кулезнева Ю.В.,
Ефанов М.Г., Мусатов А.Б.* 26
- Криодеструкция при местнораспространенном
раке поджелудочной железы
*Ионкин Д.А., Карельская Н.А.,
Степанова Ю.А., Земсков В.М.,
Козлова М.Н., Жаворонкова О.А., Чжао А.В.* 37
- Ультразвуковая абляция метастазов в печень
и нерезектабельных опухолей
поджелудочной железы
*Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В.,
Свиридова Т.И., Левчук А.Л.,
Саржевский В.О., Бруслик Д.С.* 50
- Необратимая электропорация
при местнораспространенном раке
поджелудочной железы
*Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В.,
Шабловский О.Р., Кедрова А.Г., Соловьев Н.А.,
Нечунаев А.А., Злобин А.И., Лебедев Д.П.* 59

ПЕЧЕНЬ

- Однофотонная эмиссионная компьютерная
томография в планировании обширной
резекции печени
*Шабунин А.В., Белоусова А.П.,
Греков Д.Н., Дроздов П.А.* 69

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

- Тяжелый острый панкреатит:
факторы риска неблагоприятного исхода
и возможности их устранения
*Дарвин В.В., Онищенко С.В.,
Логинов Е.В., Кабанов А.А.* 76

ЖЕЛЧНЫЕ ПУТИ

- Сравнительный анализ хирургического лечения
больных острым холециститом: до и после введения
национальных клинических рекомендаций
*Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В.,
Гарипов Р.М., Саргсян А.М.* 84
- Комментарий проф. М.В. Данилова 91
- Особенности лапароскопической холецистэктомии
у пациентов с хроническим калькулезным
холециститом с признаками "отключенного"
желчного пузыря
*Греясов В.И., Чугуевский В.М.,
Сивоконь Н.И., Агапов М.А.* 93

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы:
этиология, патогенез, диагностика, современные
аспекты лечения
Коханенко Н.Ю., Моргошия Т.Ш. 100
- Эпидемиологические и биомолекулярные аспекты
воротной холангиокарциномы (обзор литературы)
*Макаров Е.С., Нечушкин М.И.,
Гладилина И.А., Вишневецкий В.А.* 111

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Успешное применение способа хирургического лечения
абдоминального компартмент-синдрома у больного
панкреонекрозом
*Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г.,
Михалев А.И., Герасимов Т.И.* 119

РЕФЕРАТЫ ИНОСТРАННЫХ ЖУРНАЛОВ

- Рефераты иностранных журналов
Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г. 125

ЮБИЛЕЙ

- Шавкат Ибрагимович Каримов
К 75-летию со дня рождения 130

ИНФОРМАЦИЯ

- XXV юбилейный конгресс Ассоциации
гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ
19–21 сентября 2018 г., Алматы 132
- Требования к публикациям 133

CONTENTS

**LOCAL DESTRUCTION OF NEOPLASMS
IN HEPATOPANCREATOBILIARY SURGERY**

| | |
|---|----|
| Dmitry N. Panchenkov – editor of the issue | 8 |
| From editor of the issue | 10 |
| Radiofrequency thermal destruction in current treatment of liver malignancies. Literature review <i>Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Virshke E.R., Sholokhov V.N., Martynkov D.V.</i> | 11 |
| Combined minimally invasive treatment of liver and bile ducts malignancies <i>Melekhina O.V., Kulezneva Yu.V., Efanov M.G., Musatov A.B.</i> | 26 |
| Cryoablation for locally advanced pancreatic cancer <i>Ionkin D.A., Karelskaya N.A., Stepanova Yu.A., Zemskov V.M., Kozlova M.N., Zhavoronkova O.A., Chzhao A.V.</i> | 37 |
| Ultrasound ablation for metastatic liver cancer and unresectable pancreatic tumors <i>Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Levchuk A.L., Sarzhovsky V.O., Bruslik D.S.</i> | 50 |
| Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer <i>Astakhov D.A., Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Shablovsky O.R., Kedrova A.G., Soloviev N.A., Nechunayev A.A., Zlobin A.I., Lebedev D.P.</i> | 59 |

LIVER

| | |
|--|----|
| Single photon emission computed tomography (SPECT) for planning of surgical tactics in advanced liver resections <i>Shabunin A.V., Belousova A.P., Grekov D.N., Drozdov P.A.</i> | 69 |
|--|----|

PANCREAS

| | |
|---|----|
| Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction <i>Darvin V.V., Onishchenko S.V., Loginov E.V., Kabanov A.A.</i> | 76 |
|---|----|

BILE DUCTS

| | |
|--|----|
| Comparative analysis of surgery for acute cholecystitis: before and after national recommendations acceptance <i>Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Garipov R.M., Sargsyan A.M.</i> | 84 |
| Commentary of professor M.V. Danilov | 91 |
| Features of laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic calculous cholecystitis and signs of “non-functioning” gallbladder <i>Greyasov V.I., Chuguyevsky V.M., Sivokon N.I., Agapov M.A.</i> | 93 |

REVIEW

| | |
|--|-----|
| Neuroendocrine tumors of the pancreas: etio-pathogenesis, diagnosis, current treatment <i>Kokhanenko N.Yu., Morgoshiya T.Sh.</i> | 100 |
| Epidemiological and biomolecular aspects of portal cholangiocarcinoma (literature review) <i>Makarov E.S., Nechushkin M.I., Gladilina I.A., Vishnevskiy V.A.</i> | 111 |

CASE REPORT

| | |
|--|-----|
| Successful surgical treatment of abdominal compartment syndrome in patient with pancreatic necrosis <i>Shapovaliyants S.G., Pankov A.G., Mikhalev A.I., Gerasimov T.I.</i> | 119 |
|--|-----|

ABSTRACTS

| | |
|---|-----|
| Abstracts of current foreign publications <i>Akhaladze G.G., Akhaladze D.G.</i> | 125 |
|---|-----|

JUBILEES

| | |
|---|-----|
| Shavkat I. Karimov To 75th anniversary | 130 |
|---|-----|

INFORMATION

| | |
|--|-----|
| XXV International Congress of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States September, 19–21, 2018, Almaty, Kazakhstan | 132 |
| Publication Requirements | 133 |

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*



**Дмитрий Николаевич
Панченков –
редактор раздела**

***Dmitry N. Panchenkov –
Editor of the Issue***

Дмитрий Николаевич Панченков с отличием окончил лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института в 1998 г. После прохождения клинической ординатуры по хирургии работал ассистентом кафедры общей хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета. Научно-педагогическую деятельность сочетал с практической работой врачом-хирургом по оказанию экстренной помощи в ГКБ №33 им. проф. А.А. Остроумова и ГБ №53 ДЗ г. Москвы. В 2001 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 2005 г. – докторскую. С 2006 г. заведует лабораторией минимально инвазивной хирургии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФБГОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. В 2010 г. Д.Н. Панченкову присвоено ученое звание профессора.

Как хирург, ученый и педагог Д.Н. Панченков сформировался под большим влиянием своих учителей – известных российских хирургов – профессоров С.И. Емельянова и В.А. Вишневого. Д.Н. Панченков развивает научное направление, посвященное диагностике и лечению доброкачественных и злокачественных заболеваний органов брюшной полости, забрюшинного пространства и гепатопанкреатодуоденальной зоны с применением минимально инвазивных технологий. В составе хирургиче-

ской бригады в 2006 г. впервые в России выполнил лапароскопическую анатомическую резекцию печени, в 2009 г. – первую в стране мануально-ассистированную лапароскопическую донорскую нефрэктомия. В 2012 г. впервые в России Д.Н. Панченковым выполнена операция необратимой электропорации пациенту с нерезектабельной опухолью поджелудочной железы. Все упомянутые методы впоследствии были внедрены в повседневную хирургическую практику. Ежегодно коллектив под его руководством представляет доклады на крупнейших международных научных форумах. Автор более 270 научных работ, основные из которых посвящены разработке и внедрению передовых хирургических технологий лечения заболеваний органов брюшной полости, гепатопанкреатодуоденальной зоны, проблемам хирургической инфекции, экспериментальной хирургии. Среди них 7 учебных пособий для врачей, 1 практическое руководство для врачей, 3 монографии, 3 патента на изобретение. Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций и 1 докторская.

Д.Н. Панченков – генеральный секретарь Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, действительный член Российского общества хирургов, Общества эндоскопических хирургов России, Европейской ассоциации эндо-

скопической хирургии, Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов, член программного комитета Европейско-Африканской ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов. Входит в состав специализированного диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 208.041.08 и проблемной комиссии по хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава Рос-

сии, проблемной комиссии №6 ФМБА России. Член редколлегии журналов “Анналы хирургической гепатологии”, “Вестник экспериментальной и клинической хирургии”, “Лазерная медицина”, “Клиническая практика”, “Оперативная хирургия и топографическая анатомия”. Лауреат Премии города Москвы в области медицины 2014 г. Награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ.

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*

От редактора раздела

From Editor of the Issue

Появление и все более широкое клиническое внедрение методов локального воздействия на опухоли в последние три десятилетия значительно расширили возможности комбинированного лечения пациентов с новообразованиями различных локализаций. В ряде ситуаций сочетанное применение хирургического, лекарственного, лучевого методов и технологий локальной деструкции позволяет добиваться улучшения результатов лечения пациентов онкологического профиля, ранее считавшихся неоперабельными. Это приводит к улучшению качества жизни пациентов, повышению показателей общей и безрецидивной выживаемости.

В гепатопанкреатобилиарной хирургии эти методы получили на сегодняшний день, пожалуй, наибольшее распространение. Большой совокупный мировой опыт накоплен в применении радиочастотной абляции в лечении первичного рака печени и метастазов в печень. Долгое время существовали значительные ограничения по применению методов локальной деструкции при опухолях поджелудочной железы, что было связано с особенностями анатомического строения и кровоснабжения органа, большим числом осложнений. Совершенствование ранее существовавших и появление новых, нетепловых методов местного воздействия позволило расширить показания к применению технологий локальной деструкции в лечении опухолей поджелудочной железы.

Многообразие методов локальной деструкции, таких как радиочастотная абляция, электрохимический лизис, высокофокусированный ультразвук, необратимая электропорация, лазерная, микроволновая, криодеструкция и ряд других, позволяют выбирать наиболее эффективный в каждой конкретной клинической ситуации. Вместе с тем существуют определенные разночтения в трактовке возможностей применения локальной деструкции при опухолях различной локализации и распространенности, не до конца определены показания и противопоказания. Порой кажущаяся простота применения этих методов приводит к неоправданному расширению показаний либо их неправильной интерпретации. Не всегда соблюдаются условия и правила применения методов локальной деструкции.

В тематическом разделе очередного номера журнала “Анналы хирургической гепатологии” представлены результаты применения методов локальной деструкции в хирургии печени и поджелудочной железы. Работы подготовлены коллективами ведущих отечественных клиник, накопивших наибольший опыт. Надеемся, что этот раздел будет полезен коллегам в их повседневной практической, научной и педагогической деятельности.

**С уважением, редактор раздела
профессор Д.Н. Панченков**

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018211-25

**Роль радиочастотной термодеструкции
в современной стратегии лечения больных
злокачественными опухолями печени.
Обзор литературы**

Долгушин Б.И.¹, Косырев В.Ю.^{1,2}, Вишке Э.Р.¹, Шолохов В.Н.¹, Мартынков Д.В.¹*

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Российская Федерация

Радиочастотная термодеструкция (термоабляция) остается одним из наиболее востребованных методов локального разрушения опухолей печени. Накоплен многолетний мировой опыт применения в онкологии, опубликовано множество исследований, и практические вопросы редко становятся предметом дискуссий. Вместе с тем все еще остаются стратегические вопросы: когда, кому, в каких ситуациях? По сути, признавая эффективность воздействия, специалисты не всегда уверены, при каких обстоятельствах потенциал радиочастотной термодеструкции будет реализован максимально. В обзоре литературы обобщен мировой опыт применения термоабляции при злокачественных опухолях печени. Сделана попытка выделить ключевые позиции при определении стратегии лечения с применением технологии. Безусловный приоритет в выработке оптимального лечения больных злокачественными опухолями печени имеет междисциплинарная кооперация.

Ключевые слова: *печень, злокачественное новообразование, метастазы, радиочастотная термодеструкция, абляция.*

Ссылка для цитирования: Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Вишке Э.Р., Шолохов В.Н., Мартынков Д.В. Роль радиочастотной термодеструкции в современной стратегии лечения больных злокачественными опухолями печени. Обзор литературы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 11–25. DOI: 10.16931/1995-5464.2018211-25.

У авторов нет явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Radiofrequency thermal destruction in current treatment
of liver malignancies. Literature review**

Dolgushin B.I.¹, Kosyrev V.Yu.^{1,2}, Virshke E.R.¹, Sholokhov V.N.¹, Martynkov D.V.¹*

¹ Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare Ministry of the Russian Federation (Sechenov University); 18-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Fedration

Radiofrequency thermal destruction (thermoablation) remains one of the most popular methods of local destruction of liver tumors. There are perennial international experience in oncology, numerous trials and practical issues are rarely discussed. However, there are still strategic questions: when, to whom, in what cases. In fact, specialists recognizing effective impact do not always sure when thermoablation potential will be realized as much as possible. In this review the authors summarized world experience of liver malignancies thermoablation and tried to identify key positions in determining treatment strategy using this approach. Interdisciplinary approach is an absolute priority in optimal treatment of these patients.

Keywords: *liver, malignancy, metastases, radiofrequency thermodestruction, ablation.*

For citation: Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Virshke E.R., Sholokhov V.N., Martynkov D.V. Radiofrequency thermal destruction in current treatment of liver malignancies. Literature review. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 11–25. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018211-25.

There is no conflict of interests.

В настоящее время можно утверждать, что концепция локорегионарного лечения при первичном и метастатическом поражении печени доказала свою состоятельность. Многолетний опыт применения методов локальной деструкции в ведущих клиниках мира свидетельствует об их эффективности и безопасности [1–4]. Вместе с тем разнообразие технологий, применение их в сочетании с иными способами противоопухолевого лечения и (или) с другими методами локального воздействия, а также особенности клинического течения различных опухолевых процессов в печени не позволяют предложить универсальный подход к определению единых показаний к применению этих методов у больных злокачественными опухолями печени. В большей степени это относится к методу радиочастотной термодеструкции (термоабляции, РЧА), который широко применяют в онкологической практике с 90-х годов прошлого века.

Теоретически результаты лечения после применения любой из технологий локальной деструкции не должны существенно отличаться (в идеальных условиях). Важен факт необратимого нарушения жизнеспособности всех опухолевых клеток. Однако на практике добиться этого удается далеко не всегда по целому ряду причин, включая особенности метода и (или) технические характеристики оборудования. При выборе способа локальной деструкции руководствуются принципами максимального контроля зоны воздействия и минимальной травматичности. Учитывают также и экономическую составляющую [5].

История применения РЧА в онкологии началась более 100 лет назад с первых идей о возможности электрокоагуляции тканей [6, 7]. Сегодня на рынке медицинского оборудования представлен широкий спектр современных систем для проведения РЧА, которые имеют автоматические и полуавтоматические режимы работы и контроля и позволяют оказывать направленное гипертермическое воздействие на ткань в пределах 5–7 см [8]. Однако эффективность вмешательства определяется не только фактом доставки радиочастотной энергии, в результате чего температура ткани локально увеличивается до 90 °С и более, приводя к дегидратации, коагуляции белков, образованию микротромбов и локальной ишемии, но и точностью распределения этой энергии внутри ткани. Здесь, помимо биофизических и анатомо-морфологических особенностей органов и тканей, наряду с техническими характеристиками оборудования, важную роль играет позиционирование электрода. Оптимальное положение активной зоны электрода зависит от локализации опухоли и ее синтопии с прилежащими органами, тканями и структурами, контроля опухоли лучевыми

методами диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) и опыта специалиста [9]. Адекватное применение лучевых методов диагностики для проведения РЧА позволяет существенно увеличить частоту полного некроза, а при обнаружении в дальнейшем зон продолженного опухолевого роста – своевременно выполнить дополнительное РЧ-воздействие.

Помимо хорошо известного деструктивного влияния локальной гипертермии эффективность лечения при РЧА определяется еще некоторыми факторами, включающими молекулярно-биологические особенности опухоли, перспективами химиолучевого лечения, степенью выраженности иммунологического ответа. Хорошо известно, что при РЧА, как и при других методах локального тканевого разрушения, отмечается в различной степени выраженный иммуностимулирующий эффект [10, 11]. В настоящее время проводятся углубленные исследования, направленные главным образом на изучение возможности его усиления иммуномодулирующими препаратами [12].

Рассматривая показания к проведению РЧА, традиционно учитывают два основных аспекта: техническую возможность вмешательства и его целесообразность. В первом аспекте речь идет об универсальных критериях, при соблюдении которых РЧА с высокой степенью вероятности приведет к полной деструкции опухоли при минимальном риске осложнений. Эти критерии определяет специалист по миниинвазивным технологиям. Вопрос онкологической целесообразности – стратегический. Именно он является предметом мультидисциплинарного обсуждения, поскольку не всегда даже полное разрушение выявленной опухоли (опухолей) может увеличить продолжительность жизни и (или) улучшить ее качество. В то же время в некоторых клинических ситуациях разрушение наиболее активных или наиболее крупных опухолей может иметь выраженный клинический эффект в виде улучшения выживаемости и качества жизни. По этим причинам в работе междисциплинарной комиссии принимают участие все специалисты, имеющие отношение к проблеме: хирург, специалист по миниинвазивным технологиям, химиотерапевт, специалист по лучевой диагностике, гепатолог и др. Необходимость такого подхода ни у кого не вызывает сомнения [13].

Определяя общие показания к РЧА, можно уверенно говорить о единственном абсолютном показании – согласии пациента на вмешательство. Все остальные значимые критерии варьируют в той или иной степени. Технические условия для проведения РЧА опухолей печени учитывают линейные размеры опухолей, их число и локализацию. При чрескожном доступе обращают внимание на синтопию с соседними орга-

нами и структурами (диафрагма, желчный пузырь, петли тонкой и толстой кишок, желудок, крупные желчные протоки и сосуды, др.), определяют безопасный доступ к опухоли и оптимальный метод лучевого контроля, оценивают, насколько опухоль хорошо видна, наличие металлических фрагментов на пути радиочастотной волны, другие параметры. Несмотря на заявленную производителем возможность некоторых систем для РЧА создавать контролируемую зону гипертермического воздействия более 5 см, большинство авторов демонстрируют максимальную частоту полного некроза при размерах до 2 см и приемлемую – до 3 см [8, 14]. Тем не менее, учитывая возможность увеличения объема коагулируемой ткани, используя соответствующее оборудование и (или) путем перекрытия зон гипертермического воздействия и (или) применяя прием локального ограничения кровотока (временное либо путем трансартериальной эмболизации/химиоэмболизации (ТАХЭ)), в некоторых клинических наблюдениях допустимо проведение РЧА и при размерах опухолей 5 см и более [8], особенно при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) и других гиперваскулярных опухолях. По данным исследователей, общая и безрецидивная трех- и четырехлетняя выживаемость после РЧА ГЦР менее 7 см увеличивается после предварительной ТАХЭ до 61,8 и 54,8% по сравнению только с РЧА – 45 и 38,9% соответственно [15].

Число опухолей имеет значение как с точки зрения объема опухолевого поражения, так и с точки зрения травматичности вмешательства. Множественные воздействия увеличивают число проколов капсулы и объем разрушения интактной паренхимы печени на границе опухоли и неизменной ткани, что увеличивает риск осложнений.

Нагревание до 90–100 °С субкапсулярных опухолей чревато термическим повреждением прилежащих органов и тканей. По этой причине такое расположение опухоли рассматривают как относительное противопоказание к чрескожной РЧА. В ряде ситуаций контакт удается устранить, изменив положение тела больного либо применив прием гидропрепаровки, при котором введение жидкости между зоной предполагаемой гипертермии и органом позволяет создать безопасную дистанцию. При интраоперационном выполнении деструкции такой проблемы, как правило, не возникает.

Выбор доступа для проведения РЧА тоже является важным вопросом. Чрескожный используют у неоперабельных больных, в том числе по причине высокого анестезиологического риска. В большинстве ситуаций вмешательство сопровождается местной анестезией с внутривенной седацией. Лапароскопический доступ тоже ма-

лотравматичен, однако его применение ограничено более высокой стоимостью, необходимостью общей анестезии и невозможностью использовать КТ в качестве навигации. Опубликованы сравнительные результаты лечения 116 больных рецидивным ГЦР, которым выполняли чрескожную РЧА под контролем КТ (60 пациентов) либо лапароскопическую РЧА (56 пациентов) по поводу малых (до 3 см) солитарных и отдельных (до 2) опухолей, расположенных в поддиафрагмальной зоне. Не было выявлено достоверных различий при оценке показателей общей пятилетней выживаемости и частоте локального рецидива (за 5 лет), которые составили 36,7% по сравнению с 44,6% ($p = 0,4289$) и 73,3% по сравнению с 67,9% ($p = 0,8897$) в группах чрескожной и лапароскопической РЧА соответственно. При этом продолжительность госпитализации и стоимость лечения были достоверно больше во второй группе [16].

Выполнение РЧА интраоперационно (лапаротомный доступ) упрощает этап позиционирования, поскольку электрод вводят в мобилизованную печень под контролем УЗИ, датчик которого размещают на поверхности печени. Риск термического повреждения прилежащих органов при этом практически отсутствует. Существенным преимуществом является возможность интраоперационной ревизии и дополнительной оценки целесообразности РЧА. Несмотря на описанные преимущества, лапаротомию как доступ для проведения только РЧА применяют редко, хотя существуют отдельные исследования, сравнивающие эффективность РЧА в зависимости от доступа [17, 18].

Совершенно другие возможности открываются при использовании РЧА в комбинации с резекцией и (или) как вспомогательного инструмента для резекции [19, 20]. Комбинированные операции (резекция печени + РЧА) стали уже стандартными, хотя доля этих вмешательств существенно меньше, чем просто резекции. Эту тактику применяют в лечении как метастазов в печени (чаще колоректального рака), так и первичного (ГЦР) рака печени [21, 22].

В некоторых клинических ситуациях возможно выполнение этапного вмешательства (РЧА) для подготовки больного к резекции печени. Представляет интерес клиническое наблюдение [8].

Пациенту 1948 г.р. в марте 2009 г. выполнена операция Гартмана по поводу рака сигмовидной кишки. Интраоперационно выявлено множественное метастатическое поражение печени. С мая 2009 г. по февраль 2010 г. проводили химиотерапию (кселода, FOLFIRI). При контрольном обследовании – положительная динамика: уменьшение размеров метастазов в печени, отсутствие новых. На момент обращения у больного выявлены множественные метастазы

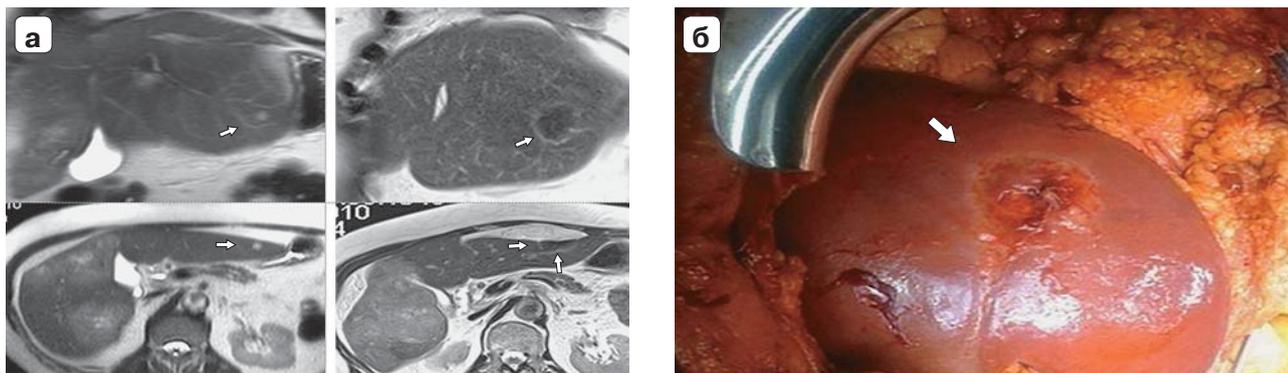


Рис. 1. Метастазы рака сигмовидной кишки в печени: а – магнитно-резонансная томограмма, слева – до РЧА (метастаз указан стрелкой), справа – после РЧА и последующей эмболизации правой ветви воротной вены (зона некроза указана стрелкой); б – интраоперационное фото, зона гипертермической деструкции субкапсулярного метастаза через месяц после РЧА.

Fig. 1. Sigmoid cancer liver metastases: a – MRI-scan, on the left – prior to RFA (metastasis is indicated by the arrow), on the right – after RFA followed by embolization of the right portal branch (necrosis area is indicated by the arrow); b – intraoperative photo, zone of hyperthermic destruction of subcapsular metastasis in 1 month after RFA.

в правой доле печени, два метастаза в левой доле печени – S_{IV} и S_{III} . Других проявлений опухолевого процесса нет. Выполнена пункционная биопсия опухоли в S_{III} , цитологическое заключение – метастаз. Рассматривали вариант расширенной правосторонней гемигепатэктомии с резекцией S_{III} либо с локальной деструкцией метастаза в этом сегменте. Однако исходно малый объем левой доли, наиболее вероятно, был бы функционально несостоятелен в послеоперационном периоде, поскольку после расширенной резекции печени удалось бы сохранить недостаточный объем печеночной паренхимы. Выполнена чрескожная РЧА метастаза в S_{III} . Затем осуществлена эмболизация правой ветви воротной вены с целью гипертрофии контралатеральной доли для подготовки к предстоящей расширенной резекции печени. Через месяц пациент был успешно оперирован, выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (рис. 1).

Наблюдение ярко демонстрирует, что чрескожная РЧА опухолей печени не противоречит дальнейшей резекции (при необходимости) и практически не затрудняет ее выполнение, при этом расширяя показания к ней.

Противопоказания к РЧА тоже подразделяют на относительные и абсолютные. К первым относят некоторые характеристики опухолей, включая их локализацию, наличие сопутствующих заболеваний. Абсолютными противопоказаниями являются декомпенсированный цирроз (класс С по Child–Pugh), выраженное некорригируемое нарушение свертывающей системы крови, сепсис, отказ больного от вмешательства. До недавнего времени наличие у больного искусственного водителя ритма также считали абсолютным противопоказанием. В настоящее время применяют биполярные системы, и радиочастотная энергия циркулирует только в пределах

зоны непосредственного воздействия, поэтому имплантированный водитель ритма относят к категории относительных противопоказаний. Локализация опухолевых узлов в области каудальной зоны не является противопоказанием к чрескожной РЧА [23].

Вопрос адекватной навигации для проведения РЧА опухолей печени является одним из ключевых, поскольку положение активной части электрода определяет направление распространения энергии. Интраоперационно и при лапароскопических вмешательствах применяют УЗИ. Чрескожную РЧА обычно также выполняют под контролем УЗИ. Однако в ряде клинических ситуаций требуется КТ. По данным ретроспективного анализа, достоверных различий частоты полного некроза опухолей печени и частоты успешного позиционирования при чрескожной РЧА под контролем КТ или УЗИ выявлено не было [24].

Ряд исследователей докладывают об эффективности РЧА с применением системы пространственной навигации (стереотаксическая РЧА) под КТ-контролем. Опубликовано несколько работ по успешному применению 3D-планирования РЧА метастазов меланомы в печени, внутрипеченочной холангиокарциномы, метастазов колоректального рака в печень. Весьма любопытно, что в последней группе больных (63 пациента, 189 метастатических опухолей) не было выявлено достоверного различия частоты локального рецидива в зависимости от размеров опухолей: <3 см (17,7%), 3–5 см (11,1%) и >5 см (17,4%) [25–27].

Весьма полезной оказалась технология компьютерного совмещения изображений КТ (MPT) и УЗИ (технология FUSION).

Интересен опыт коллектива, который в 2016 г. опубликовал данные о возможности и высокой

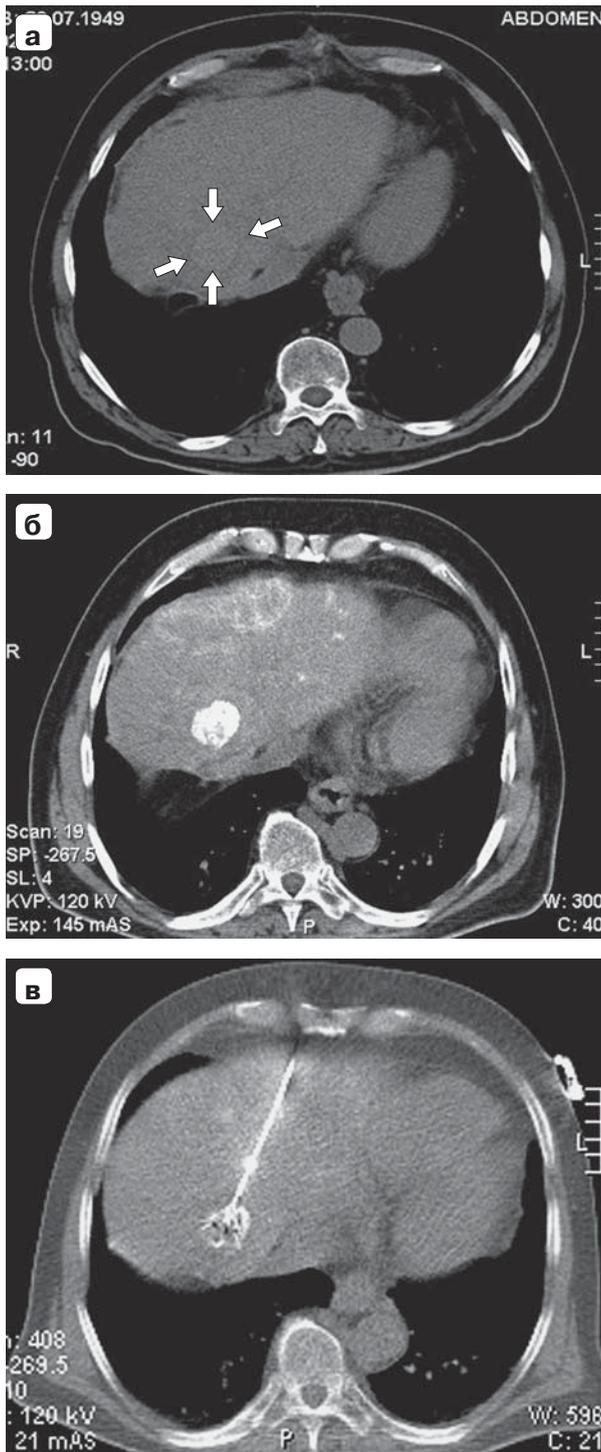


Рис. 2. Компьютерные томограммы. Предварительная масляная эмболизация ГЦР для лучшего отображения опухоли и проведения РЧА под контролем КТ: а – нативное исследование, опухоль плохо видна и практически не определяется в режиме КТ-флюороскопии (стрелка); б – нативное исследование через 7 дней после масляной артериальной эмболизации, опухоль хорошо накопила и удерживает эмболизат; в – чрескожная РЧА под контролем КТ.

Fig. 2. CT-scan. Preliminary oil embolization of HCC to improve tumor visualization and CT-assisted RFA: a – native examination, tumor is poorly visualized and almost undetectable for CT-fluoroscopy; b – native examination in 7 days after oil arterial embolization; tumor node has well accumulated and retains embolic agent; c – CT-assisted percutaneous RFA.

эффективности РЧА метастазов нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта под контролем ^{18}F -FDOPAPET/СТ. Вмешательство было выполнено 3 больным. Гипертермической деструкции подвергли 13 метастазов менее 3 см. Авторы отмечают полное устранение карциноидного синдрома и отсутствие локального рецидива в зонах воздействия в течение 6–20 мес (медиана 12,6 мес) [28].

При неудовлетворительном отображении опухолей при КТ может иметь значение предварительная жировая эмболизация за 7–14 дней до РЧА. Разработан и успешно применяется метод предварительного трансартериального маркирования опухолей, подлежащих чрескожной РЧА, под контролем КТ. Наиболее ярко возможности метода реализуются при гиперваскулярных злокачественных новообразованиях (ГЦР, метастазы рака почки и нейроэндокринных опухолей). На рис. 2 представлены возможности проведения РЧА под контролем КТ после предварительной маркировки опухоли (ГЦР) путем селективной артериальной жировой эмболизации [8].

Выявляемые остаточные опухоли в зоне РЧА следует во всех ситуациях рассматривать для повторного гипертермического воздействия. Последние экспериментальные данные свидетельствуют о необходимости проведения повторной РЧА в максимально сжатые сроки по причине активации механизма аутофагии в зоне недостаточного термического влияния, который приводит к ускоренной пролиферации клеток в остаточной опухоли [29].

Биофизические изменения, происходящие в тканях, подвергнутых воздействию температуры более $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (дегидратация, локальная ишемия с развитием некроза, формирование фиброзной ткани, перифокальное воспаление и др.), в той или иной степени отображаются при УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ. Адекватная интерпретация этих изменений позволяет более достоверно судить об эффективности лечения и своевременно корректировать лечебную тактику при выявлении локального рецидива либо иных проявлений заболевания. Возможность дополнительного воздействия на остаточную опухолевую ткань повторной РЧА – еще одно важное преимущество технологии. Однако реализовать это преимущество удастся лишь при раннем выявлении локального рецидива.

Оценка полноты деструкции остается важным и спорным вопросом, поскольку все применяемые способы являются косвенными и на достоверность данных влияет уровень профессиональной подготовки специалиста лучевой диагностики, технические возможности используемого диагностического оборудования, соблюдение временных интервалов обследования и ряд других факторов. В некоторых системах

РЧА имеется возможность температурного контроля в зоне воздействия после отключения подачи радиочастотной энергии, что может иметь прогностическое значение. При температуре менее 60 °С выполняется повторный цикл. Однако контроль температуры осуществляется только в точке, находящейся дистально по оси зоны нагрева, и не может являться убедительным аргументом, подтверждающим равномерность прогрева всего необходимого объема ткани до требуемой температуры. Основными факторами благоприятного прогноза остаются размер опухоли менее 3 см и минимальное число опухолей в печени.

Методом выбора при оценке полноты деструкции остается МРТ печени с внутривенным контрастным усилением, чувствительность, специфичность и точность которого в настоящее время максимальные по сравнению с УЗИ и КТ [8]. Для объективизации результатов лечения используют критерии mRECIST [30]. При динамическом наблюдении более 3 мес большое значение приобретает ПЭТ/КТ, что отмечают многие исследователи. Опубликованы результаты метаанализа, в котором показана существенно большая чувствительность ПЭТ/КТ по сравнению с КТ в выявлении локального рецидива после РЧА метастазов колоректального рака в печени [31].

Как уже было отмечено, при определении показаний к проведению локальной деструкции большое значение имеет характер опухолевого поражения. Наиболее глубоко изученной является гипертермическая абляция в лечении больных ГЦР. Проведено несколько клинических исследований, включая рандомизированные, посвященных оценке эффективности РЧА при ГЦР в зависимости от размеров, локализации, числа опухолей и других характеристик по сравнению с резекцией печени и (или) другими методами локорегионарного воздействия [32–34].

В целом чрескожную РЧА при ГЦР применяют для осуществления первой линии лечения у неоперабельных больных с солитарными и единичными малыми опухолями, для деструкции рецидивных опухолей при прогрессировании после хирургического лечения (либо после трансплантации), а также в качестве “терапии ожидания” (bridge therapy) у больных, которым планируется трансплантация печени. Наибольшая полемика связана именно с первой группой – первичными больными с минимальными проявлениями болезни.

Тот факт, что практически все авторы демонстрируют высокую эффективность РЧА при малом ГЦР (<3 см), побудил исследователей к дальнейшему изучению возможности применения РЧА в качестве первой линии лечения при раннем ГЦР. Исследователи приводят результа-

ты применения РЧА у 316 больных ГЦР за 13 лет. Деструкции подвергли 404 опухоли 1–5 см (в среднем 3,2 см). Пяти- и десятилетняя общая выживаемость этих больных оказалась 42,7 и 19,5% соответственно. Однако это ретроспективное нерандомизированное исследование, подтверждая высокую эффективность РЧА, не обладает достаточным уровнем доказательности [35].

Большинство авторов свидетельствуют о достоверном преимуществе резекции печени по сравнению с РЧА общей и безрецидивной выживаемости, особенно при размере опухоли >3 см [36]. Весьма показательны результаты анализа трех рандомизированных контролируемых и двадцати ретроспективных исследований. В метаанализ включили 15 482 больных ранним ГЦР. Авторы выявили достоверно более высокие показатели общей пятилетней и безрецидивной выживаемости в группах после резекции печени [37]. Эти данные согласуются и с более ранними результатами рандомизированных и нерандомизированных исследований [38, 39].

Приводимые в литературе данные свидетельствуют о сопоставимом уровне общей выживаемости при малом ГЦР после РЧА либо чрескожной инъекции этанола (ЧИЭ), с некоторым преимуществом РЧА, особенно при размерах опухолей >3 см [40, 41]. Интересны результаты ретроспективного анализа эффективности комбинации РЧА и ЧИЭ в сравнении с резекцией печени у больных с рецидивным ГЦР (<5 см) после хирургического лечения. Из 105 больных старше 70 лет 57 выполнили РЧА и ЧИЭ, а остальным 48 больным – повторную резекцию печени. Достоверного различия общей и безрецидивной выживаемости в двух группах выявлено не было. Вместе с тем частота осложнений и продолжительность пребывания в стационаре больных, получивших миниинвазивное лечение (РЧА и ЧИЭ), были существенно меньше [42].

Возможность применения РЧА и других технологий локорегионарного воздействия больным, ожидающим трансплантации печени, является важной составляющей междисциплинарного подхода при ГЦР. Однако и в этом, казалось бы, очевидном вопросе не обходится без альтернативных точек зрения. Скептические данные о целесообразности проведения любого локорегионарного лечения при ГЦР перед трансплантацией представлены еще в 2006 г. и основаны на опыте 76 ортотопических трансплантаций печени по поводу ГЦР. До операции 23 больным проводили локорегионарное лечение, РЧА выполнили 14 пациентам (16 опухолей $3,1 \pm 1,4$ см). При исследовании удаленной печени полный некроз и отсутствие опухолевых клеток (4-я степень индуцированного патоморфоза по Е.Ф. Луш-

никову) были выявлены лишь в 2 из 16 опухолей [43]. Но за более чем десятилетний период накопления клинического опыта локорегионарных методов результаты лечения существенно улучшились. В настоящее время РЧА включена во все национальные руководства (NCCN, EASL, EORTC, AASLD и др.) по лечению ГЦР, в том числе с рекомендациями проведения терапии ожидания трансплантации [44–46].

Еще один важный раздел применения технологий локальной деструкции – это абляция рецидивных внутривенных опухолей у больных, перенесших резекцию печени. Причем это направление использования технологии практически универсально для всех нозологий – от ГЦР до любых других метастатических поражений ранее оперированной печени. Но определение показаний – это еще более тонкая сфера, относящаяся к категории персонализированного лечения [47].

Вопрос применения РЧА при метастатическом поражении печени является более сложным и соответственно более спорным (в отличие от больных ГЦР) по причине совершенно различного клинического течения заболевания в зависимости от вида первичной опухоли и по причине различного хирургического и химиотерапевтического потенциала. В то же время накопленный мировой клинический опыт оказывает влияние и на принципиальные подходы. Например, еще два десятилетия назад биллобарное метастатическое поражение печени при колоректальном раке рассматривали как состояние, не подлежащее хирургическому лечению. В настоящее время стандартом являются расширенные операции на печени, включая двухэтапные резекции типа ALPPS.

Аналогичное расширение показаний происходит и для методов локорегионарного воздействия, включая РЧА. Уже представлено множество клинических наблюдений и небольших одноцентровых исследований по успешному применению РЧА при метастазах в печень назофарингеального рака [48], рака поджелудочной железы [49], лейомиосаркомы матки [50], рака яичников [51], желудка [52, 53], нейроэндокринного рака [54] и др.

В 2005 г. опубликован метаанализ 95 исследований за 14 лет, описывающих применение РЧА для локального контроля 5224 первичных опухолей печени и метастазов, из которых 330 были метастазами НЭО. Частота рецидива ГЦР, метастазов рака толстой кишки, метастазов рака молочной железы, метастазов из невыявленной первичной опухоли, метастазов НЭО в печень составила соответственно 14,9, 14,7, 8,2, 9,8 и 3,3%. Проведенный многофакторный анализ подтвердил статистически значимое влияние на частоту рецидива только размеров опухолей.

Исследователи объяснили малую частоту рецидива после РЧА метастазов НЭО в печени молекулярно-биологическими особенностями этих опухолей и медленными темпами опухолевой прогрессии [55].

Представлены результаты исследования небольшой группы больных, которым выполняли комбинированное вмешательство – резекцию печени (примерно 60% опухолевого объема удаляли хирургически) с одномоментной интраоперационной РЧА оставшихся метастазов НЭО. Акцент в работе был сделан на числе метастазов: от 15 до 89 (в среднем 23). Несмотря на высокую общую частоту послеоперационных осложнений (62,5%), летальных исходов не было. Общая трехлетняя выживаемость составила 84% [56].

Данные проспективного исследования за период наблюдения 13 лет опубликованы в 2010 г.: 89 больным лапароскопически под контролем УЗИ проведена РЧА нерезектабельных метастазов НЭО в печени. Число метастазов в среднем составило 6 и варьировало от 1 до 16. Но размеры отдельных узлов достигали 10 см (средний размер опухолей составил $3,6 \pm 0,2$ (1–10) см). Из 39 (44%) пациентов с карциноидным синдромом улучшение клинического состояния отметили подавляющее большинство (97%) больных в течение первых 7 дней после РЧА, а в 73% наблюдений улучшение было выраженное и стойкое. Медиана общей выживаемости составила 6 лет, пятилетняя выживаемость – 57%, медиана безрецидивной выживаемости – 1,3 года [57]. Об эффективности именно лапароскопической РЧА при метастазах НЭО в печень ранее докладывали и другие авторы, однако сравнительные исследования не проводились [58].

Несмотря на достаточно широкое применение РЧА в лечении больных с метастатическим поражением при различных первичных локализациях, наибольший опыт применения этого метода накоплен при деструкции метастазов колоректального рака в печени.

Казалось бы, многочисленные клинические наблюдения и проведенные в мире исследования, включая рандомизированные, за последние два десятилетия должны были однозначно определить роль и место РЧА в лечении этой категории больных. Однако дискуссии, начатые сразу после внедрения метода и появления первых публикаций, свидетельствующих о его эффективности, продолжают до сих пор. Результаты первого рандомизированного исследования эффективности РЧА в сочетании с системной химиотерапией (ХТ) по сравнению с применением только системной ХТ у неоперабельных пациентов с метастазами колоректального рака в печень показали определенные преимущества в трехлетней безрецидивной выживаемости – 27,6 и 10,6% соответственно (медиана 16,8

и 9,9 мес) [59]. Однако при сравнении результатов лечения потенциально операбельных больных направленность обсуждения в большинстве дискуссий — не в пользу локальной деструкции.

Предпринимались многочисленные попытки объективно сравнить результаты резекции и РЧА при солитарных метахронных метастазах колоректального рака в печени. В 2009 г. опубликованы данные сравнительного исследования, в котором общая пятилетняя выживаемость в общей группе больных после резекции печени оказалась существенно больше по сравнению с РЧА (89,7 и 50,1%), но при анализе групп больных с метастазами до 3 см это различие практически отсутствовало: 56,1 и 55,4%, и оказывалось не столь значимым различие в уровне безрецидивной выживаемости: 95,7 и 85,6% [60]. Коллектив исследователей в 2017 г. представил ретроспективный анализ одномоментных операций на толстой кишке и РЧА либо резекции печени по поводу метастазов. В равных группах (по 20 больных) показатель трехлетней безрецидивной выживаемости составил 14 и 31,2% соответственно [61].

В 2016 г. представлены результаты ретроспективного анализа частоты рецидива после резекции печени у 123 пациентов и РЧА у 82 пациентов по поводу изолированного метастатического поражения печени. Сравнимые группы в целом были сопоставимы, но средний размер резецированных метастазов оказался несколько больше подвергнутых абляции (3,1 и 1,9 см). Частота локального рецидива оказалась больше в группе РЧА и составила 65,9% по сравнению с 54,5% соответственно. Также несколько больше была и частота локального рецидива при сравнении резекции и РЧА в группах больных с метастазами <3 см — 3 и 5,2% соответственно. Но показатели общей безрецидивной выживаемости в обеих группах были практически одинаковы: 52,4 и 53,4% в группах резекции и РЧА соответственно [62].

Возможно, точка в этих дебатах будет поставлена после публикации результатов двух рандомизированных исследований, инициированных в 2017 г. Первое клиническое исследование COLLISION (проспективное, рандомизированное, III фаза), которое стартовало в марте 2017 г., ставит целью сравнить эффективность резекции печени и РЧА у больных с исходно резектабельными/абляцируемыми метастазами колоректального рака в печени. В исследовании планируется включить 618 пациентов [63]. Во втором исследовании будет оцениваться эффективность лечения в двух группах больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. Первой группе больных будут проводить химиотерапию и РЧА, второй группе — только химиотерапию [64].

Анализируя уже завершённые исследования, очевидно, что, с одной стороны, резекция печени имеет существенное преимущество в удалении микрометастазов, удаляемых в массиве резецированной ткани, и локальное деструктивное воздействие не может быть альтернативой. С другой стороны, при наличии противопоказаний к хирургическому лечению либо высоком хирургическом риске выполнение РЧА, особенно солитарных метастазов, дает очевидное преимущество в уровне общей выживаемости [65]. Также очевидна целесообразность комбинированного применения резекции и РЧА в лечении этих больных [66].

Основной критерий эффективности лечения в онкологии — уровень общей выживаемости больных — сегодня определяется возможностями комбинированного и сочетанного лечения. РЧА в монорежиме имеет минимальное практическое значение и используется лишь у неоперабельных, соматически отягощенных больных ГЦР. Во всех остальных ситуациях РЧА сочетается с системной и (или) региональной химиотерапией, резекцией либо трансартериальной эмболизацией (химиоэмболизацией). Последнее сочетание имеет значение как с точки зрения усиления противоопухолевого воздействия, так и с точки зрения потенцирования локального гипертермического эффекта. Выполнение РЧА с предшествующей ТАХЭ при ГЦР приводит к достоверно лучшим результатам общей и безрецидивной выживаемости. В 2013 г. опубликованы результаты метаанализа исходов лечения больных ГЦР путем применения им РЧА и РЧА с ТАХЭ печени. При сопоставимом уровне осложнений (3,1 и 3,7%) показатели общей и безрецидивной выживаемости отличались существенно: 19,4 и 37,5%, 32,1 и 50,9% соответственно. В группе больных с новообразованиями 3–5 см увеличение пятилетней общей выживаемости оказалось в 3 раза больше после РЧА и ТАХЭ по сравнению с РЧА — 49,3 и 15,4% соответственно. Во всех наблюдениях выявленные различия оказались статистически достоверными [67]. Подобные результаты были в дальнейшем продемонстрированы и другими исследователями [68–71]. Сочетание РЧА и ТАХЭ наряду со стереотаксической РЧА под контролем КТ являются основными возможностями улучшения результатов лечения с использованием технологии радиочастотной деструкции, равно как и применение техники “no-touch” (деструкция опухоли без непосредственного контакта с опухолевой тканью) [72, 73].

Представленные данные не оставляют сомнения в том, что РЧА является важным элементом современного лечения в онкологии. РЧА включена во все национальные руководства по лечению злокачественных опухолей печени и входит

в перечень медицинских услуг, оплачиваемых страховыми компаниями. Чрескожная РЧА опухолей печени в клиниках России выполняется по программе высокотехнологичной медицинской помощи в рамках ОМС (приложение №9 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29 декабря 2016 г. “Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания с применением высокотехнологичной медицинской помощи в рамках Территориальной программы ОМС”. Группа ВМП №16. Код метода лечения 200137. Метод лечения: “чрескожная радиочастотная термоабляция опухолей печени под ультразвуковой навигацией и (или) под контролем компьютерной навигации”).

Метод применяется в структуре комбинированного лечения в сочетании с другими средствами противоопухолевого воздействия, реже как самостоятельный. Несмотря на очевидность целесообразности применения РЧА и кажущуюся техническую простоту выполнения, для максимальной реализации лечебного потенциала РЧА необходимо адекватно определять показания и стремиться к безупречному проведению самого вмешательства, используя для этого весь доступный арсенал технических средств и методических приемов. “Относительность” многих показаний диктует необходимость принимать решение о целесообразности выполнения чрескожной РЧА в каждой клинической ситуации только после мультидисциплинарного обсуждения с обязательным участием специалиста по миниинвазивным технологиям.

Обобщая весь объем представленной в литературе информации и опыт нашей клиники, безусловным критерием успеха в лечении больных с первичным либо метастатическим поражением печени с использованием РЧА можно считать тесное междисциплинарное взаимодействие специалистов, адекватные показания и прецизионное выполнение вмешательства.

Участие авторов

Долгушин Б.И. — критический анализ принципиальных аспектов содержания статьи, согласование окончательной версии статьи для печати.

Косырев В.Ю. — непосредственное значительное участие в выполнении исследования, результаты которого описаны в статье, в разработке концепции и дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке окончательной версии статьи для печати.

Виршке Э.Р. — участие в сборе, анализе и интерпретации полученных данных, согласование окончательной версии статьи для печати.

Шолохов В.Н. — непосредственное участие в выполнении исследования, сборе, анализе и интерпретации полученных данных.

Мартынков Д.В. — участие в анализе и интерпретации полученных данных, корректировке данных, подготовке окончательной версии статьи для печати.

Список литературы

1. Lahat E., Eshkenazy R., Zendel A., Zakai B.B., Maor M., Dreznik Y., Ariche A. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: asystematic review. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3 (5): 317–323. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07.
2. Hinshaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Lee F.T. Jr., Brace C.L. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? *Radiographics.* 2014; 34 (5): 1344–1362. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.05.012.
3. Ryan M.J., Willatt J., Majdalany B.S. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (3): 191–199. DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.191.
4. Salati U., Barry A., Chou F.Y., Ma R., Liu D.M. State of the ablation nation: a review of ablative therapies for cure in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2017; 13 (16): 1437–1448. DOI: 10.2217/fon-2017-0061.
5. Van der Sluis F.J.-F., Bosch J.L., Terkivatan T., de Man R.A., Ijzermans J.N., Hunink M.G. Hepatocellular adenoma: Cost effectiveness of different treatment strategies. *Radiology.* 2009; 252 (3): 737–746. DOI: 10.1148/radiol.2523082219.
6. Beer E., Kelly H.A., Ward G.E. Discussion of advances in surgery. *Arch. Phys. Ther. X-Ray. Radium.* 1931; 12: 471–472.
7. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method employing high frequency (Oudin) currents through a cauterizing cystoscope. *JAMA.* 1910; 54: 1768–1769.
8. Косырев В.Ю. Радиочастотная термоабляция в комбинированном лечении злокачественных опухолей печени (показания, методология, результаты лечения): дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 184 с.
9. Poon R.T., Ng K.K., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T. Radiofrequency ablation for subcapsular hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11 (3): 281–289.
10. Wissniowski T.T., Hänslер J., Neureiter D., Frieser M., Schaber S., Esslinger B., Voll R., Strobel D., Hahn E.G., Schuppan D. Activation of tumor-specific T-lymphocytes by radiofrequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res.* 2003; 63 (19): 6496–6500.
11. Zerbinі A., Pilli M., Penna A., Pelosi G., Schianchi C., Molinari A., Schivazappa S., Zibera C., Fagnoni F.F., Ferrari C., Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2006; 66 (2): 1139–1146.
12. Shi L., Chen L., Wu C., Zhu Y., Xu B., Zheng X., Sun M., Wen W., Dai X., Yang M., Lv Q., Lu B., Jiang J. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (5): 1173–1184. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1352.
13. Gish R.G., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Raoul J.L., Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (2): 173–185. DOI: 10.1586/egh.11.105.

14. Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
15. Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S., Xu L., Liang H.H., Lin X.J., Guo R.P., Zhang Y.Q., Lau W.Y. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (4): 426–432. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9936.
16. Ding H., Su M., Zhu C., Wang L., Zheng Q., Wan Y. CT-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation in recurrent small hepatocellular carcinoma against the diaphragmatic dome. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44583. DOI: 10.1038/srep44583.
17. Eisele R.M., Neumann U., Neuhaus P., Schumacher G. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J. Surg.* 2009; 33 (4): 804–811. DOI: 10.1007/s00268-008-9905-1.
18. Duhwan Yun D., Kim S., Son I., Chun K. Comparative analysis of laparoscopic versus open surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumors. *Korean J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2014; 18 (4): 122–128. DOI: 10.14701/kjhbps.2014.18.4.122.
19. Rossi P., Manzelli A., Petrou A., Bramis K., Anselmo A., Iaria G., Toti L., Tommaso T.M., Berlanda M., Tisone G. RFA assisted liver resection combined with hanging manoeuvre: The alternative option for safe and bloodless major hepatectomy. *Hellenic J. Surg.* 2011; 83 (6): 347–351. DOI: 10.1007/s13126-011-0061-y.
20. Reccia I., Sodergren M.H., Jayant K., Kurz E., Carneiro A., Spalding D., Pai M., Jiao L., Habib N. The journey of radiofrequency-assisted liver resection. *Surg. Oncol.* 2018; pii: S0960-7404(17)30391-2. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.01.004.
21. Fioole B., Jansen M.C., van Duijnhoven F.H., van Hillegersberg R., van Gulik T.M., Borel Rinkes I.H. Combining partial liver resection and local ablation of liver tumours: a preliminary Dutch experience. *World J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 46.
22. Xu L.L., Zhang M., Yi P.S., Zheng X.B., Feng L., Lan C., Tang J.W., Ren S.S., Xu M.Q. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation versus hepatic resection alone for multifocal hepatocellular carcinomas: A meta-analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2017; 37 (6): 974–980. DOI: 10.1007/s11596-017-1836-3.
23. Hatanaka T., Kakizaki S., Yuhei S., Takeuchi S., Shimada Y., Takizawa D., Katakai K., Sato K., Yamada M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located in the caudate lobe of the liver. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2015; 78 (3): 267–273.
24. Косырев В.Ю., Долгушин Б.И., Мартынков Д.В., Шолохов В.Н. Сравнение эффективности чрескожной радиочастотной абляции опухолей печени в зависимости от метода навигации. Пленум правления Ассоциации хирургов-гапатологов стран СНГ: материалы. М., 2013. С. 26–27.
25. Bale R., Schullian P., Schmuth M., Widmann G., Jäschke W., Weinlich G. Stereotactic radiofrequency ablation for metastatic melanoma to the liver. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (8): 1128–1135. DOI: 10.1007/s00270-016-1336-z.
26. Bale R., Schullian P., Haidu M., Widmann G. Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of intrahepatic cholangiocellular carcinomas: a minimal invasive alternative to liver resection. *Wien Med. Wochenschr.* 2013; 163 (5–6): 128–131. DOI: 10.1007/s10354-013-0182-8.
27. Bale R., Widmann G., Schullian P., Haidu M., Pall G., Klaus A., Weiss H., Biebl M., Margreiter R. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (4): 930–937. DOI: 10.1007/s00330-011-2314-0.
28. Cazzato R.L., Garmon J., Ramamurthy N., Tsoumakidou G., Imperiale A., Namer I.J., Bachellier P., Caudrelier J., Rao P., Koch G., Gangi A. ¹⁸F-FDOPAPET/CT-Guided radiofrequency ablation of liver metastases from neuroendocrine tumours: Technical note on preliminary experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (9): 1315–1321. DOI: 10.1007/s00270-016-1334-1.
29. Zhao Z., Wu J., Liu X., Liang M., Zhou X., Ouyang S., Yao J., Wang J., Luo B. Insufficient radiofrequency ablation promotes proliferation of residual hepatocellular carcinoma via autophagy. *Cancer Lett.* 2018; 421: 73–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.024.
30. Vincenzi B., Di Maio M., Silletta M., D’Onofrio L., Spoto C., Piccirillo M.C., Daniele G., Comito F., Maci E., Bronte G., Russo A., Santini D., Perrone F., Tonini G. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.
31. Samim M., Molenaar I.Q., Seesing M.F., van Rossum P.S., van den Bosch M.A., Ruers T.J., Borel Rinkes I.H., van Hillegersberg R., Lam M.G., Verkooijen H.M. The diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT, CT and MRI in the treatment evaluation of ablation therapy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Oncol.* 2017; 26 (1): 37–45. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.12.006.
32. Huang Y.Z., Zhou S.C., Zhou H., Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60 (125): 1131–1135. DOI: 10.5754/hge121142.
33. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
34. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
35. Yang W., Yan K., Goldberg S.N., Ahmed M., Lee J.C., Wu W., Zhang Z.Y., Wang S., Chen M.H. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (10): 2993–3005. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2993.
36. Zhou Y., Zhao Y., Li B., Xu D., Yin Z., Xie F., Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2010; 10: 78. DOI: 10.1186/1471-230X-10-78.
37. Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015; 141 (1): 1–9. DOI: 10.1007/s00432-014-1708-1.
38. Wang Y., Luo Q., Li Y., Deng S., Wei S., Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84484. DOI: 10.1371/journal.pone.0084484.
39. Qi X., Tang Y., An D., Bai M., Shi X., Wang J., Han G., Fan D. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small

- hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (5): 450–457. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000008.
40. Lan T., Chang L., Rahmathullah M.N., Wu L., Yuan Y.F. Comparative efficacy of interventional therapies for early-stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (15): e3185. DOI: 10.1097/MD.0000000000003185.
41. Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y., Li X.L., Wei M.L., Guo W.H., You X., Li J., Liao Z.Y. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13: 96. DOI: 10.1186/s12957-015-0516-7.
42. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017: 1–9. DOI: 10.1080/02656736.2017.1387941.
43. Porrett P.M., Peterman H., Rosen M., Sonnad S., Soulen M., Markmann J.F., Shaked A., Furth E., Reddy K.R., Olthoff K. Lack of benefit of pretransplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD Era. *Liver Transplantation*. 2006; 12 (4): 665–673.
44. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
45. Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Galle P.R., Dufour J.F., Greten T.F., Raymond E., Roskams T., De Baere T., Ducreux M., Mazzaferro V., Bernardi M. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatology*. 2012; 56: 908–943. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
46. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 358–380. DOI: 10.1002/hep.29086.
47. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017: 1–34.
48. Li W., Bai Y., Wu M., Shen L., Shi F., Sun X., Lin C., Chang B., Pan C., Li Z., Wu P. Combined CT-guided radiofrequency ablation with systemic chemotherapy improves the survival for nasopharyngeal carcinoma with oligometastasis in liver: Propensity score matching analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (32): 52132–52141. DOI: 10.18632/oncotarget.10383.
49. Yasumoto T., Uemoto K., Yamada K., Koh H., Yamazaki M., Masai N., Tatsumi D., Oh R. Radiofrequency ablation under computed tomography during arterial portography for hypovascular liver metastases from advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018; 45 (2): 371–373.
50. Azevedo A., Falsarella P., Rocha R., Rahal A., Garcia R. Percutaneous cholecystostomy and hydrodissection in radiofrequency ablation of liver subcapsular leiomyosarcoma metastasis adjacent to the gallbladder: Protective effect. *J. Radiol. Case Rep*. 2016; 10 (10): 24–32. DOI: 10.3941/jrcr.v10i10.2677.
51. Liu B., Huang G., Jiang C., Xu M., Zhuang B., Lin M., Tian W., Xie X., Kuang M., Xie X. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of liver metastasis from ovarian cancer: A single-center initial experience. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017; 27 (6): 1261–1267. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000939.
52. Lee J.W., Choi M.H., Lee Y.J., Ali B., Yoo H.M., Song K.Y., Park C.H. Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 185. DOI: 10.1186/s12885-017-3156-1.
53. Abbas H., Erridge S., Sodergren M.H., Papoulas M., Nawaz A., Menon K., Heaton N.D., Prachalias A.A., Srinivasan P. Breast cancer liver metastases in a UK tertiary centre: Outcomes following referral to tumour board meeting. *Int. J. Surg.* 2017; 44: 152–159. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.06.049.
54. Du S., Ni J., Weng L., Ma F., Li S., Wang W., Sang X., Lu X., Zhong S., Mao Y. Locoregional treatment improves the outcome of liver metastases from grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (34): e1429. DOI: 10.1097/MD.0000000000001429.
55. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann. Surg.* 2005; 242 (2): 158–171.
56. Elias D., Goéré D., Leroux G., Dromain C., Leboulleux S., de Baere T., Ducreux M., Baudin E. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35 (10): 1092–1097. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.017.
57. Akyildiz H.Y., Mitchell J., Milas M., Siperstein A., Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: Long-term follow-up. *Surgery*. 2010; 148 (6): 1288–1293. DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.014.
58. Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., Siperstein A.E. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007; 142 (1): 10–19.
59. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Van Cutsem E., Lutz M.P., Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann. Oncol.* 2012; 23 (10): 2619–2626. DOI: 10.1093/annonc/mds053.
60. Hur H., Ko Y.T., Min B.S., Kim K.S., Choi J.S., Sohn S.K., Cho C.H., Ko H.K., Lee J.T., Kim N.K. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.* 2009; 197 (6): 728–736. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.013.
61. Guo Y.L., Tong Z.H., Xu X., Zhao Y., Liu J.W., Wang H.G., Dong G.L. Colorectal resection combined with simultaneous radiofrequency ablation in the treatment of synchronous colorectal liver metastases: a retrospective analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 97 (12): 925–928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.12.010.
62. Lee B.C., Lee H.G., Park I.J., Kim S.Y., Kim K.H., Lee J.H., Kim C.W., Lee J.L., Yoon Y.S., Lim S.B., Yu C.S., Kim J.C. The role of radiofrequency ablation for treatment of metachronous isolated hepatic metastasis from colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (39): e4999. DOI: 10.1097/MD.0000000000004999.
63. Meijerink M.R. *COLLISION Trial – Colorectal Liver Metastases: Surgery vs Thermal Ablation*. ClinicalTrials.gov NCT03088150. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088150>.

64. Jianmin X. Study comparing radiofrequency ablation plus chemotherapy and chemotherapy alone in patients with unresectable CRLM. ClinicalTrials.gov NCT03127072. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127072>.
65. Kim W.W., Kim K.H., Kim S.H., Kim J.S., Park S.J., Kim K.H., Choi C.S., Choi Y.K. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastasis. *Indian J. Surg.* 2015; 77 (Suppl 3): 1126–1130. DOI: 10.1007/s12262-015-1211-1.
66. Imai K., Allard M.A., Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2017; 104 (5): 570–579. DOI: 10.1002/bjs.10447.
67. Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
68. Liu H., Wang Z.G., Fu S.Y., Li A.J., Pan Z.Y., Zhou W.P., Lau W.Y., Wu M.C. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br. J. Surg.* 2016; 103 (4): 348–356. DOI: 10.1002/bjs.10061.
69. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
70. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
71. Pompili M., Saviano A., de Matthaeis N., Cucchetti A., Ardito F., Federico B., Brunello F., Pinna A.D., Giorgio A., Giulini S.M., De Sio I., Torzilli G., Fornari F., Capussotti L., Guglielmi A., Piscaglia F., Aldrighetti L., Caturelli E., Calise F., Nuzzo G., Rapaccini G.L., Giuliante F. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J. Hepatol.* 2013; 59 (1): 89–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.009.
72. Wu L.V., Chen C.Y., Liu C.J., Chen M.Y., Liu P.C., Liu P.F., Seror O., Lee I.L., Lin S.M. Multipolar radiofrequency ablation with non-touch technique for hepatocellular carcinoma ≤3 cm: A preliminary report. *Adv. Dig. Med.* 2014; 1 (3): 80–85.
73. Hocquet A., Aubé C., Rode A., Cartier V., Sutter O., Manichon A.F., Boursier J., N'kontchou G., Merle P., Blanc J.F., Trillaud H., Seror O. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. *J. Hepatol.* 2017; 66 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.010.
3. Ryan M.J., Willatt J., Majdalany B.S. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (3): 191–199. DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.191.
4. Salati U., Barry A., Chou F.Y., Ma R., Liu D.M. State of the ablation nation: a review of ablative therapies for cure in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2017; 13 (16): 1437–1448. DOI: 10.2217/fon-2017-0061.
5. Van der Sluis F.J.F., Bosch J.L., Terkivatan T., de Man R.A., Ijzermans J.N., Hunink M.G. Hepatocellular adenoma: Cost effectiveness of different treatment strategies. *Radiology.* 2009; 252 (3): 737–746. DOI: 10.1148/radiol.2523082219.
6. Beer E., Kelly H.A., Ward G.E. Discussion of advances in surgery. *Arch. Phys. Ther. X-Ray. Radium.* 1931; 12: 471–472.
7. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method employing high frequency (Oudin) currents through a cauterizing cystoscope. *JAMA.* 1910; 54: 1768–1769.
8. Kosyrev V.Yu. *Radiochastotnaya termoablaciya v kombinirovannom lechenii zlokachestvennyh opuholej pecheni (pokazaniya, metodologiya, rezul'taty lecheniya): dissertaciya d-ra med. nauk* [Radiofrequency thermoablation in combined treatment of liver malignancies (indications, methodology, outcomes)]. Moscow, 2011. 184 p. (In Russian)
9. Poon R.T., Ng K.K., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T. Radiofrequency ablation for subcapsular hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11 (3): 281–289.
10. Wissniewski T.T., Hänsler J., Neureiter D., Frieser M., Schaber S., Esslinger B., Voll R., Strobel D., Hahn E.G., Schuppan D. Activation of tumor-specific T-lymphocytes by radiofrequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res.* 2003; 63 (19): 6496–6500.
11. Zerbini A., Pilli M., Penna A., Pelosi G., Schianchi C., Molinari A., Schivazappa S., Zibera C., Fagnoni F.F., Ferrari C., Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2006; 66 (2): 1139–1146.
12. Shi L., Chen L., Wu C., Zhu Y., Xu B., Zheng X., Sun M., Wen W., Dai X., Yang M., Lv Q., Lu B., Jiang J. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (5): 1173–1184. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1352.
13. Gish R.G., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Raoul J.L., Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (2): 173–185. DOI: 10.1586/egh.11.105.
14. Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
15. Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S., Xu L., Liang H.H., Lin X.J., Guo R.P., Zhang Y.Q., Lau W.Y. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (4): 426–432. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9936.
16. Ding H., Su M., Zhu C., Wang L., Zheng Q., Wan Y. CT-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation in recurrent small hepatocellular carcinoma against the diaphragmatic dome. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44583. DOI: 10.1038/srep44583.
17. Eisele R.M., Neumann U., Neuhaus P., Schumacher G. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J. Surg.* 2009; 33 (4): 804–811. DOI: 10.1007/s00268-008-9905-1.

References

1. Lahat E., Eshkenazy R., Zendel A., Zakai B.B., Maor M., Dreznik Y., Ariche A. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: asystematic review. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3 (5): 317–323. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07.
2. Hinshaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Lee F.T. Jr., Brace C.L. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? *Radiographics.* 2014; 34 (5): 1344–1362. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.05.012.

18. Duhwan Yun D., Kim S., Son I., Chun K. Comparative analysis of laparoscopic versus open surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumors. *Korean J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2014; 18 (4): 122–128. DOI: 10.14701/kjhbps.2014.18.4.122.
19. Rossi P., Manzelli A., Petrou A., Bramis K., Anselmo A., Iaria G., Toti L., Tommaso T.M., Berlanda M., Tisone G. RFA assisted liver resection combined with hanging manoeuvre: The alternative option for safe and bloodless major hepatectomy. *Hellenic J. Surg.* 2011; 83 (6): 347–351. DOI: 10.1007/s13126-011-0061-y.
20. Reccia I., Sodergren M.H., Jayant K., Kurz E., Carneiro A., Spalding D., Pai M., Jiao L., Habib N. The journey of radiofrequency-assisted liver resection. *Surg. Oncol.* 2018; pii: S0960-7404(17)30391-2. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.01.004.
21. Fioule B., Jansen M.C., van Duijnhoven F.H., van Hillegersberg R., van Gulik T.M., Borel Rinkes I.H. Combining partial liver resection and local ablation of liver tumours: a preliminary Dutch experience. *World J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 46.
22. Xu L.L., Zhang M., Yi P.S., Zheng X.B., Feng L., Lan C., Tang J.W., Ren S.S., Xu M.Q. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation versus hepatic resection alone for multifocal hepatocellular carcinomas: A meta-analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2017; 37 (6): 974–980. DOI: 10.1007/s11596-017-1836-3.
23. Hatanaka T., Kakizaki S., Yuhei S., Takeuchi S., Shimada Y., Takizawa D., Katakai K., Sato K., Yamada M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located in the caudate lobe of the liver. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2015; 78 (3): 267–273.
24. Kosyrev V.Yu., Dolgushin B.I., Martynkov D.V., Sholohov V.N. *Sravnienie ehffektivnosti chreskozhoj radiochastotnoj ablacii opuholej pecheni v zavisimosti ot metoda navigacii. Plenum pravleniya Associacii hirurgov-gapatologov stran SNG: materialy [Effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors depending on navigation technique]. Moscow, 2013. P. 26–27. (In Russian)*
25. Bale R., Schullian P., Schmutz M., Widmann G., Jaschke W., Weinlich G. Stereotactic radiofrequency ablation for metastatic melanoma to the liver. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (8): 1128–1135. DOI: 10.1007/s00270-016-1336-z.
26. Bale R., Schullian P., Haidu M., Widmann G. Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of intrahepatic cholangiocellular carcinomas: a minimal invasive alternative to liver resection. *Wien Med. Wochenschr.* 2013; 163 (5–6): 128–131. DOI: 10.1007/s10354-013-0182-8.
27. Bale R., Widmann G., Schullian P., Haidu M., Pall G., Klaus A., Weiss H., Biebl M., Margreiter R. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (4): 930–937. DOI: 10.1007/s00330-011-2314-0.
28. Cazzato R.L., Garnon J., Ramamurthy N., Tsoumakidou G., Imperiale A., Namer I.J., Bachellier P., Caudrelier J., Rao P., Koch G., Gangi A. ¹⁸F-FDOPAPET/CT-Guided radiofrequency ablation of liver metastases from neuroendocrine tumours: Technical note on a preliminary experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (9): 1315–1321. DOI: 10.1007/s00270-016-1334-1.
29. Zhao Z., Wu J., Liu X., Liang M., Zhou X., Ouyang S., Yao J., Wang J., Luo B. Insufficient radiofrequency ablation promotes proliferation of residual hepatocellular carcinoma via autophagy. *Cancer Lett.* 2018; 421: 73–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.024.
30. Vincenzi B., Di Maio M., Silletta M., D’Onofrio L., Spoto C., Piccirillo M.C., Daniele G., Comito F., Maci E., Bronte G., Russo A., Santini D., Perrone F., Tonini G. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.2015.10.07. e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.2015.10.07. e0133488.
31. Samim M., Molenaar I.Q., Seesing M.F., van Rossum P.S., van den Bosch M.A., Ruers T.J., Borel Rinkes I.H., van Hillegersberg R., Lam M.G., Verkooijen H.M. The diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT, CT and MRI in the treatment evaluation of ablation therapy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Oncol.* 2017; 26 (1): 37–45. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.12.006.
32. Huang Y.Z., Zhou S.C., Zhou H., Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60 (125): 1131–1135. DOI: 10.5754/hge121142.
33. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
34. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
35. Yang W., Yan K., Goldberg S.N., Ahmed M., Lee J.C., Wu W., Zhang Z.Y., Wang S., Chen M.H. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (10): 2993–3005. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2993.
36. Zhou Y., Zhao Y., Li B., Xu D., Yin Z., Xie F., Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2010; 10: 78. DOI: 10.1186/1471-230X-10-78.
37. Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015; 141 (1): 1–9. DOI: 10.1007/s00432-014-1708-1.
38. Wang Y., Luo Q., Li Y., Deng S., Wei S., Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84484. DOI: 10.1371/journal.pone.0084484.
39. Qi X., Tang Y., An D., Bai M., Shi X., Wang J., Han G., Fan D. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (5): 450–457. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000008.
40. Lan T., Chang L., Rahmathullah M.N., Wu L., Yuan Y.F. Comparative efficacy of interventional therapies for early-stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (15): e3185. DOI: 10.1097/MD.00000000000003185.
41. Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y., Li X.L., Wei M.L., Guo W.H., You X., Li J., Liao Z.Y. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13: 96. DOI: 10.1186/s12957-015-0516-7.
42. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy

- for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017; 1–9. DOI: 10.1080/02656736.2017.1387941.
43. Porrett P.M., Peterman H., Rosen M., Sonnad S., Soulen M., Markmann J.F., Shaked A., Furth E., Reddy K.R., Olthoff K. Lack of benefit of pretransplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD Era. *Liver Transplantation*. 2006; 12 (4): 665–673.
 44. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
 45. Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Galle P.R., Dufour J.F., Greten T.F., Raymond E., Roskams T., De Baere T., Ducreux M., Mazzaferro V., Bernardi M. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatology*. 2012; 56: 908–943. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
 46. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 358–380. DOI: 10.1002/hep.29086.
 47. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017; 1–34.
 48. Li W., Bai Y., Wu M., Shen L., Shi F., Sun X., Lin C., Chang B., Pan C., Li Z., Wu P. Combined CT-guided radiofrequency ablation with systemic chemotherapy improves the survival for nasopharyngeal carcinoma with oligometastasis in liver: Propensity score matching analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (32): 52132–52141. DOI: 10.18632/oncotarget.10383.
 49. Yasumoto T., Uemoto K., Yamada K., Koh H., Yamazaki M., Masai N., Tatsumi D., Oh R. Radiofrequency ablation under computed tomography during arterial portography for hypovascular liver metastases from advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018; 45 (2): 371–373.
 50. Azevedo A., Falsarella P., Rocha R., Rahal A., Garcia R. Percutaneous cholecystostomy and hydrodissection in radiofrequency ablation of liver subcapsular leiomyosarcoma metastasis adjacent to the gallbladder: Protective effect. *J. Radiol. Case Rep*. 2016; 10 (10): 24–32. DOI: 10.3941/jrcr.v10i10.2677.
 51. Liu B., Huang G., Jiang C., Xu M., Zhuang B., Lin M., Tian W., Xie X., Kuang M., Xie X. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of liver metastasis from ovarian cancer: A single-center initial experience. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017; 27 (6): 1261–1267. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000939.
 52. Lee J.W., Choi M.H., Lee Y.J., Ali B., Yoo H.M., Song K.Y., Park C.H. Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 185. DOI: 10.1186/s12885-017-3156-1.
 53. Abbas H., Erridge S., Sodergren M.H., Papoulas M., Nawaz A., Menon K., Heaton N.D., Prachalias A.A., Srinivasan P. Breast cancer liver metastases in a UK tertiary centre: Outcomes following referral to tumour board meeting. *Int. J. Surg*. 2017; 44: 152–159. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.06.049.
 54. Du S., Ni J., Weng L., Ma F., Li S., Wang W., Sang X., Lu X., Zhong S., Mao Y. Locoregional treatment improves the outcome of liver metastases from grade 3 gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (34): e1429. DOI: 10.1097/MD.0000000000001429.
 55. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann. Surg*. 2005; 242 (2): 158–171.
 56. Elias D., Goéré D., Leroux G., Dromain C., Leboulleux S., de Baere T., Ducreux M., Baudin E. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2009; 35 (10): 1092–1097. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.017.
 57. Akyildiz H.Y., Mitchell J., Milas M., Siperstein A., Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: Long-term follow-up. *Surgery*. 2010; 148 (6): 1288–1293. DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.014.
 58. Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., Siperstein A.E. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007; 142 (1): 10–19.
 59. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Van Cutsem E., Lutz M.P., Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann. Oncol*. 2012; 23 (10): 2619–2626. DOI: 10.1093/annonc/mds053.
 60. Hur H., Ko Y.T., Min B.S., Kim K.S., Choi J.S., Sohn S.K., Cho C.H., Ko H.K., Lee J.T., Kim N.K. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am. J. Surg*. 2009; 197 (6): 728–736. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.013.
 61. Guo Y.L., Tong Z.H., Xu X., Zhao Y., Liu J.W., Wang H.G., Dong G.L. Colorectal resection combined with simultaneous radiofrequency ablation in the treatment of synchronous colorectal liver metastases: a retrospective analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 97 (12): 925–928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.12.010.
 62. Lee B.C., Lee H.G., Park I.J., Kim S.Y., Kim K.H., Lee J.H., Kim C.W., Lee J.L., Yoon Y.S., Lim S.B., Yu C.S., Kim J.C. The role of radiofrequency ablation for treatment of metachronous isolated hepatic metastasis from colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (39): e4999. DOI: 10.1097/MD.0000000000004999.
 63. Meijerink M.R. *COLLISION Trial – Colorectal Liver Metastases: Surgery vs Thermal Ablation*. ClinicalTrials.gov NCT03088150. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088150>.
 64. Jianmin X. Study comparing radiofrequency ablation plus chemotherapy and chemotherapy alone in patients with unresectable CRLM. ClinicalTrials.gov NCT03127072. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127072>.
 65. Kim W.W., Kim K.H., Kim S.H., Kim J.S., Park S.J., Kim K.H., Choi C.S., Choi Y.K. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastasis. *Indian J. Surg*. 2015; 77 (Suppl 3): 1126–1130. DOI: 10.1007/s12262-015-1211-1.
 66. Imai K., Allard M.A., Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg*. 2017; 104 (5): 570–579. DOI: 10.1002/bjs.10447.

67. Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
68. Liu H., Wang Z.G., Fu S.Y., Li A.J., Pan Z.Y., Zhou W.P., Lau W.Y., Wu M.C. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br. J. Surg.* 2016; 103 (4): 348–356. DOI: 10.1002/bjs.10061.
69. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
70. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
71. Pompili M., Saviano A., de Matthaeis N., Cucchetti A., Ardito F., Federico B., Brunello F., Pinna A.D., Giorgio A., Giulini S.M., De Sio I., Torzilli G., Fornari F., Capussotti L., Guglielmi A., Piscaglia F., Aldrighetti L., Caturelli E., Calise F., Nuzzo G., Rapaccini G.L., Giulianti F. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J. Hepatol.* 2013; 59 (1): 89–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.009.
72. Wu L.V., Chen C.Y., Liu C.J., Chen M.Y., Liu P.C., Liu P.F., Seror O., Lee I.L., Lin S.M. Multipolar radiofrequency ablation with non-touch technique for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: A preliminary report. *Adv. Dig. Med.* 2014; 1 (3): 80–85.
73. Hocquelet A., Aubé C., Rode A., Cartier V., Sutter O., Manichon A.F., Boursier J., N'kontchou G., Merle P., Blanc J.F., Trillaud H., Seror O. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. *J. Hepatol.* 2017; 66 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.010.

Сведения об авторах [Authors info]

Долгушин Борис Иванович – доктор мед. наук, академик РАН, профессор, директор НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Косырев Владислав Юрьевич – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Вишке Эдуард Рейнгольдович – доктор мед. наук, заведующий лабораторией интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Шолохов Владимир Николаевич – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Мартынков Дмитрий Владимирович – научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Для корреспонденции *: Косырев Владислав Юрьевич – Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация. Тел.: +7-903-199-06-80. E-mail: vkosirev@mail.ru

Boris I. Dolgushin – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Vladislav Yu. Kosyrev – Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of the Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Eduard R. Virshke – Doct. of Med. Sci., Chief of the Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Vladimir N. Sholokhov – Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of the Ultrasonic Diagnosis Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Dmitry V. Martynkov – Researcher of the Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

For correspondence *: Vladislav Yu. Kosyrev – 23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-903-199-06-80. E-mail: vkosirev@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 04.05.2018.

Received 04 May 2018.

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018226-36

**Комбинированные минимально инвазивные
методы в лечении пациентов
со злокачественными новообразованиями
печени и желчных протоков**

*Мелехина О.В. *, Кулезнева Ю.В., Ефанов М.Г., Мусатов А.Б.*

*ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ; 111123, Москва,
шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация*

Цель. Анализ опыта применения радиочастотной абляции в качестве самостоятельного метода лечения и в комбинации с другими рентгенхирургическими вмешательствами у пациентов со злокачественными новообразованиями печени и желчных протоков.

Материал и методы. Радиочастотную абляцию применили в трех группах пациентов. В 1-й группе 111 больным метод применили чрескожно или в комбинации с резекцией печени. Во 2-й группе 3 больным абляцию комбинировали с внутриартериальной химиоэмболизацией. В 3-й группе 20 больным метод сочетали с эмболизацией ветвей правой воротной вены (RALPPES) для увеличения объема предполагаемого остатка паренхимы печени и последующей радикальной резекции.

Результаты. Рецидива в зоне радиочастотной абляции после чрескожной или интраоперационной абляции не выявлено. При гепатоцеллюлярном раке двухлетняя выживаемость пациентов с циррозом печени составила 55%. При метастазах колоректального рака четырехлетняя выживаемость составила 55%. Сочетание радиочастотной абляции с внутриартериальной химиоэмболизацией позволило добиться полной деструкции у пациентов с гепатоцеллюлярным раком >4–5 см и получить стабилизацию у пациентки с прогрессирующим внутривенечным холангиоцеллюлярным раком. Гипертрофия после комбинации радиочастотной абляции и эмболизации ветвей воротной вены превысила 50% через 2 нед, что позволило выполнить второй этап 95% пациентов. Признаков печеночной недостаточности после гемигепатэктомии не отмечено.

Заключение. Комбинация минимально инвазивных и радиологических методов лечения позволяет добиться лучших результатов в лечении пациентов со злокачественными образованиями печени и желчных протоков.

Ключевые слова: *печень, желчные протоки, гепатоцеллюлярный рак, метастазы колоректального рака, радиочастотная абляция, эмболизация.*

Ссылка для цитирования: Мелехина О.В., Кулезнева Ю.В., Ефанов М.Г., Мусатов А.Б. Комбинированные минимально инвазивные методы в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями печени и желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018; 23 (2): 26–36. DOI: 10.16931/1995-5464.2018226-36.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Combined minimally invasive treatment of liver and bile ducts malignancies

*Melekhina O.V. *, Kulezneva Yu.V., Efanov M.G., Musatov A.B.*

*Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department; 86, Highway Enthusiasts,
Moscow, 111123, Russian Federation*

Aim. To analyze radiofrequency ablation per se and in combination with other X-ray surgical procedures in patients with liver and bile ducts malignancies.

Material and methods. Radiofrequency ablation was used in three groups: percutaneous intervention or in combination with liver resection – group 1 ($n = 111$); ablation combined with intra-arterial chemoembolization ($n = 3$) – group 2; RFA followed by right portal vein embolization (RALPPES) in order to induce liver hypertrophy to enable liver resection – group 3 ($n = 20$).

Results. There were no recurrences after radiofrequency ablation. Two-year survival was 55% in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. Colorectal cancer metastases were followed by 4-year survival near 55%. RFA combined with intra-arterial chemoembolization were associated with complete tumor destruction in patients

with hepatocellular carcinoma over 4–5 cm and stabilization in patients with progressive intrahepatic cholangiocarcinoma. Liver hypertrophy was over 50% in two weeks after RALPPES that enables liver resection in 95% of patients. Symptoms of liver failure after hemihepatectomy were not observed in any patients.

Conclusion. Combination of interventional methods is able to improve outcomes in patients with liver and bile ducts malignancies.

Keywords: liver, bile ducts, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer metastases, radiofrequency ablation, embolization.

For citation: Melekhina O.V., Kulezneva Yu.V., Efanov M.G., Musatov A.B. Combined minimally invasive treatment of liver and bile ducts malignancies. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 26–36. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018226-36.

There is no conflict of interests.

● Введение

В настоящее время неуклонно растет число пациентов со злокачественными новообразованиями печени и желчных протоков, как первичным раком печени, так и с метастазами. Каждый по отдельности из существующих в настоящее время методов лечения (химиотерапия, резекция) не дает удовлетворительных результатов в отдаленном периоде. При многих злокачественных опухолях печени только комбинированные методы лечения позволяют достичь максимального продления жизни.

В последние годы миниинвазивные и рентген-эндоваскулярные методы приобретают ключевое значение в лечении пациентов онкологического профиля и рассматриваются как одно из основных направлений лечения наряду с химиотерапией, хирургией и радиотерапией. В настоящей статье представлен опыт применения радиочастотной абляции (РЧА) как самостоятельного метода лечения, так и в комбинации с другими рентгенхирургическими вмешательствами у пациентов со злокачественными новообразованиями печени и желчных протоков.

● Материал и методы

Все пациенты в зависимости от варианта применения РЧА были разделены на три группы. В 1-й группе было 111 пациентов, которым воздействие на опухоль осуществляли только хирургическими методами: применяли РЧА в виде самостоятельного метода или в сочетании с резекцией печени. Во 2-й группе 3 больным применили комбинированное воздействие на опухоль РЧА и внутриартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ). В 3-й группе у 20 больных сочетали эмболизацию ветвей правой воротной вены для увеличения объема предполагаемого остатка паренхимы печени с последующей радикальной резекцией (Radiofrequency Assisted Liver Partition with Portal vein Embolization for Staged hepatectomy, RALPPES). С 2014 г. выполнена РЧА 185 новообразований печени у 111 пациентов с различными онкологическими заболеваниями (табл. 1). Женщин было 58, мужчин – 53, средний возраст больных – 55 ± 5 лет. Средний размер очага составил 22 мм (5–50 мм).

Наиболее часто новообразования выявляли в VIII, VII и VI сегментах печени (60% наблюде-

Таблица 1. Характеристика пациентов 1-й группы

Table 1. Characteristics of the first group

| Заболевание | Число наблюдений, абс. | | |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| | чрескожная РЧА | резекция печени и РЧА | всего |
| ГЦР | 30 | 14 | 44 |
| Метастазы КРР | 20 | 22 | 42 |
| ХЦР | 2 | 6 | 8 |
| Метастазы рака МЖ | 4 | – | 4 |
| Метастазы рака ПЖ | 4 | – | 4 |
| Метастазы НЭ рака ПЖ | 2 | 1 | 3 |
| Метастазы меланомы | 1 | – | 1 |
| Метастазы рака слюнной железы | 1 | – | 1 |
| Метастазы рака желудка | 1 | – | 1 |
| Метастазы рака шейки матки | – | 1 | 1 |
| Метастазы забрюшинной лейомиосаркомы | – | 1 | 1 |
| Метастазы рака ЩЖ | – | 1 | 1 |
| Итого: | 65 | 46 | 111 |

Примечание: здесь и далее в таблицах ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, КРР – колоректальный рак, ХЦР – холангиоцеллюлярный рак, МЖ – молочная железа, ПЖ – поджелудочная железа, НЭ – нейроэндокринный рак, ЩЖ – щитовидная железа.

Таблица 2. Локализация новообразований печени**Table 2.** Localization of liver neoplasms

| Заболевание | Число новообразований, абс. (%) | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------|
| | S _I | S _{II} | S _{III} | S _{IV} | S _V | S _{VI} | S _{VII} | S _{VIII} | Всего |
| Метастазы КРР | 2 (2,8) | 2 (2,8) | 6 (8,7) | 9 (13) | 7 (10,1) | 12 (17,3) | 11 (15,9) | 20 (29) | 69 (100) |
| ГЦР | — | 5 (7,1) | 4 (5,7) | 12 (17,1) | 6 (8,5) | 16 (22,8) | 15 (21,4) | 12 (17,1) | 70 (100) |
| ХЦР | — | 2 | 2 | 0 | 3 | 3 | 3 | 2 | 15 |
| Метастазы рака МЖ | — | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| Метастазы рака ПЖ | — | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 |
| Метастазы (прочее) | — | 2 | 0 | 3 | 2 | 5 | 5 | 3 | 20 |
| Итого: | 2 (1) | 11 (5,9) | 12 (6,4) | 28 (15,1) | 19 (10,2) | 38 (20,5) | 36 (19,4) | 39 (21) | 185 (100) |

ний), в I сегменте — у 2 пациентов. Распределение больных по локализации опухоли в сегментах печени представлено в табл. 2.

Для РЧА использовали электроды CoolTip (Covidien), длина рабочей части 2–4 см. Время абляции — 12 мин. Микроволновую абляцию применили только 4 пациентам с метастазами колоректального рака (КРР) 4–5 см, которые прилежали к ветвям печеночной вены. Во всех наблюдениях абляцию проводили под контролем УЗИ. Контрольную КТ выполняли через 2 мес после абляции.

Во 2-й группе у 2 пациентов с ГЦР размеры опухолей превышали 4 см, риск неполной деструкции при РЧА был высоким. Поэтому первым этапом выполнена селективная внутриартериальная масляная химиоэмболизация (липиодол с доксорубицином), через 4 нед — РЧА. У третьей пациентки с внутривенным холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) через 4 мес после правосторонней гемигепатэктомии выявлено 4 метастаза в левой доле. Выполнено 2 курса внутриартериальной масляной химиоэмболизации по схеме GEMOX (инфузия гемцитабина и масляная эмболизация с оксалиплатином). Отмечена стабилизация, выполнена РЧА. Внутриартериальную масляную химиоэмболизацию выполняли доступом через лучевую артерию под местной анестезией.

С 2015 г. 20 больным выполнена RALPPES в качестве варианта двухэтапной резекции пе-

чени. Средний возраст больных составил $56 \pm 8,3$ года (40–80 лет). На первом этапе РЧА применяли для деструкции паренхимы печени по одной из портальных фиссур в плоскости будущей резекции для прерывания формирования порто-портальных шунтов после эмболизации. Это было альтернативой разделения ткани печени в классическом варианте ALPPS. Под контролем УЗИ из нескольких доступов выполняли РЧА паренхимы печени на различной глубине: по 3 мин на каждом уровне с постепенным смещением электрода в сторону капсулы печени. Общее число трасс по плоскости фиссуры составляло 4–5. После этого осуществляли ипсилатеральную правостороннюю эмболизацию стандартным способом. Оценку прироста левой доли проводили по данным КТ-волюметрии и динамической скинтиграфии через 2 нед.

● Результаты

Чрескожная РЧА была технически успешно проведена всем пациентам 1-й группы, интраоперационных осложнений и летальных исходов в течение 30 дней наблюдения не было. Характеристика осложнений чрескожной РЧА представлена в табл. 3. Время наблюдения варьировало от 2 до 48 мес. Зон продолженного роста после РЧА ни у одного из 111 пациентов не выявлено. При появлении новых очагов выполняли повторную РЧА и принимали решение об изменении схемы химиотерапии.

Таблица 3. Характеристика осложнений РЧА в 1-й группе больных**Table 3.** Complications of RFA in the first group

| Осложнение | Число наблюдений, абс. (%) | | | | | | |
|---|----------------------------|-----|-----|-------------------|-------------------|--------------------|-----------|
| | Метастазы КРР | ГЦР | ХЦР | Метастазы рака МЖ | Метастазы рака ПЖ | Метастазы (прочее) | Всего |
| Гипертермия | 12 | 19 | — | — | — | — | 31 (27,9) |
| Болевой синдром | 15 | 20 | 1 | 1 | — | — | 37 (33,3) |
| Подкапсульная гематома | — | 2 | — | — | — | — | 2 (1,8) |
| Скопление желчи | 1 | 1 | — | — | — | — | 2 (1,8) |
| Декомпенсация цирроза, печеночная недостаточность | — | 2 | — | — | — | — | 2 (1,8) |
| Абсцесс | 1 | — | — | — | — | — | 1 (0,9) |
| Выпот в полости плевры | 6 | 8 | — | — | 1 | 1 | 16 (14,4) |

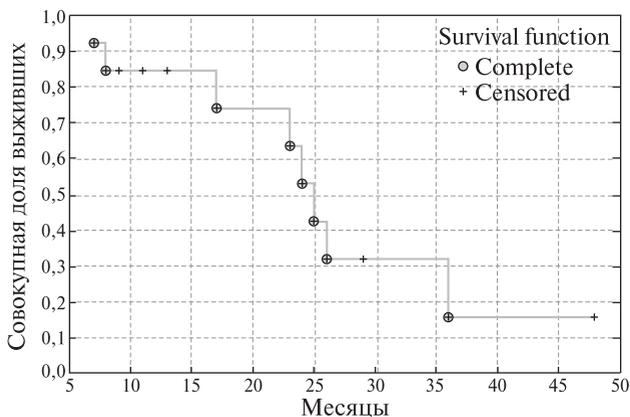


Рис. 1. Диаграмма. Выживаемость больных ГЦР, перенесших резекцию печени и РЧА (здесь и далее – метод Каплана–Майера).

Fig. 1. Diagram. Survival of HCC patients after liver resection and RFA (here and below – Kaplan–Meier estimator).

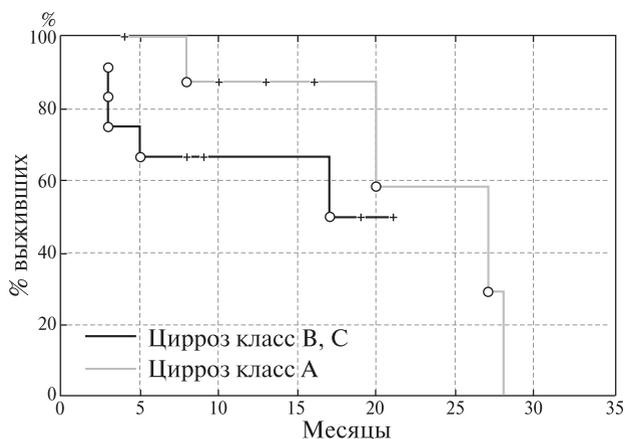


Рис. 2. Диаграмма. Выживаемость больных ГЦР в зависимости от класса цирроза печени.

Fig. 2. Diagram. Survival of HCC patients depending on liver cirrhosis class.

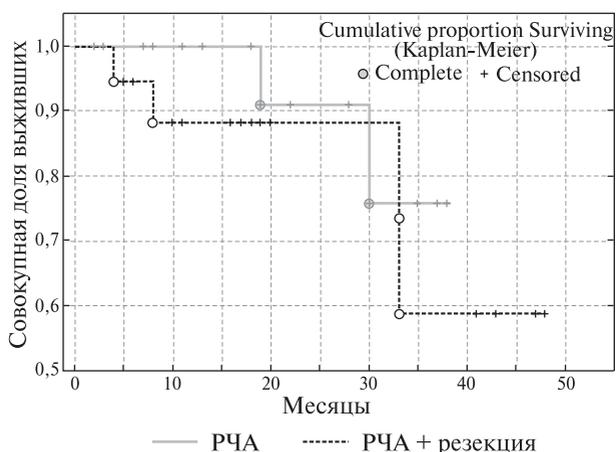


Рис. 3. Диаграмма. Выживаемость больных с МКРР после чрескожной РЧА и сочетания РЧА с резекцией печени.

Fig. 3. Diagram. Survival of patients with colorectal cancer metastases after percutaneous RFA and combination of RFA with liver resection.

Выживаемость больных после РЧА зависела от основного заболевания.

Гепатоцеллюлярный рак. После чрескожной РЧА по поводу ГЦР однолетняя выживаемость составила 78%, двухлетняя – 55%, четырехлетняя выживаемость не достигнута, после РЧА и резекции печени – 85, 54 и 15% соответственно. Выживаемость после сочетания резекции печени и РЧА показана на рис. 1.

У 40 (91%) пациентов с ГЦР был верифицированный цирроз печени: у 18 (41%) больных – класса А по Child–Pugh, у 17 (38,6%) – класса В, у 5 (11,3%) – класса С. Однолетняя выживаемость больных ГЦР и циррозом печени класса А составила 90%, двухлетняя – 60%, трехлетняя выживаемость не достигнута, выживаемость больных ГЦР и циррозом класса В–С – 65 и 50% соответственно, трехлетняя выживаемость также не достигнута. Общая выживаемость в зависимости от тяжести цирроза показана на рис. 2.

У 10 (22,7%) из 44 пациентов с ГЦР отмечено появление новых опухолей вне зоны РЧА в сроки от 3 до 10 мес, у 5 (11,3%) из них – в тех же сегментах. Выполнили повторную РЧА.

Метастазы колоректального рака. С 2014 г. при метастазах КРР в печень чрескожная РЧА метастазов выполнена 20 пациентам. У 11 пациентов было выявлено 1 новообразование, у 5 – 2, у 4 – 3 и у 1 – 5 опухолей. В последующие годы 5 (25%) пациентам выполняли повторные РЧА вновь появившихся метастазов. Интересно, что у 4 пациентов новые метастазы появлялись в тех же сегментах, что и ранее, но вне зоны РЧА и с интервалом 2, 6, 8 и 24 мес.

Размеры образований варьировали от 6 до 44 мм. Только у 3 пациентов размеры опухолей превышали 30 мм. Ни у одного пациента не было выявлено резидуальной ткани после абляции по данным динамической КТ.

Интраоперационно РЧА в сочетании с резекцией печени выполнена 22 пациентам. У подавляющего числа больных (70%) РЧА подвергли более 3 образований. Выживаемость в этой группе больных была ниже, чем при чрескожной РЧА (рис. 3).

Образования печени другой этиологии. Поскольку пациентов, которым была выполнена РЧА новообразований печени другой этиологии, было немного (1–8), данные о выживаемости представлены только в табл. 4.

Метод RALPPES был технически успешно осуществлен всем 20 больным 3-й группы. Показатели гипертрофии после RALPPES представлены в табл. 5.

После RALPPES правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 19 пациентам, пострезекционной печеночной недостаточности не было. У 1 пациента отмечено прогрессирование заболевания, что вынудило отказаться от второго

Таблица 4. Выживаемость при других новообразованиях**Table 4.** Survival in other neoplasms

| Заболевание | Число наблюдений, абс. | Продолжительность жизни, мес | Число умерших, абс. |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------|
| ХЦР | 8 | 1–25 | 7 |
| Метастазы рака МЖ | 4 | 1–27 | – |
| Метастазы рака ПЖ | 4 | 7–27 | 1 |
| Метастазы НЭ рака ПЖ | 3 | 10–16 | – |
| Метастазы меланомы | 1 | 18 | – |
| Метастазы рака слюнной железы | 1 | 13 | – |
| Метастазы рака желудка | 1 | 8 | – |
| Метастазы рака шейки матки | 1 | 3 | 1 |
| Метастазы забрюшинной лейомиосаркомы | 1 | 17 | – |
| Метастазы рака ЩЖ | 1 | 7 | – |

Таблица 5. Объем остатка паренхимы печени до и после RALPPES**Table 5.** Remnant liver parenchyma before and after RALPPES

| Заболевание | Число наблюдений, абс. | Средний объем остатка паренхимы печени, % | | | |
|-------------------------|------------------------|---|------------------------|---------------|------------------------|
| | | до RALPPES | | после RALPPES | |
| | | по данным КТ | по данным сцинтиграфии | по данным КТ | по данным сцинтиграфии |
| КРР | 5 | 32 | 30,2 | 46,8 | 53,4 |
| ХЦР | 3 | 34,2 | 39,7 | 41,3 | 73,2 |
| Метастазы рака яичников | 1 | 30 | 32 | 47 | 42 |
| ГЦР | 1 | 40 | 27 | 64 | 61 |
| Опухоль Клацкина | 10 | 30,8 | 28,7 | 45,4 | 56 |
| Итого: | 20 | 33,4 | 31,5 | 48,9 | 57,1 |

этапа. Интраоперационных осложнений при проведении RALPPES не было. Из осложнений первого этапа у 2 пациентов отмечено появление скопления желчи по зоне РЧА, выполнено чрескожное дренирование под контролем УЗИ. Ни одно из осложнений первого этапа не послужило поводом для отказа от выполнения второго этапа операции.

При сочетании РЧА с артериальной химиоэмболизацией все вмешательства технически успешно выполнены. Комбинация ТАХЭ и РЧА применена 2 пациентам с ГЦР размером >4 см и интервалом между методами 1 мес. После ТАХЭ размер опухоли уменьшился с 50 до 35 мм в 1 наблюдении и с 45 до 30 мм в другом, после чего выполнена РЧА опухолей. При контрольной КТ через 3 и 7 мес признаков рецидива не выявлено. Интраоперационных осложнений не было. В раннем послеоперационном периоде после ТАХЭ у всех 3 больных отмечен умеренный болевой синдром и гипертермия до 38 °С. Проводили лечение НПВП. В настоящее время все пациенты живы и находятся под наблюдением без признаков прогрессирования заболевания (8 и 9 мес).

● Обсуждение

В настоящее время локальные методы деструкции приобретают все большее значение в лечении

пациентов с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени. Проводятся многочисленные исследования, посвященные сравнению отдаленных результатов РЧА и резекции при ГЦР и метастазах КРР малых размеров [1–4]. Наилучшие результаты получены при абляции очаговых образований до 3 см и интрапаренхиматозном их расположении вне контакта с крупными сосудами. Появление микроволновой абляции позволило надеяться на получение лучших результатов при большем размере образований и расположении рядом с крупными сосудами. Однако последние исследования не подтверждают преимуществ микроволновой абляции над радиочастотной [5, 6]. В описанных 4 наблюдениях микроволновой абляцией удалось достичь полного некроза при опухолях (КРР) 4–5 см, прилежащих к печеночным венам.

Гепатоцеллюлярный рак. Несмотря на длительную историю применения миниинвазивных вмешательств при ГЦР, продолжают дискуссии об эффективности и показаниях к различным вариантам хирургического лечения и их комбинаций с локальной или системной лекарственной терапией. В рандомизированных клинических исследованиях не обнаружено различия в общей выживаемости пациентов после резекции и РЧА, однако после РЧА отмечено большее число локальных рецидивов [7]. Следовательно, как счи-

тают большинство авторов, РЧА, как и резекция, является одним из радикальных методов лечения ГЦР [8–12].

Согласно рекомендациям ESMO 2012, основным способом лечения пациентов с ГЦР без прогрессирующего фиброза является резекция печени (резекция R0 без развития печеночной недостаточности (II, B)) [12]. При циррозе резекция эффективна и безопасна на ранних стадиях BCLC (0 и A) при солитарной опухоли, хорошем общем состоянии (PS) и отсутствии значимой портальной гипертензии (III, B). РЧА или инъекция этанола (ИЭ) считаются альтернативой резекции для одной опухоли <2 см, стадии BCLC-0 или для больных ранней стадией заболевания, которые не подлежат оперативному вмешательству (III, B). РЧА обеспечивает лучший локальный контроль, чем ИЭ, особенно при ГЦР >2 см (II, A). Число и размер опухолей для РЧА не должны превышать 5 и 5 см соответственно (III, B).

Согласно Барселонской классификации (BCLC), абляция показана пациентам на ранних стадиях заболевания (0 и A) с солитарной опухолью или не более 3 опухолями <3 см, которые не подходят для резекции (повышенный уровень билирубина, значимая портальная гипертензия, сопутствующие заболевания) [13]. В представленном исследовании чрескожную РЧА выполняли пациентам с циррозом печени и размерами опухолей до 3 см. При отсутствии признаков прогрессирования в зоне РЧА у 11% пациентов отмечено появление новых образований в тех же сегментах, что может быть связано с наличием не видимых ранее сателлитных опухолей.

Недостатком Барселонской классификации является отсутствие четких рекомендаций в отношении тактики лечения пациентов с опухолью >3 см, за исключением тех, которым по Миланским критериям показана трансплантация печени. Большинство же пациентов остаются вне стадирования и соответственно без определенных рекомендаций по лечению в рамках этой классификации.

По рекомендациям Ассоциации онкологов России (2014), больным ГЦР >3 см показана артериальная химиоэмболизация микросферами [14].

Только в 2017 г. в NCCN (National Comprehensive Cancer Network) появляются показания к комбинированному лечению, которые заключаются в ТАХЭ и последующей РЧА при размерах опухолей 3–5 см. Рекомендации основывались на опубликованных данных о результатах лечения с использованием комбинированных методов. Например, по данным авторов из КНР, у пациентов с новообразованиями >5 см при сочетании артериальной химиоэмболизации с РЧА удалось добиться пятилетней выживаемости 27% [15].

Комбинированные методы также применяли для улучшения выявляемости образований до 3 см: при накоплении липиодола они лучше видны как при УЗИ, так и при рентгеноскопии [16]. При комбинированном лечении таких пациентов пятилетняя выживаемость составила 31%.

В обсуждаемом исследовании после РЧА ГЦР пятилетняя выживаемость не достигнута. Относительно низкая выживаемость, вероятнее всего, была связана с тяжестью фонового заболевания (цирроз печени класса B и C по Child–Pugh у 50% больных), а также с распространенностью ГЦР (у 50% пациентов множественные опухоли). По данным BCLC, в которой при циррозе класса C по Child–Pugh показана только симптоматическая терапия, общая выживаемость составляет менее 3 мес, а для множественных образований у пациентов с Child–Pugh A–B общая выживаемость после ТАХЭ составляет 20 мес. Поэтому необходимо рассматривать комбинацию химиоэмболизации и РЧА для всех пациентов, даже с малыми размерами опухолей. Это позволит обнаруживать невидимые сателлиты и улучшить отдаленные результаты лечения.

Особый интерес представляет лечение пациентов с размерами опухолей >5 см и малым объемом остающейся паренхимы печени без цирроза или с циррозом класса A при необходимости гемигепатэктомии. Обычные способы увеличения объема остающейся паренхимы печени (портоэмболизация, перевязка воротной вены, ALPPS) ведут к прогрессированию ГЦР в связи с увеличивающимся артериальным кровотоком. Помимо этого у пациентов с циррозом печени сроки гипертрофии увеличены вследствие диффузного поражения.

Поэтому многие авторы рекомендуют предварительную артериальную эмболизацию ГЦР для профилактики прогрессирования и улучшения гипертрофии остающейся доли. В последние годы появились публикации о комбинации методов с получением хороших отдаленных результатов [17–19].

В этом исследовании у пациента с ГЦР 12 см при комбинации ТАХЭ и RALPPES получили прирост левой доли печени 126% за 2 нед после RALPPES по данным сцинтиграфии в отсутствие прогрессирования заболевания.

Метастазы колоректального рака. В российских публикациях при оценке отдаленных результатов абляции метастазов КРР не представлен анализ выживаемости и частоты рецидива в зависимости от числа метастазов и линий химиотерапии вследствие общего малого числа наблюдений. Очевидно, что большое число метастазов негативно влияет на прогноз заболевания и лечения. Частота неполной деструкции находится в прямой зависимости от размеров метастазов. По данным исследователя [20], метастаз КРР

>25 мм является независимым предиктором локального рецидива метастазирования вне зависимости от проведенной химиотерапии. По сведениям авторов из КНР, размер образования <3 см и локализация опухоли в левых отделах толстой кишки являются независимыми факторами лучших результатов [21].

По рекомендациям ESMO (2014), у пациентов с небольшим числом метастазов может быть рассмотрена абляция, поскольку она может увеличить межрецидивный интервал даже без системного лечения [22]. В обсуждаемых наблюдениях проведение РЧА не задерживало начало химиотерапии в связи с тем, что частота послеоперационных осложнений была минимальной. Это также позволяло увеличить сроки межрецидивного интервала.

РЧА может быть комбинирована с резекцией печени для достижения R0 или являться альтернативой резекции при неудобной для резекции анатомической локализации с целью сохранения достаточного объема паренхимы печени. Практически у 90% пациентов представленного исследования показаниями к чрескожной РЧА послужили опухоли малых размеров, расположенные интрапаренхиматозно.

Данные мировой литературы показывают, что резекция печени или РЧА метастазов должны проводиться, как только метастазы технически подлежат хирургическому лечению, поскольку излишне длительная химиотерапия оказывает негативное воздействие на печень и соответственно приводит к более высокой частоте послеоперационных осложнений [23]. В то же время существуют работы, в которых показано, что отсутствие ответа на проводимую химиотерапию служит противопоказанием к резекции печени и РЧА [24]. По данным ESMO2014, послеоперационные осложнения больше связаны с продолжительностью, чем с типом химиотерапии [22].

По рекомендациям NCCN [24], при синхронных резектабельных метастазах только в печени и (или) легких показана симультанная или этапная колэктомия с резекцией (предпочтительно) печени или легких и (или) абляция. По данным авторов из Нидерландов, имеющих опыт лечения 241 пациента, преимущество следует отдавать РЧА в связи с меньшим числом осложнений и сравнимыми отдаленными результатами [7].

Внутрипеченочный ХЦР. Внутрипеченочная холангиокарцинома является редкой опухолью, развивающейся из эпителиальных клеток внутрипеченочных желчных протоков второго и более порядка с неблагоприятным прогнозом [25, 26]. Резекция печени остается единственным вариантом лечения, обеспечивающим лучшую выживаемость. Однако частота рецидивов после операции достигает 70% [27–31]. Эффективность

РЧА при лечении внутрипеченочной холангиокарциномы была изучена в метаанализе, включавшем 10 исследований [32]. При этом одно-, трех- и пятилетняя выживаемость составила 82, 47 и 24% соответственно. Локальное прогрессирование отмечено с частотой 13–30%. В 2011 г. было сообщено [33], что у пациентов с опухолями <1,5 см безрецидивный период был значительно дольше, чем у больных с опухолями >1,5 см.

По данным авторов из Южной Кореи, представивших опыт лечения 128 пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой, пятилетняя выживаемость после резекции составила 40%, частота рецидива – 63%, а медиана выживаемости после рецидива – 8 мес [34]. После появления рецидива общая пятилетняя выживаемость составила 15% при принятых в центре методах лечения рецидивной опухоли. При возникновении рецидива выполняли резекцию при общем хорошем состоянии и резектабельности. РЧА выполняли при появлении в печени до трех образований малых размеров (до 2 см).

По данным многофакторного анализа, рецидив в первый год после резекции и инвазия желчных протоков служат независимыми неблагоприятными факторами [34]. Исследование также показало, что ТАХЭ и РЧА увеличивают продолжительность жизни у пациентов с рецидивом внутрипеченочной холангиокарциномы [34, 35].

В представленном исследовании продолжительность жизни более двух лет после резекции печени по поводу местнораспространенной опухоли с метастазами в культю печени и с последующим рецидивом заболевания отмечена только в 1 наблюдении в результате двух курсов ТАХЭ и РЧА после стабилизации заболевания. Пациент жив 25 мес. Продолжительность жизни при рецидиве онкологического процесса у остальных пациентов с местнораспространенным ХЦР не превышала 20 мес даже на фоне системной химиотерапии.

RALPPS. В настоящее время известно несколько способов увеличения объема предполагаемого остатка паренхимы печени, используемых для профилактики пострезекционной печеночной недостаточности. Это перевязка воротной вены, портоэмболизация и метод ALPPS. Последнюю рекомендуют молодым пациентам с метастазами КРР, она позволяет добиться быстрой гипертрофии остающейся паренхимы без прогрессирования заболевания в эти сроки [36]. Однако частота послеоперационных осложнений и летальность остаются высокими [36], что побудило к поискам способов уменьшения травматичности процедуры на первом этапе.

В 2015 и 2016 гг. появились первые статьи о модифицированном малотравматичном первом этапе ALPPS, который заключался в лапаро-

скопической перевязке воротной вены и лапароскопической РЧА вдоль будущей плоскости разделения паренхимы печени [9, 37]. Результаты оказались сопоставимы с ALPPS по срокам и объему гипертрофии.

Основываясь на этих результатах, мы внедрили полностью чрескожную методику RALPPES, включающую РЧА вдоль будущей плоскости разделения паренхимы печени с правосторонней портоэмболизацией. В литературе метод с применением РЧА представлен отдельными наблюдениями [38]. Полученные в этой работе результаты показали, что можно добиться достаточной гипертрофии за 2 нед, в том числе у пациентов с опухолью Клацкина. В связи с этим можно рекомендовать применение РЧА в качестве метода, препятствующего образованию портопортальных шунтов после портоэмболизации.

● Заключение

РЧА является высокоэффективным методом локальной деструкции при онкологических заболеваниях печени. В некоторых клинических ситуациях ее можно выполнять в качестве самостоятельного способа радикального лечения, а также в сочетании с другими рентгенхирургическими вмешательствами (ТАХЭ) в комплексном лечении злокачественных опухолей печени. Применение чрескожной РЧА в качестве способа разделения паренхимы печени при подготовке к расширенным резекциям позволяет существенно уменьшить травматичность первого этапа без существенного уменьшения степени гипертрофии будущего остатка печени. Для более масштабной оценки возможностей РЧА требуется проведение национальных многоцентровых исследований и, возможно, создание регистра этой категории больных.

Участие авторов

Мелехина Ольга Вячеславовна — концепция написания и дизайн, выполнение операций, сбор данных.

Кулезнева Юлия Валерьевна — концепция написания и дизайн, подготовка текста статьи, окончательное утверждение версии статьи.

Ефанов Михаил Германович — редактирование, окончательное утверждение версии статьи.

Мусатов Алексей Борисович — выполнение операций, сбор данных, оформление.

● Список литературы

- Vietti Violi N., Duran R., Demartines N., Sempoux C., Guiu B., Bize P.E., Sala N., Halkic N., Knebel J.F., Denys A. Local recurrence rate in patients with colorectal cancer liver metastasis after wedge resection or percutaneous radiofrequency ablation. *Int. J. Hyperthermia*. 2018, 5: 1–9. DOI: 10.1080/02656736.2017.1372644.
- Cirimbei C., Rotaru V., Chitoran E., Pavaleanu O., Cirimbei S.-E. Immediate and long-term results of

- radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *Anticancer Res*. 2017; 37 (11): 6489–6494. DOI: 10.21873/anticancerres.12105.
- Imai K., Allard M.A., Castro Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *BJS Society Ltd*. 2017; 104 (5): 570–579. DOI: 10.1002/bjs.10447.
- Karanicolas P.J., Jarnagin W.R., Gonen M., Tuorto S., Allen P.J., DeMatteo R.P., D'Angelica M.I., Fong Y. Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg*. 2013; 148 (7): 597–601. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.1431.
- Lewandowski R.J., Salem R. Microwave or radiofrequency ablation: clinically equivalent? *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 3 (5): 291–292. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30046-3.
- Abdelaziz A., Elbaz T., Shousha H.I., Mahmoud S., Ibrahim M., Abdelmaksoud A., Nabeel M. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surg. Endosc*. 2014; 28 (12): 3429–3434. DOI: 10.1007/s00464-014-3617-4.
- Ng K.K.C., Chok K.S.H., Chan A.C.Y., Cheung T.T., Wong T.C.L., Fung J.Y.Y., Yuen J., Poon R.T.P., Fan S.T., Lo C.M. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. 2017 BJS Society Ltd www.bjs.co.uk BJS Published by JohnWiley& Sons Ltd. *Br. J. Surg*. 2017; 104 (13): 1775–1784. DOI: 10.1002/bjs.10677.
- Hof J., Joosten H.J., Havenga K., de Jong K.P. Radiofrequency ablation is beneficial in simultaneous treatment of synchronous liver metastases and primary colorectal cancer. *PLOS ONE*. 2018; 13 (3): e0193385. DOI: 10.1371/journal.pone.0193385.
- Gall T.M., Sodergren M.H., Frampton A.E., Fan R., Spalding D.R., Habib N.A., Pai M., Jackson J.E., Tait P., Jiao L.R. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann. Surg*. 2015; 261 (2): e45–46. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000607.
- Hof J., Wertenbroek M.W., Peeters P.M., Widder J., Sieders E., de Jong K.P. Outcomes after resection and or radiofrequency ablation for recurrence after treatment of colorectal liver metastases. *Br. J. Surg*. 2016; 103 (8): 1055–1062. DOI: 10.1002/bjs.10162.
- Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmlinger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur. Radiol*. 2015; 25 (12): 3438–3454. DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z.
- Eltawil K.M., Boame N., Mimeault R., Shabana W., Balaa F.K., Jonker D.J., Asmis T.R., Martel G. Patterns of recurrence following selective intraoperative radiofrequency ablation as an adjunct to hepatic resection for colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol*. 2014; 110 (6): 734–738. DOI: 10.1002/jso.23689.
- Verslype C., Rosmorduc O., Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2012; 23 (Suppl. 7): 41–48. DOI: 10.1093/annonc/mds225.
- Базин И.С., Бредер В.В., Виршке Э.Р., Горбунова В.А., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Кукушкин А.В., Макаров Е.С.,

- Мороз Е.А., Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В., Сергеева О.Н., Файнштейн И.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. М., 2014. 49 с. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines>.
15. Zuo T.Y., Liu F.Y., Wang M.Q., Chen X.X. Transcatheter arterial chemoembolization combined with simultaneous computed tomography guided radiofrequency ablation for large hepatocellular carcinomas. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130 (22): 2666–2673. DOI: 10.4103/0366-6999.218002.
 16. Hyun D., Cho S.K., Shin S.W., Park K.B., Lee S.Y., Park H.S., Do Y.S. Combined transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for small treatment-naive hepatocellular carcinoma infeasible for ultrasound-guided radiofrequency ablation: long-term outcomes. *Acta Radiol.* 2018; 59 (7): 773–781. DOI: 10.1177/0284185117735349.
 17. Choi J.H., Hwang S., Lee Y.J., Kim K.H., Ko G.Y., Gwon D.I., Ahn C.S., Moon D.B., Ha T.Y., Song G.W., Jung D.H., Lee S.G. Prognostic effect of preoperative sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for right hepatectomy in patients with solitary hepatocellular carcinoma. *Korean J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2015; 19 (2): 59–65. DOI: 10.14701/kjhbps.2015.19.2.59.
 18. Ogata S., Belghiti J., Farges O., Varma D., Sibert A., Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (9): 1091–1098. DOI: 10.1002/bjs.5341.
 19. Aoki T., Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: consensus and controversy. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (9): 439–445. DOI: 10.4254/wjh.v8.i9.439.
 20. Benhaim L., El Hajjam M., Malafosse R., Sellier J., Julie C., Beauchet A., Nordlinger B., Peschaud F. Radiofrequency ablation for colorectal cancer liver metastases initially greater than 25 mm but downsized by neo-adjuvant chemotherapy is associated with increased rate of local tumor progression. *HPB (Oxford)*. 2018; 20 (1): 76–82. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.023.
 21. Gu Y., Huang Z., Gu H., Gao F., Zhang T., Huang S., Huang J. Does the site of the primary affect outcomes when ablating colorectal liver metastases with radiofrequency ablation? *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2018; 41 (6): 912–919. DOI: 10.1007/s00270-018-1937-9.
 22. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (Suppl 3): iii1–9. DOI: 10.1093/annonc/mdl260.
 23. Mao R., Zhao J.J., Zhao H., Zhang Y.F., Bi X.Y., Li Z.Y., Zhou J.G., Wu X.L., Xiao C., Cai J.Q. Non-response to preoperative chemotherapy is a contraindication to hepatectomy plus radiofrequency ablation in patients with colorectal liver metastases. *Oncotarget*. 2017; 8 (43): 75151–75161. DOI: 10.18632/oncotarget.20647.
 24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018, Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018 – March 26, 2018, NCCN.org.
 25. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001; 33 (6): 1353–1357. DOI: 10.1053/jhep.2001.25087.
 26. Cho S.Y., Park S.J., Kim S.H., Han S.S., Kim Y.K., Lee K.W., Lee S.A., Hong E.K., Lee W.J., Woo S.M. Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (7): 1823–1830. DOI: 10.1245/s10434-010-0938-y.
 27. Endo I., Gonen M., Yopp A.C., Dalal K.M., Zhou Q., Klimstra D., D'Angelica M., DeMatteo R.P., Fong Y., Schwartz L., Kemeny N., O'Reilly E., Abou-Alfa G.K., Shimada H., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 84–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318176c4d3.
 28. Shimada K., Sano T., Sakamoto Y., Esaki M., Kosuge T., Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Surg.* 2007; 31 (10): 2016–2022. DOI: 10.1007/s00268-007-9194-0.
 29. Yamamoto M., Takasaki K., Otsubo T., Katsuragawa H., Katagiri S. Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2001; 8 (2): 154–157. DOI: 10.1007/s0053410080154.
 30. Weber S.M., Jarnagin W.R., Klimstra D., DeMatteo R.P., Fong Y., Blumgart L.H. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (4): 384–391. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(01\)01016-X](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(01)01016-X).
 31. Lang H., Sotiropoulos G.C., Frühauf N.R., Dömland M., Paul A., Kind E.M., Malagó M., Broelsch C.E. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann. Surg.* 2005; 241 (1): 134–143. DOI: 10.1097/01.sla.0000149426.08580.a1.
 32. Han K., Ko H.K., Kim K.W., Won H.J., Shin Y.M., Kim P.N. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2015; 26 (7): 943–948. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.02.024.
 33. Kim J.H., Won H.J., Shin Y.M., Kim P.N., Lee S.G., Hwang S. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (3): e221–225. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.09.019.
 34. Park H.M., Yun S.P., Lee E.C., Lee S.D., Han S.S., Kim S.H., Park S.J. Outcomes for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23 (13): 4392–4400. DOI: 10.1245/s10434-016-5454-2.
 35. Sommer C.M., Kauczor H.U., Pereira P.L. Locoregional therapies of cholangiocarcinoma. *Visc. Med.* 2016; 32 (6): 414–420. DOI: 10.1159/000453010.
 36. Schadde E., Ardiles V., Robles-Campos R., Malago M., Machado M., Hernandez-Alejandro R., Soubrane O., Schnitzbauer A.A., Raptis D., Tschuor C., Petrowsky H., De Santibanes E., Clavien P.A.; ALPPS Registry Group. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann. Surg.* 2014; 260 (5): 829–836; discussion 836–838. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947.
 37. Jiao L.R., Hakim D.N., Gall T.M., Fajardo A., Pencavel T.D., Fan R., Sodergren M.H. A totally laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy assisted with radiofrequency (radiofrequency assisted liver partition with portal vein ligation) for staged liver resection. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2016; 5 (4): 382–387. DOI: 10.21037/hbsn.2016.05.02.
 38. Hong de F., Zhang Y.B., Peng S.Y., Huang D.S. Percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization for rapid liver regeneration: a minimally invasive first step of ALPPS for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2016; 264 (1): e1-2. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001707.

● References

1. Vietti Violi N., Duran R., Demartines N., Sempoux C., Guiu B., Bize P.E., Sala N., Halkic N., Knebel J.F., Denys A. Local recurrence rate in patients with colorectal cancer liver metastasis after wedge resection or percutaneous radiofrequency ablation. *Int. J. Hyperthermia*. 2018; 5: 1–9. DOI: 10.1080/02656736.2017.1372644.
2. Cirimbei C., Rotaru V., Chitoran E., Pavaleanu O., Cirimbei S.-E. Immediate and long-term results of radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *Anticancer Res*. 2017; 37 (11): 6489–6494. DOI: 10.21873/anticancer.12105.
3. Imai K., Allard M.A., Castro Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *BJS Society Ltd*. 2017; 104 (5): 570–579. DOI: 10.1002/bjs.10447.
4. Karanicolas P.J., Jarnagin W.R., Gonen M., Tuorto S., Allen P.J., DeMatteo R.P., D'Angelica M.I., Fong Y. Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg*. 2013; 148 (7): 597–601. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.1431.
5. Lewandowski R.J., Salem R. Microwave or radiofrequency ablation: clinically equivalent? *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 3 (5): 291–292. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30046-3.
6. Abdelaziz A., Elbaz T., Shousha H.I., Mahmoud S., Ibrahim M., Abdelmaksoud A., Nabeel M. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surg. Endosc*. 2014; 28 (12): 3429–3434. DOI: 10.1007/s00464-014-3617-4.
7. Ng K.K.C., Chok K.S.H., Chan A.C.Y., Cheung T.T., Wong T.C.L., Fung J.Y.Y., Yuen J., Poon R.T.P., Fan S.T., Lo C.M. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. 2017 BJS Society Ltd www.bjs.co.uk BJS Published by JohnWiley& Sons Ltd. *Br. J. Surg*. 2017; 104 (13): 1775–1784. DOI: 10.1002/bjs.10677.
8. Hof J., Joosten H.J., Havenga K., de Jong K.P. Radiofrequency ablation is beneficial in simultaneous treatment of synchronous liver metastases and primary colorectal cancer. *PLOS ONE*. 2018; 13 (3): e0193385. DOI: 10.1371/journal.pone.0193385.
9. Gall T.M., Sodergren M.H., Frampton A.E., Fan R., Spalding D.R., Habib N.A., Pai M., Jackson J.E., Tait P., Jiao L.R. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann. Surg*. 2015; 261 (2): e45–46. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000607.
10. Hof J., Wertenbroek M.W., Peeters P.M., Widder J., Sieders E., de Jong K.P. Outcomes after resection and or radiofrequency ablation for recurrence after treatment of colorectal liver metastases. *Br. J. Surg*. 2016; 103 (8): 1055–1062. DOI: 10.1002/bjs.10162.
11. Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmlinger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur. Radiol*. 2015; 25 (12): 3438–3454. DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z.
12. Eltawil K.M., Boame N., Mimeault R., Shabana W., Balaa F.K., Jonker D.J., Asmis T.R., Martel G. Patterns of recurrence following selective intraoperative radiofrequency ablation as an adjunct to hepatic resection for colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol*. 2014; 110 (6): 734–738. DOI: 10.1002/jso.23689.
13. Verslype C., Rosmorduc O., Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2012; 23 (Suppl. 7): 41–48. DOI: 10.1093/annonc/mds225.
14. Bazin I.S., Breder V.V., Virshke E.R., Gorbunova V.A., Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Kukushkin A.V., Makarov E.S., Moroz E.A., Nechushkin M.I., Patyutko Yu.I., Polyakov A.N., Sagaidak I.V., Sergeeva O.N., Fainstein I.A. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bol'nyh rakom pecheni i vnepechenochnykh zhelchnykh protokov* [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with liver and extrahepatic bile ducts cancer]. Moscow, 2014. 49 p. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines>. (In Russian)
15. Zuo T.Y., Liu F.Y., Wang M.Q., Chen X.X. Transcatheter arterial chemoembolization combined with simultaneous computed tomography guided radiofrequency ablation for large hepatocellular carcinomas. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2017; 130 (22): 2666–2673. DOI: 10.4103/0366-6999.218002.
16. Hyun D., Cho S.K., Shin S.W., Park K.B., Lee S.Y., Park H.S., Do Y.S. Combined transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for small treatment-naive hepatocellular carcinoma infeasible for ultrasound-guided radiofrequency ablation: long-term outcomes. *Acta Radiol*. 2018; 59 (7): 773–781. DOI: 10.1177/0284185117735349.
17. Choi J.H., Hwang S., Lee Y.J., Kim K.H., Ko G.Y., Gwon D.I., Ahn C.S., Moon D.B., Ha T.Y., Song G.W., Jung D.H., Lee S.G. Prognostic effect of preoperative sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for right hepatectomy in patients with solitary hepatocellular carcinoma. *Korean J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*. 2015; 19 (2): 59–65. DOI: 10.14701/kjhbps.2015.19.2.59.
18. Ogata S., Belghiti J., Farges O., Varma D., Sibert A., Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg*. 2006; 93 (9): 1091–1098. DOI: 10.1002/bjs.5341.
19. Aoki T., Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: consensus and controversy. *World J. Hepatol*. 2016; 8 (9): 439–445. DOI: 10.4254/wjh.v8.i9.439.
20. Benhaim L., El Hajjam M., Malafosse R., Sellier J., Julie C., Beauchet A., Nordlinger B., Peschaud F. Radiofrequency ablation for colorectal cancer liver metastases initially greater than 25 mm but downsized by neo-adjuvant chemotherapy is associated with increased rate of local tumor progression. *HPB (Oxford)*. 2018; 20 (1): 76–82. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.023.
21. Gu Y., Huang Z., Gu H., Gao F., Zhang T., Huang S., Huang J. Does the site of the primary affect outcomes when ablating colorectal liver metastases with radiofrequency ablation? *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2018; 41 (6): 912–919. DOI: 10.1007/s00270-018-1937-9.
22. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2014; 25 (Suppl 3): iii1–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu260.
23. Mao R., Zhao J.J., Zhao H., Zhang Y.F., Bi X.Y., Li Z.Y., Zhou J.G., Wu X.L., Xiao C., Cai J.Q. Non-response to preoperative chemotherapy is a contraindication to hepatectomy plus radiofrequency ablation in patients with colorectal

- liver metastases. *Oncotarget*. 2017; 8 (43): 75151–75161. DOI: 10.18632/oncotarget.20647.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018, Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018 – March 26, 2018, NCCN.org.
 25. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001; 33 (6): 1353–1357. DOI: 10.1053/jhep.2001.25087.
 26. Cho S.Y., Park S.J., Kim S.H., Han S.S., Kim Y.K., Lee K.W., Lee S.A., Hong E.K., Lee W.J., Woo S.M. Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (7): 1823–1830. DOI: 10.1245/s10434-010-0938-y.
 27. Endo I., Gonen M., Yopp A.C., Dalal K.M., Zhou Q., Klimstra D., D'Angelica M., DeMatteo R.P., Fong Y., Schwartz L., Kemeny N., O'Reilly E., Abou-Alfa G.K., Shimada H., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 84–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318176c4d3.
 28. Shimada K., Sano T., Sakamoto Y., Esaki M., Kosuge T., Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Surg.* 2007; 31 (10): 2016–2022. DOI: 10.1007/s00268-007-9194-0.
 29. Yamamoto M., Takasaki K., Otsubo T., Katsuragawa H., Katagiri S. Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2001; 8 (2): 154–157. DOI: 10.1007/s0053410080154.
 30. Weber S.M., Jarnagin W.R., Klimstra D., DeMatteo R.P., Fong Y., Blumgart L.H. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (4): 384–391. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(01\)01016-X](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(01)01016-X).
 31. Lang H., Sotiropoulos G.C., Frühaufl N.R., Dömland M., Paul A., Kind E.M., Malagó M., Broelsch C.E. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann. Surg.* 2005; 241 (1): 134–143. DOI: 10.1097/01.sla.0000149426.08580.a1.
 32. Han K., Ko H.K., Kim K.W., Won H.J., Shin Y.M., Kim P.N. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2015; 26 (7): 943–948. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.02.024.
 33. Kim J.H., Won H.J., Shin Y.M., Kim P.N., Lee S.G., Hwang S. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (3): e221–225. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.09.019.
 34. Park H.M., Yun S.P., Lee E.C., Lee S.D., Han S.S., Kim S.H., Park S.J. Outcomes for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23 (13): 4392–4400. DOI: 10.1245/s10434-016-5454-2.
 35. Sommer C.M., Kauczor H.U., Pereira P.L. Locoregional therapies of cholangiocarcinoma. *Visc. Med.* 2016; 32 (6): 414–420. DOI: 10.1159/000453010.
 36. Schadde E., Ardiles V., Robles-Campos R., Malago M., Machado M., Hernandez-Alejandro R., Soubrane O., Schnitzbauer A.A., Raptis D., Tschuor C., Petrowsky H., De Santibanes E., Clavien P.A.; ALPPS Registry Group. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann. Surg.* 2014; 260 (5): 829–836; discussion 836–838. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947.
 37. Jiao L.R., Hakim D.N., Gall T.M., Fajardo A., Pencavel T.D., Fan R., Sodergren M.H. A totally laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy assisted with radiofrequency (radiofrequency assisted liver partition with portal vein ligation) for staged liver resection. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2016; 5 (4): 382–387. DOI: 10.21037/hbsn.2016.05.02.
 38. Hong de F., Zhang Y.B., Peng S.Y., Huang D.S. Percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization for rapid liver regeneration: a minimally invasive first step of ALPPS for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2016; 264 (1): e1-2. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001707.

Сведения об авторах [Authors info]

Мелехина Ольга Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МКНЦ им. А.С. Логинова.

Кулезнева Юлия Валерьевна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения МКНЦ им. А.С. Логинова.

Ефанов Михаил Германович – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ им. А.С. Логинова.

Мусатов Алексей Борисович – врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МКНЦ им. А.С. Логинова.

Для корреспонденции *: Мелехина Ольга Вячеславовна – 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: 8-926-185-34-87. E-mail: melekhina530@gmail.com

Olga V. Melekhina – Cand. of Med. Sci., Surgeon of the Interventional Radiology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Yulia V. Kulezneva – Doct. of Med. Sci., Head of the Interventional Radiology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Mikhail G. Efanov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Alexey B. Musatov – Surgeon of the Interventional Radiology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

For correspondence *: Olga V. Melekhina – 86, Highway Enthusiasts, Moscow, 111123, Russian Federation. Phone: 8-926-185-34-87. E-mail: melekhina530@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 07.05.2018.

Received 07 May 2018.

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018237-49

Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы

Ионкин Д.А.^{1}, Карельская Н.А.¹, Степанова Ю.А.^{1, 2},
Земсков В.М.¹, Козлова М.Н.¹, Жаворонкова О.А.¹, Чжао А.В.¹*

¹ ГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва; 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Цель. Улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных местнораспространенным раком поджелудочной железы.

Материал и методы. С 2012 г. криодеструкция лапаротомным доступом была выполнена 36 больным местнораспространенным раком поджелудочной железы. Мужчин было 14 (38,9%), женщин – 22 (61,1%), средний возраст больных – 58 ± 6,8 года. Размер опухолей поджелудочной железы варьировал от 4 до 10 см. Применялись отечественные установки “Крио-МТ”, “КРИО-01” (ЕЛАМЕД), криоапликаторы 2–5 см. Целевая температура составляла –186 °С, время экспозиции – 3–5 мин. Число сеансов зависело от размера опухоли и варьировало от 1 до 5 (в среднем 2,4). Локальная криодеструкция была дополнена формированием обходных анастомозов в 18 (50%) наблюдениях. Всем больным в дальнейшем проведена адьювантная химиотерапия, в 10 наблюдениях дополненная регионарной химиоэмболизацией.

Результаты. Летальных исходов во время криодеструкции и в послеоперационном периоде не было. В ближайшем послеоперационном периоде осложнения отмечены у 14 (38,8%) больных, тяжелые осложнения – у 13,6%. После криодеструкции происходило полное исчезновение болевого синдрома (39,2%) либо значительное его уменьшение (41,6%). Выживаемость больных через 6, 12, 24, 36 мес составила соответственно 92, 84, 48 и 14%, медиана выживаемости – 18,2 мес.

Заключение. Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы является вмешательством, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь за счет уменьшения болевого синдрома. В сочетании с химиотерапевтическим лечением отмечено и некоторое увеличение выживаемости.

Ключевые слова: поджелудочная железа, рак, криохирургия, криодеструкция, осложнения, отдаленные результаты.

Ссылка для цитирования: Ионкин Д.А., Карельская Н.А., Степанова Ю.А., Земсков В.М., Козлова М.Н., Жаворонкова О.А., Чжао А.В. Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 37–49. DOI: 10.16931/1995-5464.2018237-49.

Явные и потенциальные конфликты интересов, связанные с публикацией настоящей статьи, отсутствуют.

Cryoablation for locally advanced pancreatic cancer

Ionkin D.A.^{1}, Karelskaya N.A.¹, Stepanova Yu.A.^{1, 2},
Zemskov V.M.¹, Kozlova M.N.¹, Zhavoronkova O.A.¹, Chzhao A.V.¹*

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Aim. To improve quality and duration of life in patients with locally advanced pancreatic cancer.

Material and methods. Cryosurgery through laparotomy has been performed in 36 patients with locally advanced pancreatic cancer since 2012. There were 14 (38.9%) men and 22 (61.1%) women (mean age 58 ± 6.8 years). Dimensions of pancreatic tumors were from 4 to 10 cm. Domestic devices “CRYO-MT”, “CRYO-01”, “ELAMED” and cryoapplicators with a diameter 2–5 cm were applied. Target temperature was about 186 °C, time of exposure – 3–5 min. There were 1–5 sessions of cryoablation (mean 2.4) and their number depended on tumor dimensions. Local cryodestruction was supplemented by bypass anastomoses in 18 patients (50%). All patients subsequently

underwent adjuvant chemotherapy with additional regional chemoembolization in 10 of them.

Results. There were no lethal outcomes during cryodestruction and in postoperative period. Early postoperative complications occurred in 14 (38.8%) patients, severe complications – in 13.6%. Cryodestruction was followed by complete regression (39.2%) or significant improvement (41.6%) of pain syndrome. 6-, 12-, 24- and 36-month survival was 92%, 84%, 48% and 14%, respectively. Median survival was 18.2 months.

Conclusion. Cryodestruction is able to improve patients' quality of life due to reduced pain syndrome in case of locally advanced pancreatic cancer. Certain increase of survival was observed in additional chemotherapy.

Keywords: *pancreas, cancer, cryosurgery, cryodestruction, complications, long-term results.*

For citation: Ionkin D.A., Karelskaya N.A., Stepanova Yu.A., Zemskov V.M., Kozlova M.N., Zhavoronkova O.A., Chzhao A.V. Cryoablation for locally advanced pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 37–49. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018237-49.

There is no conflict of interests.

● Введение

Рак поджелудочной железы (ПЖ) в последние годы становится лидирующим онкологическим заболеванием в большинстве индустриально развитых стран, в том числе и в России. В настоящее время, по данным Международного агентства по изучению рака при ВОЗ, рак ПЖ занимает 13-е место в структуре онкологических заболеваний и 4-е – в структуре причин смертности. Ежегодно регистрируют более 230 тыс. новых заболевших. При этом пятилетняя выживаемость не превышает 1–5% и является наиболее низкой среди онкологических заболеваний [1–3].

Наряду с ростом диагностических возможностей, совершенствованием техники хирургических вмешательств и интенсивной терапии не удается добиться кардинального улучшения исходов заболевания.

Согласно данным ВОЗ, протоковая аденокарцинома составляет 90% наблюдений рака ПЖ; 75% опухолей локализируются в головке ПЖ, 15–20% – в теле и 5–10% – в хвосте [1]. На момент выявления заболевания порядка 80% пациентов имеют локорегионарные и отдаленные метастазы и не подлежат хирургическому лечению [2]. Единственным радикальным методом лечения больных раком ПЖ остается хирургический. Актуальным является вопрос расширенных вмешательств с резекцией сосудов. По данным большинства авторов, резекция воротной и верхней брыжеечной вен при различных видах резекции ПЖ с целью достижения резекции R0 сопровождается удовлетворительной трехлетней, а порой и пятилетней выживаемостью и является целесообразной [3–6]. Однако вопрос артериальной резекции остается открытым.

Пока еще остается нерешенной проблема диагностики сосудистой инвазии при местнораспространенном раке ПЖ [4–6]. Данные лучевых методов исследования не всегда коррелируют с интраоперационными и патоморфологическими находками, ввиду чего опухоль может быть признана нерезектабельной при истинной ее резектабельности, а пациент – не получить необходимое ему радикальное лечение.

При обсуждении рака ПЖ следует подчеркнуть важность терапии боли. Болевой синдром при злокачественных опухолях ПЖ обусловлен несколькими причинами, и в первую очередь – опухолевой компрессией, инфильтрацией и деструкцией нервных окончаний ПЖ и сплетений брюшинной клетчатки [3, 4]. Болевой синдром часто является наиболее тяжелым и изнуряющим проявлением заболевания. При этом медикаментозная терапия, как правило, оказывается недостаточно эффективной [4–6].

Современная криомедицина по праву относится к самым высокотехнологичным видам медицинской помощи [7, 8]. С каждым годом она завоевывает все большую популярность, особенно среди абдоминальных хирургов и онкологов [8]. По мере того как расширяется понимание специфики процесса замораживания живых тканей и совершенствуются методы инструментального контроля, криохимию постепенно внедряют в различные сферы медицины [7, 9–11]. Постепенно криометоды нашли широкое применение в лечении онкологических заболеваний [7, 8, 11–13]. Ряд авторов рекомендуют применение криодеструкции как паллиативного метода при раке ПЖ для устранения болевого синдрома, а также уменьшения темпов роста новообразований при местнораспространенных опухолях [10, 11].

Традиционные операции по поводу злокачественных новообразований ПЖ могут сопровождаться большим объемом интраоперационной кровопотери, высокой частотой послеоперационных осложнений и летальностью, при этом качество жизни пациентов значимо не улучшается. Кроме того, у большинства таких больных после хирургического лечения диагностируют новые опухоли. Значительная доля больных раком ПЖ не подлежит радикальному лечению [11]. Все это заставляет оптимизировать комбинированное лечение. Большое значение приобретают новые методы локальной деструкции [12–14].

На современном этапе оптимальный метод локальной деструкции при раке ПЖ должен удовлетворять следующим требованиям [12–14]:

обеспечивать разрушение опухоли в пределах здоровых тканей, вызывать минимальное системное токсическое воздействие, быть малотравматичным, обладать возможностью неоднократного применения. Криодеструкция (КД), вероятно, в большой степени соответствует этим требованиям [15–20]. К преимуществам КД относят [12, 18] малую травматичность, аблационность, стимуляцию репаративных процессов, анальгезирующий эффект и местное гемостатическое действие, возможность применения для лечения рака различных органов, компактность оборудования.

Криовоздействие как современный метод локальной деструкции может быть применен широкому контингенту больных нерезектабельным местнораспространенным раком ПЖ, а по результатам воздействия в ряде ситуаций даже может конкурировать с оперативными резекционными вмешательствами [14].

● **Материал и методы**

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского с 2012 г. КД лапаротомным доступом выполнена 36 больным местнораспространенным раком ПЖ (МРР ПЖ). Мужчин было 14 (38,9%), женщин – 22 (61,1%). Средний возраст пациентов составил $58 \pm 6,8$ года. Размер опухоли варьировал от 4 до 10 см. Для КД применяли отечественные установки “Крио-МТ”, созданные в ЗАО “ИК Биомедстандарт”, “КРИО-01” (ЕЛАМЕД), криоаппликаторы 2–5 см. Целевая температура составляла -186 °С, время экспозиции – от 3 до 5 мин. Число сеансов зависело от размера опухоли и составило от 1 до 5 (в среднем 2,4). В последние годы успешно применяем пористо-проницаемые аппликаторы из никелида титана (Томск).

Показания к проведению криодеструкции [18] – нерезектабельная опухоль ПЖ, вовлечение непарных висцеральных магистральных артерий в опухоль, выраженный болевой синдром, общие противопоказания к проведению “большой” операции. Противопоказания к проведению криодеструкции [18] – прорастание полого органа на значительном протяжении; отдаленные метастазы.

Использовали критерии нерезектабельности МРР ПЖ NCCN Guidelines Ver. 1.2016 Pancreatic Adenocarcinoma (вовлечение магистральных артерий и вен, наличие метастазов) [19]. В настоящее время МРР ПЖ представлен двумя типами – погранично-резектабельным и нерезектабельным, которые характеризуются той или иной степенью вовлечения в опухоль сосудистых структур, а именно чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, печеночной артерии, воротной и верхней брыжеечной вен, а также возможностью их реконструкции.

Решение о варианте обследования и резектабельности следует принимать мультидисциплинарной командой в стационаре, в котором выполняют большой объем вмешательств при раке ПЖ (не менее 20 панкреатодуоденальных резекций в год). В нашем центре резектабельность опухоли в каждом конкретном наблюдении обсуждают на конференции отдела абдоминальной хирургии с привлечением специалистов лучевой диагностики, онкологов. Окончательно возможность резекции ПЖ определяют во время вмешательства консилиумом по результатам ревизии и интраоперационного УЗИ.

Необходимо отметить, что до настоящего момента в литературе нет единого мнения относительно определения самого понятия “МРР ПЖ” [4, 7, 13].

Процедуру КД выполняли в соответствии с разработанным лечебным протоколом и целью вмешательства.

Способ проведения однократного замораживания опухолевой ткани во время радикальных криохирургических вмешательств в настоящее время практически не используется. По данным А. Gage и соавт. (1985), повреждение клеток имеет место на протяжении всего цикла замораживания–оттаивания и поэтому рекомендуется проведение двойной заморозки [21]. При повторном замораживании происходит увеличение диаметра ледяного шара от $4,7 \pm 1,9$ до $6,1 \pm 0,8$ мм ($p < 0,05$). При этом второй цикл замораживания характеризуется большей скоростью нарастания ледяного шара вследствие уже пониженной температуры тканей в зоне вмешательства. Следует учитывать, что если при первой заморозке удастся достичь полного охвата формирующимся ледяным шаром опухоли без промораживания близлежащих здоровых тканей, то при проведении повторного цикла формирование ледяного шара большего объема может вызвать избыточное охлаждение окружающих тканей, что негативно повлияет на исход лечения.

При КД опухоли большого размера следует выполнять последовательные воздействия из разных точек с использованием техники “олимпийских колец” или “перекрещивающихся сфер”. Воздействие необходимо начинать с дистального полюса, постепенно перемещая криоинструмент к проксимальному полюсу опухоли. Допустимо введение в опухоль нескольких криоинструментов из разных точек с последовательным замораживанием различных участков опухоли [7, 22]. Повысить цитодеструктивный эффект низкой температуры можно путем временного прекращения кровотока пережатием питающих сосудов во время операции, эмболизацией или баллонной окклюзией [14, 15, 22].

Ранее проведенные исследования показали, что добиться эффекта КД опухоли ПЖ и привле-

жащих к ней тканей возможно лишь при не менее чем трехкратном воздействии температурой -180°C с соблюдением принципа “быстрая заморозка – медленное оттаивание” с экспозицией криовоздействия не менее 5 мин при условии попадания опухолевой массы в зону глубокой заморозки [7–9, 14, 18]. Близкое расположение магистральных сосудов к зоне деструкции не является противопоказанием к проведению КД.

Следует отметить, что большинство исследователей отмечают значительный анальгезирующий эффект криовоздействия. По данным ряда авторов [7, 8, 18], после криодеструкции опухоли ПЖ полное исчезновение боли было достигнуто у 54,6% больных, уменьшение интенсивности боли – у 38,6%. Как известно, иннервация ПЖ осуществляется крупными нервными стволами, исходящими из солнечного, селезеночного, верхнего брыжеечного и левого почечного сплетения, а также более мелких собственных нервов, которые располагаются в основном в области головки. Число нервов прогрессивно уменьшается по направлению к хвосту. В междольковой соединительной ткани имеются осумкованные чувствительные тельца типа Фатер–Пачини, или так называемые интрамуральные нервные окончания, наличие которых имеет большое значение в развитии болевого синдрома при хроническом панкреатите. При разработке криохирургических вмешательств на ПЖ была определена ключевая точка, криовоздействие в которой привело бы к развитию дегенеративных и деструктивных изменений в наибольшем числе нервных элементов. Такой зоной стала область перехода головки ПЖ в тело [9, 13]. Криовоздействие в этой точке позволяет осуществить частичную холодовую денервацию ПЖ при полном сохранении иннервации желудка, двенадцатиперстной кишки, внепеченочных желчных протоков. Кроме того, в отличие от разработанных ранее способов механической денервации (маргинальная невротомия) криодеструкция позволяет воздействовать на максимальное число собственных нервных проводников и интрамуральных нервных окончаний, что имеет большое значение для получения хорошего терапевтического эффекта, а именно для устранения болевого синдрома [7, 9, 23].

Считаем обязательным применение интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) во время КД. Ультразвуковая аппаратура оснащена интраоперационными линейными датчиками I- и T-образной формы мощностью 5 МГц. При ИОУЗИ определяли центр опухоли и непосредственно в его проекции устанавливали криогенный аппликатор. Перед криогенной деструкцией новообразования ПЖ в обязательном порядке производили исследование печени для обнаружения метастазов. Применение ИОУЗИ позволило

избежать возможных травм здоровых органов и сосудов и в то же время правильно оценить полноту деструкции патологически измененных тканей [14, 23].

Способ выполнения КД у всех больных, независимо от места локализации опухоли в ПЖ, существенных отличий не имел. После верхне-срединной лапаротомии, вскрытия сальниковой сумки, освобождения передней поверхности новообразования накладывали аппликатор криохирургической установки таким образом, чтобы охлаждающая поверхность плотно прилегала к органу. Следует отметить, что криодеструкция требует достаточного доступа к ПЖ. Крайне важна определенная маневренность криоинструмента в операционном поле, что требует от хирургов обеспечения предельной подвижности органа, т.е. значительной мобилизации ПЖ. Этапы КД представлены на рис. 1. Криогенный аппликатор подбирали в зависимости от размера и формы опухоли с учетом предполагавшейся зоны деструкции. В течение 3–5 мин температуру аппликатора уменьшали до заданной (обычно -180 – -187°C) и фиксировали ее на 1–7 мин. Затем аппликатор отогревали, снимали от опухоли ткани. Дальнейший отогрев зоны деструкции происходил самопроизвольно. Если объем оперативного вмешательства ограничивался криогенной деструкцией, то подводили к месту деструкции дренажную трубку, после чего послойно ушивали брюшную полость. Если требовались дополнительные хирургические вмешательства, сразу после снятия криохирургического аппликатора с поверхности опухоли ее укрывали салфеткой (чтобы предотвратить примерзание окружающих тканей, особенно кишечника к мерзлому опухолевому конгломерату) и формировали необходимые билиодигестивные и гастроэнтероанастомозы, что было выполнено в 18 (50%) наблюдениях. За время создания анастомозов происходил полный отогрев зоны деструкции, после чего устанавливали дренажи к месту деструкции и к анастомозам с дальнейшим послойным ушиванием брюшной полости.

ИОУЗИ является необходимым и выполняется как для контроля процесса КД, так и с диагностической целью – для выявления опухолей небольшого размера. Несмотря на практически значительную эффективность ИОУЗИ в оценке внешних границ зоны криодеструкции (ледяного шара), невозможно точно судить о температуре в области вмешательства и, следовательно, границах зоны некроза тканей. Ультразвуковая картина полного охвата опухоли ледяным шаром маскирует тот факт, что периферическая часть опухоли, находящаяся в зоне частичного повреждения, сохраняет жизнеспособные клетки. Поэтому при замораживании опухоли необходимо, чтобы внешний край ледяного шара нахо-

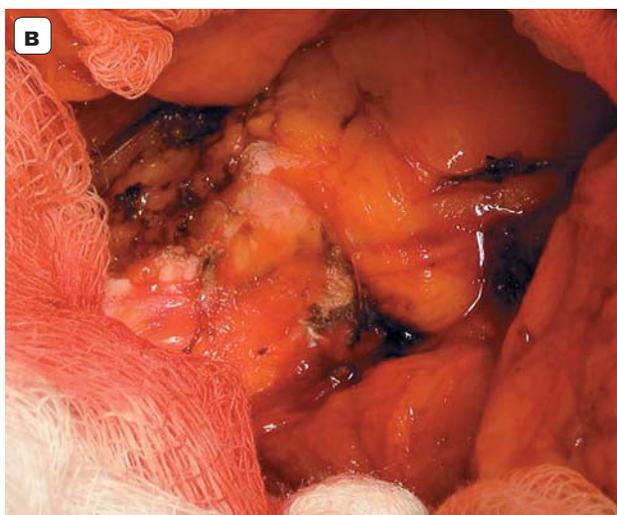


Рис. 1. Интраоперационное фото. Этапы операции: а – до криодеструкции; б – активная заморозка; в – после криовоздействия.

Fig. 1. Intraoperative photo. Surgical stages: a – before cryodestruction; b – active freezing; c – after cryogenic exposure.

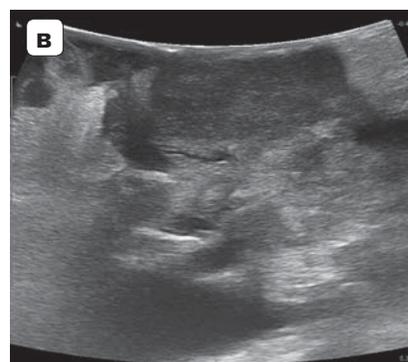
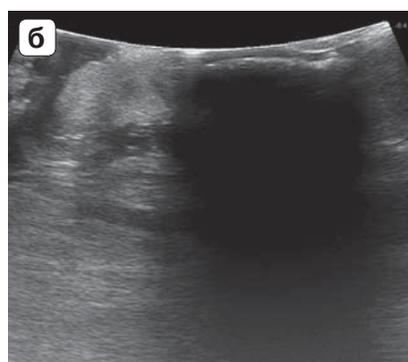
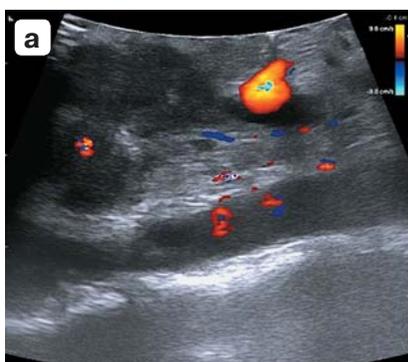


Рис. 2. Ультразвуковая сканограмма. Этапы интраоперационного исследования: а – до криодеструкции; б – этап активной заморозки, формирование зоны ледяного шара; в – после криовоздействия.

Fig. 2. Ultrasound scan. Stages of intraoperative monitoring: a – before cryodestruction; b – active freezing, formation of “ice ball” area; c – after cryogenic exposure.

дился как минимум на 10 мм кнаружи от границ опухоли [8, 12, 14].

Для ИОУЗИ при проведении КД используются миниатюрные стерилизуемые датчики, имеющие доплеровские функции, а также специальные адаптеры. Это позволяет выполнить прицельную криодеструкцию очагов и контролировать их сосудистое окружение. При интраоперационном контроле выполнения КД опу-

холи видны более отчетливо (рис. 2). После удаления криоинструментов осуществляли контроль гемостаза.

После операции всем пациентам показано выполнение УЗИ, МРТ и (или) КТ брюшной полости для оценки технической эффективности вмешательства, т.е. для выявления фрагментов резидуальной ткани в подвергнутой деструкции опухоли.

В последнее время стали тесно сотрудничать с лабораторией клинической иммунологии центра по вопросам послеоперационного ведения подобных больных. По нашему опыту, оправдан фенотипический анализ различных типов иммунокомпетентных клеток с помощью проточной цитометрии, кислородного метаболизма фагоцитов, иммуноглобулинов крови до КД, на 1, 3 и 5-е сутки, через 2 и 4 нед послеоперационного периода. Эти исследования позволяют точно определить состояние иммунного статуса у конкретного пациента, что в перспективе выявит оптимальные сроки для проведения химиотерапии. После КД опухоль сохраняет свои антигенные отличия, и в процессе ее аутолиза специфические антигены, поступая в организм пациента на фоне циторедукции, вызывают выраженный положительный иммунный ответ [7, 14, 20]. Всем больным в дальнейшем была проведена адьювантная химиотерапия, в 10 наблюдениях дополненная регионарной химиоэмболизацией.

Для оценки качества жизни и определения наличия и интенсивности болевого синдрома применяли линейную аналоговую шкалу (LAS) и опросник SF-36. Результаты криодеструктивных вмешательств сравнивали с исходными дооперационными данными.

● Результаты и обсуждение

Ключевым вопросом проблемы криодеструкции локорегионарного рака ПЖ является работа мультидисциплинарной команды по отбору больных для проведения холодового воздействия. Если радикальное вмешательство может быть выполнено, оно должно быть выполнено вплоть до резекции и протезирования магистральных сосудов.

Важно, что ИОУЗИ, выполненное из разных точек, позволяет сразу же определить, перекрывает ли зона ледяного шара опухолевое образование. Таким образом, ИОУЗИ при определенном опыте исследователя позволяет судить с большой вероятностью об эффективности КД [18]. Ультразвуковой контроль позволяет интраоперационно оценить изменения кровотока в крупных сосудах. По нашим наблюдениям, прекращение кровотока происходило в основном в сосудах малого диаметра — до 3 мм, которые тромбировались в результате промораживания. Стенки крупных сосудов резистентны к низким температурам. Таким образом, кровоток в сосудах большого диаметра после криовоздействия полностью восстанавливается. Макроскопически на месте низкотемпературного воздействия спустя 3–5 мин после оттаивания паренхимы органа “набухла” [14, 23]. Более наглядно процесс криовоздействия виден при электронной микроскопии (рис. 3).

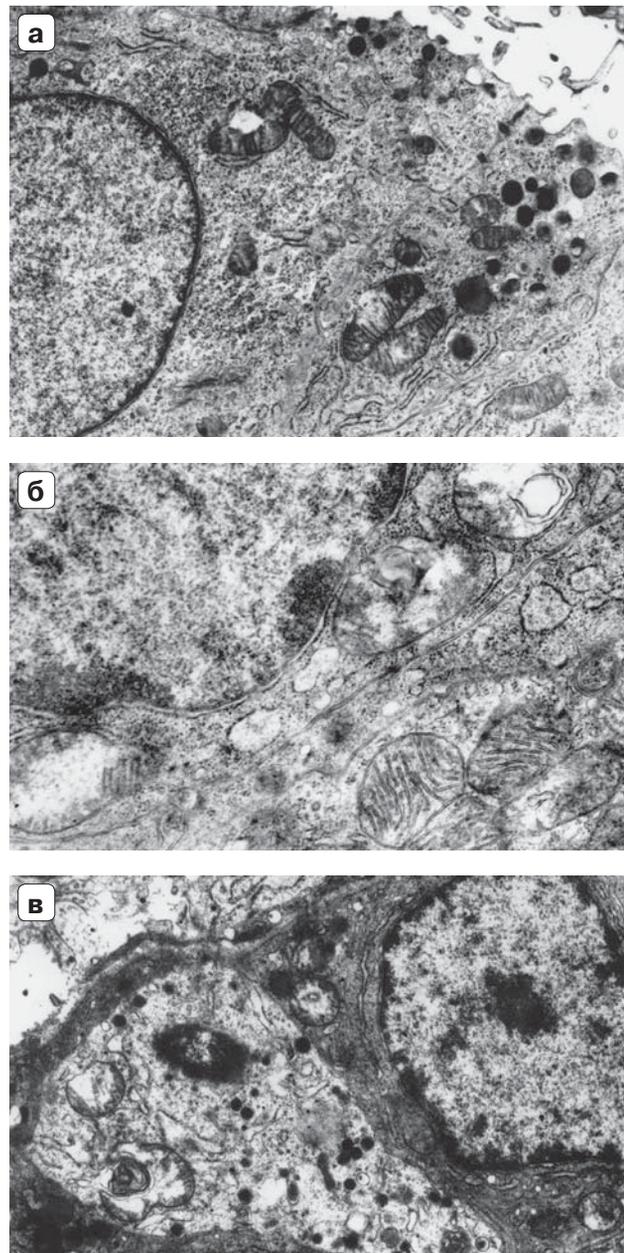


Рис. 3. Электронное микрофото. Эффекты криовоздействия: а — набухание митохондрий и эндоплазматического ретикулума после первой заморозки; б — утолщение и уменьшение эластичности мембран, частичное разрушение митохондрий после второй заморозки; в — после третьей заморозки, утолщение и уменьшение эластичности мембран, частичное разрушение митохондрий.

Fig. 3. Electron microphotography. Effects of cryogenic exposure: a — mitochondria and endoplasmic reticulum swelling after the first freezing; b — thickening and reduction of membranes elasticity, partial destruction of mitochondria after the second freezing; c — thickening and reduction of membranes elasticity, partial destruction of mitochondria after the third freezing.

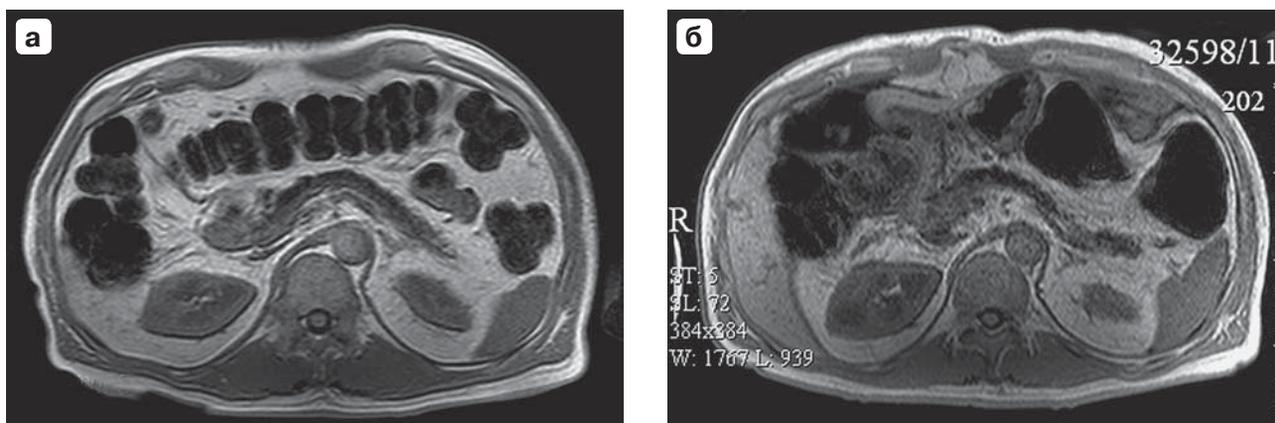


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма. Рак поджелудочной железы: а – до криовоздействия; б – первые сутки после криовоздействия.

Fig. 4. MRI-scan. Pancreatic cancer: a – before cryodestruction; b – the 1st day after cryodestruction.

УЗИ в раннем послеоперационном периоде является обязательным компонентом алгоритма с частотой проведения на 1–7-е сутки, по схеме 1, 3, 5-е сутки или по требованию [18]. Основные акценты при ультразвуковом исследовании направлены на осмотр самой зоны постдеструкционных изменений для определения полноты обработки опухоли, структур, примыкающих к зоне воздействия, на определение в брюшной полости свободной жидкости и скоплений желчи, панкреатического секрета, крови, на определение свободной жидкости в плевральных полостях. В 1-е сутки должно быть зафиксировано отсутствие четких границ и признаков фokalности в области отека паренхимы печени, прилежащей к зоне деструкции. Зона деструкции в раннем послеоперационном периоде должна полностью перекрывать очаг, чаще всего имеет неравномерно повышенную эхогенность. При полной деструкции в ходе послеоперационного наблюдения до 2 мес должно происходить уменьшение зоны вмешательства за счет развития асептического некроза с появлением гипер-, гипо- и анэхогенных участков, позже – уплотнения некротических масс и формирования фиброзной капсулы. Контрольное УЗИ в динамике проводят с четко оговоренными интервалами. Отдаленные изменения ультразвуковой картины в зоне деструкции определяются в виде нарастания ее неоднородности за счет разновременной трансформации некротических тканей и могут приобретать вид “пестрой” гипер-, изоэхогенной структуры, за опухолью могут определяться как дорсальное псевдоусиление эхо-сигнала. Наличие четких контуров гиперэхогенной зоны деструкции расценивается как проявление фиброза.

Конечно, такие методы как КТ и МРТ значительно более информативны и эффективны, чем УЗИ, которое в силу своей простоты, компактности, дешевизны, отсутствия лучевой нагрузки

занимает ключевое место в методе деструкции злокачественных образований печени [18, 24]. МРТ в силу своих особенностей и отличного тканевого контраста позволяет дифференцировать жизнеспособную ткань ПЖ от девитализированных участков [25, 26]. Считается доказанной высокая информативность МРТ при контроле зоны КД [24–26]. Ранними критериями эффективности КД считают полное перекрывание зоны некроза опухолевой ткани, отсутствие резидуальных фрагментов по периферии. При их выявлении на МРТ и адекватном УЗИ возможно выполнение дополнительного сеанса КД через несколько дней.

В настоящем исследовании зона полного перекрывания была отмечена у 30 (83,3%) больных. Эти наблюдения были отмечены на ранних этапах отработки техники холодового воздействия на опухоль ПЖ аппаратом “КРИО-01” “ЕЛАМЕД”. При образованиях более 5 см устройство оказалось малоэффективным. В 2 наблюдениях были выполнены повторные сеансы КД с применением аппарата “Крио-МТ”. В 4 наблюдениях по рекомендациям мультидисциплинарной команды было решено ограничиться неoadьювантной химиотерапией в силу состояния больных.

В последующем МРТ может быть выполнена не только по планируемому графику (1 раз в 6 мес), но и “по ситуации” при сомнительной ультразвуковой трактовке. Каждое последующее исследование должно быть проведено в условиях, аналогичных ранее выполненным. МРТ наиболее точно определяет признаки неполной деструкции и (или) продолженного роста. К поздним критериям эффективности КД относят равномерность МР-сигнала от фиброзного ободка, отсутствие локального прогрессирования опухоли по периферии зоны деструкции. В послеоперационном периоде отдаем предпочтение МРТ (рис. 4 а, б) перед СКТ

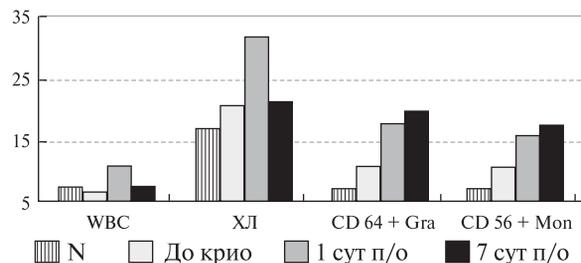


Рис. 5. Диаграмма. Оценка фагоцитарного иммунного звена.

Fig. 5. Diagram. Phagocytic immune state assessment.

в силу отсутствия лучевой нагрузки, что позволяет проводить исследование неоднократно с необходимой частотой, высокого тканевого контраста метастатических опухолей и зон КД к неизменной ПЖ.

Комбинация различных методов диагностики позволяет как можно раньше определить зоны продолженного роста (местный рецидив) или выявить вновь появившиеся опухоли, чтобы в кратчайшие сроки принять решение о соответствующем лечении.

Изучение показателей иммунного статуса у ряда больных уже до криохирургического вмешательства позволило выявить негативные изменения иммунной системы. У 55% пациентов развивался оксидативный стресс фагоцитов, в основном на уровне внутриклеточных АФК с возрастанием люминолзависимой хемилюминесценции в 2–4 раза от нормы. Отмечен дисбаланс иммунорегуляции с изменением индекса CD4/CD8 у 50% больных за счет уменьшения цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов. Выявлен достоверный ($p < 0,05$) дефицит гуморального иммунного звена (IgM). У 20% пациентов в этот период отмечена выраженная воспалительно-тканевая деструкция (достоверное возрастание относительного числа CD56+ моноцитов) [27].

После КД произошли определенные изменения иммунной системы, проявляющиеся в основном в ее активации (рис. 5). Через сутки после КД у подавляющего числа пациентов отметили преимущественное возрастание лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево, гранулоцитарных клеток с экспрессией аналогов рецепторов для ФНО и высокоаффинных рецепторов для IgG (CD64), что может отражать функциональную активацию фагоцитирующих фагоцитов. На протяжении всего послеоперационного периода по сравнению с исходными данными фактически сохранилось число пациентов с усиленным оксидативным стрессом (в пределах 60%). В течение 1–5 сут послеоперационного периода произошло также значительное возрастание

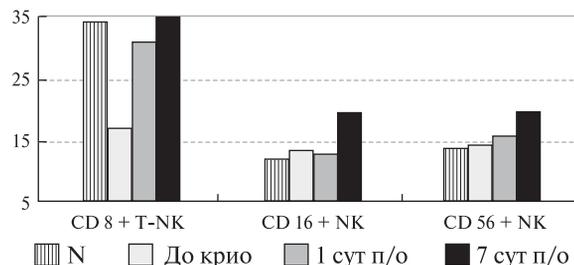


Рис. 6. Диаграмма. Изменение клеточного иммунного звена и киллерной активности иммунных клеток.

Fig. 6. Diagram. Changes of cellular immune state and killer activity of immune cells.

числа пациентов с воспалительно-тканевой деструкцией – до 55%, которое лишь незначительно уменьшилось к периоду выписки (40%). Следует отметить, что определенная роль в тканевом разрушении могла принадлежать активным кислородным радикалам, накапливающимся в результате усиленного оксидативного стресса фагоцитов. У ряда пациентов к 7-м суткам достоверно увеличивался клеточный киллерный потенциал [27] (цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки) (рис. 6), что предполагает активацию противоопухолевого иммунитета на уровне клеточной киллерной системы, а также усиление иммунорегуляции и синтеза цитокинов [27]. Считаем это проявлением активации противоопухолевого иммунитета, а не реакцией на повреждение.

При повторных криовоздействиях (повторяющиеся циклы “активная заморозка – активное оттаивание”) позитивные иммунные реакции во многом определяют отдаленные клинические результаты лечения [28, 29].

Осложнения криодеструкции. Несмотря на кажущуюся простоту и безопасность, КД является ответственным вмешательством, которое требует от хирурга большого клинического опыта, глубоких знаний анатомии и биофизических особенностей криовоздействия. Интраоперационные осложнения, связанные с процедурой КД, включают кровотечение и разрыв (раскол) замороженной паренхимы органа. Подобные осложнения случаются при КД поверхностных новообразований и значительном объеме зоны воздействия [5, 7, 13, 18].

Послеоперационные осложнения КД во многом сходны с таковыми после резекции ПЖ и развиваются в 15–25% наблюдений [5, 7, 13]. Было описано кровотечение, острый панкреатит, развитие панкреатических свищей, пневмоторакса и плеврита, инфекционных осложнений в виде парапанкреатита, абсцессов забрюшинной клетчатки, пневмонии, транзиторной печеночной недостаточности. При внимательном ультразвуковом мониторинговании зоны КД про-

мораживание близлежащих органов носит казуистический характер [5, 30].

К специфическим осложнениям КД относят криогенный шок. Он развивается в раннем послеоперационном периоде и характеризуется появлением коагулопатии, ДВС-синдрома с последующим развитием полиорганной, в первую очередь почечной, недостаточности. По данным авторов [5, 17], криогенный шок развивается в 1% наблюдений хирургического холодового воздействия. Летальность при выявлении такого грозного осложнения достигает 18% [7]. При локализации образования вблизи крупных сосудов вероятность этого осложнения увеличивается. Согласно экспериментально-клиническим исследованиям, риск криогенного шока как следствия острой общей гипотермии появляется при КД опухолей, составляющих >0,7% массы тела пациента [7].

Частота осложнений, связанных с КД, находится в прямой зависимости от корректности соблюдения показаний к применению метода, наличия необходимого оборудования, четкого соблюдения протокола вмешательства и ведения больных в послеоперационном периоде, квалификации и опыта операционной бригады.

В представленном исследовании у 36 больных МРР ПЖ во время криодеструкции и в ближайшем послеоперационном периоде летальных исходов не было. В ближайшем послеоперационном периоде осложнения были отмечены у 14 (38,8%) больных. С учетом классификации Clavien–Dindo отмеченные осложнения можно разделить следующим образом. Первая стадия – асцит, ликвидированный консервативно, – 5 (13,8%) наблюдений, правосторонний гидроторакс, устраненный консервативно, – 2 (5,5%). Вторая стадия – наружный панкреатический свищ – 2 (5,5%) наблюдения, нагноение послеоперационной раны – также 2 (5,5%). Третья стадия – желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее эндоскопического вмешательства, – 2 (5,5%) наблюдения. Четвертая стадия – внутрибрюшное кровотечение из зоны биопсии, потребовавшее релапаротомии, – 1 (2,7%) на-

блюдение, внутрибрюшное кровотечение, развившееся через 8 ч по краю криодеструкции, потребовавшее релапаротомии, – 1 (2,7%), панкреонекроз, потребовавший релапаротомии, – 1 (2,7%). Таким образом, тяжелые, жизнеугрожающие осложнения были отмечены у 13,6% пациентов после КД по поводу нерезектабельного МРР ПЖ.

Важно отметить выраженный обезболивающий эффект после применения КД у больных раком ПЖ [3–6]. Полное исчезновение болевого синдрома отмечено у 39,2% больных, значительное уменьшение интенсивности боли – у 41,6%.

Таким образом, КД, будучи миниинвазивным и достаточно безопасным методом, является ответственным хирургическим вмешательством, которое требует большого клинического опыта и глубоких знаний анатомических и биофизических особенностей криовоздействия. Лечение следует проводить в специализированном стационаре, в котором есть весь набор современного диагностического оборудования и высококвалифицированная анестезиологическая поддержка.

Отдаленные результаты КД. Результаты лечения больных раком с применением КД зависят от ряда факторов (факторов прогноза), главные из которых – число и размеры опухолей, морфологическое строение, иммуногистохимические особенности, период выявления метастазов (синхронный, метахронный). В послеоперационном периоде, по данным лучевых методов диагностики, сначала отмечают некоторое увеличение опухоли, в дальнейшем – ее уменьшение вплоть до полного исчезновения (при опухолях <3 см, рис. 7).

Выживаемость больных раком ПЖ после КД представлена на рис. 8: 6 мес – 92%, 12 мес – 84%, 24 мес – 48%, 36 мес – 14%. Медиана выживаемости – 18,2 мес. Данные литературы о результатах криодеструкции при МРР ПЖ представлены в таблице.

В настоящее время вопрос о проведении адъювантной терапии уже не является предметом дискуссии. Исследование Европейской группы

Таблица. Результаты применения криодеструкции при раке ПЖ

Table. Outcomes of cryodestruction for pancreatic cancer

| Автор, публикация | Число наблюдений, абс. | Выживаемость, % | | | | Медиана выживаемости, мес |
|-----------------------------|------------------------|-----------------|----------|--------|-------|---------------------------|
| | | 1 год | 1,5 года | 3 года | 5 лет | |
| Kovach S.J. et al. [16] | 9 | 40 | 22 | 4 | – | 5 |
| Xu K.C. et al. [10] | 59 | 34,5 | 24 | 2 | – | 8,4 |
| Ханевич М.Д. и соавт. [13]* | 44 | 79,5 | 40 | | | 9,2 |
| Lizhi N. et al. [5] | 59 | 63,1 | 48,2 | 9,5 | – | 12,4 |
| Korpan N.N. et al. [30] | 64 | 64,2 | 32 | 6 | – | 8,6 |

Примечание: * – сочетание КД и резекционных методов лечения.

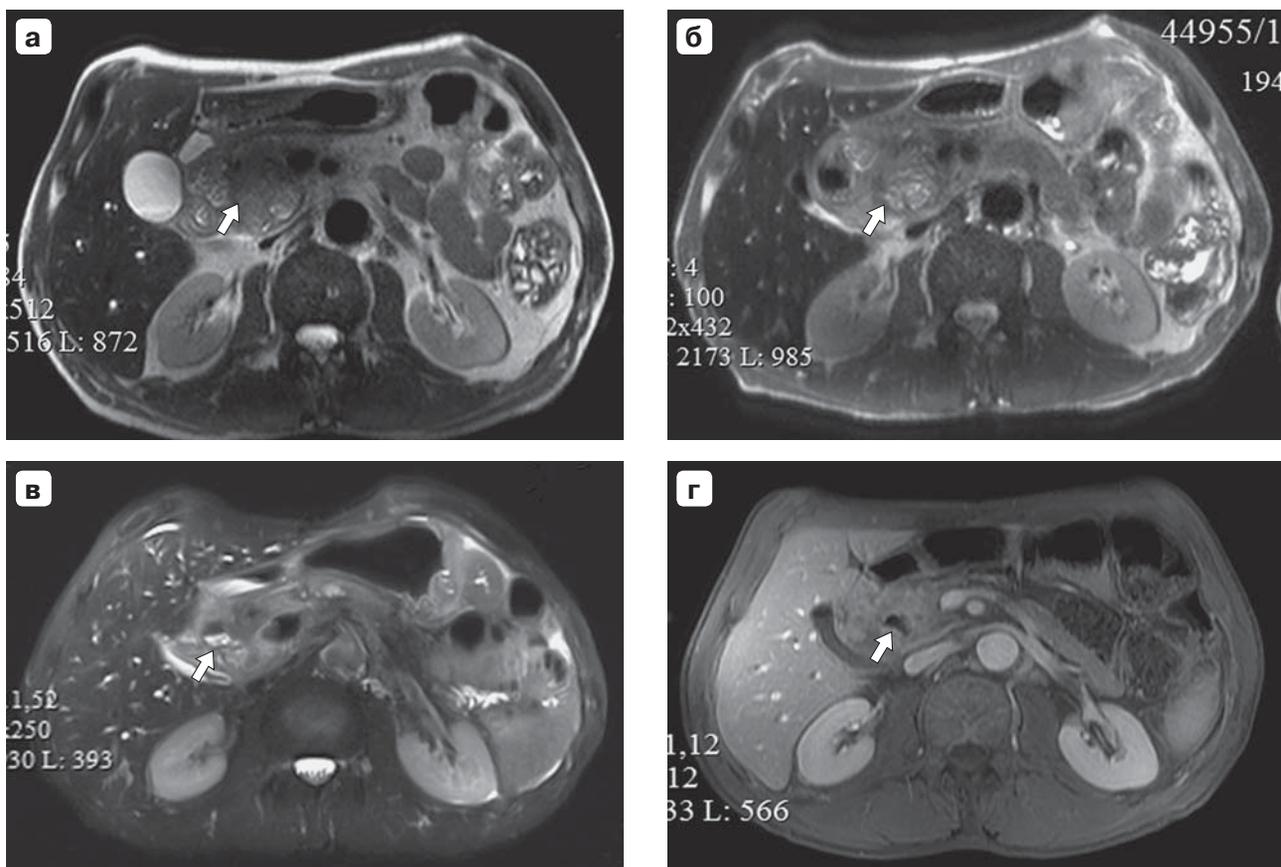


Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма. Рак поджелудочной железы: а – до криовоздействия; б – зона криовоздействия через полгода; в – та же зона через год; г – зона вмешательства через 1,5 года.

Fig. 7. MRI-scan. Pancreatic cancer: a – before cryodestruction; б – the same area after 6 months; в – after 1 year; г – after 1.5 years.

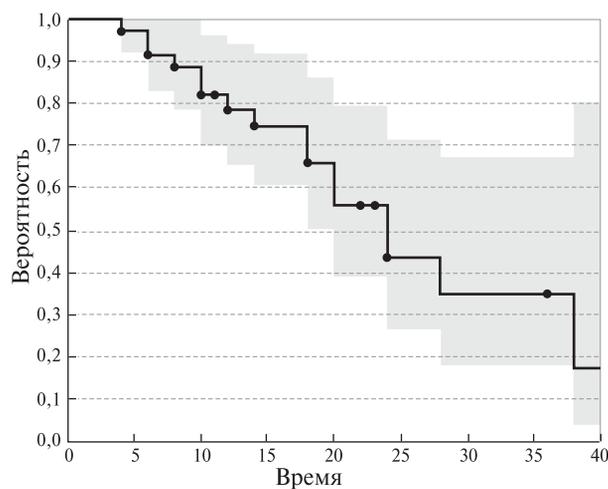


Рис. 8. Диаграмма. Выживаемость больных МРР ПЖ после криодеструкции (метод Каплана–Мейера).

Fig. 8. Diagram. Kaplan-Meier survival in patients with locally advanced pancreatic cancer after cryodestruction.

по изучению рака ПЖ (ESPAC) продемонстрировало преимущества и определило необходимость проведения адъювантной химиотерапии при раке ПЖ. В то же время эффективность адъювантной химиорадиотерапии и иммунохимиорадиотерапии остается неоднозначной.

В обсуждаемом исследовании лишь в 1 наблюдении через 6 мес после проведения криодеструкции, дополненной соответствующей химиотерапией, опухоль была признана резектабельной. Радикальная операция не была выполнена в связи с категорическим отказом больного от повторного вмешательства. Пациент аргументировал свою позицию хорошим качеством жизни, возвращением к привычному образу жизни.

К путям улучшения результатов проведения КД при МРР ПЖ следует отнести тщательный отбор больных для проведения деструкции, жесткое соблюдение протокола проведения деструкции, соблюдение протокола ведения больных в послеоперационном периоде (контроль лучевыми методами диагностики). Крайне важно сформировать подготовленную команду из хирургов, онкологов, анестезиологов, специалистов по УЗИ, КТ, МРТ. Оптимальным следует считать применение комбинации как методов диагностики и контроля, так и сочетания различных методов локальной деструкции. Необходимо разрабатывать и внедрять более совершенные аппараты для проведения КД.

● Заключение

КД при МРР ПЖ является методом, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь за счет уменьшения болевого синдрома. В связи с улучшением качества жизни на фоне соответствующей адъювантной химиотерапии происходит и некоторое улучшение показателей выживаемости.

Криодеструкция при МРР ПЖ сопровождается минимальным числом осложнений, позволяет достичь однолетней и трехлетней продолжительности жизни 32 и 15%. Мультидисциплинарный подход к лечению является ключевым при лечении таких пациентов.

Сама по себе локальная деструкция не влияет на течение онкологического процесса, и появление новых вторичных очагов не должно быть критерием эффективности деструкции. При применении КД кроме гибели клеток тканей происходит активизация иммунной системы. Это направление является перспективным с точки зрения развития медицинской науки в нашей стране. Целесообразно дальнейшее изучение биологии рака ПЖ, что необходимо для выбора варианта мультимодального лечения, в том числе и криохирургического.

Участие авторов

Ионкин Д.А. — отбор больных, проведение вмешательства, контроль в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Карельская Н.А. — КТ- и МРТ-мониторинг.

Степанова Ю.А. — УЗ-мониторинг до, во время и после вмешательства.

Земсков В.М. — мониторинг иммунологического статуса.

Козлова М.Н. — мониторинг иммунологического статуса.

Жаворонкова О.А. — УЗ-мониторинг до, во время и после вмешательства.

Чжао А.В. — отбор больных, проведение вмешательства, руководство направлением.

● Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3): (85) (прил. 1): 172 с.
2. Напалков Н.П. Заболеваемость и смертность от рака основных локализаций (по материалам сборника ВОЗ "World Health 1995. Bridging the Gaps"). Диагностика и интервенционная радиология опухолей малого таза. Доклад на 23-м Европейском семинаре по диагностической и интервенционной радиологии. Обнинск, 1995 г. 8–9 октября. 35 с.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология (клинические рекомендации). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 720 с.
4. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003. 386 с.
5. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. World Scientific. 2012. 903 p.
6. Warsaw A.L., Castilo C.F. Pancreatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (7): 455–465.
7. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
8. Прохоров Г.Г. Основы криохирургии (Обзор истории и современного состояния проблемы). Международный сборник научных трудов под ред. д.м.н. В.И. Коченова "Медицинская криология". Н. Новгород, 2008. Вып. 5. 408 с.
9. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Под ред. Альперовича Б.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.
10. Xu K.C., Niu L.Z., Hu Y.Z. A pilot study on combination of cryosurgery and 125iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 1603–1611.
11. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. История криохирургии. *Хирургия.* 2015; 5: 62–74.
12. Альперович Б.И. Исторический очерк криохирургии в России. Криохирургия в гепатологии. Достижения криомедицины. СПб.: Наука, 2001: 4–21.
13. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. СПб.: Аграф+, 2011. 228 с.
14. Ханевич М.Д., Вашкуров С.М., Семенов А.В., Анисимова А.В. Новые возможности криохирургии в онкологии. Сборник научных трудов 1-й Международной научно-

- практической конференции “Криохирurgia. Современные методы и инновационные технологии”. СПб., 2007: 21–28.
15. Цыганов Д.И. Процессы и аппараты. М.: Сайнс-Прейс, 2011. 303 с.
 16. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R. Cryoablation of unresectable cancer. *Surgery*. 2002; 131 (4): 463–464.
 17. Prokhorov G., Prokhorov D., Andreev A. et al. Total body hypothermia in cryosurgery. In: Korpan N., ed. *Basics of Cryosurgery*. Wien: Springer, 2001. 324 p.
 18. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б. Криодеструкция рака поджелудочной железы. *Высокотехнологическая медицина*. 2016; 2: 4–11.
 19. Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goere D., Seufferlein T., Haustermans K., Van Laethem J.L., Conroy T., Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; (Suppl. 5): v56–v68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295.
 20. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumors: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (3): 199–208. DOI: 10.18632/oncotarget.
 21. Gage A.A., Bauhst J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998; 37 (3): 171–186.
 22. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (Пути развития). Научно-практическое издание. СПб.: ФОЛИАНТ, 2013. 545 с.
 23. Альперович Б.И., Комкова Т.Б., Мерзликин Н.В. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы. Томск: Печатная мануфактура, 2006. 232 с.
 24. Keogan M.T., Edelman R.R. Technologic advances in abdominal MR imaging. *Radiol.* 2001; 220 (2): 310–320.
 25. Matsumoto R., Selig A.M., Colucci V.M., Jolesz F.A. MR monitoring during cryotherapy in the liver: predictability of histologic outcome. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1993; 3 (5): 770–776.
 26. Morrin M.M., Rofsky N.M. Techniques for liver MR imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2001; 9 (4): 75–96.
 27. Чжао А.В., Земсков В.М., Козлова М.Н., Ионкин Д.А. Мониторинг иммунного статуса при криодеструкции злокачественных опухолей поджелудочной железы. *Высокотехнологическая медицина*. 2017; 4: 5–11.
 28. Waitz R., Solomon S.B., Petre E.N., Trumble A.E., Fassò M., Norton L., Allison J.P. Potent induction of tumor immunity by combination tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2012; 72 (2): 430–439. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1782.
 29. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G., Lowler K.P., Ferrara J.L., Chang A.E. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer. Res. Treat.* 2005; 90 (1): 97–104.
 30. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67. DOI: 10.1177/153303460700600202.
 31. Chissov V.I., Dar'yalova S.L. *Onkologiya (klinicheskie rekomendatsii)* [Oncology (clinical recommendations)] Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 720 p. (In Russian)
 32. Kubyshev V.A., Vishnevskiy V.A. *Rak podzheledochnoy zhelezy* [Pancreatic cancer]. Moscow: Medpraktika-M, 2003. 386 p. (In Russian)
 33. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. *Modern cryosurgery for cancer*. World Scientific. 2012. 903 p.
 34. Warsaw A.L., Castilo C.F. Pancreatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (7): 455–465.
 35. Korpan N.N. *Basics of cryosurgery*. Wien, New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
 36. Prokhorov G.G. *Osnovy kriokhirurgii (Obzor istorii i sovremennogo sostoyaniya problemy)* [Basics of cryosurgery (Review of the history and current state of the problem)]. Kochenov V.I., red. N. Novgorod, 2008. Is. 5. 408 p. (In Russian)
 37. Al'perovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B. *Kriokhirurgicheskie operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheledochnoy zhelezy* [Cryosurgical procedures for liver and pancreatic diseases]. Al'perovich B.I., red. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 240 p. (In Russian)
 38. Xu K.C., Niu L.Z., Hu Y.Z. A pilot study on combination of cryosurgery and I25iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 1603–1611.
 39. Kubyshev V.A., Ionkin D.A., Kungurtsev S.V., Chzhao A.V. History of cryosurgery. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2015; 5: 62–74. (In Russian)
 40. Al'perovich B. *Istoricheskiy ocherk kriokhirurgii* [Historical essay of cryosurgery in Russia] Cryosurgery in Hepatology. *Dostizheniya kriomeditsiny*. SPb.: Nauka; 2001: 4–21. (In Russian)
 41. Khanevich M.D., Manikhas G.M. *Kriokhirurgiya raka podzheledochnoy zhelezy* [Cryosurgery for pancreatic cancer]. SPb.: Agraf+; 2011. 228 p. (In Russian)
 42. Khanevich M.D., Vashkurov S.M., Semenov A.V., Anisimova A.V. *Novyye vozmozhnosti kriokhirurgii v onkologii* [New opportunities for cryosurgery in oncology]. Collection of scientific works of the 1st International Scientific and Practical Conference. “Cryosurgery. Modern methods and innovative technologies”. SPb., 2007: 21–28. (In Russian)
 43. Tsyganov D.I. *Kriomeditsina. Protsessy i apparaty* [Processes and devices]. Moscow: Sayns-Preys; 2011. 303 p. (In Russian)
 44. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R. Cryoablation of unresectable cancer. *Surgery*. 2002; 131 (4): 463–464.
 45. Prokhorov G., Prokhorov D., Andreev A. et al. Total body hypothermia in cryosurgery. In: Korpan N., ed. *Basics of Cryosurgery*. Wien: Springer, 2001. 324 p.
 46. Zhao A.V., Ionkin D.A., Stepanova Yu.A., Shurakova A.B. Cryoablation for pancreatic cancer. *Visokotekhnologicheskaya medicina*. 2016; 2: 4–11. (In Russian)
 47. Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goere D., Seufferlein T., Haustermans K., Van Laethem J.L., Conroy T., Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; (Suppl. 5): v56–v68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295.
 48. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumors: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (3): 199–208. DOI: 10.18632/oncotarget.
 49. Gage A.A., Bauhst J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998; 37 (3): 171–186.

● References

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2009. *Vestnik GU RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2011; 22 (3): (85) (pril. 1): 172 p. (In Russian)
2. Napalkov N.P. *Zabolevaemost' i smertnost' ot raka osnovnykh lokalizatsiy (po materialam sbornika VOZ "World Health 1995. Bridging the Gaps")*. [Morbidity and mortality from the cancer of major localizations (based on the WHO compendium “World Health 1995. Bridging the Gaps”).] Diagnosis and interventional radiology of pelvic tumors. Obninsk; 1995. 35 p. (In Russian)

22. Granov A.M., Davydov M.I. *Intervencionnaya radiologiya v onkologii (Puti razvitiya)* [Interventional radiology in oncology]. Scientific and practical publication. SPb.: FOLYANT, 2013. 545 p. (In Russian)
23. Al'perovich B.I., Komkova T.B., Merzlikin N.V. *Osnovi kriokhirurgii pecheni i podzheludchnoy zhelezy* [Basics of liver and pancreatic cryosurgery]. Tomsk: Pechatnaya manufactura, 2006. 232 p. (In Russian)
24. Keogan M.T., Edelman R.R. Technologic advances in abdominal MR imaging. *Radiol.* 2001; 220 (2): 310–320.
25. Matsumoto R., Selig A.M., Colucci V.M., Jolesz F.A. MR monitoring during cryotherapy in the liver: predictability of histologic outcome. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1993; 3 (5): 770–776.
26. Morrin M.M., Rofsky N.M. Techniques for liver MR imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2001; 9 (4): 75–96.
27. Zhao A.V., Zemskov V.M., Kozlova M.N., Ionkin D.A. Immune monitoring during cryoablation of pancreatic malignancies. *Visokotehnologicheskaya medicina.* 2016; 4: 5–11. (In Russian)
28. Waitz R., Solomon S.B., Petre E.N., Trumble A.E., Fassò M., Norton L., Allison J.P. Potent induction of tumor immunity by combination tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2012; 72 (2): 430–439. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1782.
29. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G., Lowler K.P., Ferrara J.L., Chang A.E. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer. Res. Treat.* 2005; 90 (1): 97–104.
30. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67. DOI: 10.1177/153303460700600202.

Сведения об авторах [Authors info]

Ионкин Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Карельская Наталья Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.

Земсков Владимир Михайлович – доктор мед. наук, профессор, руководитель группы клинической иммунологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Козлова Мария Николаевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы клинической иммунологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Жаворонкова Ольга Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Чжао Алексей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе, руководитель Центра абдоминальной хирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Для корреспонденции *: Ионкин Дмитрий Анатольевич – 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: +7-916-863-45-34. E-mail: ionkin@ixv.ru

Dmitriy A. Ionkin – Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of the Department of Liver and Pancreatic Surgery of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Nataliya A. Karelskaya – Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of the Radiology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Yuliya A. Stepanova – Doct. of Med. Sci., Senior Research Fellow of the Scientific Organizational Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of the Chair of Radiological Diagnosis, Sechenov First Moscow State Medical University.

Vladimir M. Zemskov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of Clinical Immunology Group, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Mariya N. Kozlova – Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of Clinical Immunology Group, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Olga A. Zhavoronkova – Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of Radiology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Aleksey V. Chzhao – Doct. of Med. Sci., Professor, Deputy Director for Science and Medicine of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

For correspondence *: Dmitriy A. Ionkin – 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Russian Federation. Phone: 8-499-236-53-42; +7-916-863-45-34. E-mail: ionkin@ixv.ru

Статья поступила в редакцию журнала 19.04.2018.

Received 19 April 2018.

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии*
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018250-58

Ультразвуковая абляция метастазов в печень и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы

*Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И. *,
Левчук А.Л., Саржевский В.О., Бруслик Д.С.*

*ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова” Минздрава России;
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация*

Цель. Изучение динамики изменений вторичных опухолей печени и нерезектабельных новообразований поджелудочной железы после ультразвуковой абляции на основании данных УЗИ и КТ.

Материал и методы. С апреля 2009 г. по декабрь 2017 г. ультразвуковая абляция выполнена 165 пациентам с метастатическим поражением печени (преобладали метастазы колоректального рака) и 17 — с нерезектабельной опухолью поджелудочной железы. Всем пациентам с метастатическим поражением печени ранее выполнено удаление первичной опухоли. В 53% наблюдений нерезектабельная опухоль поджелудочной железы была осложнена механической желтухой, в связи с чем до абляции выполняли желчеотведение, стентирование желчных протоков. Динамику изменения размеров опухоли оценивали по данным УЗИ и КТ с контрастным усилением, сравнивали изменение структуры опухоли, степень васкуляризации, фиксировали продолженный рост или появление новых метастазов при позитивных изменениях в очаге деструкции. У 136 (75%) пациентов для оценки морфологических изменений в опухоли до и после операции выполняли чрескожную биопсию опухоли печени, поджелудочной железы.

Результаты. Не было интра- и послеоперационных осложнений. Выявлены три вида изменений, происходящих в зоне деструкции метастазов печени. Позитивные изменения наблюдали у 76 (46%) больных: отмечено изменение структуры опухоли, уменьшение ее абсолютных размеров, объема. У 38 (23%) больных отмечено либо увеличение размеров и объема обработанной зоны, либо появление дополнительного объема опухолевой ткани по периферии. У 51 (31%) больного на фоне позитивных изменений в зоне деструкции появлялись новые метастазы в печени и других органах-мишенях. Оценку ближайших и отдаленных результатов после проведения комбинированного лечения, включающего ультразвуковую абляцию, проводили онкологи учреждения. У 12 (72%) больных после абляции опухоли поджелудочной железы на фоне уменьшения или исчезновения болевого синдрома инструментально доказано уменьшение размеров опухоли. В течение 48 месяцев у 8 пациентов из 12 исчез болевой синдром, отмечено увеличение массы тела.

Заключение. Ультразвуковая абляция эффективна и безопасна при локальной деструкции вторичных опухолей печени, нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. Применение технологии показано при невозможности хирургического лечения и в качестве этапа комбинированного лечения.

Ключевые слова: *печень, поджелудочная железа, вторичная опухоль, метастаз, ультразвуковая абляция, мини-инвазивные технологии.*

Ссылка для цитирования: Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Левчук А.Л., Саржевский В.О., Бруслик Д.С. Ультразвуковая абляция метастазов в печень и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018; 23 (2): 50–58. DOI: 10.16931/1995-5464.2018250-58.

Конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, нет.

Ultrasound ablation for metastatic liver cancer and unresectable pancreatic tumors

*Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I. *,
Levchuk A.L., Sarzhevsky V.O., Bruslik D.S.*

*Pirogov National Medical Surgical Center of Healthcare Ministry of Russia; 70, Nizhnayay Pervomayskaya str.,
Moscow, 105203, Russian Federation*

Aim. To analyze changes of secondary liver tumors and unresectable pancreatic neoplasms by using of ultrasound and computed tomography data after ultrasound ablation.

Material and methods. Ultrasound ablation has been performed in 165 patients with metastatic liver cancer (metastases of colorectal cancer as a rule) and in 17 patients with unresectable pancreatic neoplasms for the period from April 2009 to December 2017. All patients with metastatic liver cancer underwent previous surgery for primary tumor. In 53% of cases unresectable pancreatic tumor was complicated by mechanical jaundice that required biliary drainage and stenting before ablation. Ultrasound and contrast-enhanced CT were applied to assess changes of tumor dimensions, its structure compared with initial data, vascularization grade, continued growth or de novo metastases with positive changes within destruction area. Percutaneous biopsy of liver and pancreatic tumors was carried out in 136 patients (75%) to assess morphological changes of tumor in pre- and postoperative period.

Results. There were no intra – and postoperative complications. Three types of changes occurring within destruction area were revealed. Positive changes including changes of tumor structure, reduced dimensions and volume were observed in 76 (46%) patients. 38 (23%) patients had either augmentation of dimensions and volume of destruction area or appearance of additional tumor tissue on the periphery of metastasis. De novo liver metastases or other distant ones occurred in 51 (31%) patients with positive changes in destruction area. Oncologists of our center evaluated immediate and long-term outcomes of combined treatment. Reduced tumor dimension on the background of mild or absent pain syndrome were confirmed in 12 (72%) patients after ablation of pancreatic tumor. In 8 out of 12 patients weight gain and absent pain syndrome were observed within 48 months.

Conclusion. Ultrasound ablation is effective and safe for local destruction of secondary liver tumors and unresectable pancreatic tumors. This approach is indicated for inoperable cases and as a stage of combined treatment.

Keywords: liver, pancreas, secondary liver tumors, metastasis, ultrasound ablation, minimally invasive technologies..

For citation: Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Levchuk A.L., Sarzhevsky V.O., Bruslik D.S. Ultrasound ablation for metastatic liver cancer and unresectable pancreatic tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 50–58. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018250-58.

There is no conflict of interests.

● Введение

В 2009 г. в клиническую практику Пироговского центра впервые в России был внедрен метод дистанционной неинвазивной локальной деструкции опухолевой ткани – ультразвуковая абляция (УЗА, HIFU) [1, 2]. За 8 лет применения метода в онкологии и гинекологии выполнено порядка 900 операций: при вторичных опухолях печени – 226 (24,8%) вмешательства, при нерезектабельных опухолях поджелудочной железы (ПЖ) – 19 (2%). На начальном этапе применения УЗА выявлен ряд проблем, связанных с отсутствием четких критериев отбора пациентов, показаний и противопоказаний, технических параметров выполнения операции, морфологических данных, отдаленных результатов и т.д. Поэтому начальный этап применения метода был посвящен уточнению именно этих вопросов [3, 4]. Промежуточные результаты были неоднократно доложены на многочисленных онкологических и хирургических форумах и опубликованы в медицинских журналах [5–9].

Цель работы – изучить динамику изменений вторичных опухолей печени и нерезектабельных новообразований ПЖ после УЗА на основании данных УЗИ и КТ.

● Материал и методы

Ультразвуковую абляцию выполняли на полифункциональной модели для экстракорпорального лечения, разработанной в Китае (модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company). В качестве наведения и интраоперационного контроля в аппарате используется ультразвук. Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической линзой

диаметром 12 см с фокусным расстоянием 10–16 см и с изменяющейся частотой излучения от 0,8 до 1,6 МГц. Излучение достигает очень большой интенсивности, до 20 000 Вт/см².

С 2009 по 2017 г. УЗА выполнена 165 пациентам с метастатическим поражением печени: 97 (58,8%) женщинам и 68 (41,2%) мужчинам. Средний возраст пациентов составил 61 ± 9 лет. Всем пациентам ранее выполнено удаление первичной опухоли. В 7 из них УЗА осуществляли в качестве первого этапа перед выполнением резекции печени. Максимальный срок наблюдения составил 63 мес.

Среди 165 пациентов с метастатическим поражением печени преобладали больные колоректальным раком: рак ободочной кишки – 78 (47,3%) наблюдений, рак прямой кишки – 33 (20,1%). Метастазы рака молочной железы были у 16 (9,7%) больных, рака желудка – у 15 (9,1%), яичника – у 4 (2,4%), ПЖ – у 3 (1,8%), двенадцатиперстной кишки – у 3 (1,8%), мягких тканей – у 3 (1,8%), рака подвздошной кишки – у 2 (1,2%), рака желчного пузыря – у 2 (1,2%), рака общего желчного протока – у 2 (1,2%), рака пищевода – у 2 (1,2%). Кроме того, метастаз шванномы малого таза выявлен у 1 (0,6%) пациента, метастаз меланомы хориоидеи глаза – у 1 (0,61%). По характеристикам метастатического процесса преобладали больные с синхронными метастазами (63,8%) и отсутствием внепеченочного метастатического поражения.

Отбор пациентов для выполнения операции УЗА осуществляла онкологическая комиссия Центра, состоящая из онколога, анестезиолога, хирурга, химиотерапевта. Наиболее часто УЗА выполняли пациентам с III (35 пациентов, 21,3%)

и IV (151 пациент, 70,2%) стадией онкологического процесса (согласно 7-му изданию классификации TNM), пациентам с мультифокальным билобарным поражением печени (21 пациент, 8,5%), с другими стадиями онкологического процесса при невозможности выполнения резекции печени (тяжелые сопутствующие заболевания). Всего HIFU-абляции подвергнуты 298 новообразований. Число вторичных опухолей печени, подвергнутых УЗА у одного пациента, варьировало от 1 до 8 (медиана 2,0). Средний размер опухоли составил 35 ± 21 мм (5–110 мм). Каждый пациент перенес от 1 до 4 этапов HIFU (медиана 1, в среднем $1,52 \pm 0,68$).

Самой частой гистологической формой вторичной опухоли была аденокарцинома различной степени дифференцировки (90,3%) с преобладанием умеренно дифференцированных форм (49,5%), и только в 9,7% наблюдений определены другие гистологические формы рака.

За тот же период выполнено 19 УЗА 17 пациентам с нерезектабельной опухолью ПЖ, осложненной в 9 (50%) наблюдениях механической желтухой и во всех наблюдениях сопровождавшейся болевым синдромом. Средний возраст пациентов составил 61 год. В исследовании преобладали женщины – 11 (65%), мужчин было 6 (35%). Средний размер опухоли составил $3,5 \pm 1,5$ см. В головке ПЖ опухоль выявлена в 9 (50%) наблюдениях, в теле – в 7 (44%), в теле и хвосте – в 1 (6%). Во всех наблюдениях до УЗА выполняли чрескожную биопсию под контролем УЗИ для определения гистологического строения опухоли; выявлены аденокарциномы различной степени дифференцировки. Согласно 7-му изданию классификации TNM HIFU-абляция была выполнена только пациентам с III–IV стадией заболевания (T3NxM0, T4NxMx). Ввиду того что метод УЗА (HIFU) не входит в существующие стандарты лечения вторичных опухолей печени и рака ПЖ, показания

к проведению абляции определял этический комитет и онкологическая комиссия учреждения.

Последние три года при выполнении УЗА метастазов печени, нерезектабельной опухоли ПЖ 28 (15%) пациентам для потенцирования эффекта воздействия ультразвуковых волн, а также оценки воздействия применяли контрастный препарат Соновью.

● Результаты и обсуждение

Опухоль печени. Накопленный опыт позволил разделить изменения, происходящие в зонах деструкции печени, на три вида. Первый – позитивные изменения, которые наблюдали у 76 (46%) больных. В раннем послеоперационном периоде (7–14 дней) отмечали увеличение размеров и объема очага деструкции вследствие перифокального отека, в дальнейшем происходило изменение структуры опухоли, уменьшение абсолютных размеров, объема и появление в конечном итоге (через 2 года) кальцинатов (рис. 1). При дальнейшем наблюдении (максимальный срок – 63 мес) каких-либо изменений размеров, объема и структуры в зоне воздействия не происходило. В 90% наблюдений ($n = 68$) размер новообразований в печени не превышал 3 см, а у 8 (10%) он варьировал от 3 до 5 см. У всех пациентов с первым видом изменений макро- и микроскопически (рис. 2) подтверждена полная деструкция вторичных опухолей печени.

Второй вид изменений отмечен у 38 (23%) больных. Они характеризовались либо увеличением размеров и объема обработанной зоны, либо появлением дополнительного объема опухолевой ткани по периферии зоны воздействия. Подобные изменения обычно происходили в течение 1–1,5 лет после операции (рис. 3), т.е. наблюдали продолженный рост опухоли в отличие от пациентов с первым видом изменений. Размер образований печени в этой группе в 25 (65%) наблюдениях приближался к 5 см, у остальных

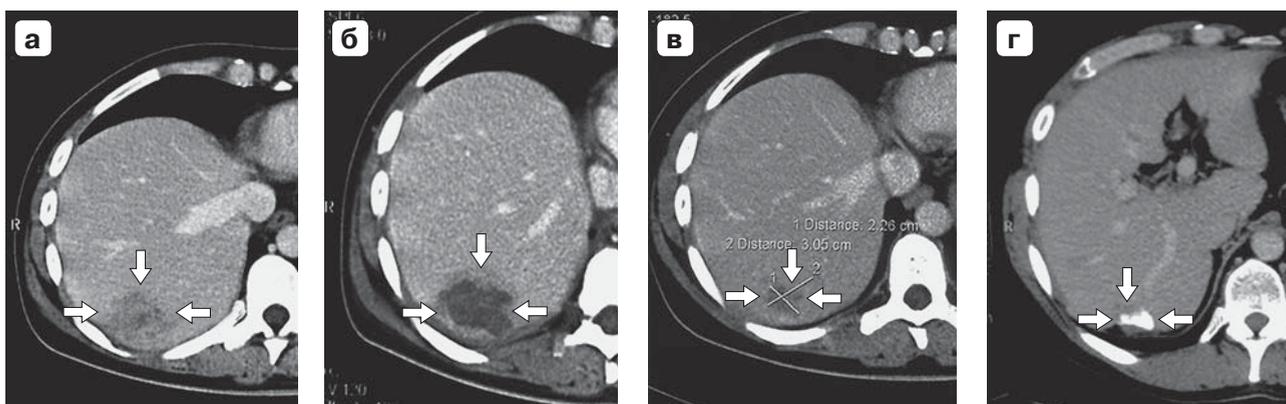


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Первый вид изменений, происходящих в опухоли после УЗА: а – до УЗА; б – через месяц; в – через год; г – через 2 года.

Fig. 1. CT-scan. Type 1 of tumor changes after ultrasound ablation: а – before ablation; б – after 1 month; в – after 1 year; г – after 2 years.

13 (35%) варьировал от 5 до 8 см. При этом по данным гистологического исследования во всех наблюдениях были получены данные о деструкции опухоли. Именно появление пациентов с изменениями второго вида (продолженный рост) заставило, во-первых, изменить схему проведения забора материала при выполнении чрескожной биопсии. Стали брать материал не

только из опухоли, но и из перинодулярной зоны, что позволило выявить атипичные клетки в ней. Во-вторых, в дальнейшем при выполнении УЗА метастаза в печени стали воздействовать и на перинодулярную зону. Из 38 пациентов с изменениями второго вида повторно операция выполнена только 3 больным. Получен положительный результат, при этом размер новообразо-

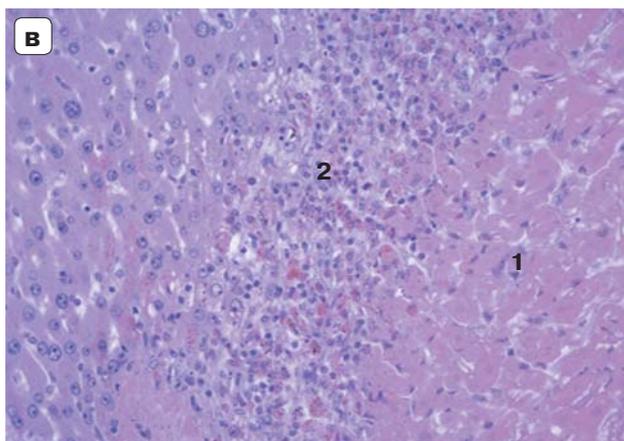
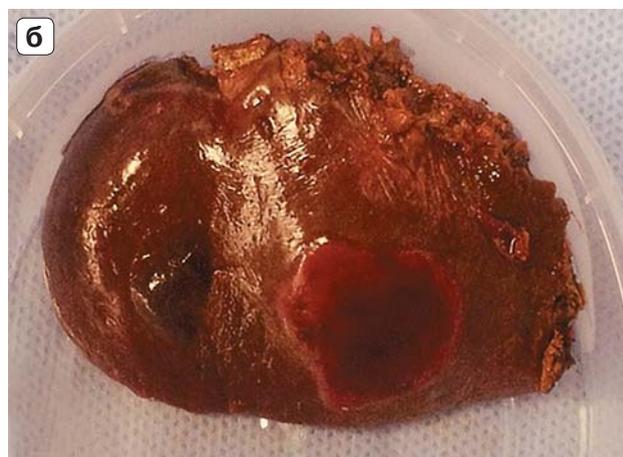


Рис. 2. Метастаз в печени. Состояние после УЗА: а – интраоперационное фото, печень с зоной деструкции; б – макрофото, резецированная доля печени с зоной деструкции; в – микрофото, граница зоны деструкции в печени, видна выраженная воспалительная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином; $\times 80$; 1 – некроз, 2 – зона воспалительной инфильтрации.

Fig. 2. Liver metastasis. State after ablation: a – intraoperative photo, liver with destruction area; b – macrophoto, excised liver lobe with destruction area; c – microphoto, boundary of destruction area, advanced inflammatory infiltration; staining with hematoxylin and eosin; $\times 80$; 1 – necrosis, 2 – area of inflammatory infiltration.

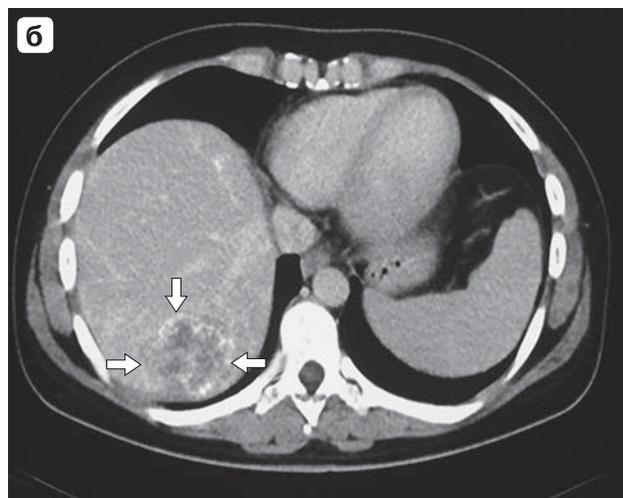
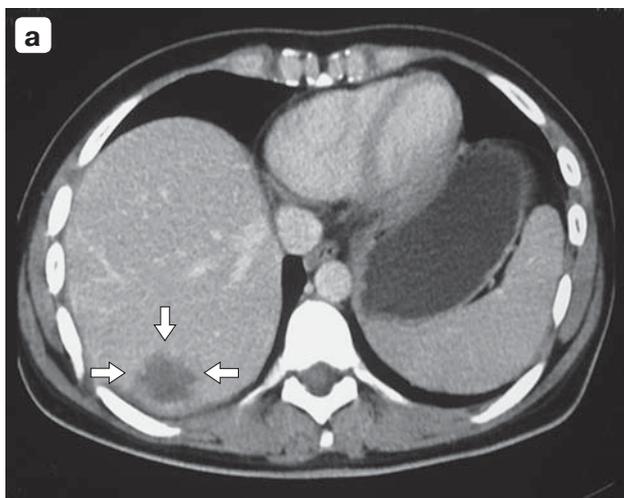


Рис. 3. Компьютерные томограммы. Второй вид изменений, происходящих в опухоли после УЗА: а – через месяц; б – через 12 мес, видно увеличение размеров и объема опухолевой ткани по периферии зоны воздействия.

Fig. 3. CT-scan. Type 2 of tumor changes after ablation: a – after 1 month; b – after 12 months, augmentation of dimensions and volume of tumor tissue on the periphery of the area.

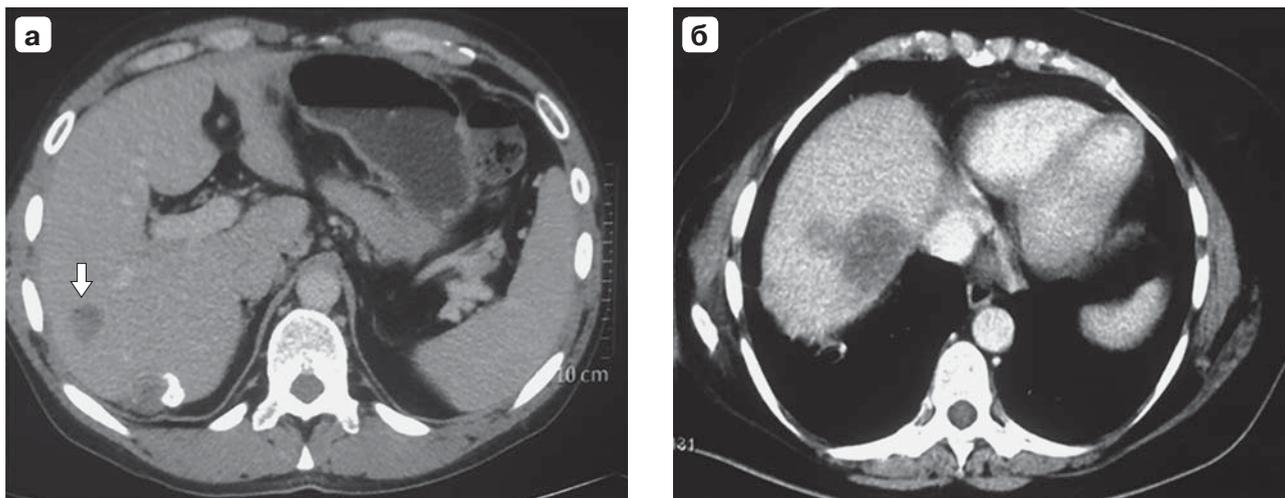


Рис. 4. Компьютерная томограмма. Третий вид изменений, происходящих после УЗА: а – появление новой опухоли через 26 мес; б – появление новой опухоли через 14 мес.

Fig. 4. CT-scan. Type 3 of changes after ablation: a – de novo tumor after 26 months; b – de novo tumor after 14 months.

ваний в печени у этих пациентов не превышал 5 см. Остальным пациентам в дальнейшем проводили только химиотерапию.

Третий вид изменений отмечен у 51 (31%) больного. На фоне позитивных изменений в зоне деструкции после УЗА появлялись новые метастазы в печени и других органах-мишенях в сроки от 3 мес до 2 лет (рис. 4). Таким образом, происходила генерализация опухолевого процесса с положительной динамикой в зоне воздействия в отличие от пациентов со вторым видом изменений. Размер новообразований печени в этой группе больных варьировал от 3 до 5 см. Повторную УЗА больным этой группы не проводили.

Таким образом, в результате проведенного анализа установлено, что оптимальными для локальной ультразвуковой деструкции были опухолевые образования от 1 до 5 см.

Перспективы развития УЗА опухоли печени связаны с сочетанным применением артериальной химиоэмболизации и NIFU. Последние 2 года, как правило, выполняли УЗА пациентам с метастатическим поражением печени только после артериальной химиоэмболизации, которая позволяет селективно доставить химиопрепарат и эмболизат в сосуды опухоли и уменьшить (а в ряде наблюдений и устранить) кровотоки в них. Это способствует более быстрому появлению зоны некроза после УЗА и соответственно увеличивает эффективность воздействия. Всего за 2 года выполнено 11 сочетанных операций, для оценки клинического результата необходимо дальнейшее накопление материала.

Также перспективным направлением считаем применение ультразвукового контрастного препарата при NIFU-абляции, который позволяет более четко дифференцировать границы опухо-

левого образования, его сосудистую структуру, а также способствует более быстрому появлению кавитаций в опухоли и тем самым возникновению зоны некроза в зоне воздействия (рис. 5), интраоперационное применение контрастного препарата только потенцировало воздействие ультразвуковых волн на опухоль – сокращало время операции и никак не влияло на технику проведения УЗА.

Опухоли поджелудочной железы. В 9 (53%) наблюдениях при локализации опухоли в головке ПЖ диагностирована механическая желтуха. Это требовало проведения ряда этапов миниинвазивных вмешательств перед УЗА, включающих чрескожную чреспеченочную наружную или наружновнутреннюю холангиостомию, биопсию для верификации диагноза. Заключительным этапом выполняли стентирование желчных протоков. Это позволило в дальнейшем четко дифференцировать стенки внепеченочных желчных протоков и избежать их повреждения.

Интраоперационно на экране монитора контролировали успешность абляции. Фиксировали изменения в серой шкале, появляющиеся в опухолевой ткани, чаще всего в виде повышения эхогенности опухоли. При динамическом УЗИ через 3 мес выявляли изменение структуры опухоли, контуры ее становились более четкими. Самое главное – объем опухоли уменьшился во всех наблюдениях (17 пациентов) в 1,5 раза. Из позитивных изменений через 18 мес в 2 наблюдениях при динамическом УЗИ и КТ в зоне прежнего расположения опухоли было выявлено жидкостное образование с достаточно четкой капсулой. Произошла так называемая кистозная трансформация опухолевой ткани. Просвет установленного в общий желчный проток стента

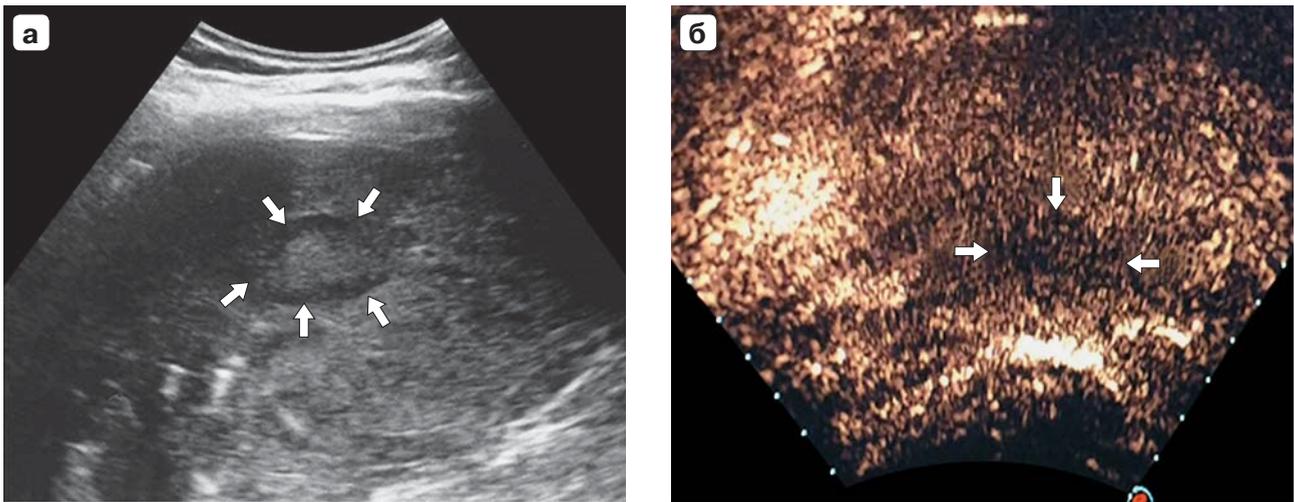


Рис. 5. Ультразвуковая сканограмма. Метастаз в печени: а – до введения контрастного препарата (опухоль указана стрелками); б – этап введения контрастного препарата, раннее вымывание его из опухоли (стрелки).

Fig. 5. Ultrasound scan. Liver metastasis: a – prior to contrast administration (tumor is indicated by the arrow); b – contrast injection, early washout of contrast from the tumor (arrows).

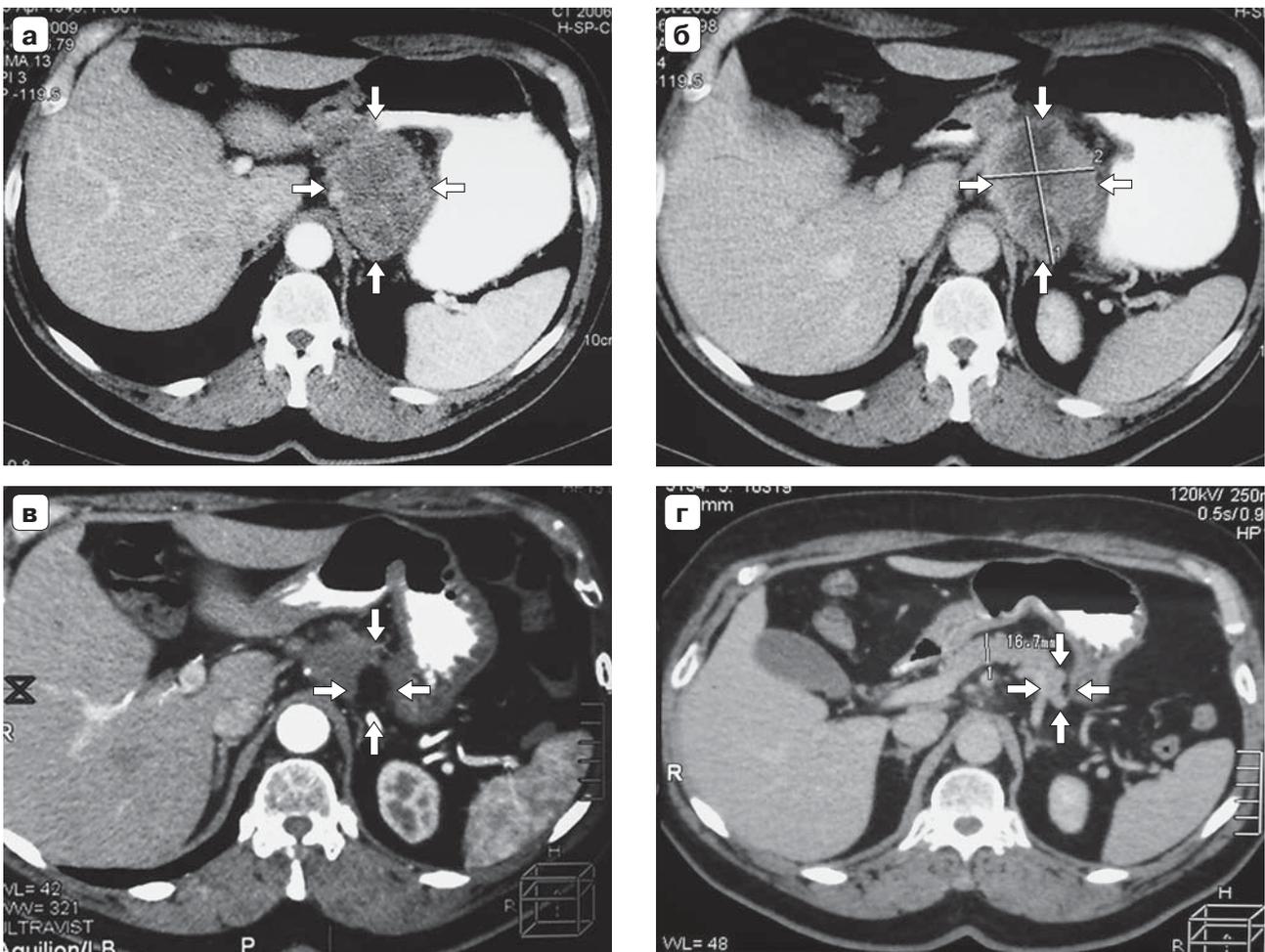


Рис. 6. Компьютерная томограмма. Рак поджелудочной железы IV стадии: а – до УЗА (опухоль указана стрелками); б – через месяц после УЗА (здесь и далее зона воздействия указана стрелками); в – через год после УЗА; г – через 2 года после УЗА.

Fig. 6. CT-scan. Pancreatic cancer, stage IV: a – prior to ultrasound ablation (tumor is shown by the arrows); b – in 1 month after ablation (destruction area is shown by the arrows here and below); c – in 1 year after ablation; d – in 2 years after ablation.

был проходим на всем протяжении. Из опыта наблюдения пациентов с нерезектабельными опухолями ПЖ, которым выполнена УЗА, в 16 наблюдениях отметили уменьшение объема опухоли и только в 1 наблюдении практически полное ее исчезновение. Именно это наблюдение представлено на рис. 6. Отчетливо видно новообразование, расположенное в проекции тела и хвоста ПЖ. Через 1 мес после абляции в структуре опухоли отмечены зоны, не накапливающие контрастный препарат. Далее размеры опухоли значительно уменьшились, но образование отчетливо видно. При контрольном обследовании через 2 года выявить опухоль не удается. Признаков метастазирования не выявлено.

Несмотря на достигнутые положительные результаты, к сожалению, метод HIFU имеет некоторые ограничения в своем применении. Они связаны в основном с отсутствием акустического окна (конституциональные особенности пациента, рубцы передней брюшной стенки, колостома, выведенная в зоне воздействия, подпаянные петли кишки к передней брюшной стенке либо ранее выполненные операции) для безопасного выполнения УЗА опухоли. Инвазия опухоли в стенки желудка и двенадцатиперстной кишки не позволяет выполнить деструкцию опухоли в полном объеме, поскольку это чревато перфорацией этих органов. Механическая желтуха по сути является относительным ограничением, которое требует предварительного применения этапов миниинвазивных вмешательств и увеличивает срок до проведения УЗА.

Осложнения, которые развились у пациентов после УЗА: гипертермия отмечена в 5 наблюдениях, ожог кожи III степени – в 1, реактивный панкреатит – в 2, перфорация двенадцатиперстной кишки – в 1. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

Из 17 пациентов летальный исход отмечен в 7 (41,2%) наблюдениях в сроки от 3 мес до 2 лет. Это было связано с генерализацией опухолевого процесса у 4 (23,5%) больных, с желудочно-кишечным кровотечением через 3 мес – у 1 (5,8%) пациента и с тонкокишечной непроходимостью – у 2 (11,8%) пациентов через 6 мес после УЗА. У 12 (72%) больных после выполнения операции отметили исчезновение болевого синдрома и у 5 (29,4%) – его уменьшение. При длительном наблюдении у 8 (66,6%) больных из 12 (70,5%), у которых исчез болевой синдром, отмечено увеличение массы тела.

● Заключение

Ультразвуковая фокусированная абляция – современный неинвазивный метод деструкции опухолей, в полной мере отвечающий миниинвазивным и органосберегающим подходам в хирургии. Проведенное впервые в России комплексное

исследование применения инновационной технологии – неинвазивной дистанционной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) показало ее эффективность и безопасность при локальной деструкции вторичных опухолей печени, нерезектабельных опухолей ПЖ. Учитывая эти возможности метода, представляется обнадеживающим его применение и при первичных опухолях при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, при необходимости уменьшения хирургического риска в условиях центрального расположения опухоли. УЗА легко переносится пациентами, не сопровождается выраженными интра- и послеоперационными осложнениями. Ее применение показано при невозможности хирургического лечения и в качестве этапа комбинированного лечения для увеличения его общей эффективности.

Участие авторов

Карпов О.Э. – определение тематического направления работы, разработка цели и задач исследования, общий контроль исполнения.

Ветшев П.С. – разработка методологического плана исследования, программа анализа накопленного клинического материала, обсуждение основных положений работы, редактирование, организация работы онкокомиссии.

Бруслик С.В. – установление показаний и противопоказаний к ультразвуковой абляции, консультация пациентов на доклиническом уровне.

Свиридова Т.В. – проведение ультразвуковой абляции в соответствии с разработанной методикой и техническими параметрами, участие в анализе клинического материала.

Бруслик Д.С. – сбор материала и оформление его в статью, анализ и подготовка статистического и иллюстративного материала.

Левчук А.Л. – консультация пациентов на доклиническом уровне, профилактика и контроль послеоперационных осложнений.

Саржевский В.О. – консультация пациентов на доклиническом уровне, контроль выполнения комплексного гистологического исследования, участие в анализе морфологического материала, соблюдение онкологических принципов организации работы онкокомиссии.

● Список литературы

1. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Животов В.А., Бруслик С.В. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2008; 3 (2): 77–82.
2. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Серебряник П.С. Возможности HIFU-технологии в лечении пациентов с опухолями в многопрофильном стационаре. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2009; 4 (2): 3–8.

3. Свиридова Т.И., Бруслик С.В., Ветшев П.С. Неинвазивная ультразвуковая абляция опухолей печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19 (1): 110–119.
 4. Свиридова Т.И. Неинвазивная дистанционная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) вторичных опухолей печени: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, 2014. 27 с.
 5. Резолюция XVIII Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ от 14–16 сентября 2011 г., Москва. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011; 16 (4): 23–24.
 6. Свиридова Т.И., Бруслик С.В., Ветшев П.С. Дистанционная локальная деструкция опухолей печени. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 8 (4): 112–118.
 7. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Бруслик Д.С. Неинвазивная дистанционная фокусированная ультразвуковая абляция вторичных опухолей печени. *Хирургия в гастроэнтерологии*. 2015; 1 (11): 37–41.
 8. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Левчук А.Л., Саржевский В.О., Судилова В.В. Ультразвуковая абляция (HIFU) в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20 (3): 17–23. DOI: 10.16931/1995-5464.2015317-23.
 9. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Левчук А.Л., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Бруслик Д.С. Инновационные методы в лечении опухолевых образований: возможности HIFU-технологии. Автоматизация процессов, цифровые и информационные технологии в управлении и клинической практике лечебного учреждения: научные труды. Под ред. О.Э. Карпова. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 321–337.
- **References**
1. Karpov O.E., Vetshev P.S., Zhivotov V.A., Bruslik S.V. Ultrasound ablation of tumors – state and prospects. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2008; 3 (2): 77–82. (In Russian)
 2. Shevchenko Y.L., Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Serebryanik P.S. HIFU-technology for tumors management in multi-field hospital. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2009; 4 (2): 3–8. (In Russian)
 3. Sviridova T.I., Bruslik S.V., Vetshev P.S. Noninvasive ultrasound ablation of liver tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2014; 19 (1): 110–119. (In Russian)
 4. Sviridova T.I. *Neinvazivnaya distancionnaya fokusirovannaya ultrazvukovaya ablyaciya (HIFU) vtorichnyh opuholej pecheni* [Non-invasive distant focused ultrasound ablation (HIFU) of secondary liver tumors]: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow: FGBU “Nacional'nyj mediko-khirurgicheskij centr im. N.I. Pirogova” MZRF; 2014. 27 p. (In Russian)
 5. Resolution of the XVIII International Congress of surgeons-hepatologists of the CIS countries of September 14–16, 2011. Moscow, 2011. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annaly of HPB surgery*. 2011; 16 (4): 23–24. (In Russian)
 6. Sviridova T.I., Bruslik S.V., Vetshev P.S. Distant local destruction of liver tumors. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2013; 8 (4): 112–118. (In Russian)
 7. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Bruslik D.S. Non-invasive distant focused ultrasound ablation of secondary liver tumors. *Khirurgiya v gastroehnterologii*. 2015; 1 (11): 37–41. (In Russian)
 8. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Levchuk A.L., Sarzhevskij V.O., Sudilovskaya V.V. Ultrasound ablation (HIFU) in the treatment of pancreatic unresectable tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2015; 20 (3): 17–23. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2015317-23.
 9. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Levchuk A.L., Sviridova T.I., Slabozhankina E.A., Bruslik D.S. *Innovacionnye metody v lechenii opuholevyh obrazovanij: vozmozhnosti HIFU-tehnologii. Avtomatizacia processov, cifrovye i informacionnye tekhnologii v upravleni i iklinicheskoy practice lechebnogo uchrezhdeniya: nauchnye trudy* [Innovative methods in tumors management: opportunities of HIFU-technology. Automation of processes, digital and information technologies in management and clinical practice of medical institution: scientific works]. Ed. O.E. Karpov. Moscow: Delovoj ehkspress, 2016. P. 321–337. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Карпов Олег Эдуардович — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, генеральный директор Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач РФ.

Ветшев Петр Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, советник по клинической и научной работе Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач РФ.

Бруслик Сергей Владимирович — канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением УЗ- и РХМ-диагностики и лечения Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Свиридова Татьяна Ивановна — канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения УЗ- и РХМ-диагностики и лечения Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Левчук Александр Львович — доктор мед. наук, профессор, заведующий 2-го хирургическим отделением Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Саржевский Владислав Олегович — канд. мед. наук, доцент, врач-онколог Клиники гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Бруслик Дмитрий Сергеевич — врач-рентгенолог отделения УЗ- и РХМ-диагностики и лечения Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Для корреспонденции*: Свиридова Татьяна Ивановна — 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: 8-499-464-30-43 (раб.), 8-915-436-29-22 (моб.). E-mail: drsviridova@mail.ru

Oleg E. Karpov – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Director of the Pirogov National Medical Surgical Center, Honored Doctor of the Russian Federation.

Peter S. Vetshev – Doct. of Med. Sci., Professor, Advisor for Clinical and Scientific Work of the Pirogov National Medical Surgical Center, Honored Doctor of the Russian Federation.

Sergey V. Bruslik – Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Ultrasound and X-ray Surgical Diagnosis and Treatment, Pirogov National Medical Surgical Center.

Tatiana I. Sviridova – Cand. of Med. Sci., Specialist for Udiagnosis of the Department of Ultrasound and X-ray Surgical Diagnosis and Treatment, Pirogov National Medical Surgical Center.

Alexander L. Levchuk – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the 2nd Surgical Department of the Pirogov National Medical Surgical Center.

Vladislav O. Sarzhevsky – Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Oncologist of the Maximov Clinic of Hematology and Cell Therapy of the Pirogov National Medical Surgical Center.

Dmitriy S. Bruslik – Radiologist of the Department of Ultrasound and X-ray Surgical Diagnosis and Treatment, Pirogov National Medical Surgical Center.

For correspondence*: Tatiana I. Sviridova – 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation. Phone: +7-499-464-30-43, +7-915-4-436-29-22. E-mail: drsviridova@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 16.04.2018.

Received 16 April 2018.

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018259-68

Необратимая электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы

Астахов Д.А.^{1,2}, Панченков Д.Н.^{1,2}, Иванов Ю.В.^{1,2}, Шабловский О.Р.^{1,2},
Кедрова А.Г.², Соловьев Н.А.^{1,2}, Нечунаев А.А.^{1,2}, Злобин А.И.^{1,2}, Лебедев Д.П.^{1,2}*

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

² ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28, Российская Федерация

Цель. Оценка общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, подвергшихся необратимой электропорации опухоли в сочетании с химиотерапией.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование общей выживаемости 23 пациентов, подвергшихся необратимой электропорации по поводу нерезектабельного рака поджелудочной железы за период с мая 2012 г. по март 2017 г. Группа сравнения – 35 больных раком поджелудочной железы III стадии, получавших только стандартную химиотерапию.

Результаты. Возраст больных варьировал от 45 до 80 лет (средний возраст 61 год). Все пациенты перенесли процедуру успешно. У 15 пациентов опухоль была в головке поджелудочной железы, у 8 – в теле железы. Двадцать (86,9%) пациентов перед процедурой электропорации получали химиотерапию средней продолжительностью 4 мес. Семнадцать (73,9%) пациентов подверглись химиотерапии после процедуры электропорации. 90-дневная смертность в группе электропорации составила 1 (4,3%). При сравнении групп пациентов отметили улучшение времени без локального прогрессирования (12 и 6 мес соответственно, $p = 0,01$) и выживаемости без отдаленного прогрессирования (15 и 8 мес соответственно, $p = 0,03$). Общая выживаемость составила 18 и 11 мес соответственно ($p = 0,03$).

Заключение. Необратимая электропорация местнораспространенного рака поджелудочной железы является безопасной. У пациентов, подвергшихся стандартной индукционной терапии на протяжении минимум 4 мес, процедура может привести к хорошему локальному ответу и потенциально улучшить общую выживаемость по сравнению с больными, получавшими только химиотерапевтическое лечение. Валидация полученных результатов будет проведена в планируемом многоцентровом исследовании.

Ключевые слова: поджелудочная железа, необратимая электропорация, комбинированное лечение, нанонож, миниинвазивная хирургия, рак поджелудочной железы.

Ссылка для цитирования: Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Шабловский О.Р., Кедрова А.Г., Соловьев Н.А., Нечунаев А.А., Злобин А.И., Лебедев Д.П. Необратимая электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 59–68. DOI: 10.16931/1995-5464.2018259-68.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer

Astakhov D.A.^{1,2}, Panchenkov D.N.^{1,2}, Ivanov Yu.V.^{1,2}, Shablovsky O.R.^{1,2},
Kedrova A.G.², Soloviev N.A.^{1,2}, Nechunayev A.A.^{1,2}, Zlobin A.I.^{1,2}, Lebedev D.P.^{1,2}*

¹ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, p. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

² Federal Research Clinical Center for Specialized Health Care and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard str., Moscow, 115682, Russian Federation

Aim. To assess overall survival and recurrence-free period in patients with locally advanced pancreatic cancer who underwent irreversible electroporation of the tumor in combination with chemotherapy.

Materials and methods. It was performed a prospective analysis of overall survival in 23 patients who underwent irreversible electroporation of unresectable pancreatic cancer for the period from May 2012 to March 2017. Control group consisted of 35 patients with pancreatic cancer stage III who received standard chemotherapy alone.

Results. Mean age of patients was 61 years (range 45–80). All procedures were successful. Fifteen patients had pancreatic head cancer, 8 – cancer of pancreatic body. Preoperative chemotherapy has been applied in 20 (86.9%) patients for 4 months prior to surgery on the average. Seventeen (73%) patients underwent chemotherapy after electroporation procedure. 90-day mortality was 4.3% ($n = 1$) in electroporation group. Surgery was followed by improved local recurrence-free survival (12 and 6 months, respectively, $p = 0.01$) and distant recurrence-free survival (15 and 8 months, respectively, $p = 0.03$). Overall survival was 18 and 11 months, respectively ($p = 0.03$).

Conclusion. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic cancer is safe. Four-month chemotherapy followed by surgical procedure is associated with good local response and better overall survival compared with chemotherapy alone. These data will be validated in further multicenter study.

Keywords: *pancreas, irreversible electroporation, combined treatment, nano-knife, minimally invasive surgery, pancreatic cancer.*

For citation: Astakhov D.A., Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Shablovsky O.R., Kedrova A.G., Soloviev N.A., Nechunayev A.A., Zlobin A.I., Lebedev D.P. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 59–68. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018259-68.

There is no conflict of interests.

● Введение

Местнораспространенный рак поджелудочной железы (ПЖ) III стадии – тяжелое заболевание, сопровождающееся высоким уровнем смертности и общей пятилетней выживаемостью, не превышающей 5% [1, 2]. Основные цели лечения при местнораспространенном раке ПЖ – это облегчение хронического болевого синдрома и улучшение общей выживаемости. Большинство исследований однокомпонентной или комбинированной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком ПЖ демонстрирует ограниченное число клинических ответов с невысокой воспроизводимостью результатов по общей выживаемости или улучшению качества жизни. Более привычные методы локальной деструкции, такие как инъекции спирта в опухоль, лучевая терапия, имеют эффективность не более 15–30%, время от времени заявляемую в экспериментальных работах с применением новых противоопухолевых агентов, но не подтверждающуюся в более крупных исследованиях [3]. Радиочастотная абляция опухолей ПЖ в условиях нерезектабельной болезни была описана в серии исследований, но внедрение этой технологии ограничено рисками термического повреждения смежных органов и сосудов [4].

Необратимая электропорация (НЭ) – это технология, в которой короткие высоковольтные импульсы воздействуют на ткани и приводят к пермеабиллизации клеточной мембраны. НЭ является нетепловым методом воздействия, его можно применять при расположении опухоли вблизи жизненно важных структур, таких как уретра, крупные кровеносные сосуды, нервы, и вызывать абляцию без их повреждения [5–7]. В Российской Федерации впервые метод необ-

ратимой нетепловой электропорации при раке ПЖ применен профессором Д.Н. Панченковым и соавт. в хирургической клинике ФНКЦ ФМБА России в 2012 г. [8, 9]. Ранее уже были опубликованы данные о безопасности НЭ при лечении опухолей ПЖ [9]. Процедура хорошо переносится и сопровождается быстрым разрешением воспалительных изменений в ПЖ при сохранении сосудистых структур. Получив результаты применения метода у первых 7 пациентов с местнораспространенным раком ПЖ, пришли к выводу, что НЭ таких опухолей является безопасным и осуществимым методом первичного лечения пациентов с нерезектабельным процессом [5–7, 9].

Механизм нетепловой НЭ. Применяется мощное внешнее электрическое поле, воздействующее на клетки, что приводит к повышению трансмембранного потенциала и индуцирует образование пор в мембране. Формирование проницаемой поры становится возможным только после достижения критического порогового уровня, который зависит от типа клетки и обычно находится в диапазоне 200–300 мВ/см. Мощность импульса и его длительность, превосходящая пороговый уровень устойчивости клеточной мембраны, приводят к формированию множества нанопор. Сформировавшиеся в мембране под воздействием электрического поля нанопоры остаются постоянно открытыми. Эти изменения ведут к клеточной гибели вследствие неспособности мембраны вернуться к исходному гомеостатическому состоянию. Клетки тесно и плотно связаны билипидными плазматическими мембранами, обеспечивающими регуляцию внутри- и внеклеточного транспорта растворенных веществ (рис. 1а). Когда внешнее электрическое поле воздействует на клетку, оно распространяется вокруг клетки, а не через нее.

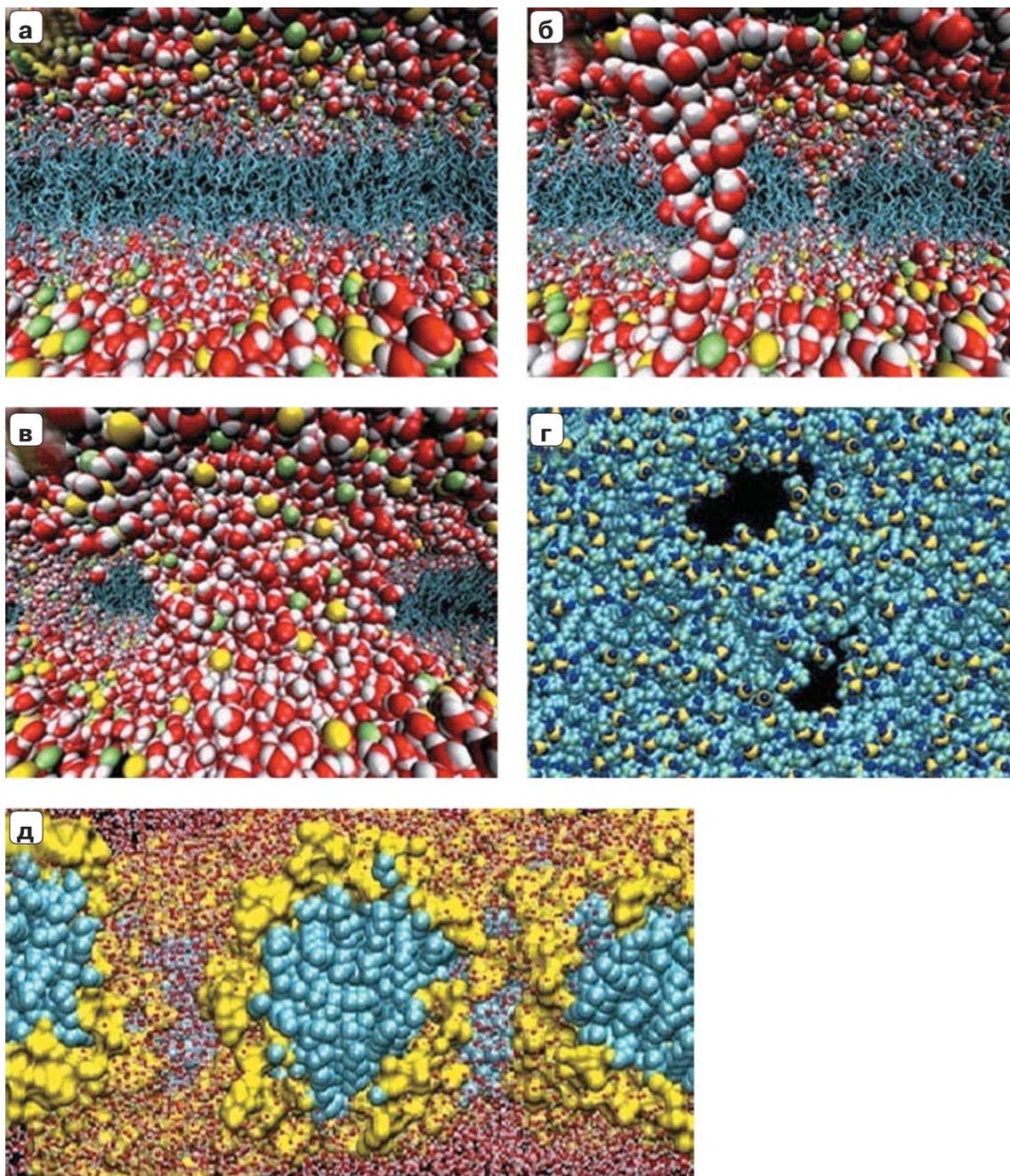


Рис. 1. Молекулярная модель электропорации: а – бифосфолипидный слой в равновесии; б – начальный этап формирования поры, единичные контакты между гидрофильными поверхностями бислоя в момент подачи напряжения; в – поздняя фаза формирования поры, стабилизация фосфолипидных полярных головок между наружным и внутренним слоями мембраны; г – топология пор, вид сверху; д – топология пор, вид сбоку. В молекулах воды кислород обозначен красным цветом, водород – белым, молекулы фосфолипидов окрашены желтым цветом, молекулы азота – зеленым, липидные головные группы – желтым, гидрофобные цепи – голубым [10].

Fig. 1. Molecular model of electroporation: а – phospholipid bilayer in equilibrium; б – initial stage of pore formation, single contacts between hydrophilic surfaces of bilayer at the moment of voltage; в – late stage of pore formation, stabilization of phospholipid polar heads between outer and inner layers of the membrane; г – topology of pores, top view; д – topology of pores, side view. Watermolecules (oxygen – red, hydrogen – white), phospholipids – yellow, nitrogen – green, lipid head groups – yellow, hydrophobic chains – blue [10].

Это создает разность плотности тока на поверхности клетки и внутри нее и приводит к появлению разности потенциалов на мембране. Когда трансмембранный потенциал достигает определенного критического уровня, клетка становится нестабильной и плазматическая мембрана

подвергается разрушению или перестройке с формированием нанопор (рис. 1б–г), обеспечивающих пассивный входящий ионный поток (рис. 1д) [10]. В связи с тем что мембрана стала проницаемой, в клетке возрастают энергетические потребности для поддержания разности

трансмембранной концентрации ионов. Проводимость плазматической мембраны резко возрастает, и, если АТФ-зависимые ионные насосы неспособны компенсировать диффузию ионов через поры в плазматической мембране, наступает энергетическое истощение и прекращение биохимических процессов — так называемый биохимический арест, приводящий к гибели клетки. Необратимо поврежденные клетки элиминируются иммунной системой. Ряд авторов показали, что ультракороткие (более 100 в наносекунду) и высокоинтенсивные (200–300 кВ/см) импульсы напрямую воздействуют на внутриклеточные органеллы без необратимого повреждения клеточных мембран. Клеточная смерть при этом обусловлена апоптозом, индуцируемым митохондриями, и связана с высвобождением кальция из эндоплазматической сети и повреждением ДНК [10–12]. Прецизионные механизмы клеточной гибели при НЭ до сих пор являются предметом обсуждений. Однако считают, что оба механизма — и некроз, и апоптоз — могут играть роль в клеточной деструкции. Последние данные указывают на возрастание маркеров апоптоза в тканях, подвергшихся НЭ. Апоптоз инициирует врожденную клеточную регенерацию. В результате требуется меньше времени для восстановления тканей, чем при некрозе. В дополнение к изложенному, при апоптозе в меньшей степени обнаруживаются фиброзные изменения в областях, подвергшихся абляции, чем при некрозе. Это предотвращает дальнейшее повреждение органов, подвергшихся абляции, и подтверждается экспериментальными данными.

Цель исследования — оценить общую выживаемость и время до прогрессирования у пациентов с местнораспространенным раком ПЖ, прошедших НЭ на фоне системного лечения со стандартными режимами химиотерапии.

● **Материал и методы**

Проведена проспективная оценка результатов лечения пациентов, перенесших НЭ по поводу местнораспространенного рака ПЖ с мая 2012 г. по март 2017 г. Диагноз был установлен в соответствии с 7-м изданием системы стадирования AJCC для рака ПЖ, характеризующегося распространением на магистральные артерии: чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию [13]. У всех пациентов, перенесших НЭ, диагноз был верифицирован морфологически. НЭ не применяли пациентам с потенциально резектабельными процессами. Группу НЭ в сочетании с химиотерапией сравнивали с пациентами, которые получали стандартную химиотерапию в течение того же периода времени, группы сопоставимы на уровне 1 : 1,5. Сопоставление выполняли через 4 мес после индукционной

терапии на основании ковариантного анализа, с оценками на основе возраста пациентов, размера опухоли, работоспособности (соматического статуса по шкале Карновского), сопутствующих заболеваний сердца и легких (для уточнения переносимости хирургического вмешательства). Указанные переменные были выбраны эмпирически на основании факторов, которые могут вызывать смещение выборки, а также для подтверждения того, что все пациенты в равной мере могли подвергнуться хирургической процедуре через 4 мес после начала индукционной химиотерапии и не имели метастатического поражения. Более избирательные параметры сравнения, такие как специфическая область поражения, не включали, поскольку это затруднило бы достижение адекватного соответствия сравниваемых групп. Причину, по которой контрольную группу не подвергали НЭ, обосновывали решением онколога, лучевого терапевта, хирурга и (или) пациента. Проведено сравнение групп по демографическим показателям, краткосрочному исходу, времени до прогрессирования и общей выживаемости. Основные сопутствующие заболевания оценивали с использованием индекса коморбидности Чарльсона [14]. Хирургические осложнения оценивали согласно классификации Clavien–Dindo. Все статистические процедуры выполняли с использованием версии SAS 9.3 с заданным уровнем значимости $p < 0,05$.

Хирургическая техника и процедура электропорации. Решение выполнить НЭ принимали хирург и онколог на основе предоперационной оценки переносимости вмешательства, сопутствующих заболеваний, предыдущего лечения и согласия пациента. В 3 наблюдениях при ревизии органов брюшной полости выявили метастатическое поражение в брюшной полости, поэтому НЭ не проводили и в анализ пациентов не включили. Все послеоперационные осложнения до 90 дней контролировали и оценивали проспективно по пятибалльной шкале в соответствии с классификацией Clavien–Dindo. Регистрировавшиеся побочные эффекты, обусловленные проводимой химиотерапией, классифицировались согласно общим терминологическим критериям шкал токсичности NCI CTC¹ после первых 4 мес терапии. Индукционная химиотерапия перед процедурой НЭ позволяла уточнить морфологический диагноз, распространенность и исключить заболевание на IV стадии.

Процедуру НЭ осуществляли под эндотрахеальным наркозом. После лапаротомии выполняли ревизию брюшной полости, мобилизацию панкреатодуоденального комплекса по Кохеру. При отсутствии иных новообразований в органах

¹ NCI CTC – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

брюшной полости выполняли НЭ опухоли ПЖ системой “Нанож” (Angiodynamics, Lanthan, NY) (рис. 2) под интраоперационным ультразвуковым наведением. В опухоль вводили 4 (4–6) монополярных электрода системы “Нанож” на расстоянии 1,5 см, выполняли НЭ опухоли в режиме 80 импульсов – 70 микросекунд, силой тока 30 ампер (рис. 3). Время экспозиции зависело от размеров опухоли (рассчитывали автоматически) и с учетом калибровки аппарата в среднем составило 14 мин (6–45 мин). В качестве профилактики послеоперационного острого панкреатита всем пациентам назначались синтетические аналоги соматостатина (Октреотид) по схеме 100 мкг подкожно предоперационно, затем 25–50 мкг/ч внутривенно капельно в течение 3–5 дней. Последующее обследование для оценки безопасности проведенной процедуры выполняли в течение 1 нед после НЭ, а затем с интервалом в 3 мес. Успех абляции определяли как способность обеспечить запланированное лечение: НЭ в установленном режиме технических параметров работы аппарата с последующей химиотерапией и отсутствие признаков продолженного роста через 6 нед. Продолженный рост опухоли после проведенной абляции определяли в соответствии с критериями RECIST 1.1. Проводили сравнительную оценку жизнеспособности опухоли по данным КТ и МРТ в пред- и послеоперационном периоде. Для выявления локального рецидива учитывали также уровень онкомаркера СА 19-9, а также клинические проявления заболевания. Инструментальное обследование и адекватная оценка новообразования ПЖ после проведенной процедуры значительно затруднены в первые 10 дней ввиду воспалительных процессов, которые, сопровождая апоптоз, могут сохраняться на протяжении 6–8 нед после электропорации.

● Результаты

В исследование было включено 58 пациентов, из которых 23 пациента получали химиотерапию и НЭ; 35 пациентам проводили стандартную химиотерапию. Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Предварительная системная химиотерапия варьировала между широким применением гемцитабина, иринотекана, оксалиплатина, капецитабина и их комбинаций. Большинство пациентов получали комбинированную химиотерапию препаратами гемцитабин, капецитабин, оксалиплатин.

Медиана времени с момента установления диагноза до хирургической абляции составила 5,1 мес, диапазон – от 1 до 32 мес. Пациенты, которым НЭ проведена на более ранних этапах, были преимущественно либо невосприимчивы к первой линии системной химиотерапии, либо отказались от химиотерапии на момент поста-



Рис. 2. Система необратимой электропорации “Нанож” с набором электродов и кардиосинхронизатором.

Fig. 2. “Nano-knife” system for irreversible electroporation with a set of electrodes and cardioresynchronizer.

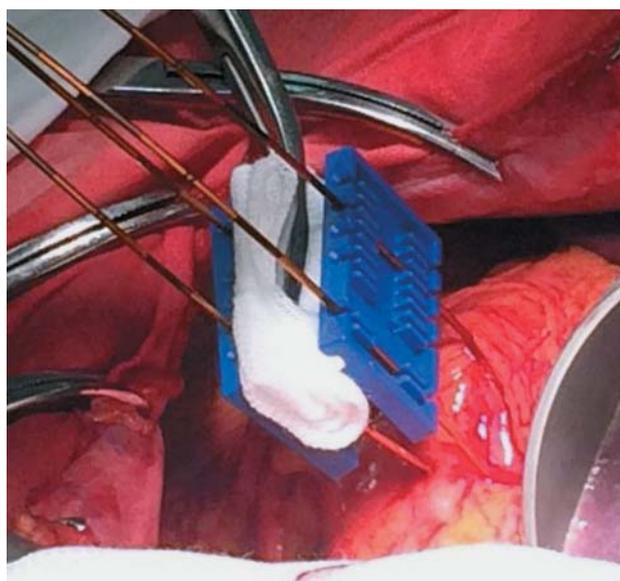


Рис. 3. Интраоперационное фото. Этап необратимой электропорации. Электроды установлены в опухоль головки ПЖ.

Fig. 3. Intraoperative photo. Stage of irreversible electroporation. Electrodes are deployed within tumor of pancreatic head.

новки диагноза. Наиболее часто применяли срединную лапаротомию, у двух пациентов доступ был лапароскопическим. У 6 пациентов во время ревизии выявлено меньшее исходное распространение опухолевого процесса без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии. Этим больным выполнена резекция ПЖ в адекватном объеме, и они были исключены из исследования. Во всех наблюдениях применяли

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов**Table 1.** Patients' characteristics

| Параметр | Группа химиотерапии | Группа НЭ с химиотерапией | <i>p</i> |
|---|---------------------|---------------------------|----------|
| Число наблюдений, абс. | 35 | 23 | |
| Число больных с опухолью в головке ПЖ, абс. (%) | 24 (68,6) | 15 (65,2) | 0,11 |
| Число больных с опухолью в теле/хвосте ПЖ, абс. (%) | 11 (31,4) | 8 (34,8) | |
| Аксиальный размер опухоли, см | 3,1 (1,9–5) | 3,2 (1–5,5) | 0,14 |
| Переднезадний размер опухоли, см | 2,6 (1,1–5,1) | 2,6 (1–4,7) | |
| Краниокаудальный размер опухоли, см | 2,8 (1,5–5) | 2,9 (1–4,9) | |
| Число больных с оценкой по шкале Карновского: | | | |
| – 100%, абс. (%) | 24 (68,5) | 16 (69,5) | 0,06 |
| – 90%, абс. (%) | 6 (17,2) | 4 (17,4) | |
| – 80%, абс. (%) | 5 (14,3) | 3 (13,1) | |
| Индекс коморбидности Чарлсона (медиана) | 4 (1) | 4 (1) | 0,1 |
| Число перенесших лечение гемцитабином, абс. | 18 | 12 | 0,08 |
| Число перенесших лечение по схеме GemCap, абс. | 7 | 5 | |
| Число перенесших лечение по схеме XelOx, абс. | 2 | 1 | |
| Число перенесших лечение по схеме XelIRI, абс. | 5 | 4 | |
| Число перенесших лечение по схеме FOLFIRINOX, абс. | 3 | 1 | |

Таблица 2. Характеристика выявленных осложнений**Table 2.** Characteristics of complications

| Осложнение | Группа химиотерапии | | Группа НЭ с химиотерапией | |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
| | Число больных, абс. | Степень токсичности | Число больных, абс. | Степень токсичности |
| Гематологическая токсичность | 12 | 2–4 | 8 | 2–4 |
| Тромбоз глубоких вен ног | 3 | – | 2 | – |
| Тромбоз воротной вены | 0 | – | 1 | – |
| Пневмония | 1 | – | 1 | – |
| Почечная недостаточность | 3 | 2–4 | 2 | 2–4 |
| Асцит | 2 | – | 1 | – |
| Тошнота и (или) рвота | 15 | 1–4 | 10 | 1–4 |
| Диарея | 5 | 1–4 | 3 | 1–4 |
| Печеночная недостаточность | 5 | 2,3 | 4 | 2,3 |
| Острый панкреатит | 0 | – | 1 | – |

Примечание: подсчет осложнений прекращали после подтверждения прогрессирования заболевания.

монополярные электроды. В 15 наблюдениях применили краниокаудальное направление при размещении иглы параллельно жизненно важным структурам во избежание их повреждения, в 8 – переднезаднее. Успешность выполнения процедуры НЭ определяли как воздействие не менее 90 импульсами при напряжении 1200 вольт, с силой тока не менее 20 ампер, что было достигнуто у всех 23 пациентов (табл. 2). Общее время оперативного вмешательства составило 74 мин (40–180 мин). Время процедуры НЭ варьировало в зависимости от размера опухоли и числа электродов (от 4 до 6), необходимых для перекрытия полей воздействия в пределах опухолевого поражения. Медиана общего времени процедуры НЭ составила 14 мин (6–45 мин). Во всех наблюдениях процедуру считали завершенной. Общая средняя продолжительность послеоперационного периода составила 7 дней (5–26 дней). У 15 (65,2%) из 23 получавших лечение в объеме

химиотерапии в сочетании с НЭ отмечено в общей сложности 32 различных осложнения в течение последующих 90 дней. По достижении медианы наблюдения 15 мес у 7 из 23 пациентов отмечено появление локального рецидива заболевания, у 11 диагностированы отдаленные метастазы: у 3 больных – через 3 мес (локальный – у 2), у 2 больных – через 6 (локальный – у 1), у 5 больных – через 9 (локальный – у 4), у 1 больного – через год.

Сравнение побочных эффектов было начато через 4 мес от начала стандартной терапии (см. табл. 2). Целью было исключить смещение результатов по оценке осложнений и суммации осложнений, которые развивались у группы, получавшей стандартное лечение в указанные 4 мес предоперационного периода.

Семнадцать из 23 пациентов, подвергшихся операции НЭ, в послеоперационном периоде проводили химиотерапию на основе гемцита-

бина. В сравниваемых группах отмечали схожие токсические эффекты, такие как тошнота, диарея, признаки печеночной недостаточности и гематологическая токсичность. Один пациент в группе НЭ умер в течение 90-дневного наблюдения. У 1 пациента на 7-е сутки послеоперационного периода появились признаки острого панкреатита, разрешившиеся после проведения консервативной терапии. Учитывая значительный период времени, прошедшего после НЭ, связываем развившееся у пациента осложнение не с процедурой абляции, а с алиментарными причинами. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода вследствие побочных эффектов проводимой химиотерапии ни в одной из сравниваемых групп. При сравнении групп пациентов, подвергшихся электропорации, с группой получавших стандартную химиотерапию выживаемость без локального прогрессирования составила 12 и 6 мес соответственно ($p = 0,01$), а выживаемость без отдаленного прогрессирования – 15 и 8 мес соответственно ($p = 0,03$). Также отмечено улучшение общей выживаемости в группе НЭ с последующей химиотерапией, которая составила 18 и 11 мес соответственно ($p = 0,03$), в сравнении с группой стандартной химиотерапии. Однако после 20 мес кривые выживаемости перекрываются, что происходит вследствие прогрессирования болезни в основном за счет отдаленного метастазирования.

● Обсуждение

На момент постановки диагноза у 30–35% пациентов рак ПЖ носит местнораспространенный характер. Тем не менее в последнее время биологическая агрессивность заболевания III стадии была поставлена под сомнение. Предположительно, пациенты с локальным распространением могут иметь иные исходы по сравнению с генерализованной формой заболевания. В одном из исследований проведен анализ результатов аутопсий пациентов, страдавших раком ПЖ. Было установлено, что 30% пациентов умерли от локальных деструктивных процессов, сопровождающих прогрессирование болезни, без признаков отдаленного метастазирования [15]. Имеющиеся результаты исследований по применению химиолучевой терапии с использованием режимов на основе гемцитабина остаются малоэффективными и не удовлетворяют потребностям по ведению пациентов с местнораспространенным раком ПЖ [3, 4]. Поэтому существует необходимость в тестировании новых системных подходов с применением комбинаций химиопрепаратов в сочетании с эффективными методами локальной деструкции. Ранее мы сообщали о безопасности использования НЭ при местнораспространенном раке ПЖ [6, 9]. В настоящем исследовании получены результа-

ты, подтверждающие преимущества сочетания системной терапии с НЭ, улучшающей показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости в сравнении с текущими стандартными методами химиотерапии, что также соответствует данным литературы [16]. Таким образом, мнение о том, что пациентам с местнораспространенным процессом хирургическое лечение не показано, считаем необоснованным и рекомендуем более углубленно обследовать даже после первоначальной диагностики с тем, чтобы выделить группу пациентов с потенциально резектабельными процессами. С той же целью считаем необходимым повторные углубленные обследования пациентов с первично нерезектабельным местнораспространенным раком ПЖ каждые 3 мес на фоне проводимого лечения для уточнения резектабельности. Использование любого типа аблятивной техники при опухолях ПЖ имеет ряд потенциальных специфических осложнений. ПЖ окружена жизненно важными структурами, включая общий желчный проток, чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и вену, воротную вену, желудок и двенадцатиперстную кишку. Однако при ясном понимании всех потенциальных осложнений не наблюдали ни одного осложнения, сопряженного с повреждением трубчатых структур при НЭ.

Исследование имеет определенные ограничения для анализа. В частности, объем и продолжительность химиотерапии до НЭ не были стандартизованы и значительно варьировали в связи с выбором химиотерапевтического режима лечащим врачом. Однако степень изменчивости этого параметра была одинаковой в обеих группах, что еще раз демонстрирует отсутствие действующего стандартного химиотерапевтического режима, который универсально одобрен в Российской Федерации. Кроме того, группа пациентов, получавших стандартную химиотерапию, не прошла окончательную лапароскопическую диагностику. Таким образом, существует вероятность того, что не исключена мелкая диссеминация по брюшине, недоступная инструментальным методам диагностики (КТ, МРТ, УЗИ), что в целом могло отразиться на оценке выживаемости пациентов при включении их в анализируемую группу.

● Заключение

Считаем, что метод нетепловой НЭ местнораспространенного рака ПЖ безопасен. Рекомендованный срок применения метода после проведения стандартной химиотерапии – минимум 4 мес. Пациенты, которые проходят процедуру НЭ в сочетании со стандартной химиотерапией, имеют лучший локорегиональный контроль над течением заболевания и лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с группой стандартной химиотерапии. Дальнейшая оценка

результатов работы необходима в проспективном рандомизированном исследовании для подтверждения этих первоначальных обнадеживающих результатов.

Участие авторов

Астахов Д.А. — ведение пациентов в качестве лечащего врача, участие в операциях, создание базы данных пациентов и подготовка первичного материала к анализу в статье.

Панченков Д.Н. — проведение операций у пациентов по представленной методике, создание базы данных пациентов и ее анализ. Редактирование статьи.

Иванов Ю.В. — проведение операций у пациентов по представленной методике, создание базы данных пациентов и ее анализ. Редактирование статьи.

Шабловский О.Р. — проведение операций у пациентов по представленной методике, создание базы данных пациентов и ее анализ.

Кедрова А.Г. — проведение операций у пациентов по представленной методике, создание базы данных пациентов и ее анализ.

Соловьев Н.А. — проведение операций у пациентов по представленной методике, создание базы данных пациентов и ее анализ.

Нечунаев А.А. — ведение пациентов в качестве лечащего врача, участие в операциях, создание базы данных пациентов.

Злобин А.И. — ведение пациентов в качестве лечащего врача, участие в операциях, создание базы данных пациентов.

Лебедев Д.П. — создание базы данных пациентов и ее анализ.

● Список литературы

1. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: РОНЦ, 2015. 680 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований 2014. Евразийский онкологический журнал. 2016; 4: 692–879.
3. Chin V., Nagrial A., Sjoquist K., O'Connor C.A., Chantrill L., Biankin A.V., Scholten R.J., Yip D. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 3: CD011044. DOI: 10.1002/14651858.CD011044.pub2.
4. Sahay A., Sahay N., Kapoor A., Kapoor J., Chatterjee A. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of tumors in inoperable patients – immediate complications and overall safety. *Indian J. Palliat. Care.* 2016; 22 (1): 67–73. DOI: 10.4103/0973-1075.173951.
5. Marsanic P., Mellano A., Sottile A., De Simone M. Irreversible electroporation as treatment of locally advanced and as margin accentuation in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2017; 55 (7): 1123–1127. DOI: 10.1007/s11517-016-1603-9.
6. Martin R.C. 2nd, Kwon D., Chalikhonda S., Sellers M., Kotz E., Scoggins C., McMasters K.M., Watkins K. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma

patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann. Surg.* 2015; 262 (3): 486–494; discussion 492–494.

DOI: 10.1097/SLA.0000000000001441.

7. Martin R.C. 2nd, McFarland K., Ellis S., Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 215 (3): 361–369. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021.
8. Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Пикунов Д.Ю., Забозлаев Ф.Г., Нечунаев А.А., Кочиева М.П., Алексанян Г.Б. Необратимая электропорация метастазов колоректального рака в печень с использованием системы “NANOKNIFE”. *Клиническая практика.* 2013; 13 (1): 37–42.
9. Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Соловьев Н.А., Астахов Д.А., Нечунаев А.А. Необратимая электропорация с использованием системы “nanoknife” в лечении рака поджелудочной железы (клиническое наблюдение). *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19 (1): 50–54.
10. Tarek M. Membrane electroporation: A molecular dynamics simulation. *Biophys J.* 2005; 88 (6): 4045–4053. DOI: 10.1529/biophysj.104.050617.
11. Meaking W.S., Edgerton J., Wharton C.W., Meldrum R.A. Electroporation induced damage in mammalian cell DNA. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995; 1264 (3): 357–362. DOI: 10.1016/0167-4781(95)00177-8.
12. Beebe S.J., Blackmore P.F., White J., Joshi R.P., Schoenbach K.H. Nanosecond pulsed electric fields modulate cell function through intracellular signal transduction mechanisms. *Physiol. Meas.* 2004; 25 (4): 1077–1093.
13. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей: прил. к 7-му изд. Руководства по (TNM) классификации стадий злокачественных опухолей и Справочника AJCC. Пер. с англ. под ред. А.Д. Каприна, А.Х. Трахтенберга. 2-е изд. М.: Практическая медицина, 2014. 649 с.
14. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
15. Iacobuzio-Donahue C.A., Fu B., Yachida S., Luo M., Abe H., Henderson C.M., Vilardell F., Wang Z., Keller J.W., Banerjee P., Herman J.M., Cameron J.L., Yeo C.J., Halushka M.K., Eshleman J.R., Raben M., Klein A.P., Hruban R.H., Hidalgo M., Laheru D. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (11): 1806–1813. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7188.
16. Bhutiani N., Agle S., Li Y., Li S., Martin R.C. 2nd. Irreversible electroporation enhances delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114 (2): 181–186. DOI: 10.1002/jso.24288.

● References

1. *Oncologia. Klinicheskie rekomendatsii* [Oncology. Clinical guidelines]. Pod red. M.I. Davidova. Moscow: RONTs, 2015. 680 p. (In Russian)
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Malignant neoplasm statistics in 2014. *Evrzjskij onkologicheskij zhurnal.* 2016; 4: 692–879. (In Russian)
3. Chin V., Nagrial A., Sjoquist K., O'Connor C.A., Chantrill L., Biankin A.V., Scholten R.J., Yip D. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 3: CD011044. DOI: 10.1002/14651858.CD011044.pub2.

4. Sahay A., Sahay N., Kapoor A., Kapoor J., Chatterjee A. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of tumors in inoperable patients – immediate complications and overall safety. *Indian J. Palliat. Care.* 2016; 22 (1): 67–73. DOI: 10.4103/0973-1075.173951.
5. Marsanic P., Mellano A., Sottile A., De Simone M. Irreversible electroporation as treatment of locally advanced and as margin accentuation in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2017; 55 (7): 1123–1127. DOI: 10.1007/s11517-016-1603-9.
6. Martin R.C. 2nd, Kwon D., Chalikonda S., Sellers M., Kotz E., Scoggins C., McMasters K.M., Watkins K. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann. Surg.* 2015; 262 (3): 486–494; discussion 492–494. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001441.
7. Martin R.C. 2nd, McFarland K., Ellis S., Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 215 (3): 361–369. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021.
8. Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Pikunov D.Yu., Zabozylaev F.G., Nechunayev A.A., Kochieva M.P., Aleksanyan G.B. Irreversible electroporation of colorectal liver metastases with the “NANOKNIFE” system. *Klinicheskaja praktika.* 2013; 13 (1): 37–42. (In Russian)
9. Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Soloviev N.A., Astakhov D.A., Nechunayev A.A. Irreversible electroporation with “NanoKnife” in management of pancreatic cancer (clinical case). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2014; 19 (1): 50–54. (In Russian)
10. Tarek M. Membrane electroporation: A molecular dynamics simulation. *Biophys J.* 2005; 88 (6): 4045–4053. DOI: 10.1529/biophysj.104.050617.
11. Meaking W.S., Edgerton J., Wharton C.W., Meldrum R.A. Electroporation induced damage in mammalian cell DNA. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995; 1264 (3): 357–362. DOI: 10.1016/0167-4781(95)00177-8.
12. Beebe S.J., Blackmore P.F., White J., Joshi R.P., Schoenbach K.H. Nanosecond pulsed electric fields modulate cell function through intracellular signal transduction mechanisms. *Physiol. Meas.* 2004; 25 (4): 1077–1093.
13. *Atlas po klassifikacii stadij zlokachestvennyh opuholej: pril. k 7-mu izd. Rukovodstva po (TNM) klassifikacii stadij zlokachestvennyh opuholej i Spravochnika AJCC* [Atlas of the classification of stages of malignant tumors: adj. 7th ed. “Guidelines for the (TNM) classification of stages of malignant tumors” and “Handbook” AJCC] per. s angl. Pod red. A.D. Kaprina, A.H. Trahtenberga. 2-e izd. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2014. 649 p. (In Russian)
14. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
15. Iacobuzio-Donahue C.A., Fu B., Yachida S., Luo M., Abe H., Henderson C.M., Vilardell F., Wang Z., Keller J.W., Banerjee P., Herman J.M., Cameron J.L., Yeo C.J., Halushka M.K., Eshleman J.R., Raben M., Klein A.P., Hruban R.H., Hidalgo M., Laheru D. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (11): 1806–1813. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7188.
16. Bhutiani N., Agle S., Li Y., Li S., Martin R.C. 2nd. Irreversible electroporation enhances delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114 (2): 181–186. DOI: 10.1002/jso.24288.

Сведения об авторах [Authors info]

Астахов Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-онколог отделения онкологии ФНКЦ ФМБА России.

Панченков Дмитрий Николаевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Иванов Юрий Викторович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии №1 ФНКЦ ФМБА России.

Шабловский Олег Радомирович – доктор мед. наук, профессор, советник по организации и оказанию хирургической помощи генерального директора ФНКЦ ФМБА России.

Кедрова Анна Генриховна – доктор мед. наук, профессор, заведующая отделением онкологии ФНКЦ ФМБА России.

Соловьев Николай Алексеевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии №2 ФНКЦ ФМБА России.

Нечунаев Алексей Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры эндоскопической хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Злобин Александр Иванович – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургии №1 ФНКЦ ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Лебедев Дмитрий Петрович – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФНКЦ ФМБА России.

Для корреспонденции *: Астахов Дмитрий Анатольевич – 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28, каб. 734, Российская Федерация. Тел.: 8-926-014-13-65. E-mail: astakhovd@mail.ru

Dmitry A. Astakhov – Cand. of Med. Sci., Leading Researcher of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Healthcare Ministry of the Russian Federation, Oncologist of the Oncology Department, Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia.

Dmitry N. Panchenkov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Yury V. Ivanov – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Surgery №1, Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia.

Oleg R. Shablovsky – Doct. of Med. Sci., Professor, Adviser for Surgery, Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia.

Anna G. Kedrova – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Oncology Department, Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia.

Nikolay A. Soloviev – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Surgery №2, Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia.

Alexey A. Nechunayev – Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Endoscopic Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Alexander I. Zlobin – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Dmitry P. Lebedev – Surgeon of the Department of Endovascular Diagnosis and Treatment, Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia.

For correspondence*: Dmitry A. Astakhov – apt. 734, 28, Orekhovy Boulevard str., Moscow, 115682, Russian Federation. Phone: 8-926-014-13-65. E-mail: astakhovd@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 19.04.2018.

Received 19 April 2018.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018269-75

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в планировании обширной резекции печени

Шабунин А.В.^{1,2}, Белоусова А.П.¹, Греков Д.Н.^{1,2}, Дроздов П.А.^{2*}

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация

² ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

Цель. Определить показания к этапному лечению при планировании обширной резекции печени с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Материал и методы. С 2007 по 2016 г. в хирургической клинике Боткинской больницы находилось 26 пациентов, у которых при планировании расширенной резекции печени анатомический объем FLR (aFLR) был <30%, что является показанием к эмболизации правой ветви воротной вены. С 2007 по 2014 г. двухэтапное лечение применено 15 больным (1-я группа). С 2015 г. в предоперационное обследование включили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Показанием к двухэтапному лечению стал объем функционирующего FLR (fFLR) <30% (2-я группа, 11 пациентов).

Результаты. В 1-й группе всем больным выполнена эмболизация правой ветви воротной вены, из них оперировано 9: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 5 больным, правосторонняя гемигепатэктомия – 4. Острая послеоперационная печеночная недостаточность развилась у 1 (11,1%) больного (А по ISGLS). Во 2-й группе необходимость эмболизации правой ветви воротной вены определяли после проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. У 5 больных объем fFLR был ≥30%: выполнили правостороннюю гемигепатэктомию в 3 наблюдениях, расширенную правостороннюю гемигепатэктомию – в 2. У 6 больных объем fFLR был <30%, им применили двухэтапное лечение. Радикально оперировано 5 больных: правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 3, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 2. Признаков острой послеоперационной печеночной недостаточности и летальных исходов в этой группе не было.

Заключение. При планировании обширной резекции печени однофотонная эмиссионная компьютерная томография позволяет выявить группу больных с высоким риском острой пострезекционной печеночной недостаточности и провести комплекс мероприятий по ее хирургической профилактике.

Ключевые слова: печень, первичный рак, метастазы, резекция, эмболизация воротной вены, ОФЭКТ/КТ.

Ссылка для цитирования: Шабунин А.В., Белоусова А.П., Греков Д.Н., Дроздов П.А. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в планировании обширной резекции печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 69–75. DOI: 10.16931/1995-5464.2018269-75.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Single photon emission computed tomography (SPECT) for planning of surgical tactics in advanced liver resections

Shabunin A.V.^{1,2}, Belousova A.P.¹, Grekov D.N.^{1,2}, Drozdov P.A.^{2*}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of Healthcare Ministry of the Russian Federation; Building 1, Building 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

² Botkin City Clinical Hospital, Moscow; 5, 2-nd Botkinsky travel, Moscow, 125284, Russian Federation

Aim. To determine the indications for staged treatment in planning of advanced liver resections using SPECT.

Material and methods. There were 26 patients for the period 2007–2016 who required advanced liver resections at the surgical clinic of the Botkin Hospital. Anatomic FLR (aFLR) was less than 30% in all cases that is an indication for right portal branch embolization. Two-stage treatment has been applied in 15 patients (group 1) for the period 2007–2014. Preoperative examination has included SPECT since 2015. Indication for two-stage treatment was functioning FLR (fFLR) less than 30% (group 2). The second group included 11 patients.

Results. In the first group ($n = 15$), all patients underwent right portal branch embolization. Nine of them underwent surgery including advanced right-sided hemihepatectomy in 5 cases and right-sided hemihepatectomy in 4 cases.

Acute postoperative liver failure occurred in 1 (11.1%) patient (ISGLS class A). In the second group ($n = 11$) need for portal embolization was determined after SPECT. In 5 patients fFLR was over 30%. Thus, advanced right-sided hemihepatectomy and conventional right-sided hemihepatectomy were carried out in 2 and 3 cases, respectively. Six patients had fFLR less than 30% and two-stage approach was indicated. Five patients underwent radical surgery: advanced right-sided hemihepatectomy and conventional right-sided hemihepatectomy were carried out in 2 and 3 cases, respectively. There were no cases of acute postoperative liver failure and mortality in this group.

Conclusion. Preoperative SPECT is able to predict high risk of acute postoperative liver failure after advanced liver resection. Therefore, certain measures for prevention of this complication may be considered.

Keywords: liver, primary cancer, metastases, resection, portal embolization, SPECT/CT.

For citation: Shabunin A.V., Belousova A.P., Grekov D.N., Drozdov P.A. Single photon emission computed tomography (SPECT) for planning of surgical tactics in advanced liver resections. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 69–75. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018269-75.

There is no conflict of interests.

● Введение

Наиболее тяжелым осложнением резекционных вмешательств на печени является острая пострезекционная печеночная недостаточность, которая развивается в 1,2–32% наблюдений [1, 2]. Это связано в основном с гепатотоксическим действием предшествующей полихимиотерапии (ПХТ) либо сопутствующими заболеваниями органа – стеатогепатитом, циррозом. Многочисленными исследованиями было показано, что с увеличением числа курсов предоперационной химиотерапии увеличивается и число послеоперационных осложнений: с 15% без предоперационной ПХТ до 60% и более с предшествующими 10 и более курсами ПХТ [3].

В то же время во многих метаанализах доказано преимущество резекций печени перед другими методами лечения как при первичном раке печени, так и метастазах в печень рака других локализаций. При резекционных вмешательствах общая и безрецидивная выживаемость статистически больше вне зависимости от размера опухоли и функционального состояния печени [4–7]. Наиболее часто резекционные вмешательства выполняют при первичном раке печени и метастазах в печень.

В структуре онкологической заболеваемости гепатоцеллюлярный рак в настоящее время занимает пятое место в мире [8]. Смертность от первичного рака печени в России больше заболеваемости [9].

В большинстве наблюдений причиной печеночных метастазов является колоректальный рак (КРР) [10, 11]. По данным эпидемиологического исследования 2007 г., синхронные метастазы в печень при КРР выявляют в 14,5% наблюдений. Пятилетняя частота развития метастазов печени при КРР составляет 16,5% и зависит от стадии заболевания: при I стадии – 3,7%, при II – 13,3%, при III – 30,4% [12, 13].

Проводятся масштабные исследования для определения факторов риска развития пострезекционной печеночной недостаточности. Для определения объема функционирующей паренхимы печени и ее преимущественного расположения

применяют клиренс-тест элиминации индоциана зеленого [14], дыхательный тест (LiMAx test) [15], однофотонную эмиссионную КТ, совмещенную с КТ (ОФЭКТ/КТ) [16]. Применение дыхательных тестов позволяет оценить суммарную функциональную активность печеночной паренхимы и не позволяет определить объем остающейся после резекции паренхимы печени (future liver remnant, FLR). Этих недостатков лишен современный метод определения функциональной активности печени ОФЭКТ.

ОФЭКТ (Single-photon Emission Computed Tomography, SPECT) является разновидностью эмиссионной томографии и позволяет создавать томограмму распределения радионуклидов. Одно из наиболее важных преимуществ ОФЭКТ – возможность вычисления объема функционирующей ткани печени путем суммирования объемных элементов, формирующих изображения срезов органа [17].

Совмещение ОФЭКТ и КТ представляет собой новейший метод комплексного рентген-радиологического исследования – ОФЭКТ/КТ. Объединение этих двух технологий в единой системе приводит к увеличению точности исследования. Данные ОФЭКТ привлекают внимание к отклонениям в данных КТ, а данные КТ делают то же самое для ОФЭКТ. В дополнение к этому данные КТ позволяют находить точные поправки на неоднородность ослабления, благодаря чему становится возможным количественный анализ результатов ОФЭКТ. Количественная оценка накопления радиофармпрепарата при проведении ОФЭКТ/КТ способствует совершенствованию методов определения стадии опухоли и планирования терапевтических процедур [9]. С помощью ОФЭКТ/КТ можно уточнить как анатомический объем каждой доли печени, так и объем функционирующей паренхимы печени и ее преимущественное расположение в долях органа.

● Материал и методы

С августа 2007 г. по июнь 2016 г. в отделении хирургии печени и поджелудочной железы на-

ходилось 26 пациентов, у которых при планировании расширенной резекции печени анатомический объем FLR (aFLR) был меньше 30%. По современным стандартам лечения это является показанием к двухэтапному вмешательству. На первом этапе проводят эмболизацию правой ветви воротной вены (ЭПВВВ), на втором – резекцию при условии формирования викарной гипертрофии и увеличения aFLR до 30% и более. В период с 2008 по 2014 г. двухэтапное лечение применили 15 больным (1-я группа). В предоперационное обследование включали общеклинические методы исследования, определение уровня онкомаркеров (СА 19-9, РЭА, АФП), УЗИ, КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием, КТ органов грудной клетки, по показаниям – скинтиграфию костей скелета. КТ-волюметрию проводили при необходимости выполнения обширной резекции. Резекции трех и более сегментов печени выполняли при объеме aFLR >30%, при наличии сопутствующих заболеваний печени (цирроз, стеатоз, ПХТ в анамнезе) обширную резекцию выполняли при объеме aFLR >40%. Если aFLR был менее указанных величин, проводили двухэтапное лечение с применением на первом этапе ЭПВВВ для развития викарной гипертрофии контрлатеральной доли печени.

С 2015 по 2017 г. при планировании обширной резекции при пограничных значениях aFLR (25–30% при нормальной функции печеночной паренхимы и 35–40% при сниженной функции печеночной паренхимы) учитывали результаты ОФЭКТ/КТ печени. Показанием к проведению двухэтапного лечения был объем функционирующего FLR (fFLR) <30% (2-я группа). Во 2-ю группу включили 11 пациентов.

● Результаты

В 1-й группе у 14 из 15 пациентов отмечена гипертрофия левой доли печени, aFLR превысил 30% от исходного (рис. 1). Средний объем печени после эмболизации правой ветви воротной вены составил 1413 ± 106 см³, средний объем левой доли печени – $487 \pm 56,8$ см³. Гипертрофии левой доли печени не получено у 1 из 15 больных. У 4 из 15 больных при КТ отмечено прогрессирование заболевания в виде появления новых опухолей в левой доле печени, что стало противопоказанием к операции. Оперировано 10 из 15 больных. У 1 из 15 больных при интраоперационном УЗИ выявлены новые опухоли в левой доле печени. Радикальное хирургическое лечение выполнено 9 из 15 больных: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (РПГГЭ) – 5, правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ) – 4. Острая послеоперационная печеночная недостаточность развилась в 1 наблюдении, устранена консервативной терапией (класс А по ISGLS). Умерла 1 (11,1%) пациентка на 14-е сутки после операции от острого нарушения мозгового кровообращения.

Во 2-й группе у 11 больных aFLR имел пограничные значения. У 5 из 11 больных по данным ОФЭКТ/КТ печени объем fFLR был 30% и больше (рис. 2). Этим больным выполнена резекция печени: ПГГЭ – 3 пациентам, РПГГЭ – 2. По данным ОФЭКТ/КТ печени у 6 из 11 больных объем функционирующей паренхимы в остающейся части был <30% (рис. 3). Учитывая пограничное значение aFLR, низкую функциональную активность остающейся части печени (fFLR < 30%), этим больным осуществили двухэтапное лечение с проведением на первом этапе ЭПВВВ с последующим оперативным

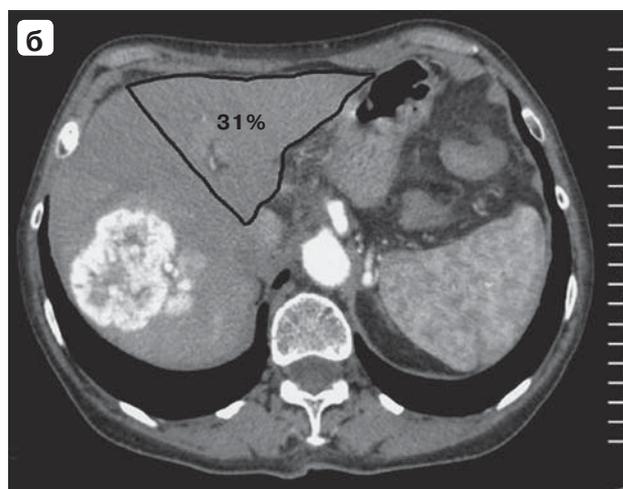
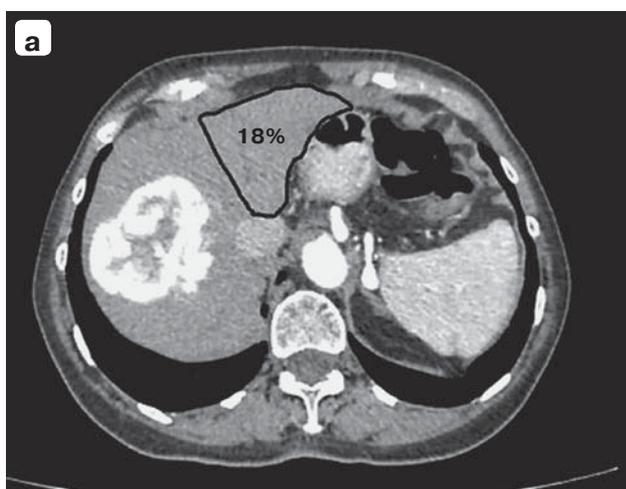


Рис. 1. Компьютерные томограммы. Гепатоцеллюлярный рак, стадия А по BCLC, T2N0M0: а – состояние печени до эмболизации правой ветви воротной вены, объем aFLR 18%; б – состояние печени после эмболизации правой ветви воротной вены, объем aFLR 30–31%.

Fig. 1. CT-scan. Hepatocellular carcinoma, BCLC stage A, T2N0M0: а – prior to right portal branch embolization, aFLR 18%; б – after right portal branch embolization, aFLR 30–31%.

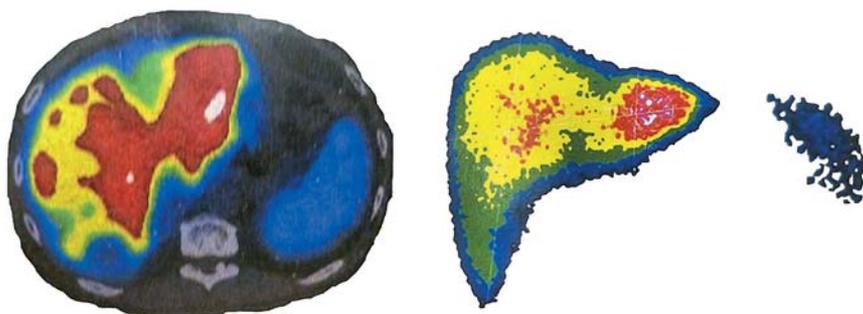


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томограмма. Умеренно дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки T3N1M0. Состояние после резекции сигмовидной кишки (апрель 2015 г.), после 6 курсов ПХТ. Прогрессирование заболевания. Метастатическое поражение печени N2mb по Gennari. Объем fFLR 36%.

Fig. 2. SPECT-scan. Moderately differentiated adenocarcinoma of sigmoid colon T3N1M0. State after sigmoid colon resection (April 2015), after 6 courses of PCT. Progression of the disease. Liver metastases Gennari N2mb. fFLR 36%.

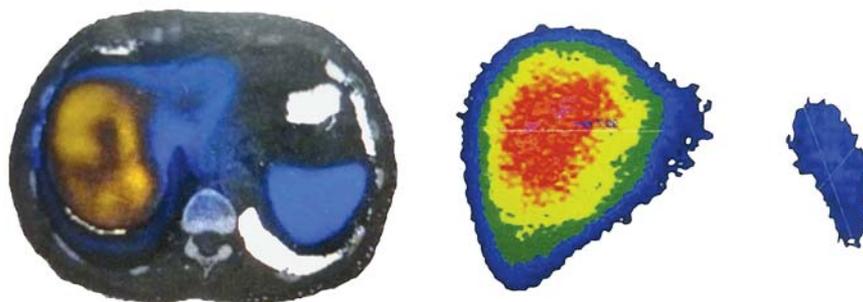


Рис. 3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томограмма. Высокодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки T3N1M1. Метастатическое поражение печени N2mb по Gennari. Состояние после обструктивной резекции сигмовидной кишки (август 2013 г.), после 24 курсов ПХТ. Частичный ответ по RECIST 1.1. Объем fFLR 22%.

Fig. 3. SPECT-scan. Highly differentiated adenocarcinoma of sigmoid colon T3N1M1. Liver metastases Gennari N2mb. State after obstructive resection of sigmoid colon (August 2013), after 24 courses of PCT. Partial response to RECIST 1.1. fFLR 22%.

вмешательством. У всех больных после ЭПВВВ при контрольной ОФЭКТ/КТ объем fFLR превышал 30%. У 1 из 6 больных отмечено прогрессирование заболевания в левой доле печени. Таким образом, было оперировано 5 из 6 больных: ППГЭ выполнена в 3 наблюдениях, РППГЭ – в 2. Признаков острой пострезекционной печеночной недостаточности и летальных исходов в этой группе не было.

● Обсуждение

До недавнего времени резектабельность первичного рака печени и метастазов в печень находилась на уровне 20% [18–20]. Развитие хирургической техники, хирургического инструментария, методов кровосбережения, анестезиологической службы, успехи системной химиотерапии позволили увеличить резектабельность до 40–50% [21]. Однако агрессивная химиотерапия негативно влияет на функциональные свойства печеночной паренхимы, что может привести к развитию острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных этой категории, нередко с летальным исходом. Этим диктуется

необходимость определения функциональной активности печени на предоперационном этапе.

КТ-волюметрия не позволяет судить о функциональной активности паренхимы печени и степени ее нарушения на фоне сопутствующих заболеваний [21]. Широко используемый клиренс-тест элиминации индоциана зеленого имеет существенный недостаток – он позволяет получить представление о функциональной активности всей печеночной паренхимы без уточнения преимущественной локализации наиболее активной паренхимы [21]. Тот же недостаток имеет и дыхательный тест (LiMAx). Кроме того, возможны ложноположительные результаты в зависимости от курения, питания, гемодиализа, гемодинамики больного. Новым и перспективным методом оценки функциональной активности печеночной паренхимы является ОФЭКТ/КТ, применение которой позволяет оценить функциональную активность остающейся части паренхимы печени после предполагаемой резекции (FLR).

При достаточных объемных характеристиках (КТ-волюметрия), но низкой функциональной

активности FLR необходимо применять двухэтапное хирургическое лечение с применением на первом этапе химиоэмболизации ветви воротной вены для викарной гипертрофии контрлатеральной доли печени. Такой подход позволяет выявить до операции больных с высоким риском пострезекционной печеночной недостаточности и применить им двухэтапное лечение, что в конечном итоге позволяет уменьшить послеоперационную летальность, связанную с развитием острой пострезекционной печеночной недостаточности. Полученные результаты соответствуют данным немногочисленных исследований, в которых показано, что ОФЭКТ/КТ в прогнозе пострезекционной печеночной недостаточности имеет чувствительность 91% и специфичность 81% [21].

● Заключение

В результате проведенного исследования у 45% больных выявлено несоответствие между анатомическим и функциональным объемом остающейся паренхимы печени при планировании резекции трех и более сегментов. Таким образом, применение на дооперационном этапе ОФЭКТ/КТ больным с пограничными значениями aFLR позволяет дифференцированно подходить к выбору между одно- или двухэтапным лечением. С одной стороны, это позволяет уменьшить риск развития острой пострезекционной печеночной недостаточности и послеоперационную летальность, с другой – избежать “напрасных” эндоваскулярных вмешательств, сопряженных с увеличением времени хирургического лечения, риском прогрессирования заболевания, развитием послеоперационных осложнений.

Участие авторов

Шабунин А.В. – сформулировал идею применения ОФЭКТ/КТ для определения объема функционирующей паренхимы печени, выполнил часть резекционных вмешательств на печени, провел организационную работу для внедрения данного метода исследования в лечебную практику.

Белоусова А.П. – провела обзор литературы, посвященной данной тематике, проводила КТ-волюметрию для всех пациентов, проводила динамическое наблюдение за больными, ассистировала на резекционных вмешательствах.

Греков Д.Н. – участвовал в формулировке идеи применения ОФЭКТ/КТ для определения объема функционирующей паренхимы печени, выполнил часть резекционных вмешательств на печени.

Дроздов П.А. – ассистировал на большинстве резекционных вмешательств, лечащий врач большинства больных, оформление статьи.

● Список литературы

1. Rahbari N.N., Reissfelde C., Koch M., Elbers H., Striebel F., Büchler M.W., Weitz J. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18 (13): 3640–3649. DOI: 10.1245/s10434-011-1829-6.
2. Colle I., Verhelst X., Vanlander A.U.D.E., Geerts A., Vlierberghe H.V., Berrevoet F., Troisi R.I. Pathophysiology and management of post resection liver failure. *Acta Chir. Belg.* 2013; 113 (3): 155–161.
3. Komori K., Nagino M., Nimura Y. Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (6): 745–751.
4. Liu Z., Zhou Y., Zhang P., Qin H. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2010; 20 (3): 130–140. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181d823df.
5. Wu Y.Z., Li B., Wang T., Wang S.J., Zhou Y.M. Radiofrequency ablation vs hepatic resection for solitary colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2011; 17 (36): 4143–4148. DOI: 10.3748/wjg.v17.i36.4143.
6. Wang Y., Luo Q., Li Y., Deng S., Wei S., Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84484: 1–18. DOI: 10.1371/journal.pone.0084484.
7. Zhou Y., Lei X., Wu L., Wu X., Xu D., Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg. Oncol.* 2014; 23 (4): 236–242. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.11.001.
8. Гранов Д.А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке. *Практическая онкология.* 2008; 9 (4): 237–240.
9. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Чучуев Е.С., Пылев А.Л., Шишкина Н.А. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (2): 9–17.
10. Петренко К.Н., Полищук Л.О., Гармаева С.В., Скипенко О.Г. Радиочастотная абляция злокачественных новообразований печени. Современное состояние вопроса (обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007; 2: 10–18.
11. Шабунин А.В., Греков Д.Н., Дроздов П.А. Эмболизация правой ветви воротной вены в лечении больных с метастатическим раком печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19 (3): 33–39.
12. Шабунин А.В., Каралкин А.В., Греков Д.Н., Дроздов П.А. Гибридные технологии в определении функционирующего объема печени перед обширными резекциями. *Медицинская визуализация.* 2015; 4: 39–45.
13. Manfredi S., Lepage C., Hatem C., Coatmeur O., Faivre J., Bouvier A.M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2006; 244 (2): 254–259.
14. Inamura H., Sano K., Sugawara Y., Kokudo N., Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J. HBP Sci.* 2005; 12 (1): 16–22.
15. Stockmann M., Lock J.F., Malinowski M., Niehues S.M., Seehofer D., Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB.* 2010; 12 (2): 139–146.

16. Beppu T., Hayashi H., Okabe H., Masuda T., Mima K., Otao R., Chikamoto R., Doi K., Ishiko T., Takamori H., Yoshida M., Shiraishi S., Yamashita Y., Baba H. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J. Gastroenterol.* 2011; 46 (7): 938–943. DOI: 10.1007/s00535-011-0406-x.
17. Косых Н.Э., Коваленко В.Л., Гостюшкин В.В., Савин С.З., Литвинов К.А. К вопросу о применении САД-систем в ядерной медицине. Научный электронный архив. URL: <http://econf.rae.ru/article/7101> (дата обращения 12.05. 2015).
18. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чучуев Е.С., Гахраманов А.Д., Иванов А.А. Хирургическое лечение первичного рака печени. Русский медицинский журнал. 2008; 16 (27): 197–201.
19. Шабунин А.В., Греков Д.Н., Ракша А.П., Дроздов П.А. Морфологические изменения паренхимы печени после эмболизации правой ветви воротной вены. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015; 1: 32–40.
20. Van Lienden K.P., van den Esschert J.W., De Graaf W., Bipat S., Lameris J.S., van Gulik T.M., van Delden O.M. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013; 36 (1): 25–34. DOI: 10.1007/s00270-012-0440-y.
21. Yoshida M., Shiraishi S., Sakaguchi F., Utsunomiya D., Tashiro K., Tomiguchi S., Yamashita Y. Fused ^{99m}Tc-GSA SPECT/CT imaging for the preoperative evaluation of postoperative liver function: can the liver uptake index predict postoperative hepatic functional reserve? *Jpn. J. Radiol.* 2012; 30 (3): 255–262. DOI: 10.1007/s11604-011-0041-8.
8. Granov D.A. Liver transplantation for hepatocellular cancer. *Prakticheskaja onkologija.* 2008; 9 (4): 237–240. (In Russian)
9. Patyutko Yu.I., Sagaidak I.V., Kotelnikov A.G., Polyakov A.N., Chuchuev E.S., Pylev A.L., Shishkina N.A. Liver resection: modern technologies in tumor lesion. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2010; 15 (2): 9–17. (In Russian)
10. Petrenko K.N., Polischuk L.O., Garmaeva S.V., Skipenko O.G. Radiofrequency ablation of liver malignancies. Current state of the issue (literature review). *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2007; 2: 10–18. (In Russian)
11. Shabunin A.V., Grekov D.N., Drozdov P.A. Portal embolization in metastatic liver cancer treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2014; 19 (3): 33–39. (In Russian)
12. Shabunin A.V., Karalkin A.V., Grekov D.N., Drozdov P.A. Hybrid technologies in determining of functioning liver volume prior to advanced liver resection. *Medical visualization.* 2015; 4: 39–45. (In Russian)
13. Manfredi S., Lepage C., Hatem C., Coatmeur O., Faivre J., Bouvier A.M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2006; 244 (2): 254–259.
14. Imamura H., Sano K., Sugawara Y., Kokudo N., Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J. HBP Sci.* 2005; 12 (1): 16–22.
15. Stockmann M., Lock J.F., Malinowski M., Niehues S.M., Seehofer D., Neuhaus P. The LiMax test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB.* 2010; 12 (2): 139–146.
16. Beppu T., Hayashi H., Okabe H., Masuda T., Mima K., Otao R., Chikamoto R., Doi K., Ishiko T., Takamori H., Yoshida M., Shiraishi S., Yamashita Y., Baba H. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J. Gastroenterol.* 2011; 46 (7): 938–943. DOI: 10.1007/s00535-011-0406-x.

References

1. Rahbari N.N., Reissfelde C., Koch M., Elbers H., Striebel F., Büchler M.W., Weitz J. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18 (13): 3640–3649. DOI: 10.1245/s10434-011-1829-6.
2. Colle I., Verhelst X., Vanlander A.U.D.E., Geerts A., Vlierberghe H.V., Berrevoet F., Troisi R.I. Pathophysiology and management of post resection liver failure. *Acta Chir. Belg.* 2013; 113 (3): 155–161.
3. Komori K., Nagino M., Nimura Y. Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (6): 745–751.
4. Liu Z., Zhou Y., Zhang P., Qin H. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2010; 20 (3): 130–140. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181d823df.
5. Wu Y.Z., Li B., Wang T., Wang S.J., Zhou Y.M. Radiofrequency ablation vs hepatic resection for solitary colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* WJG. 2011; 17 (36): 4143–4148. DOI: 10.3748/wjg.v17.i36.4143.
6. Wang Y., Luo Q., Li Y., Deng S., Wei S., Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84484: 1–18. DOI: 10.1371/journal.pone.0084484.
7. Zhou Y., Lei X., Wu L., Wu X., Xu D., Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg. Oncol.* 2014; 23 (4): 236–242. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.11.001.
17. Косых Н.Э., Коваленко В.Л., Гостюшкин В.В., Савин С.З., Литвинов К.А. By the question of CAD-systems application in nuclear medicine. *Nauchnyj jelektronnyj arhiv.* URL: <http://econf.rae.com/article/7101> (circulation date May 12, 2015). (In Russian)
18. Patyutko Yu.I., Sagaidak I.V., Chuchuev E.S., Gahramanov A.D., Ivanov A.A. Surgical treatment of primary liver cancer. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2008; 16 (27): 197–201. (In Russian)
19. Shabunin A.V., Grekov D.N., Raksha A.P., Drozdov P.A. Morphological changes of liver parenchyma after right portal branch embolization. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2015; 1: 32–40. (In Russian)
20. Van Lienden K.P., van den Esschert J.W., De Graaf W., Bipat S., Lameris J.S., van Gulik T.M., van Delden O.M. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013; 36 (1): 25–34. DOI: 10.1007/s00270-012-0440-y.
21. Yoshida M., Shiraishi S., Sakaguchi F., Utsunomiya D., Tashiro K., Tomiguchi S., Yamashita Y. Fused ^{99m}Tc-GSA SPECT/CT imaging for the preoperative evaluation of postoperative liver function: can the liver uptake index predict postoperative hepatic functional reserve? *Jpn. J. Radiol.* 2012; 30 (3): 255–262. DOI: 10.1007/s11604-011-0041-8.

Сведения об авторах [Authors info]

Шабунин Алексей Васильевич – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой хирургии РМАНПО, главный врач ГКБ им. С.П. Боткина.

Белоусова Алла Павловна – аспирант кафедры хирургии РМАНПО.

Греков Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии РМАНПО, заведующий хирургическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина.

Дроздов Павел Алексеевич – врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С.П. Боткина.

Для корреспонденции *: Дроздов Павел Алексеевич – 117148, г. Москва, ул. Брусилова, д. 15, кв. 8, Российская Федерация. Тел.: 8-962-985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Alexey V. Shabunin – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Chief Physician of the Botkin City Clinical Hospital.

Alla P. Belousova – Postgraduate of the Chair of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education.

Dmitriy N. Grekov – Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Head of the Surgical Department of Botkin City Clinical Hospital.

Pavel A. Drozdov – Surgeon of the Liver and Pancreatic Surgery Department, Botkin City Clinical Hospital.

For correspondence *: Pavel A. Drozdov – Apt. 8, 15, M. Brusilova str., Moscow, 117148, Russian Federation. Phone: 7-962-985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 30.10.2017.

Received 30 October 2017.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018276-83

Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения

Дарвин В.В.¹, Онищенко С.В.^{1*}, Логинов Е.В.², Кабанов А.А.¹

¹ Кафедра госпитальной хирургии Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры “Сургутский государственный университет”; 628402, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 14, Российская Федерация

² Бюджетное учреждение “Нефтеюганская окружная клиническая больница им. В.И. Яцкив”; 628307, г. Нефтеюганск, Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, Тюменской области, 7 мкр., д. 13, Российская Федерация

Цель. Провести комплексный анализ ведения больных острым тяжелым деструктивным панкреатитом и оценить основные тактические и анатомо-патофизиологические факторы, определяющие риск неблагоприятных исходов.

Материал и методы. Анализировали опыт лечения 3581 больного острым панкреатитом. Ретроспективно к тяжелому панкреонекрозу отнесено 239 пациентов, 210 применены инвазивные методы хирургического лечения. В 29 наблюдениях при панкреонекрозе выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия со стентированием протока поджелудочной железы.

Результаты. Общая летальность в группе больных панкреонекрозом составила 32,3%. При миниинвазивном доступе – 29,6%, при традиционном доступе – 34,1%. Статистически достоверного различия результатов лечения в зависимости от вида хирургической технологии не выявлено ($p > 0,05$), хотя внедрение основных положений национальных рекомендаций у больных панкреонекрозом (независимо от тяжести) привело к уменьшению летальности с 25,4 до 9,5% ($p < 0,001$). Распространенный парапанкреатит сопровождался летальностью 36,5%. Из 29 больных панкреонекрозом при применении стентирования протока поджелудочной железы умерло 3 (10,3%).

Заключение. У больных тяжелым острым панкреатитом и органной недостаточностью регламентация показаний к операции и выбору объема вмешательств в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями не приводит к статистически значимому уменьшению послеоперационной летальности, однако при анализе результатов лечения больных панкреонекрозом в целом, независимо от степени тяжести, послеоперационная летальность при строгой регламентации действий статистически достоверно уменьшается. Распространенное вовлечение в деструктивный процесс забрюшинных клетчаточных пространств – неблагоприятный прогностический фактор. Эндоскопическая интрадуоденальная коррекция оттока панкреатического секрета в ранние сроки является эффективной профилактикой перехода некротического процесса на парапанкреатическую клетчатку.

Ключевые слова: поджелудочная железа, проток поджелудочной железы, острый панкреатит, панкреонекроз, папиллит, эндоскопическая коррекция, папиллосфинктеротомия, стентирование.

Ссылка для цитирования: Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 76–83. DOI: 10.16931/1995-5464.2018276-83.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction

Darvin V.V.¹, Onishchenko S.V.^{1*}, Loginov E.V.², Kabanov A.A.¹

¹ Chair of Hospital-Based Surgery of the Medical Institute of Surgut State University; 14, Energetikov str., Surgut, 628402, Khanti-Mansi Autonomous region-Yugra, Russian Federation

² Yatskiy Nefteyugansk District Clinical Hospital; 13, District 7, Nefteyugansk, 628307, Khanty-Mansiysk Autonomous region-Yugra, Russian Federation

Aim. To analyze management of severe acute destructive pancreatitis and to determine the main tactical, anatomical and pathophysiological factors determining risks of adverse outcomes.

Material and methods. 3581 patients with acute pancreatitis were enrolled. Retrospectively, 239 patients were assigned

to severe pancreatic necrosis; invasive surgical techniques were applied in 210 cases. Twenty-nine patients with pancreatic necrosis underwent endoscopic papillosphincterotomy with main pancreatic duct stenting.

Results. Overall mortality in patients with severe pancreatic necrosis was 32.3%, in case of minimally invasive techniques – 29.6%, conventional approach – 34.1%. There were similar outcomes regardless surgical technique in patients with pancreatic necrosis ($p > 0.05$), although introduction of main statements of national recommendations for treatment of pancreatic necrosis (regardless severity) reduced mortality from 25.4% to 9.5% ($p < 0.001$). Advanced parapancreatitis was accompanied by mortality near 36.5%. Stenting of main pancreatic duct was followed by death of 3 out of 29 patients with pancreatic necrosis (10.3%).

Conclusion. Indications and choice of surgical approach according to national recommendations are not accompanied by improved postoperative mortality in patients with severe pancreatic necrosis and multiple organ failure. However, according to analysis on the whole, there is reduced postoperative mortality regardless severity of disease if these recommendations are sustained. Widespread involvement of retroperitoneal structures is adverse prognostic factor. Early endoscopic intraduodenal drainage is effective to prevent parapancreatic tissues.

Keywords: *pancreas, pancreatic duct, acute pancreatitis, pancreatic necrosis, papillitis, endoscopic drainage, papillosphincterotomy, stenting.*

For citation: Darvin V.V., Onishchenko S.V., Loginov E.V., Kabanov A.A. Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 76–83. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018276-83.

There is no conflict of interests.

● Введение

Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) в последние десятилетия неуклонно растет. Пациенты с этим заболеванием составляют более 10–12% от общего числа хирургических больных [1], занимая в некоторых регионах первые места в структуре экстренных хирургических заболеваний, опережая острый аппендицит и острый калькулезный холецистит [2]. Общая летальность от ОП за последние 20 лет варьирует в пределах 5–7%. У 15–30% больных течение ОП осложняется панкреонекрозом (ПН), у 40–70% из которых развивается инфицирование очагов. Летальность без учета форм ОП достигает 23–26%, при этом гнойные осложнения среди причин смерти пациентов с ПН достигают 57–80%. Послеоперационная летальность при стерильном ПН варьирует от 21 до 25%, при инфицированном – от 35 до 40% [3, 4].

Несмотря на во многом успешную диагностику и лечение ОП, в настоящее время все еще возникают трудности в прогнозировании осложнений и исхода заболевания. В последнее время тактика лечения пациентов с ОП существенно изменилась: стала более направленной, консервативная терапия – патогенетически обоснованной, показания к методам инструментальной диагностики и видам хирургических пособий – унифицированы [5, 6]. При этом ОП в настоящее время является самым “проблемным” экстренным хирургическим заболеванием, что вынуждает искать новые лечебные методы и подходы [7–8].

Одним из таких методов является эндоскопическая коррекция нарушения оттока панкреатического секрета, которые включают в себя несколько вариантов эндоскопических вмешательств: эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), эндоскопическая вирсунго-

томия, стентирование протока поджелудочной железы (ППЖ), назопанкреатическое дренирование. Предпосылками для эндоскопической коррекции нарушений оттока панкреатического секрета можно считать данные исследователей по патологии в зоне большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) при ОП. Так, частота папиллита при ОП и ПН варьирует от 83 до 92%, а наличие ущемленного камня ампулы БСДПК – от 8 до 17%. Кроме этого, при дуоденоскопии выявляют и другие патологические изменения, которые могут влиять на отток секрета ПЖ: парапапиллярные дивертикулы, новообразования, язвы, паразиты (например, описторхозная инвазия является частой причиной патологических изменений БСДПК в ряде эндемичных регионов России).

Острые воспалительно-инфильтративные изменения могут нарушать дренажную функцию БСДПК до полного его блока [8]. В известных схемах патогенеза ОП повышение давления в протоковой системе поджелудочной железы (ПЖ), вызывающее повреждение ацинарных клеток, стоит на первом месте. Далее развивается воспалительная реакция, приводящая к некрозу как самой железы, так и окружающей жировой клетчатки [9].

В основе повышения давления в желчевыводящих путях (ЖВП) и вирсунговом протоке, являющегося одной из основных причин развития панкреатита, лежат заболевания ЖВП, которые до 60% наблюдений сопровождаются холедохолитиазом, спазмом сфинктера Одди, папиллитом или стриктурами общего желчного протока (ОЖП) [10]. При наличии общей ампулы БСДПК и вирсунгова протока происходит рефлюкс желчи в него, при этом развивается активация трипсиногена с последующим аутолизом ткани ПЖ. Развивается так называемый

билиарный панкреатит, составляющий порядка 70% всех ОП. У 89,6% пациентов с рецидивирующим панкреатитом наблюдается острый или хронический папиллит [11].

Стенозирующий папиллит как причина желчной гипертензии и холангита выявляют в 70% наблюдений [12–14]. В эндемичных районах одной из основных причин желчной гипертензии является паразитарная инвазия. В частности, описторхоз осложняется ею у 89,5% больных. В таких регионах причиной острых и хронических заболеваний желчных протоков у 21% больных является описторхоз, при котором частота развития стриктур терминального отдела ЖВП развивается в 10,6–15,6% наблюдений, стеноз БСДПК – у 8,8% [15]. Существует явная причинная связь и прямая зависимость между степенью изменений в БСДПК и выраженностью желчной гипертензии, холангита, механической желтухи. По значимости Р.В. Зиганшин именно папиллит ставил на первое место среди причин желчной гипертензии, при котором внутрипротоковое давление может достигать 350–400 мм вод.ст. [16].

В связи с изложенным становится понятной решающая роль нормализации оттока секрета ПЖ в устранении панкреатита [17, 18]. Однако литературных данных, подтверждающих концепцию нарушения оттока панкреатического секрета за счет сдавления ППЖ воспалительно-инфильтративными изменениями паренхимы при поперечном ПН головки и тела железы, недостаточно [19]. Соответственно нет и рекомендаций по коррекции нарушений оттока панкреатического секрета при ПН.

Цель исследования: провести комплексный анализ ведения больных острым тяжелым деструктивным панкреатитом и оценить основные тактические и анатомо-патофизиологические факторы, определяющие риск неблагоприятных исходов.

● Материал и методы

В основе исследования лежит опыт лечения 3581 больного ОП. Хирургические методы лечения применены 417 (11,6%) больным ПН. Мужчин было 299 (71,4%), женщин – 118 (28,6%), возраст варьировал от 19 до 90 лет. Распределение больных по полу и возрасту выявило преобладание лиц мужского пола (2,5:1), больных молодого (39,6%) и среднего возраста (47,7%).

В соответствии с положениями American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis [20] и Национальными клиническими рекомендациями (НКР) МЗ РФ “Острый панкреатит” [21] из общей группы к тяжелому ОП (при ретроспективном анализе) было отнесено 239 пациентов, из которых 210 (проанализированная в исследовании когорта)

применены инвазивные методы хирургического лечения. Доля больных с ПН, при лечении которых применены инвазивные методы диагностики и лечения, составила 5,9% от всех больных с ОП и 50,4% – от оперированных.

Морфологическим субстратом у этих больных был крупноочаговый и тотальный ПН, парапанкреатит, а клинические проявления осложнялись стойкой полиорганной недостаточностью. В группе больных тяжелым ОП распространенные некротические изменения забрюшинной клетчатки отмечены у 175 (83,3%). У 55 пациентов выявлено тотальное поражение всей околоободочной клетчатки (третий слой забрюшинной клетчатки) от корня брыжейки поперечной ободочной кишки вверх до правой и левой подвздошных ямок вниз. У 39 пациентов деструктивный процесс включал преимущественно правую околоободочную клетчатку, у 50 – левую околоободочную клетчатку и у 31 – клетчатку брыжейки поперечной ободочной кишки и корня брыжейки тонкой кишки.

По данным анамнеза, клинических и патологоанатомических исследований, ведущим этиологическим фактором при тяжелом ПН у 142 (67,6%) больных явилось употребление алкоголя в сочетании с другими алиментарными нарушениями. Билиарные факторы выявлены у 53 (25,3%) больных: желчнокаменная болезнь и ее осложнения – у 43, описторхозное поражение желчных путей – у 28, стенозирующий папиллит и рубцовое сужение терминального отдела ОЖП – у 7. Причиной тяжелого ПН у 8 (3,8%) больных явились операции на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и терминальном отделе ОЖП (ЭПСТ и ЭРХПГ – у 5). У 7 (3,3%) больных выяснить причину заболевания не удалось. Все больные были разделены на две группы – основную, в которой принципы ведения больных соответствовали базовым положениям НКР ($n = 112$), и контрольную ($n = 98$).

Элементы комплексной консервативной терапии больных тяжелым ПН в обеих группах не отличались, соответствовали положениям НКР и включали следующие позиции: антибактериальная терапия и профилактика (двух-трехкомпонентная либо монотерапия карбапенемами), инфузионно-трансфузионная терапия, блокада секреторной функции ПЖ (сандостатин, квамател), экстракорпоральная детоксикация, антиферментная, реологически активная, нутритивная терапия, перидуральный блок, протезирование функции органов жизнеобеспечения.

Показаниями к хирургическим методам лечения у больных с верифицированным ПН считали асептический ПН с прогрессирующей, рефрактерной к проводимой терапии полиорганной недостаточностью, ферментативным перитонитом, объемными жидкостными скоплениями

(ОЖС); инфицированный ПН, абсцессы ПЖ, флегмону и абсцессы забрюшинной клетчатки, гнойный перитонит; деструктивный холецистит, неэффективность декомпрессии билиарной системы, иные осложнения хирургического профиля. При этом основным технологическим принципом операции являлось удаление только некротических тканей или гнойных секвестров ПЖ и парапанкреатической клетчатки при максимальном сохранении неизмененной ткани, эвакуация жидкости, обеспечение полноценного дренирования; при билиарном панкреатите дополнительно выполняли холецистостомию, холецистэктомию или холецистэктомию с дренированием ОЖП.

При выборе доступа у больных тяжелым асептическим ПН в основной группе предпочитали лапароскопию (распространенный выпот в брюшной полости в большом количестве) либо пункцию и дренирование ОЖС под контролем УЗИ. При инфекционных осложнениях тяжелого ПН выполняли пункцию и дренирование ОЖС под контролем УЗИ (нагноившееся ОЖС, нагноившаяся киста, абсцесс), минилапаротомию (при локализации ограниченного гнойно-деструктивного процесса в области головки и (или) проксимальной части тела ПЖ, гнойно-деструктивном оментобурсите) или минидоступы в поясничной или подвздошно-паховой области при прочих локализациях (в том числе двусторонних).

Показания к лапаротомии строго ограничены: сочетание гнойно-деструктивного процесса в забрюшинной клетчатке с гнойным перитонитом, некрозом и свищами ЖКТ, кровотечение в просвет ЖКТ, в брюшную полость и забрюшинную клетчатку, деструктивный холецистит в сочетании с механической желтухой.

В основной группе миниинвазивные технологии для выполнения санации, некрсеквестрэктомии и дренирования применены 81 (72,3%) больному: лапароскопия – 27, минидоступ – 41, пункция и дренирование – 13, лапаротомия – 31. В контрольной группе миниинвазивные технологии применены 12 (12,2%) больным, но они были лишь этапом в лечении – окончательным этапом хирургического лечения у всех больных была традиционная лапаротомия.

● Результаты и обсуждение

При анализе обеих групп при применении миниинвазивного доступа (окончательный вариант лечения) умерли в послеоперационном периоде 24 больных, летальность – 29,6%. При применении традиционного доступа умерли 44 больных, летальность – 34,1%. Общая летальность в группе больных с тяжелым ПН составила 32,3% ($n = 68$). При проведении статистического анализа в группе больных тяжелым ПН

статистически достоверного различия результатов лечения в зависимости от примененной хирургической технологии выявлено не было ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в целом при сравнительной оценке влияния внедрения основных положений НКР (основная группа) у больных с ПН, которым применили инвазивные методы лечения, отмечено статистически достоверное уменьшение летальности с 25,4 до 9,5% ($p < 0,001$). То есть улучшение показателей лечения в основной группе происходило за счет больных ПН без стойкой органной недостаточности. Летальность же у больных тяжелым ПН, независимо от вида и сроков оперативного пособия, практически не изменилась.

При изучении степени влияния на результаты лечения больных с ПН такого фактора, как распространенность деструктивных процессов в забрюшинной клетчатке, была определена корреляционная зависимость между этими показателями (коэффициент корреляции между степенью распространенности деструкции на забрюшинную клетчатку и послеоперационной летальностью составил $r_s = 0,78$). При этом установлено, что в группе больных, у которых интраоперационно отмечены распространенные некротические изменения забрюшинной клетчатки, послеоперационная летальность составила 36,5% ($n = 64$), а при отсутствии таковых (ограниченном поражении) – 11,4% ($n = 4$; $p < 0,05$).

Учитывая существование корреляции степени распространения деструктивного процесса на забрюшинную клетчатку и конфигурации ПН, проанализировали влияние ранней декомпрессии ППЖ при поперечном ПН в головке ПЖ или теле (при сохранности дистальной паренхимы) на профилактику прогрессирования патологического процесса, частоту осложнений и летальных исходов.

Для реализации поставленной задачи были определены показания и разработана техника выполнения ЭПСТ, стентирования ППЖ. Для этого совместно с компанией Endo-flex (Германия), учитывая особенности патологических изменений в ПЖ и ОЖП при панкреонекрозе, разработан и внедрен в клиническую практику “длинный” пластиковый перфорированный панкреатический стент переменного диаметра 7×5 Fg и новый билиарный стент с дополнительными билиарными фиксаторами, отверстиями и конусовидным протоковым сегментом специально для пациентов с ПН (рис. 1).

Исследуемая группа включала 29 больных, которым выполнена эндоскопическая коррекция нарушения оттока секрета ПЖ: ЭПСТ, дополненная вирсунготомией и стентированием ППЖ. Применили 15 “коротких” панкреатических стент-

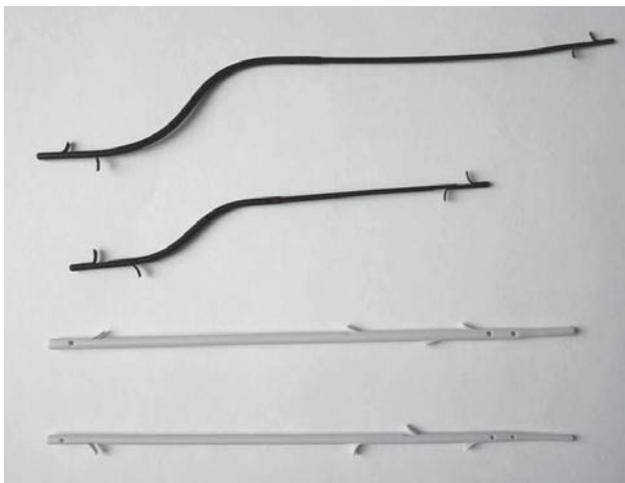


Рис. 1. Панкреатические перфорированные стенты переменного диаметра 7 × 5 Fr из PTFE (черного цвета), билиарные стенты из PE 8,5 Fr с конусовидным сегментом, дополнительными билиарными фиксаторами и перфорационными отверстиями (синего цвета).

Fig. 1. Pancreatic perforated PTFE-stents of variable diameter 7 × 5 Fr (black), PE biliary stents 8.5 Fr with cone segment, additional biliary clamps and perforations (blue).

тов (до 30 мм) и 14 “длинных” (50–150 мм; рис. 2). Стентировали ППЖ в среднем на 3-и сутки ($\pm 0,3$) от начала заболевания или на 2-е сутки ($\pm 0,1$) от момента госпитализации. Средняя продолжительность стентирования составила 79 сут ($\pm 16,3$).

Анализ полученных результатов лечения показал, что улучшение состояния, позволившее выписать пациентов, наступило у 26 (89,7%) больных. Осложнение в виде формирования ОЖС отмечено у 2 (6,8%) пациентов (выполнено миниинвазивное дренирование под контролем УЗИ), прогрессирование и развитие септической секвестрации – у 4 (13,7%). Летальный исход отмечен у 3 (10,3 %) больных: у 2 – в ранней стадии и у 1 – в стадии инфекционных осложнений.

Эндоскопическая интрадуоденальная коррекция направлена на улучшение дренажной функции протоковой системы ПЖ, которая нарушается вследствие сдавления ППЖ измененной паренхимой и соответственно является патогенетически обоснованной, тем более что стентирование ППЖ применяется в качестве профилактики развития постманипуляционного панкреатита [22]. Особенно актуально это при наличии ограниченных зон некроза, вовлекающих ППЖ, дистальнее которых располагается неповрежденная паренхима. Восстановление оттока из этого отдела ПЖ путем эндоскопической интрадуоденальной коррекции является эффективной профилактикой прогрессирования некротического процесса в самой железе и перехода его на парапанкреатическую клетчатку.

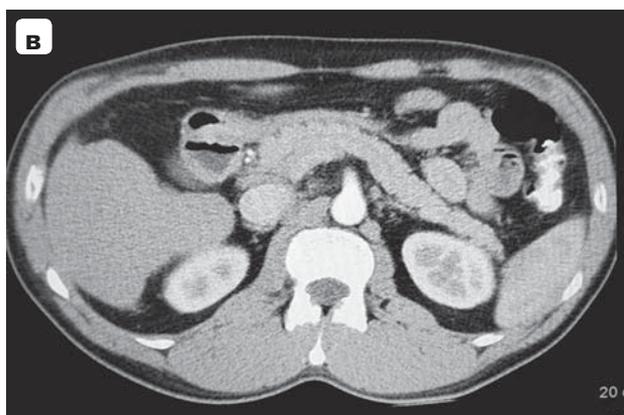
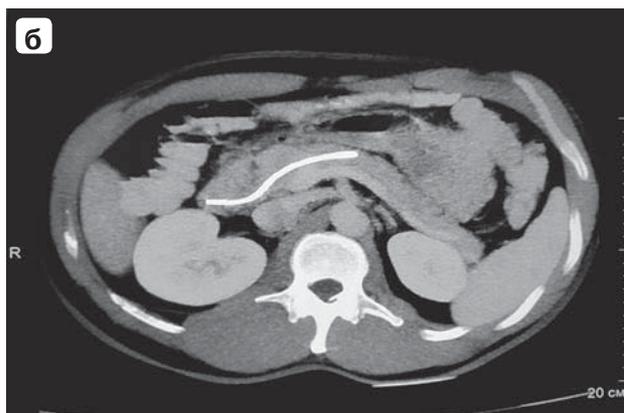
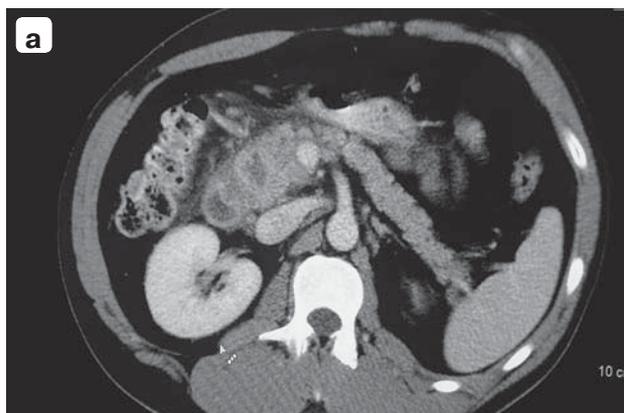


Рис. 2. Компьютерные томограммы. Панкреонекроз с локализацией в головке ПЖ: а – 3-и сутки заболевания, в головке ПЖ видно множество гиподенсных зон до 19 мм, инфильтрация парапанкреатической и парадуоденальной клетчатки; б – состояние через 8 сут после стентирования ППЖ длинным перфорированным пластиковым стентом, видно уменьшение гиподенсных зон в головке ПЖ, уменьшение инфильтрации парапанкреатической и парадуоденальной клетчатки; в – состояние через 3 мес, 2-е сутки после удаления стента, видна нормальная ПЖ, небольшой кальцинат в головке органа.

Fig. 2. CT-scan. Pancreatic head necrosis: a – the 3rd day of disease, multiple hypodense zones up to 19 mm in pancreatic head, infiltration of parapancreatic and paraoduodenal tissues; b – 8 days after pancreatic duct stenting by long perforated plastic stent, reduced hypodense zones in pancreatic head, infiltration of parapancreatic and paraoduodenal tissues; c – 3 months later, 2 days after stent removal, normal pancreas, small calcification within pancreatic head.

● Заключение

При тяжелом ПН с органной недостаточностью оптимизация подходов к выбору общепринятых сроков и объемов инвазивных манипуляций и операций не приводит к достоверному уменьшению послеоперационной летальности, хотя в целом, без учета степени тяжести ПН, послеоперационная летальность статистически достоверно уменьшилась при строгой регламентации действий в соответствии с НКР.

Вовлечение в деструктивный процесс при ПН забрюшинной клетчатки — важнейший неблагоприятный прогностический фактор, летальность при этом достигает 36,5%. В связи с этим все лечебные мероприятия должны быть направлены на профилактику прогрессирования процесса и предотвращение вовлечения в него парапанкреатической клетчатки.

Эндоскопическая интрадуоденальная коррекция оттока из ППЖ показана больным с массивным некрозом головки и тела ПЖ при наличии неповрежденной паренхимы ПЖ, располагающейся проксимальнее зоны некроза, в раннем периоде (первые 3 сут с момента заболевания). Предпочтение следует отдавать стентированию “длинным” перфорированным стентом, обеспечивающим лучшие возможности для устранения протоковой гипертензии, что позволяет рекомендовать метод для включения в НКР при тяжелом ПН.

Участие авторов

Дарвин В.В. — научный руководитель исследования, разработка общей концепции исследования и конкретного плана работы, интерпретация полученных данных, анализ интеллектуального содержания, доработка окончательного варианта статьи, проведение и участие в проведении оперативных вмешательств.

Онищенко С.В. — конкретизация плана исследования, анализ полученных данных, их математическая обработка, написание первичного варианта статьи, проведение и участие в проведении оперативных вмешательств.

Логинов Е.В. — сбор данных по исследованию с личным проведением интрадуоденальных транспапиллярных вмешательств.

Кабанов А.А. — сбор данных, описание и интерпретация данных лучевых методов исследования.

● Список литературы

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2008; 3 (3): 104–112.
2. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Гришин А.В., Андреев В.Г. Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: Видар-М, 2013. 384 с.

3. Синенченко Г.И., Толстой А.Д., Панов В.П. Гнойно-некротический панкреатит и парапанкреатит. М.: Элби, 2005. 64 с.
4. Салиенко С.В. Острый деструктивный панкреатит. Издательство LAP, 2014. 140 с.
5. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Краснов Е.А., Васильев В.В., Лысак М.М., Климова Н.В. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение. Анналы хирургической гепатологии. 2014; 19 (4): 76–82.
6. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Ильканич А.Я., Амираган Д.С., Ширинский В.Г. Мининвазивные технологии в лечении острого панкреатита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009; 1: 29–32. PMID: 19156073.
7. Труфанов Г.Е., Рудь С.Д., Багненко С.Ф. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы. М.: Элби, 2009. 288 с.
8. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. М.: Видар-М, 2015. 387 с.
9. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 2013; 18 (1): 92–102.
10. Онищенко С.В., Дарвин В.В. Папиллит в развитии описторхозного холангита. Анналы хирургической гепатологии. 2012; 17 (1): 66–73.
11. Едемский А.И., Должиков А.А., Пушкарский В.В. Патоморфология БСДК при панкреонекрозе и хроническом панкреатите. В кн.: Клиническая и сравнительная морфология большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Белгород: [б.и.], 2002. 65 с.
12. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит и холангиогенные абсцессы печени. 80 лекций по хирургии под общ. ред. В.С. Савельева. М.: Литтерра, 2008. С. 410–418.
13. Гостищев В.К., Мисник В.И., Меграбян Р.А. Холангит в неотложной хирургии острого холецистита. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1987; 1: 131–133.
14. Вишневский В.А., Джоробеков А.Д., Ганжа П.Ф. Острый обтурационный гнойный холангит. Советская медицина. 1988; 2: 52–54.
15. Альперович Б.И., Ревской А.Ю., Бражникова Н.А. Лечение стриктур желчных путей при описторхозе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1983; 8: 40–46.
16. Зиганшин Р.В., Бычков В.Г. Желчная гипертензия у больных описторхозом. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1984; 12: 29–33.
17. Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Шрамко А.Л. Дифференцированный подход к диагностике и лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе. Анналы хирургической гепатологии. 2005; 10 (3): 89–94.
18. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Рамишвили В.Ш., Шефер А.В., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии. 2009; 14 (4): 54–63.
19. https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/pancreas_biliary_tract/acute_pancreatitis.pdf.
20. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* Advance online publication. 2013; 108: 1400–1415. DOI: 10.1038/ajg.2013.218. PMID: 23896955.

21. <http://xn----9sdbbejx7bduahou3a5d.xn--plai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nkr-ufo/ostryi-pankreatit.html>.
22. Патент РФ на изобретение №2562135 /21.03.2014. Бюл. №08-2015. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Орлов С.Ю., Котиева А.Ю. Способ лечения острого постманипуляционного панкреатита.

● References

1. Bagnenko S.F., Goltsov V.R. Acute pancreatitis – current state of the problem and outstanding issues. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2008; 3 (3): 104–112. (In Russian)
2. Ermolov A.S., Ivanov P.A., Blagovestnov D.A., Grishin A.V., Andreev V.G. *Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita* [Diagnostics and treatment of acute pancreatitis]. Moscow: Vidar-M, 2013. 384 p. (In Russian)
3. Sinenchenko G.I., Tolstoy A.D., Panov V.P. *Gnojno-nekroticheskij pankreatit i parapankreatit* [Suppurative-necrotic pancreatitis and parapancrinitis]. Moscow: Jelbi, 2005. 64 p. (In Russian)
4. Salienco S.V. *Ostryj destruktivnyj pankreatit* [Acute destructive pancreatitis]. Publishing House LAP, 2014. 140 p. (In Russian)
5. Darvin V.V., Onishchenko S.V., Krasnov E.A., Vasiliyev V.V., Lysak M.M., Klimova N.V. Acute destructive pancreatitis: modern surgical treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2014; 19 (4): 76–82. (In Russian)
6. Darvin V.V., Onishchenko S.V., Ilkanich A.Ya., Amiragyan D.S., Shirinskiy V.G. Minimally invasive technologies in treatment of acute pancreatitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2009; 1: 29–32. PMID: 19156073. (In Russian)
7. Trufanov G.E., Rud S.D., Bagnenko S.F. *Luhevaya diagnostika zabolevanij podzheludochnoj zhelezy* [Radiological diagnostics of pancreatic pathology]. Moscow: Jelbi, 2009. 288 p. (In Russian)
8. Kulikov V.P. *Osnovy ul'trazvukovogo issledovaniya sudov* [Basics of ultrasound examination of the vessels]. Moscow: Vidar-M, 2015. 387 p. (In Russian)
9. Dyuzheva T.G., Dzhus E.V., Shefer A.V., Akhaladze G.G., Chevokin A.Yu., Kotovskiy A.E., Platonova L.V., Shono N.I., Galperin E.I. Configuration of pancreatic necrosis and differentiated treatment of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2013; 18 (1): 92–102. (In Russian)
10. Onishchenko S.V., Darvin V.V. Papillitis in development of opisthorchiasis-associated cholangitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2012; 17 (1): 66–73. (In Russian)
11. Edemskiy A.I., Dolzhikov A.A., Pushkarskiy V.V. *Patomorfologiya BSDK pri pankreonekroze i khronicheskom pankreatite* [Pathomorphology of major duodenal papilla in pancreatic necrosis and chronic pancreatitis]. In: Clinical and comparative morphology of papilladuodeni major. Belgorod: [w.p.h.], 2002. 65 p. (In Russian)
12. Akhaladze G.G. *Gnojnyj kholangit i kholangiogennye abscessy pecheni. 80 lekcij po khirurgii pod obshh. red. V.S. Savel'eva* [Purulent cholangitis and cholangiogenic liver abscesses. In Savelyev V.S., ed. 80 lectures on surgery]. Moscow: Litterra, 2008. P. 410–418. (In Russian)
13. Gostishchev V.K., Misnik V.I., Megrabyan R.A. Cholangitis in urgent surgery for acute cholecystitis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1987; 1: 131–133. (In Russian)
14. Vishnevskiy V.A., Dzhorobekov A.D., Ganzha P.F. Acute obstructive purulent cholangitis. *Sovetskaja medicina*. 1988; 2: 52–54. (In Russian)
15. Alperovich B.I., Revskoy A.Yu., Brazhnikova N.A. Treatment of bile ducts stricture in opisthorchiasis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1983; 8: 40–46. (In Russian)
16. Ziganshin R.V., Bychkov V.G. Biliary hypertension in patients with opisthorchiasis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1984; 12: 29–33. (In Russian)
17. Dyuzheva T.G., Akhaladze G.G., Chevokin A.Yu., Shramko A.L. Differentiated approach to diagnostics and treatment of acute fluid accumulations in pancreatic necrosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2005; 10 (3): 89–94. (In Russian)
18. Dyuzheva T.G., Dzhus E.V., Ramishvili V.Sh., Shefer A.V., Platonova L.V., Galperin E.I. Early predictive CT-signs of various forms of parapancreatic necrosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2009; 14 (4): 54–63. (In Russian)
19. https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/pancreas_biliary_tract/acute_pancreatitis.pdf.
20. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* Advance online publication. 2013; 108: 1400–1415. DOI: 10.1038/ajg.2013.218. PMID: 23896955.
21. <http://xn----9sdbbejx7bduahou3a5d.xn--plai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nkr-ufo/ostryi-pankreatit.html>.
22. Patent for the invention №2562135 /21.03.2014. Bull. No. 08-2015. Budzinsky S.A., Shapovalyants S.G., Fedorov E.D., Orlov S.Yu., Kotiyeva A.Yu. (the Russian Federation). Treatment of acute post-manipulation pancreatitis. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Дарвин Владимир Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии МИ БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ.

Онищенко Сергей Вальдемарович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии МИ БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ.

Логинов Евгений Владимирович – врач-эндоскопист, заведующий эндоскопическим отделением БУ “Нефтеюганская окружная клиническая больница им. В.И. Яцкив”.

Кабанов Алексей Александрович – аспирант кафедры госпитальной хирургии МИ БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, врач-рентгенолог.

Для корреспонденции *: Онищенко Сергей Вальдемарович – 628402, г. Сургут, ул. Мелик-Карамова, д. 25, кв. 116, Российская Федерация. Тел.: 8-912-817-00-40. E-mail: sergej-on@mail.ru

Vladimir V. Darvin – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery of the Medical Institute of Surgut State University.

Sergey V. Onishchenko – Doct. of Med. Sci., Associate Professor of Chair of Hospital-Based Surgery of the Medical Institute of Surgut State University.

Evgeniy V. Loginov – Endoscopist, Head of the Endoscopic Department of Yatskiv Nefteyugansk District Clinical Hospital.

Alexey A. Kabanov – Radiologist, Postgraduate of the Chair of Hospital-Based Surgery of the Medical Institute of Surgut State University.

For correspondence*: Sergey V. Onishchenko – Apt. 116, 25, Melik-Karamova str., Surgut, 628402, Russian Federation.
Phone: +7-912-817-0040. E-mail: sergej-on@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 16.11.2017.

Received 16 November 2017.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018284-91

Сравнительный анализ хирургического лечения больных острым холециститом: до и после введения национальных клинических рекомендаций

Тимербулатов В.М.^{1*}, Тимербулатов Ш.В.¹, Гарипов Р.М.¹, Саргсян А.М.²

¹ Кафедра хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация

² ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи г. Уфы» Минздрава Республики Башкортостан; 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Батырская, д. 39/2, Российская Федерация

Цель. Определение путей уменьшения числа послеоперационных осложнений и летальности при остром холецистите.

Материал и методы. Проведен ретроспективный (2013–2014) и проспективный нерандомизированный (2015–2016) анализ результатов лечения 804 больных острым холециститом. Анализ проводили в двух периодах – до и после внедрения национальных клинических рекомендаций «Острый холецистит» (2015). В первом периоде (2013–2014) лечебная тактика определялась протоколами диагностики и лечения, разработанными в клинике для Приволжского федерального округа. За первый период было оперировано 220 больных (1-я группа), за второй период – 290 (2-я группа).

Результаты. Произошло уменьшение числа конверсий лапароскопической холецистэктомии и вмешательств из минидоступа с 4,09% в первом периоде до 2,41% – во втором ($p < 0,05$; OR 1,724; 95% ДИ 0,632–4,705). В двух сравниваемых группах частота поврежденных внепеченочных желчных протоков, послеоперационных тромботических, тромбоэмболических осложнений (ТЭЛА), сердечно-сосудистых осложнений (в том числе инфаркта миокарда) не отличалась ($p > 0,05$; при сердечно-сосудистых осложнениях OR 0,758; 95% ДИ 0,047–12,183). Отмечено сокращение сроков госпитализации с $11,5 \pm 0,8$ дня в 1-й группе до $9 \pm 0,5$ дня ($p < 0,05$) – во 2-й. Отмечено некоторое увеличение послеоперационной летальности с 0,45% в первом периоде до 1,37% – во втором ($p < 0,05$; OR 3,063; 95% ДИ 0,340–27,599).

Заключение. Основной причиной сокращения числа конверсий является более частое выполнение оперативных вмешательств у больных с более легкими формами воспаления желчного пузыря. Это объясняется ранним выполнением оперативных вмешательств, поскольку в течение первых 24–48 ч воспалительный процесс редко охватывает окружающие желчный пузырь органы и ткани, инфильтративно-спаечные изменения также не бывают выраженными. При продолжительном консервативном лечении (3–5 сут) указанные явления создают значительные технические сложности во время оперативных вмешательств; также они являются причиной увеличения частоты конверсий.

Ключевые слова: желчный пузырь, печень, желчные протоки, острый холецистит, факторы риска, клинические рекомендации, конверсия, осложнения.

Ссылка для цитирования: Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Гарипов Р.М., Саргсян А.М. Сравнительный анализ хирургического лечения больных острым холециститом: до и после введения национальных клинических рекомендаций. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 84–91. DOI: 10.16931/1995-5464.2018284-91.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Comparative analysis of surgery for acute cholecystitis: before and after national recommendations acceptance

Timerbulatov V.M.^{1*}, Timerbulatov Sh.V.¹, Garipov R.M.¹, Sargsyan A.M.²

¹ Chair of Surgery with the Course of Endoscopy and in In-Patient Substitution Technologies of the Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University of Healthcare Ministry of Russia; 3, Lenina str., Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federati

² “Ufa Emergency Hospital” of Healthcare Ministry of the Republic of Bashkortostan; 39/2, Batyrskaya str., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450106, Russian Federation

Aim. To determine the ways to reduce postoperative morbidity and mortality in acute cholecystitis.

Material and methods. Retrospective (2013–2014 years) and prospective non-randomized (2015–2016) analysis of outcomes in 804 patients with acute cholecystitis was performed. Analysis was carried out within two periods – before and after acceptance of national clinical recommendations “Acute cholecystitis” (2015). Protocols of diagnosis and treatment developed by our clinic were applied in the first period (2013–2014). 220 patients (group I) underwent surgery in the first period, 290 (group II) – in the second period.

Results. There was significantly reduced incidence of conversions for laparoscopic and minimally invasive cholecystectomy from 4.09% to 2.41% ($p < 0.05$) (OR – 1.724; 95% CI 0.632–4.705). Incidence of extrahepatic bile ducts lesion, postoperative thrombotic, thromboembolic complications, cardiovascular complications (including myocardial infarction) were similar in both groups ($p > 0.05$) (for cardiovascular complications OR – 0.758, 95% CI 0.047–12.183). There was reduced length of hospital-stay from 11.5 ± 0.8 to 9 ± 0.5 days ($p < 0.05$). Slight augmentation of postoperative mortality in the second period (from 0.45% to 1.37%) was observed ($p < 0.05$) (OR – 3.063, 95% CI 0.340–27.599).

Conclusion. Reduced number of conversions was predominantly caused by cholecystectomy in patients with milder gallbladder inflammation. It is explained by earlier surgery (within 24–48 h) when severe infiltration of surrounding tissues is absent. Preoperative prolonged medication (3–5 days) aggravates these processes, creates significant intraoperative technical difficulties and increases incidence of conversions.

Keywords: *gallbladder, liver, bile ducts, acute cholecystitis, risk factors, clinical recommendations, conversion, complications.*

For citation: Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Garipov R.M., Sargsyan A.M. Comparative analysis of surgery for acute cholecystitis: before and after national recommendations acceptance. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 84–91. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018284-91.

There is no conflict of interests.

● Введение

Острый холецистит (ОХ) – острое воспаленное желчного пузыря – относится к наиболее распространенным заболеваниям органов брюшной полости и занимает второе место по частоте после острого аппендицита. Высокую заболеваемость связывают с ростом частоты желчно-каменной болезни (ЖКБ) и увеличением продолжительности жизни. Повсеместное применение УЗИ приводит к частому выявлению ЖКБ даже при отсутствии типичной симптоматики. Широкое использование миниинвазивных вмешательств, минимальная частота осложнений сделали холецистэктомию (ХЭ) рутинной процедурой. Тем не менее с увеличением числа ХЭ возросло число больных, у которых самочувствие после оперативного вмешательства не улучшилось, появились жалобы, которых не было до операции. У некоторых больных допущены диагностические, технические или тактические ошибки становятся причинами осложнений, часто требующих повторного вмешательства. Следует признать, что в настоящее время не существует однозначного ответа на вопрос, следует ли оперировать всех пациентов, поступивших в стационар с уточненным диагнозом острого холецистита.

Цель исследования – определение путей уменьшения частоты послеоперационных осложнений и летальности при остром холецистите.

● Материал и методы

Проведен ретроспективный (2013–2014 гг., первый период) и проспективный нерандомизированный анализ (2015–2016 гг., второй период) результатов лечения 804 больных острым хо-

лециститом. Анализ проводили по двум периодам – до и после внедрения национальных клинических рекомендаций (НКР) “Острый холецистит”, принятых на XII Съезде хирургов России (2015). В первом периоде лечебная тактика определялась протоколами диагностики и лечения, разработанными для Приволжского федерального округа [1]. Больные были оперированы одними и теми же хирургами, имеющими большой опыт и владеющими эндоскопическими, миниинвазивными и традиционными способами оперативного лечения.

За первый период из числа 365 больных оперировано 220 (1-я группа), за второй период из 439 госпитализированных больных оперировано 290 (2-я группа). Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, характеру воспаления ($p < 0,05$). Средний возраст больных составил $54,7 \pm 2,5$ года. Соотношение мужчин и женщин в 1-й группе было 1:3,4, во 2-й – 1:3,6. Критерием формирования указанных групп являлось время проведения лечения – до и после внедрения НКР “Острый холецистит”. Средний срок от момента начала заболевания до госпитализации в 1-й группе составил $3,9 \pm 2,1$ дня, во 2-й группе – $4,3 \pm 1,3$ дня. Поздняя госпитализация была связана преимущественно с поздним обращением больных за медицинской помощью.

Сопутствующий холедохолитиаз выявлен у 32 (7,5%) больных 1-й группы и у 29 (5,1%) – 2-й, острый панкреатит – у 15 (4,1%) и 21 (4,8%), гнойный холангит – у 13 (13,6%) и 9 (2,1%), билиарный цирроз печени – у 4 (1,1%) и 6 (2,1%), стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) – у 3 (0,8%) и 2 (0,5%) больных соответственно.

Обследование больных проводили согласно протоколу (1-я группа) и НКР (2-я группа). Кроме определения местных признаков воспаления желчного пузыря (признак Мерфи, боль, болезненность, напряжение мышц в правом подреберье, тошнота, рвота, повышение температуры тела) и системных признаков острого воспаления (лейкоцитоз, увеличение уровня СРБ и билирубина) проводили УЗИ и ЭГДС во всех наблюдениях (510 больных), а также определяли ультразвуковой признак Мэрфи – считаем, что он превосходит клинический признак Мэрфи. УЗИ является скрининговым тестом, поэтому его применяли в каждом наблюдении при подозрении на ОХ. Определяли число тромбоцитов, уровень мочевины, креатинина, протромбинового времени, МНО, проводили анализ газового состава артериальной крови. В комплексе с УЗИ брюшной полости клинические данные, указывающие на ОХ, и уровень СРБ, превышающий 3 мг/дл, позволили установить диагноз ОХ с чувствительностью 97,4% и специфичностью 74%.

КТ выполнили 87 (17,1%) пациентам для более широкой дифференциальной диагностики, при наличии признаков и симптомов болевого синдрома, которые выходили за пределы правого подреберья, и в тех наблюдениях, когда подозревали осложненное течение ОХ. В ретроспективном исследовании, оценивая полезность УЗИ в диагностике ОХ в сравнении с КТ, установлено, что УЗИ имеет значительно более высокую чувствительность (84 и 38% соответственно), положительную прогностическую ценность (74 и 49%) и практически одинаковую специфичность (96 и 93%).

МРТ, проведенная 164 (32,2%) больным, значительно сократила время исследования больных в экстренных ситуациях. Считаем, что МРТ следует проводить пациентам с тяжелым течением заболевания, при подозрении серьезных осложнений, когда заключения УЗИ и КТ не являются убедительными.

При подозрении на холедохолитиаз у больного с острым калькулезным холециститом в 87 (17,1%) наблюдениях выполнили ЭРХПГ.

Для дифференциальной диагностики в 54 (10,5%) наблюдениях выполнена диагностическая лапароскопия. При этом в 13 (24,1%) наблюдениях выявлен острый панкреатит различной степени тяжести, в 5 (9,3%) – прикрытая перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, в 4 (7,4%) – острый аппендицит, в 3 (5,6%) – острая высокая кишечная непроходимость и в 20 (37%) наблюдениях выявлена картина ОХ. Во всех наблюдениях при выявлении в результате диагностической лапароскопии хирургических заболеваний органов брюшной полости выполнено соответствующее адекватное хирургическое пособие без конверсии.

● Результаты и обсуждение

Предложенная в НКР классификация отражает в основном клиническую картину заболевания. По этой классификации трудно ориентироваться в тяжести патоморфологических изменений в желчном пузыре, желчевыводящих путях и окружающих тканях, поэтому появляются сомнения в выборе способа оперирования. Даже при установленном дооперационном диагнозе ОХ (Grade I) нередко выявляли тяжелые воспалительные изменения в области зоны треугольника Кало и печеночно-двенадцатиперстной связки (ПДС).

Для определения сроков и способов оперирования, определения прогноза оперативного вмешательства используем наряду с клинической картиной степень тяжести воспалительных изменений желчного пузыря и окружающих тканей по Y.C. Chang [2] (табл. 1).

Так, степень I–III указывает на воспалительный процесс, ограниченный желчным пузырем. Степень IV соответствует незначительным или умеренным воспалительным или рубцовым изменениям в зоне треугольника Кало. У больных с I–IV степенью лапароскопическая холецист-

Таблица 1. Классификация степени тяжести воспалительных изменений желчного пузыря и окружающих тканей

Table 1. Classification of gallbladder and surrounding tissues inflammation

| Степень | Характеристика |
|---------|---|
| I | Воспалительные изменения, утолщение стенки желчного пузыря отсутствуют или незначительны |
| II | Умеренные воспалительные изменения, утолщение стенки желчного пузыря |
| III | Выраженные воспалительные изменения, утолщение стенки желчного пузыря |
| IV | 1) В зоне треугольника Кало обнаружены незначительные воспалительные изменения 2) Из-за сращений возникают некоторые трудности при выделении структур треугольника Кало; тем не менее структуры можно идентифицировать |
| V | Тяжелый воспалительный процесс или рубцевание в зоне треугольника Кало; выделить и идентифицировать его структуры очень трудно |
| VI | Тяжелый воспалительный процесс или рубцевание распространяются на печеночно-двенадцатиперстную связку, в том числе ОЖП (флегмона, некроз, фиброз тканей ПДС) |

эктомия (ЛХЭ) может быть безопасной и, как правило, не требует конверсии. Степени V и VI указывают именно на тяжелые воспалительные или рубцовые изменения в зоне треугольника Кало и ПДС соответственно, что делает выполнение ЛХЭ весьма сомнительным и является показанием к минилапаротомии.

Минилапаротомию с элементами “открытой” лапароскопии выполняли с помощью комплекта инструментов “Мини-Ассистент”. Технология позволяет с высокой степенью надежности и безопасности выполнить холецистэктомию практически при всех формах калькулезного холецистита. Также способ позволяет осуществить интраоперационную ревизию внепеченочных желчных протоков, включая осмотр и измерение диаметра общего желчного протока (ОЖП), трансиллюминацию супрадуоденального отдела ОЖП, интраоперационное УЗИ, интраоперационную холедохоскопию через пузырный проток. При наличии показаний возможна холедохотомия, удаление конкрементов и холедохоскопия, исследование терминального отдела ОЖП калиброванными бужами, ревизия протоков катетером с раздувной манжеткой. При сочетании холедохолитиаза и стриктуры терминального отдела ОЖП или БСДПК возможно проведение дуоденоскопии во время операции и выполнение эндоскопически контролируемой антеградной или ретроградной папиллосфинктеротомии. Технически возможно формирование холедоходуодено- и холедохоентероанастомоза.

Сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов видеолапароскопической технологии и операции из минидоступа позволяет судить о полной сопоставимости обоих методов операции как по травматичности, так и по качеству жизни оперированных больных. Методы не только являются конкурирующими, но и в значительной степени дополняют друг друга. Например, операция из минидоступа может быть использована при возникновении трудностей во время видеолапароскопического вмеша-

тельства и позволяет завершить операцию минимально инвазивным способом. Из числа оперированных конверсия в минилапаротомию осуществлена в 2% наблюдений.

Оставаясь на протяжении многих лет стандартом, традиционное хирургическое пособие при ЖКБ и ОХ не потеряло своей актуальности и сегодня. В современных условиях применяем его при таких осложнениях ЖКБ, как протяженные стриктуры ОЖП, билиодигестивные и билиобилиарные свищи, полные наружные желчные свищи, требующие реконструктивно-восстановительных вмешательств, при опасности повреждения структур ПДС во время применения миниинвазивных технологий (V–VI степень по Y.C. Chang).

Сравнительная оценка результатов хирургического лечения приведена в табл. 2.

В двух сравниваемых периодах частота повреждений внепеченочных желчных протоков, послеоперационных тромботических, тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)), сердечно-сосудистых осложнений (в том числе инфаркта миокарда) не отличалась ($p > 0,05$; при сердечно-сосудистых осложнениях OR 0,758; 95% ДИ 0,047–12,183). Отмечено сокращение сроков госпитализации с $11,5 \pm 0,8$ дня в 1-й группе до $9 \pm 0,5$ дня во 2-й группе ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что, несмотря на введение клинко-статистических групп в систему ОМС, сроки лечения больных остаются финансово контролируемым критерием при оплате медицинских услуг и не обусловлены сугубо медицинскими возможностями выписки больных. Большую часть больных можно было выписать значительно раньше и уменьшить сроки стационарного лечения на 30–33%. Сокращение указанных сроков лечения происходит за счет активной хирургической тактики, выполнения более ранних оперативных вмешательств и соответственно укорочения периода “пробного” консервативного лечения. Во втором периоде исследования оперативные вмеша-

Таблица 2. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения в двух сравниваемых периодах

Table 2. Surgical outcomes in both periods

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа |
|--|----------------|-------------|
| Повреждение внепеченочных желчных протоков, абс. (%) | 1 (0,45) | – |
| Тромбозы, ТЭЛА, абс. (%) | – | 2 (0,68) |
| Инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность, абс. (%) | 1 (0,45) | 1 (0,34) |
| Сроки госпитального лечения, дни | $11,5 \pm 0,8$ | $9 \pm 0,5$ |
| Число летальных исходов, абс. (%) | 1 (0,45) | 4 (1,37) |
| Число конверсий, абс. (%) | 9 (4,09) | 7 (2,41) |
| Число больных с I–IV степенью воспалительных изменений по Y.C. Chang | 150 (68,4) | 241 (83,6) |
| Число больных с V–VI степенью воспалительных изменений по Y.C. Chang | 70 (31,6) | 49 (17,4) |
| Число наблюдений флегмонозного ОХ, абс. (%) | 119 (53,9) | 190 (65,6) |
| Число наблюдений гангренозного ОХ, абс. (%) | 55 (25) | 61 (21,2) |
| Число наблюдений эмпиемы желчного пузыря, абс. (%) | 46 (21,1) | 39 (13,2) |

тельства выполняли в течение 24 ч госпитализации, а в первом периоде – в среднем через 72–96 ч. Большую часть больных после устранения острого воспалительного процесса выписывали для последующей плановой холецистэктомии через 3–4 мес. Отмечено некоторое увеличение послеоперационной летальности: в первом периоде – 0,45%, во втором – 1,37% ($p < 0,05$; OR 3,063; 95% ДИ 0,340–27,599). Причинами смерти были массивная ТЭЛА, обширный инфаркт миокарда и распространенный перитонит с абдоминальным сепсисом.

Произошло уменьшение числа конверсий ЛХЭ и холецистэктомии из минидоступа с 4,09% в первом периоде исследования до 2,41% – во втором ($p < 0,05$; OR 1,724; 95% ДИ 0,632–4,705). Основной причиной уменьшения частоты конверсий является выполнение оперативных вмешательств у больных с более легкими формами воспаления желчного пузыря, отсутствие выраженных перипузырных инфильтратов, абсцессов, что создает большие сложности не только при диссекции в треугольнике Кало, зоне Musman, но и выделении желчного пузыря. Так, если в первом периоде исследования I–IV степень воспаления была выявлена у 68,4% больных, то во втором периоде – у 83,6% больных ($p < 0,05$; OR 2,295; 95% ДИ 1,511–3,487). Более тяжелый воспалительный процесс в желчном пузыре V–VI степени чаще выявляли в первом периоде исследования (31,6%), чем во втором периоде (17,4%, $p < 0,05$; OR 1,883; 95% ДИ 1,367–2,594). Это объясняется ранним выполнением оперативных вмешательств, поскольку в первые двое суток заболевания редко воспалительный процесс охватывает окружающие желчный пузырь органы и ткани, инфильтративно-

спаечный процесс также не бывает выраженным. На 3–5-е сутки предварительного консервативного лечения указанные процессы бывают выраженными, что создает значительные технические сложности во время оперативных вмешательств и приводит к увеличению частоты конверсий.

Изменилась и структура выявленных патоморфологических изменений желчного пузыря. Отмечено увеличение числа наблюдений флегмонозного холецистита – 53,9% в первом периоде и 65,6% – во втором ($p < 0,05$; OR 1,613; 95% ДИ 1,126–2,309) и уменьшение числа больных с эмпиемой желчного пузыря – с 21,1 до 13,2% соответственно ($p < 0,05$; OR 1,555; 95% ДИ 1,054–2,294).

Перечисленные факты объясняются также тем, что была принята тактика более ранних оперативных вмешательств, существенным сокращением числа больных, выписанных на амбулаторное наблюдение с последующей плановой ХЭ. Установлена 10–20%-ная вероятность разрешения ОХ при I–IV степени воспалительных изменений, что позволяет выполнить отсроченную ЛХЭ [2]. В то же время этим больным может быть выполнена ранняя ЛХЭ, являющаяся более целесообразной. По мнению автора [2], при V–VI степени воспаления не следует ожидать разрешения воспалительного процесса, отсроченная холецистэктомия не имеет преимуществ перед ранней, а последняя позволяет избежать формирования рубцового перипроцесса.

Влияние отдельных факторов риска на некоторые обязательные критерии при ОХ представлено в табл. 3. Среди наиболее частых факторов риска присутствует степень воспаления желчного пузыря, особенно V–VI (в 3 из 4 обязательных

Таблица 3. Влияние факторов риска на некоторые обязательные критерии при остром холецистите
Table 3. Effect of risk factors on certain obligatory criteria in acute cholecystitis

| Облигатные критерии | Первый период | Второй период | Превентивные меры | Факторы риска |
|---|---------------|---------------|---|---|
| Повреждение желчных протоков, тромботические и сердечно-сосудистые осложнения | 0,9% | 1,02%* | Предотвратимые осложнения | Малый опыт клиники, уровень квалификации хирургов, степень воспаления желчного пузыря V–VI |
| Сроки стационарного лечения | 11,3 ± 0,8 | 9 ± 0,5* | Протоколы, клинические рекомендации, МЭС | Осложнения после операции, возраст, тяжесть состояния (APACHE II > 18, ASA > 3) |
| Послеоперационная летальность | 0,45% | 1,37%* | Оптимальные сроки, объем и метод хирургического вмешательства | Осложнения ЖКБ, степень воспаления желчного пузыря, сопутствующие заболевания, тяжесть состояния, возраст |
| Частота конверсии | 4,09% | 2,41%* | Предоперационное планирование, своевременная операция | Опыт хирурга, степень воспаления желчного пузыря V–VI, анатомические особенности |

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$).

критериев), далее тяжесть состояния и возраст больных, квалификация, опыт хирурга и стационара в целом. Из результатов проведенного исследования следует, что выполнение холецистэктомии в более ранние сроки начала ОХ позволяет оперировать в условиях умеренного воспаления (в 83,6% в отличие от 68,4% в первом периоде исследования). Ретроспективный анализ холецистэктомий в первые 24 ч и после 24 ч не выявил разницы между двумя подходами. По другим данным, в действительности отсрочка операции может быть связана с более высокой частотой осложнений [3–7]. Анализ же по критериям “затраты–полезность” показывает преимущество ранней холецистэктомии ввиду меньшей удельной стоимости качества года жизни [8].

В более поздних проспективных исследованиях были показаны безопасность и эффективность ранней (неотложной) ЛХЭ [9, 10]. Эти результаты были подтверждены метаанализом [11] и главным образом Кокрановским метаанализом [12]. Ранняя ЛХЭ при ОХ была менее дорогостоящей (экономия 820 евро на одного пациента) и характеризовалась лучшими показателями качества жизни, чем первоначальная консервативная терапия с отсроченной операцией [12].

Таким образом, положения НКР о сроках выполнения холецистэктомии при ОХ являются обоснованными или этот фактор риска является значимым. Значимыми факторами также являются тяжесть состояния больных (APACHE II > 18, ASA > 3), возраст (присутствует в 50% облигатных критериев), на таком же уровне – квалификация и опыт в неотложной билиарной хирургии (включая миниинвазивные способы ХЭ).

Первую группу облигатных критериев можно отнести к категории предотвратимых осложнений, т.е. при следовании определенным канонам хирургии, проведении профилактики (тромбоэмболических осложнений), осуществлении интраоперационной ревизии (УЗИ, холангиография, холангиоскопия), периоперационном контроле и коррекции сердечно-сосудистой системы этих осложнений можно избежать.

К превентивным мерам уменьшения послеоперационной летальности следует отнести выбор оптимальных сроков, объема и способа хирургического вмешательства – они достаточно четко определены НКР. Несомненно, сроки операции часто определяются подготовкой больных, особенно с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Собственный опыт (более 45 тыс. операций) холецистэктомии из минидоступа показывает, что у тяжелых больных, особенно с кардиореспираторными заболеваниями, способ является предпочтительным или методом выбора, при необходимости может быть выполнен под перидуральной анестезией.

Частота конверсии (незапланированная) во многом связана с недостаточным предоперационным обследованием. Часто это зависит от квалификации специалистов лучевой диагностики, прежде всего УЗИ, т.е. от предоперационного планирования (детализации диагноза, топографии желчного пузыря, трубчатых структур). Кроме того, к превентивным мерам уменьшения частоты конверсий следует отнести своевременность выполнения операции (в конечном итоге – достижение запланированного результата).

● Заключение

Таким образом, выбор сроков, способа оперативного вмешательства основывается на учете превентивных мер и преимущественно факторов риска: степени воспаления желчного пузыря, воспалительно-инфильтративных, спаечных процессов вокруг желчного пузыря, в подпеченочном пространстве, тяжести состояния больных, возраста, опыта хирурга и клиники в выполнении неотложных билиарных оперативных вмешательств и анатомических особенностей трубчатых структур. В нашем учреждении специалистами УЗИ разработаны ультразвуковые критерии ОХ, его осложнений, включая возможную картину патоморфологических изменений. Основываясь на заключении специалиста ультразвуковой диагностики, хирург может оценить степень воспалительных изменений желчного пузыря, осложнения ЖКБ, характер морфологических изменений – степень деструкции стенки (катаральное воспаление, флегмонозное, гангренозные изменения, инфильтрат, абсцесс и др.) и определить сроки и способ холецистэктомии или другого варианта хирургического вмешательства.

После введения в клиническую практику клинических рекомендаций отмечено сокращение сроков стационарного лечения, частоты конверсии. Число послеоперационных осложнений осталось без изменений. Произошло увеличение послеоперационной летальности во втором периоде исследования, связанное с развитием в раннем послеоперационном периоде тяжелых осложнений. Требуется внесение изменений в НКР в части уточнения необходимости персонифицированного подхода при выборе объема и сроков экстренного оперативного вмешательства с учетом течения ОХ и патоморфологических изменений в гепатопанкреатодуоденальной зоне.

Участие авторов

Тимербулатов В.М. – автору принадлежит идея необходимости анализа результатов лечения острого холецистита до и после внедрения национальных клинических рекомендаций.

Тимербулатов Ш.В. – гипотеза и план реализации ретроспективного и проспективного ана-

лиза результатов лечения больных за два периода наблюдения.

Гарипов Р.М. — обобщение и статистический анализ клинического материала, написание статьи.

Саргсян А.М. — анализ историй болезней больных и проведение обследования во второй период анализа, сбор литературы.

● Список литературы

1. Рекомендуемые протоколы оказания неотложной хирургической помощи населению. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. В.М. Тимербулатова. Уфа: Гилем, 2008. 73 с.
2. Чан Ючун. Прогностический анализ результатов отсроченной лапароскопической холецистэктомии при воспалительных изменениях желчного пузыря. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (1): 59–77. DOI: 10.16931/1995-5464.2016159-77.
3. Chang Y.C. A proposed inflammation grading system for laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52 (61): 33–36.
4. Germanos S., Gourgiotis S., Kocher H.M. Clinical update: early surgery for acute cholecystitis. *Lancet*. 2007; 369 (5): 1774–1776.
5. Gurusamy K., Samraj K., Gluud C., Wilson E., Davidson B.R. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br. J. Surg*. 2010; 97 (2): 141–150. DOI: 10.1002/bjs.6870.
6. Papi C., Catarci M., D'Ambrosio L., Gili L., Koch M., Grassi G.B., Capurso L. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2004; 99 (1): 147–155.
7. Cheruvu C.V., Eyre-Brook I.A. Consequences of prolonged wait before gallbladder surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2002; 84 (1): 20–22.
8. Siddiqui T., MacDonald A., Chong P.S., Jenkins J.T. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Surg*. 2008; 195 (1): 40–47.
9. Macafee D.A., Humes D.J., Bouliotis G., Beckingham I.J., Whynes D.K., Lobo D.N. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br. J. Surg*. 2009; 96 (9): 1031–1040. DOI: 10.1002/bjs.6685.
10. Johansson M., Thune A., Blomqvist A., Nelvin L., Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J. Gastrointest. Surg*. 2003; 7 (5): 642–645. DOI: 10.1016/S1091-255X(03)00065-9.
11. Stevens K.A., Chi A., Lucas L.C., Porter J.M., Williams M.D. Immediate laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: no need to wait. *Am. J. Surg*. 2006; 192 (6): 756–761. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.040.

12. Lau H., Lo C.Y., Patil N.G., Yuen W.K. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis. *Surg. Endosc*. 2006; 20 (1): 82–87. DOI: 10.1007/s00464-005-0100-2.

● References

1. *Recomenduemye protokoly okazaniya neotlozhnoy khirurgicheskoy pomoshchi naseleniyu* [Recommended protocols for urgent surgical care] Ed. RAS corresponding member, prof. V.M. Timerbulatov. Ufa: Gilem, 2008. 73 p. (In Russian)
2. Chang Y.C. Predictive analysis of the outcomes of delayed laparoscopic cholecystectomy for gallbladder inflammation. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2016; 21 (1): 59–77. (In Russian) DOI: 10.16931/1995-5464.2016159-77.
3. Chang Y.C. A proposed inflammation grading system for laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52 (61): 33–36.
4. Germanos S., Gourgiotis S., Kocher H.M. Clinical update: early surgery for acute cholecystitis. *Lancet*. 2007; 369 (5): 1774–1776.
5. Gurusamy K., Samraj K., Gluud C., Wilson E., Davidson B.R. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br. J. Surg*. 2010; 97 (2): 141–150. DOI: 10.1002/bjs.6870.
6. Papi C., Catarci M., D'Ambrosio L., Gili L., Koch M., Grassi G.B., Capurso L. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2004; 99 (1): 147–155.
7. Cheruvu C.V., Eyre-Brook I.A. Consequences of prolonged wait before gallbladder surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2002; 84 (1): 20–22.
8. Siddiqui T., MacDonald A., Chong P.S., Jenkins J.T. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Surg*. 2008; 195 (1): 40–47.
9. Macafee D.A., Humes D.J., Bouliotis G., Beckingham I.J., Whynes D.K., Lobo D.N. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br. J. Surg*. 2009; 96 (9): 1031–1040. DOI: 10.1002/bjs.6685.
10. Johansson M., Thune A., Blomqvist A., Nelvin L., Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J. Gastrointest. Surg*. 2003; 7 (5): 642–645. DOI: 10.1016/S1091-255X(03)00065-9.
11. Stevens K.A., Chi A., Lucas L.C., Porter J.M., Williams M.D. Immediate laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: no need to wait. *Am. J. Surg*. 2006; 192 (6): 756–761. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.040.
12. Lau H., Lo C.Y., Patil N.G., Yuen W.K. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis. *Surg. Endosc*. 2006; 20 (1): 82–87. DOI: 10.1007/s00464-005-0100-2.

Сведения об авторах [Authors info]

Тимербулатов Виль Мамилович — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО Башкирского государственного медицинского университета.

Тимербулатов Шамиль Вилевич — доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО Башкирского государственного медицинского университета.

Гарипов Рим Мухарямович – доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО Башкирского государственного медицинского университета.

Саргсян Ани Мушеговна – врач-хирург ГБУЗ “Больница скорой медицинской помощи г. Уфы” Минздрава Республики Башкортостан.

Для корреспонденции *: Тимербулатов Виль Мамилович – 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация.
Тел.: 8-917-357-75-44. E-mail: timervil@yandex.ru

Vil M. Timerbulatov – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-Member of RAS, Head of the Chair of Surgery with the Course of Endoscopy and in In-Patient Substitution Technologies of the Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University.

Shamil V. Timerbulatov – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Surgery with the Course of Endoscopy and in In-Patient Substitution Technologies of the Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University.

Rim M. Garipov – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Surgery with the Course of Endoscopy and in In-Patient Substitution Technologies of the Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University.

Ani M. Sargsyan – Surgeon at the Ufa Emergency Hospital of Healthcare Ministry of the Republic of Bashkortostan.

For correspondence *: Vil M. Timerbulatov – 3, Lenina str., Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation.
Phone: 8-917-357-75-44. E-mail: timervil@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 01.04.2017.

Received 1 April 2017.

Комментарий

Тактику хирургического лечения пациентов с острым холециститом обсуждают в нашей стране на протяжении многих десятилетий. Предложения обязательного выполнения при остром холецистите экстренной холецистэктомии сменяются предложениями проведения длительного консервативного, в том числе антибактериального, лечения в предоперационном периоде. Однако достигнутые результаты внедрения различных вариантов хирургического лечения разнообразных форм этого заболевания, его осложнений и сопутствующих поражений билиарно-панкреатической системы, особенно на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний, оставляют желать лучшего. Несмотря на серьезные достижения в инструментальной диагностике заболеваний печени, поджелудочной железы и желчевыводящей системы и переход на минимально инвазивные вмешательства на желчных путях, в частности холецистэктомию лапароскопическим или минилапаротомным доступом с использованием при необходимости эндоскопических или антеградных вмешательств на желчных протоках, добиться улучшения результатов хирургического лечения острого холецистита и его осложнений не удается.

Авторы настоящего сообщения попытались объективно сопоставить результаты двух применявшихся ими тактик хирургического лечения пациентов с острым холециститом. В частности, в первой группе (2013–2014) больных подвергли лечению по предложенной авторами схеме, согласно которой операцию предварял короткий курс консервативной терапии, а пациентам второй группы (2015–2016) операцию (лапароскопическую холецистэктомию) выполняли согласно Национальным клиническим рекомендациям

(2015) в первые 24 ч госпитализации. В целом приведенные показатели результатов хирургического лечения острого холецистита с использованием при необходимости современных способов дооперационной диагностики оценены авторами как относительно удовлетворительные. Сравнивая исследуемые группы пациентов, авторы ставят себе в заслугу уменьшение сроков пребывания пациентов в стационаре и уменьшение числа конверсий во второй группе больных по сравнению с первой, а также достигаемое уменьшение расходов лечебного учреждения на каждого оперированного. Однакостораживают изменения других важных показателей, в частности увеличение послеоперационной летальности с 0,45% (1 чел.) в первой группе оперированных до 1,37% (4 чел.) во второй группе пациентов за счет тромбоэмболических осложнений и инфаркта миокарда с острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Таким образом, создается впечатление, что ускорение выписки оперированных из стационара происходит в ряде ситуаций в ущерб необходимому предоперационному обследованию и подготовке тяжелых больных к операции.

Подобное положение заставляет подвергнуть сомнению правомочность выводов авторов статьи об обоснованности и целесообразности максимального ускорения лечебного процесса с целью уменьшения продолжительности пребывания и затрат на лечение пациентов с острым холециститом, среди которых, как известно, имеется немало престарелых людей, обремененных множеством сопутствующих заболеваний. Таким образом, некоторое улучшение финансовых показателей лечебного учреждения может достигаться за счет здоровья экстренно оперированных пациентов.

Помимо изложенного рекомендуемая авторами сверхактивная тактика оперативного лечения пациентов с острым холециститом и ранней выписки их из стационара оставляет за рамками вопрос об анализе отдаленных результатов выполняемых операций, в частности о частоте выявляемых в отдаленные сроки осложнений, таких как резидуальный и рецидивный холангиолитиаз, билиарный панкреатит, а также выявляемый прозектором после выписки больного из стационара рак в удаленном желчном пузыре.

Резюмируя интересную статью известного специалиста в билиарной хирургии В.М. Тимебулатова и его соавторов, позвольте процитировать заключительное резюме предлагаемой работы: "...после внедрения в практику клинических рекомендаций отмечено сокращение сроков стационарного лечения, частоты конверсии,

число послеоперационных осложнений остается без изменений, но произошло увеличение послеоперационной летальности, связанное с развитием в раннем послеоперационном периоде тяжелых осложнений". Авторы считают, что при введении дополнений и изменений в клинические рекомендации следует прописать необходимость персонализированного подхода при выборе сроков и объема экстренного оперативного вмешательства при остром холецистите с учетом факторов риска и превентивных мер.

Полностью соглашаясь с этим мнением авторов, следует признать, что публикация статьи на страницах журнала оправданна и целесообразна как повод для дальнейшей дискуссии о рациональной тактике лечения пациентов с острым холециститом, его осложнениями и сопутствующими заболеваниями.

Профессор М.В. Данилов

Желчные пути / Bile ducts

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018293-99

Особенности лапароскопической холецистэктомии у пациентов с хроническим калькулезным холециститом с признаками “отключенного” желчного пузыря*Греасов В.И.^{1,2*}, Чугуевский В.М.², Сивоконь Н.И.², Агапов М.А.²*¹ *Кафедра хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии Ставропольского государственного медицинского университета, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Российская Федерация*² *ГБУЗ СК “Ессентукская городская больница”, 357600, Ставропольский край, г. Ессентуки, ул. Октябрьская, д. 464, Российская Федерация*

Цель. Улучшение результатов лапароскопической холецистэктомии у пациентов с хроническим калькулезным холециститом, имеющих признаки “отключенного” желчного пузыря, путем разработки комплекса профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

Материал и методы. Лапароскопическая холецистэктомия по поводу хронического воспаления желчного пузыря выполнена 14 764 больным. Проведен ретроспективный анализ числа и причин интраоперационных повреждений внепеченочных желчных протоков. Выделены три основные формы нефункционирующего желчного пузыря (водянка, склероз и атрофия, тотальное заполнение конкрементами), в отношении которых разработана единая лечебно-диагностическая тактика.

Результаты. Повреждение желчных протоков, приведшее к желчеистечению, произошло у 38 (0,25%) пациентов. Интраоперационно его выявили у 11 (28,9%) больных, в ближайшем послеоперационном периоде – у 27 (71,1%). Пристеночное ранение отмечено у 3 (7,8%) пациентов, полное пересечение общего желчного протока – у 8 (21%). При этом у 6 из них оно произошло на фоне склероза и атрофии желчного пузыря, а еще у 2 – при его тотальном заполнении конкрементами. Благодаря применению предложенной лечебно-диагностической тактики в 2010–15 гг. лишь в 2 (0,04%) наблюдениях отмечено желчеистечение в раннем послеоперационном периоде, а повреждений желчных протоков за этот период не наблюдали. Склероз и атрофию желчного пузыря во всех наблюдениях диагностировали до операции.

Заключение. Установлены три формы нефункционирующего желчного пузыря в качестве факторов риска повреждения желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. Наибольшие технические сложности возникают при склерозе и атрофии желчного пузыря. Применение разработанной лечебно-диагностической тактики позволяет предотвратить ятрогенное повреждение желчных протоков.

Ключевые слова: желчный пузырь, лапароскопическая холецистэктомия, “отключенный” желчный пузырь, повреждение внепеченочных желчных протоков, нефункционирующий желчный пузырь, склероз и атрофия желчного пузыря.

Ссылка для цитирования: Греасов В.И., Чугуевский В.М., Сивоконь Н.И., Агапов М.А. Особенности лапароскопической холецистэктомии у пациентов с хроническим калькулезным холециститом с признаками “отключенного” желчного пузыря. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018; 23 (2): 93–99. DOI: 10.16931/1995-5464.2018293-99.

Конфликт интересов отсутствует.

Features of laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic calculous cholecystitis and signs of “non-functioning” gallbladder*Greyasov V.I.^{1,2*}, Chuguyevsky V.M.², Sivokon N.I.², Agapov M.A.²*¹ *Chair of Surgery and Endosurgery with a Course of Vascular Surgery and Angiology Stavropol State Medical University; 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation*² *Essentuki Municipal Hospital; 464, Oktyabrskaya str., Yessentuki, Stavropol Krai, 357600, Russian Federation*

Aim. To improve outcomes of laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic cholecystitis and signs of “non-functioning” gallbladder via development of preventive, curative and diagnostic measures.

Material and methods. Laparoscopic cholecystectomy was performed in 14 764 patients with chronic cholecystitis. Incidence and causes of intraoperative injury of extrahepatic bile ducts were retrospectively analyzed. Three basic forms of “non-functioning” gallbladder (hydropsy, sclerosis and atrophy, total filling by stones) were.

Results. Biliary injury followed by bile leakage occurred in 38 (0.25%) cases. Intraoperative and early postoperative

diagnosis was in 11 (28.9%) and 27 (71.1%) patients, respectively. Tangential trauma of common bile duct was found in 3 (7.8%) cases, complete intersection – in 8 (21%) patients. Herewith, 6 of them had sclerosis, 2 – total filling of gallbladder by stones. New diagnostic and curative approach was followed by only 2 (0.04%) cases of early postoperative bile leakage in 2010–2015. Injury of common bile duct was absent within the same period. Sclerosis and atrophy of gallbladder were diagnosed prior to surgery.

Conclusion. There are 3 types of “non-functioning” gallbladder with risk of biliary trauma during laparoscopic cholecystectomy. Sclerosis and atrophy of gallbladder are predominantly followed by certain difficulties during laparoscopic cholecystectomy. New diagnostic and curative approach is useful to prevent iatrogenic biliary trauma.

Keywords: *gallbladder, laparoscopic cholecystectomy, “non-functioning” gallbladder, trauma of extrahepatic bile ducts, sclerosis and atrophy of gallbladder.*

For citation: Greyasov V.I., Chuguyevsky V.M., Sivokon N.I., Agapov M.A. Features of laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic calculous cholecystitis and signs of “non-functioning” gallbladder. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 93–99. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018293-99.

There is no conflict of interests.

● Введение

Ятрогенные повреждения внепеченочных желчных протоков (ВЖП) при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) являются одним из самых тяжелых осложнений в гепатобилиарной хирургии. Частота их довольно высока и варьирует от 0,22 до 0,7% [1]. Иногда они осложняют плановую ЛХЭ, выполняемую в условиях хронического воспаления желчного пузыря (ЖП). Соблюдение принципа максимальной безопасности, предложенного и разработанного Европейской ассоциацией эндоскопических хирургов [2, 3], является общепризнанной мерой их профилактики. Однако выявление на дооперационном этапе факторов риска имеет не менее важное значение. Морфологические изменения в стенке ЖП и окружающих тканях обладают прогностической ценностью в контексте возможного повреждения протоков. Признаки склероза в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки, формирование плотных инфильтратов и внутренних желчных свищей представляют наибольшую опасность [4–6]. Подобные изменения нередко наблюдаются в тканях вблизи длительно не функционирующего (НЖП) или “отключенного” желчного пузыря [7]. В этих условиях формируются рубцы и спайки, приводящие к деформации элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, что может усложнить их идентификацию. Подобные изменения могут стать следствием ущемления конкремента в шейке ЖП или в пузырном протоке или то-

тального заполнения ЖП конкрементами и за-мазкой. Поэтому выделение в дооперационном периоде различных форм НЖП имеет определенное прогностическое значение. Применение разработанной лечебно-диагностической тактики позволяет предотвратить ятрогенное повреждение желчных протоков при плановой холецистэктомии.

Цель работы – улучшение результатов ЛХЭ у пациентов с хроническим калькулезным холециститом, имеющих признаки “отключенного” ЖП, путем разработки комплекса профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

● Материал и методы

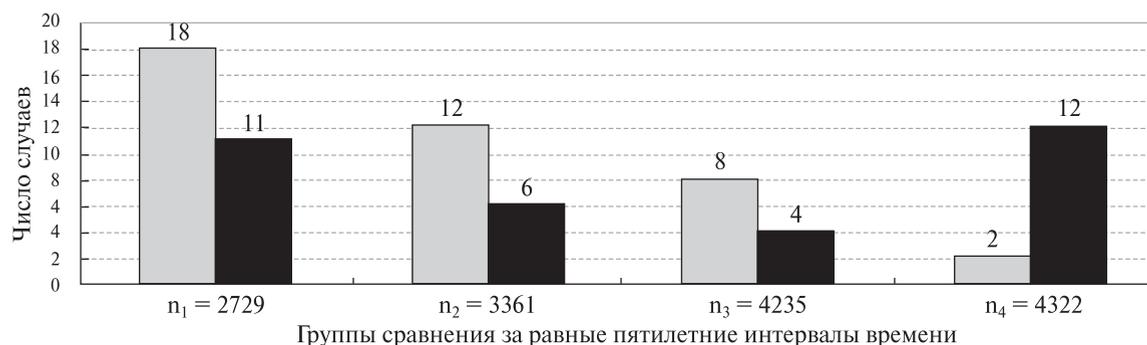
С 1995 г. в ГБУЗ СК “Ессентукская городская больница” выполнено 20 564 ЛХЭ. У 14 764 (71,8%) пациентов были диагностированы различные формы хронического воспаления ЖП, острый холецистит выявлен у 5800 (28,2%) больных. Вмешательству предшествовало стандартное обследование больных с использованием инструментальных методов исследования (рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС). Задачами ретроспективного анализа результатов ЛХЭ были установление повреждения ВЖП и анализ причин осложнения. Оценку повреждений ВЖП проводили согласно классификации Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (European Association for Endoscopic Surgery, EAES, 2013). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика осложнений, возникших при лапароскопической холецистэктомии у 14 764 больных
Table 1. Characteristics of complications associated with laparoscopic cholecystectomy in 14764 patients

| Осложнение | Число наблюдений, абс. (%) |
|---|----------------------------|
| Желчеистечение из культы пузырного протока | 7 (0,04) |
| Желчеистечение из ложа желчного пузыря | 17 (0,11) |
| Желчеистечение при аномальном расположении желчных протоков | 2 (0,01) |
| Желчеистечение неустановленного характера | 1 (0,005) |
| Повреждение ОЖП | 11 (0,07) |
| Итого: | 38 (0,25) |

Таблица 2. Формы хронического нефункционирующего желчного пузыря**Table 2.** Forms of chronic non-functioning gallbladder

| ЛХЭ при хроническом калькулезном холецистите | Число наблюдений |
|---|------------------|
| “Отключенный” желчный пузырь (заполненный конкрементами и замазкой) | 3233 (21,9%) |
| Водянка желчного пузыря | 1269 (8,5%) |
| Склероз и атрофия желчного пузыря | 607 (4,1%) |
| Всего ЛХЭ при различных формах “отключенного” желчного пузыря | 5109 (34,6%) |

**Рис. 1.** Диаграмма. Частота и динамика повреждений внепеченочных протоков и конверсий при плановой ЛХЭ у больных, оперированных в 1996–2000 гг. По оси абсцисс: группы сравнения, по оси ординат: число наблюдений.**Fig. 1.** Diagram. Incidence of extrahepatic bile ducts injury and conversions during elective LC in 1996–2000. Abscissa axis: groups of comparison; ordinate axis: number of observations.

На основании изучения историй болезни, ультразвуковых характеристик и результатов морфологического исследования препаратов удаленного ЖП установлены три основные формы НЖП (водянка, склероз и атрофия, тотальное заполнение конкрементами). Формы НЖП, встретившиеся при ЛХЭ, представлены в табл. 2.

С 2011 г. у пациентов с признаками “отключенного” желчного пузыря применяется разработанная лечебно-диагностическая тактика. Сравнительному исследованию подвергнуты результаты ЛХЭ в клинических группах, принцип формирования которых базировался на интервалах времени продолжительностью 5 лет. В 1-ю группу включены 2729 больных, оперированных в 1996–2000 гг. ($n_1 = 2729$), во 2-ю – в 2001–05 гг. ($n_2 = 3361$), в 3-ю – в 2006–10 гг. ($n_3 = 4235$), в 4-ю – в 2011–15 гг. ($n_4 = 4322$). Результаты представлены на рис. 1.

● Результаты и обсуждение

Желчеистечение наблюдали у 38 (0,25%) больных. Интраоперационно оно выявлено у 11 (28,9%) пациентов, в ближайшем послеоперационном периоде – у 27 (71,1%) больных. Желчеистечение малого объема (до 200 мл) без признаков перитонита, не сопровождавшееся контрастированием внутрипеченочной протоковой системы при фистулографии, как правило, объяснялось повреждением мелких желчных протоков при “трудном” выделении склерозиро-

ванного ЖП из печеночного ложа. Такая разновидность осложнения отмечена у 17 (44,7%) больных.

Причина желчеистечения, связанная с аномалией желчных протоков, была выявлена в послеоперационном периоде благодаря фистулографии у 2 пациентов. У первого из них пузырный проток впадал в проток правой доли печени, в условиях инфильтрата остался незамеченным и поэтому не был клипирован. У второго больного причина желчеистечения из дополнительного желчного протока, дренирующего V сегмент печени и аномально впадающего в общий печеночный проток, была также установлена лишь при фистулографии. В обоих наблюдениях желчеистечение было устранено консервативными мероприятиями в течение 2 нед.

Желчеистечение из культы пузырного протока было у 7 (18,4%) больных. У 5 пациентов к осложнению привело соскальзывание клипсы при сохраняющейся протоковой гипертензии, вызванной не диагностированным до операции холедохолитиазом и стриктурой в зоне большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Еще в 2 наблюдениях причиной желчеистечения стало прорезывание клипсой культы пузырного протока ввиду технической погрешности клипирования.

Пристеночное ранение общего желчного протока (ОЖП) электрохирургическими инструментами произошло у 3 больных.

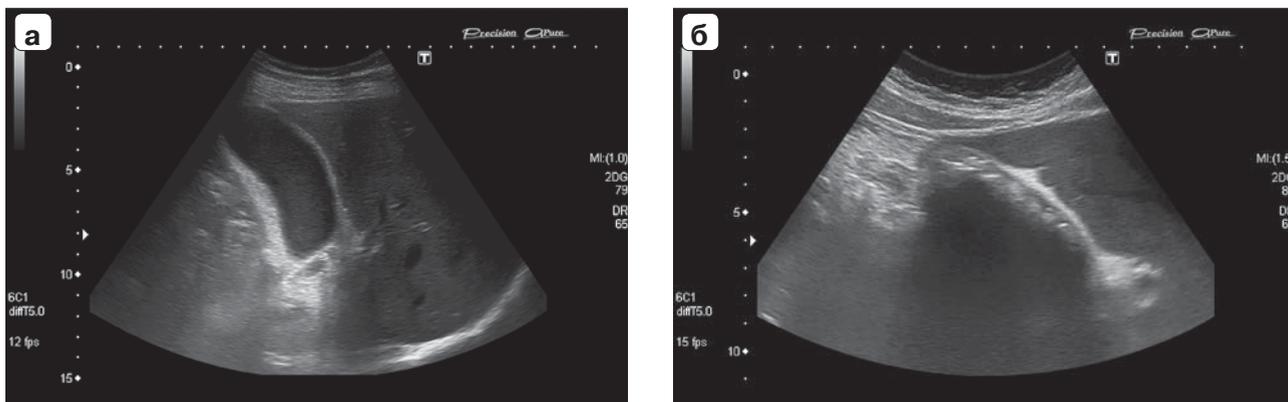


Рис. 2. Ультразвуковая сканограмма. Варианты нефункционирующего желчного пузыря: а – водянка; б – желчный пузырь, заполненный конкрементами и замазкой.

Fig. 2. Ultrasound scan. Types of non-functioning gallbladder: a – hydropsy; b – gallbladder filled by concretions and putty.

Полное пересечение ОЖП наблюдали у 8 (21%) пациентов. Важно отметить, что у 6 из них ЛХЭ выполняли при склерозе и атрофии ЖП, а еще у 2 пациентов он был целиком заполнен конкрементами. В 4 наблюдениях обнаружено сочетание склероза и атрофии ЖП с синдромом Мириizzi 2–3-го типов по классификации А. Csendes [8], не выявленным до операции.

Результаты проведенного анализа стали поводом для более детального изучения влияния морфологических изменений в ЖП и окружающих его тканях как фактора риска повреждения желчных протоков. Формирование нефункционирующего (“отключенного”) ЖП во всех наблюдениях происходит при вклинении крупного камня в области кармана Хартмана (Hartmann) или обтурации пузырного протока мелким конкрементом. В подобной ситуации при сокращении ЖП в его полости развивается гипертензия. Стихание воспаления в ЖП сопровождается уменьшением интенсивности болевого синдрома. На протяжении многих лет такой ЖП может не беспокоить больного. Однако перенесенные ранее приступы болезни не проходят бесследно. При вялотекущем воспалительном процессе и сохраненной способности стенки ЖП к дальнейшему растяжению формируется водянка ЖП. При этом желчь в пузыре становится бесцветной, водянистой. При УЗИ выявляют увеличенный напряженный ЖП с ущемленным камнем в области шейки или пузырном протоке, стенки пузыря могут быть не утолщены, содержимое ан- или гипохогенное, возможно наличие осадка (рис. 2а). При гистологическом исследовании слизистая оболочка ЖП атрофирована, выстлана однослойным кубическим или уплощенным эпителием. Мышечная оболочка замещена фиброзной тканью. Местами определяются мышечные волокна с гипотрофическими изменениями среди фиброза, гиалиноза. Сосуды стромы с утолщенными, фиброзированными

стенками. Местами скудные лимфоцитарные инфильтраты в толще стенки. Число больных с такой формой НЖП составило 1269 (8,5%). ЛХЭ при этой форме НЖП, как правило, не сопровождается значительными техническими трудностями. Во время вмешательства необходимо пунктировать и опорожнить ЖП для облегчения препаровки в зоне шейки. При этой форме НЖП повреждений ВЖП не отмечено.

Если в ЖП множество конкрементов и в его полости нет гипертензии, пузырь целиком заполняется ими и замазкообразной массой. При этом формируется другая форма НЖП – тотально заполненный камнями и замазкой ЖП. Желчь в его полости становится густой, а иногда совсем отсутствует. С этой формой НЖП в плановом порядке оперировано наибольшее число пациентов – 3233 (21,9%). При УЗИ такого ЖП выявляется “симптом короны” – гиперэхогенный верх с нисходящей густой акустической тенью. Стенка пузыря может плохо дифференцироваться, толщина ее также может быть различна. В некоторых наблюдениях происходит “гепатизация” желчного пузыря (рис. 2б). При гистологическом исследовании слизистая оболочка ЖП характеризуется неравномерной толщиной, отеком стромы, выстлана светлым призматическим эпителием. В строме лейкоцитарная инфильтрация, переходящая на мышечную и серозную оболочки. Сосуды всех слоев полнокровные. В просветах части сосудов лейкостазы.

У больных с длительным анамнезом желчно-каменной болезни (ЖКБ) развитие рубцов и спаек приводит к формированию еще одной формы НЖП – склероза и атрофии. Дооперационными критериями склероза и атрофии ЖП могут считаться следующие ультразвуковые признаки: сморщенный, уменьшенный в размерах ЖП до 4 × 3 см и менее, уплотнение или утолщение его стенки более 0,3 см, отсутствие желчи или

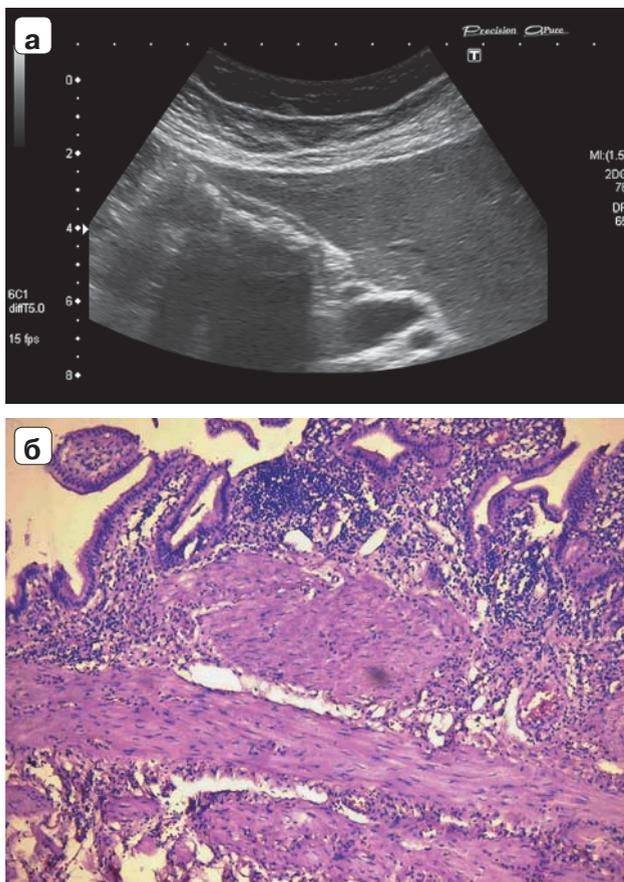


Рис. 3. Склероз и атрофия желчного пузыря: а – ультразвуковая сканограмма; б – микрофото, стенка желчного пузыря, окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$.

Fig. 3. Sclerosis and atrophy of gallbladder: a – ultrasound scan; b – microphotography, gallbladder wall, staining with hematoxylin and eosin; $\times 100$.

тотальное заполнение ЖП конкрементами (рис. 3а). Такой ЖП превращается в небольшой комочек рубцовой ткани, трудно отделимой от печени. В ряде наблюдений в стенке измененного ЖП откладывается известь, что придает ему каменистую плотность. По нашим данным, частота склероза и атрофии ЖП составляет 4,1% среди всех форм хронического калькулезного холецистита. При гистологическом исследовании слизистая оболочка гипертрофирована, выстлана светлым призматическим эпителием. Мышечная пластинка с гипертрофией волокон, очаговым фиброзом. В серозной оболочке фиброзные изменения (рис. 3б). Число травм ОЖП при этой форме НЖП по результатам анализа оказалось максимальным и представлено зачастую полным пересечением ОЖП. Это объясняем тем, что при склерозировании ЖП происходит деформация структур печеночно-двенадцатиперстной связки, что способствует возрастанию риска неправильной интерпретации синтопии ее элементов.

В 2011 г. по отношению ко всем пациентам с хроническим калькулезным холециститом

с признаками “отключенного” ЖП была принята единая лечебно-диагностическая тактика, включившая ряд пунктов:

1. В предоперационном периоде (вне зависимости от уже имеющихся результатов диагностических мероприятий) повторно выполняли УЗИ для возможного выявления той или иной формы “отключенного” ЖП.

2. В особую категорию выделяли пациентов с длительным (более 5 лет) анамнезом ЖКБ, а также имеющих ультразвуковые признаки склероза и атрофии ЖП.

3. При выявлении признаков склероза и атрофии ЖП, гипертензии в желчных протоках, холедохолитиаза или подозрении на синдром Мириizzi выполняли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) или МРТ с контрастированием желчных протоков.

4. При выявлении склероза и атрофии ЖП оперативное вмешательство поручали хирургу с опытом более 300 ЛХЭ.

5. При водянке ЖП вмешательство начинали с пункции ЖП для более удобной последующей тракции ЖП в направлении поддиафрагмального пространства и препаровки в зоне шейки ЖП.

6. При выраженных склеротических изменениях в области шейки пузыря и затруднительной дифференцировке элементов связки холецистэктомия осуществляли от дна или способом Прибрама. При вовлечении в спаечный процесс ОЖП и признаках его компрессии выполняли конверсию.

В период 2011–15 гг. отмечено заметное уменьшение числа повреждений желчных протоков (см. рис. 1). На наш взгляд, это связано с соблюдением описанных принципов ведения больных с признаками “отключенного” желчного пузыря. На этапе освоения методики ЛХЭ и накопления опыта в период 1996–2001 гг. (1-я группа) число таких осложнений было максимальным и составило 18 (0,6%) наблюдений. Среди них полное пересечение ОЖП наблюдалось у 3 больных, пристеночное ранение протока – у 2, при этом у 4 пациентов оперативные вмешательства выполняли при склерозе и атрофии ЖП. В 4-й группе лишь у 2 (0,04%) больных отмечено желчеистечение в раннем послеоперационном периоде. В одном из них причиной было аномальное расположение пузырного протока, не установленное интраоперационно, во втором наблюдении истечение желчи происходило из мелких протоков ложа ЖП после ЛХЭ в условиях выраженного склероза его задней стенки и внутрипеченочного расположения ЖП. Травм ОЖП за этот период не было. Ультразвуковые признаки склероза и атрофии ЖП (уменьшение размеров ЖП до 4×3 см и менее, уплотнение или утолщение его стенки более



Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма, режим холангиографии. Склероз и атрофия желчного пузыря (стрелка).

Fig. 4. MRI-scan, cholangiography mode. Sclerosis and atrophy of gallbladder (arrow).

0,3 см, отсутствие желчи или тотальное заполнение пузыря конкрементами), установленные до операции, служили показанием к МРТ гепатобилиарной зоны с контрастированием или ЭРХПГ. МРТ позволяет подтвердить описанные ультразвуковые признаки склероза и атрофии ЖП, но при этом более детально оценить состояние внепеченочных желчных путей и исключить билиодигестивный свищ или синдром Мириззи (рис. 4). Число конверсий при склерозе и атрофии ЖП за этот период увеличилось до 12 (0,3%), поскольку стали чаще переходить к открытому вмешательству в условиях склеротически измененных тканей в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки.

● Заключение

Совокупный анализ полученных данных свидетельствует о том, что ятрогенные повреждения внепеченочных желчных протоков происходят не только при острых формах калькулезного холецистита, но и при хроническом воспалении желчного пузыря. Выделение форм НЖП в качестве факторов риска травм желчных протоков при плановой ЛХЭ уже в дооперационном периоде имеет большое прогностическое значение для профилактики этих осложнений. В условиях длительно не функционирующего ЖП в его стенке и окружающих тканях формируются необратимые рубцовые изменения, значительно затрудняющие выполнение холецистэктомии, превращая ее во вмешательство с высоким риском повреждения ВЖП. Наибольшие трудности возникают у пациентов со склерозом и атрофией

ЖП. Соблюдение разработанной лечебно-диагностической тактики при хроническом калькулезном холецистите с признаками отключенного ЖП позволяет предотвратить ятрогенные повреждения желчных протоков во время плановой холецистэктомии.

Участие авторов

Греясов В.И. — идейный автор и научный руководитель исследования, редактор научной статьи, выполнил более 7000 лапароскопических холецистэктомий при различных формах калькулезного холецистита.

Чугуевский В.М. — редактор научной статьи, работал над обработкой полученных статистических данных и практическим внедрением результатов исследования, выполнил более 3000 лапароскопических холецистэктомий при различных формах калькулезного холецистита.

Сивоконь Н.И. — редактор научной статьи, работал над обработкой полученных статистических данных и практическим внедрением результатов исследования, выполнил более 5000 лапароскопических холецистэктомий при различных формах калькулезного холецистита.

Агапов М.А. — работа над изучением обзора литературы по теме статьи, архивная работа, обработка полученных статистических данных и практическое внедрение результатов исследования, подготовка и написание научной статьи, выполнил более тысячи лапароскопических холецистэктомий при различных формах калькулезного холецистита.

● Список литературы

1. Гальперин Э.И., Чевокин А.Ю. “Свежие” повреждения желчных протоков. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010; 10: 4–10.
2. Eikermann M., Siegel R., Broeders I., Dziri C., Fingerhut A., Gutt C., Jaschinski T., Nassar A., Paganini A.M., Pieper D., Targarona E., Schrewe M., Shamiyeh A., Strik M., Neugebauer E.A. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg. Endosc.* 2012; 26 (11): 3003–3039. DOI: 10.1007/s00464-012-2511-1.
3. Sanford D.E., Strasberg S.M. A simple effective method for generation of a permanent record of the Critical View of Safety during laparoscopic cholecystectomy by intraoperative “doublet” photography. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218 (2): 170–178.
4. Алиев Ю.Г. Факторы риска перехода на лапаротомию при лапароскопической холецистэктомии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013; 7: 71–74.
5. Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н., Акинчиц А.Н., Веднин Ю.И. Наружное желчеистечение при различных способах холецистэктомии: диагностика и лечение. *Анналы хирургической гепатологии.* 2009; 14 (3): 18–21.
6. Курбонов К.М., Назаров Б.О. Операции при “трудном” желчном пузыре. *Анналы хирургической гепатологии.* 2005; 10 (1): 83–85.

7. Попов О.А. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с отключенным желчным пузырем: дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. С. 3–5.
8. Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Нишанов М.Ш. Диагностика и лечение синдрома Мирizzi. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010; 4: 67–73.

● References

1. Galperin E.I., Chevokin A.Yu. Intraoperative injuries of bile ducts. *Khirurgiya (Mosk)*. 2010; 10: 4–10. (In Russian)
2. Eikermann M., Siegel R., Broeders I., Dziri C., Fingerhut A., Gutt C., Jaschinski T., Nassar A., Paganini A.M., Pieper D., Targarona E., Schrewe M., Shamiyeh A., Strik M., Neugebauer E.A. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg. Endosc.* 2012; 26 (11): 3003–3039. DOI: 10.1007/s00464-012-2511-1.
3. Sanford D.E., Strasberg S.M. A simple effective method for generation of a permanent record of the Critical View of Safety

during laparoscopic cholecystectomy by intraoperative “doublet” photography. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218 (2): 170–178.

4. Aliev Yu.G. Risk factors of conversion to laparotomy during laparoscopic cholecystectomy. *Khirurgiya (Mosk)*. 2013; 7: 71–74. (In Russian)
5. Beburishvili A.G., Zubina E.N., Akinchits A.N., Vedenin Y.I. Biliary leakage after different types of cholecystectomy: diagnostics and treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2009; 14 (3): 18–21. (In Russian)
6. Kurbonov K.M., Nazarov B.O. Surgical treatment in “difficult” gallbladder. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2005; 10 (1): 83–85. (In Russian)
7. Popov O.A. *Laparoskopicheskaja kholecistjektomija u bol'nyh s otkljuchennym zhelchnym puzыrem* [Laparoscopic cholecystectomy in patients with non-functioning gallbladder: dis. ... cand. med. sci.]. Moscow, 2006. P. 3–5. (In Russian)
8. Nazyrov F.G., Akbarov M.M., Nishanov M.Sh. Mirizzi syndrome diagnostic and treatment. *Khirurgiya (Mosk)*. 2010; 4: 67–73. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Греясов Виктор Иванович – доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии СтГМУ, заведующий 1-м хирургическим отделением ГБУЗ СК “Ессентукская городская больница”.

Чугуевский Вадим Михайлович – канд. мед. наук, врач-хирург 1-го хирургического отделения ГБУЗ СК “Ессентукская городская больница”.

Сивоконь Николай Иванович – канд. мед. наук, врач-хирург 1-го хирургического отделения ГБУЗ СК “Ессентукская городская больница”.

Агапов Максим Александрович – врач-хирург 1-го хирургического отделения ГБУЗ СК “Ессентукская городская больница”.

*Для корреспонденции**: Греясов Виктор Иванович – 357600, Ставропольский край, г. Ессентуки, ул. Октябрьская, д. 464, Российская Федерация. Тел.: 8-87934-2-75-05, 8-918-786-59-09. E-mail: gre9sov@mail.ru

Victor I. Greyasov – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Surgery and Endosurgery with a Course of Vascular Surgery and Angiology of Stavropol State Medical University, Head of the 1st Surgical Department of Essentuki Municipal Hospital.

Vadim M. Chuguyevsky – Cand. of Med. Sci., Surgeon at the 1st Surgical Department of Essentuki Municipal Hospital.

Nikolay I. Sivokon – Cand. of Med. Sci., Surgeon at the 1st Surgical Department of Essentuki Municipal Hospital.

Maxim A. Agapov – Surgeon at the 1st Surgical Department of Essentuki Municipal Hospital.

*For correspondence**: Victor I. Greyasov – 464, Oktyabrskaya str., Yessentuki, Stavropol Krai, 357600, Russian Federation. Phone: +7-87934-2-75-05, +7-918-786-59-09. E-mail: gre9sov@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 22.10.2017.

Received 22 October 2017.

Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.20182100-110

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения

Коханенко Н.Ю., Моргошия Т.Ш. *

Кафедра факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен современным проблемам классификации, диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Согласно современным воззрениям все нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, имеющие клинические проявления и (или) выявляемые при помощи лучевых методов диагностики (>5 мм), являются злокачественными по своей биологии. Показано, что значительная часть нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются нефункционирующими. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы является крайне сложной задачей. В настоящее время единственным радикальным и адекватным методом лечения при функционирующих опухолях поджелудочной железы является хирургический. Подчеркивается актуальность оптимизации лечебно-диагностического алгоритма для улучшения результатов лечения больных этой категории.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринная опухоль, желудочно-кишечный тракт, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, хирургическое лечение, лекарственные методы.

Ссылка для цитирования: Коханенко Н.Ю., Моргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 100–110. DOI: 10.16931/1995-5464.20182100-110.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Neuroendocrine tumors of the pancreas: etio-pathogenesis, diagnosis, current treatment

Kokhanenko N.Yu., Morgoshiya T.Sh. *

Rusanov Chair of Faculty-Based Surgery, St. Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 2, Litovskaya str., St. Petersburg; 194100, Russian Federation

Review is devoted to current problems of classification, diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. According to modern views, all pancreatic neuroendocrine tumors over 5 mm or those followed by clinical manifestations are biologically malignant. It is shown that certain proportion of pancreatic neuroendocrine tumors are non-functioning. Diagnosis of neuroendocrine tumors is highly difficult issue. Currently, surgery is only radical and adequate approach for functioning pancreatic tumors. Need to optimize diagnostic and surgical algorithm for improvement of outcomes in these patients is emphasized.

Keywords: pancreas, neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, surgical treatment, medication.

For citation: Kokhanenko N.Yu., Morgoshiya T.Sh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: etio-pathogenesis, diagnosis, current treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 100–110. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20182100-110.

There is no conflict of interests.

● Введение

В настоящее время диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей (НЭО) являются одними из наиболее сложных и актуальных проблем в современной онкологии и эндокринологии. Возрастающий интерес к НЭО связан с тем,

что за последние 30–35 лет заболеваемость в мире значительно возросла. I.M. Modlin и соавт. [1] показали увеличение заболеваемости НЭО за 30 лет более чем в 5 раз (с 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 на 100 тыс. в 2004 г.), что, вероятно, связано с улучшением диагности-

ческих возможностей вследствие применения иммуногистохимических (ИГХ) исследований и совершенствованием изобразительных методов.

Панкреатические НЭО представляют собой гетерогенную группу эпителиальных злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы (ПЖ) [2, 3]. На их долю приходится примерно 2–5% от общего числа опухолей ПЖ, а частота составляет менее 1 на 100 тыс. населения в год [4]. Опухоли не демонстрируют зависимости частоты от пола пациентов и могут быть выявлены в различном возрасте, пик заболеваемости приходится на 30–60 лет. Следует отметить, что НЭО ПЖ имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями морфологической структуры и иммуногистохимической экспрессией синаптофизина, а также в большинстве наблюдений хромогранина А. Эта группа опухолей включает злокачественные высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭН), которые называют панкреатическими нейроэндокринными опухолями, и низкодифференцированные НЭН, которые объединяет термин “панкреатический нейроэндокринный рак” (карцинома, НЭР ПЖ). НЭО ПЖ являются в основном медленно растущими новообразованиями с показателями общей пяти-, десяти- и двадцатилетней выживаемости 33, 17 и 10% соответственно [4]. Подчеркнем, что хирургическое вмешательство на ПЖ при НЭО значительно улучшает эти показатели. Напротив, при агрессивном и быстро растущем НЭР ПЖ продолжительность жизни пациентов редко превышает один год [4, 5].

Значительная часть НЭО ПЖ являются нефункционирующими, т.е. не секреторными, т.е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды, и вследствие этого не сопровождаются характерными клиническими проявлениями. Опухоли, ассоциированные с клиническими синдромами, вызванными аномальной продукцией гормонов, рассматривают как функционирующие НЭО ПЖ. К ним относят инсулиному, гастриному, глюкагоному, ВИПома и другие, более редкие новообразования. В ряде наблюдений нефункционирующие опухоли обнаруживают случайно [6, 7]. Нефункционирующие НЭО ПЖ не ассоциированы с клиническими синдромами гормональной гиперпродукции, но при этом могут секретировать пептидные гормоны или биогенные амины в количестве, недостаточном для того, чтобы вызвать соответствующие симптомы и паранеопластические синдромы. Образования менее 5 мм обычно являются нефункционирующими и обозначаются как нейроэндокринные микроаденомы.

По последним данным, нефункционирующие НЭО ПЖ составляют более 60% от числа всех нейроэндокринных новообразований ПЖ [4].

История изучения НЭО продолжается более 110 лет. В 1907 г. S. Oberndorfer впервые предложил термин “карциноид” для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением. Эндокринная природа этих опухолей была доказана Мерлингом в 1938 г. В 1969 г. A. Pearse предложил использовать аббревиатуру APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) для клеток, способных продуцировать нейронспецифические полипептидные гормоны и биогенные амины.

● Классификация

Считают, что определение биологического потенциала злокачественности НЭО является наиболее сложной диагностической проблемой. В соответствии с современными представлениями, отраженными в классификациях WHO, ENETS, AJCC [8, 9], определение степени злокачественности этих опухолей (G1, G2, G3) основывают на оценке морфологии и определении пролиферирующей фракции (уровня митотической активности и индекса Ki-67) [10]. В настоящее время опубликована четвертая редакция классификации ВОЗ (2017) эндокринных опухолей, в которую включена новая информация в отношении основных категорий нейроэндокринных новообразований ПЖ, системы градации, а также определения стадии этих опухолей [11]. Система TNM НЭО ПЖ, представленная в классификации ВОЗ (2017), соответствует 8-й редакции руководства по определению стадии злокачественных опухолей AJCC/UICC и согласуется с классификацией TNM, разработанной ENETS [12, 13]. Добавим, что классификация TNM НЭР ПЖ соответствует критериям для определения стадии протоковой аденокарциномы ПЖ [14]. Приводим эти классификации.

Международная классификация НЭО ПЖ по ВОЗ [15]

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома
 Нейроэндокринная опухоль (NET)
 NET G1
 NET G2
 Нефункционирующая NET G1, G2
 Нейроэндокринная карцинома (NEC)
 Крупноклеточная NEC
 Мелкоклеточная NEC
 Серотонинпродуцирующая NET (карциноид)
 Гастронома
 Глюкагонома
 Инсулинома
 Соматостатинома
 ВИПома

В эту классификацию дополнительно введена степень злокачественности панкреатических опухолей (G1-3), основанная на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности (Ki-67) опухоли. Соответственно были выделены высокодифференцированные НЭО низкой степени злокачественности (NET G1 и G2) [16] и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточные и крупноклеточные) высокой степени злокачественности (NEC G3) [17]. Следует подчеркнуть, что карциноидные опухоли выделены в группу как серотонинпродуцирующие НЭО [18, 19]. В настоящее время термин “карциноид” используют для образований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) только как синоним высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1, вне зависимости от продукции серотонина [20, 21].

Классификация ВОЗ (2017) и градация ПанНЭН ПЖ [11]

| Grade | Индекс Ki-67, % | Митотический индекс |
|---|-----------------|---------------------|
| Высокодифференцированные ПанНЭН: панкреатические НЭО | | |
| 1. НЭО ПЖ G1 | менее 3 | менее 2 |
| 2. НЭО ПЖ G2 | 3–20 | от 2 до 20 |
| 3. НЭО ПЖ G3 | более 20 | более 20 |
| Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический НЭР | | |
| НЭР ПЖ G3 | более 20 | более 20 |
| Мелкоклеточный тип | — | — |
| Крупноклеточный тип | — | — |
| Смешанные нейроэндокринные и ненейроэндокринные опухоли | | |

Примечание. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке более 500 клеток в областях наиболее высокого скопления ядер. Митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2 мм²). Grade определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

Классификация НЭО ПЖ по системе TNM [12]

| |
|--|
| Tx — опухоль не может быть оценена |
| T0 — нет признаков первичной опухоли |
| T1 — опухоль ограничена железой и менее 2 см |
| T2 — опухоль ограничена железой и размером 2–4 см |
| T3 — опухоль ограничена железой и более 4 см или прорастает в двенадцатиперстную кишку или желчные протоки |
| T4 — опухоль распространяется на другие органы или магистральные сосуды |
| Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены |
| N0 — нет метастазов в лимфоузлы |
| N1 — метастазы в регионарных лимфоузлах |
| M0 — нет отдаленных метастазов |
| M1 — отдаленные метастазы |

Классификация НЭО ПЖ по стадиям (G. Rindi и соавт., 2006) [12]

| Стадия | T | N | M |
|--------|---------|---------|----|
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T4 | N0 | M0 |
| IIIB | Любое T | Любое N | M1 |

Согласно современным воззрениям все НЭО ПЖ, имеющие клинические проявления (в виде синдромов, обусловленных продукцией специфических гормонов; повышения уровня гормонов в крови без клинических проявлений; в виде признаков объемного образования в различных отделах ПЖ) и (или) выявляемые при помощи лучевых методов исследования (>5 мм), являются злокачественными по своей биологии, поскольку имеют высокий потенциал к метастазированию. Уместно подчеркнуть, что клиническое течение, проявления НЭО ПЖ могут быть более или менее злокачественными в зависимости от продукции биологически активных веществ (гормонов и пептидов) и развития соответствующих синдромов. Более того, отметим, что высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированные НЭР, согласно современным данным, имеют различный механизм развития и поэтому НЭО в процессе прогрессии не могут дедифференцироваться до карцином. Принято считать, что доброкачественными являются только те нейроэндокринные микрокарциномы — гормонально неактивные опухоли размером <5 мм, которые, как правило, выявляют случайно при аутопсии [7], т.е. в клинической практике врачи с ними не сталкиваются. НЭО ПЖ также могут быть гормонально активными и нефункционирующими.

● Этиология и патогенез

Этиология и патогенез злокачественных НЭО, как и других карцином, связаны с накоплением соматических мутаций в онкогенах и антионкогенах. Многие характерные для карцином нарушения, в частности, делеции участков хромосом (потери гетерозиготности), метилирование регуляторных областей генома, аномалии экспрессии генов, обнаруживаются и в новообразованиях нейроэндокринного происхождения, однако следует отметить, что в последнем случае подавляющая часть известных на сегодняшний день геномных дефектов не проявляет какой-либо специфичности [6]. В настоящее время наиболее заметными являются успехи в области идентификации генетических детерминант множественной эндокринной неоплазии (МЭН) наследственного характера. Примечательно, что гены, зародышевые мутации в которых были выявлены при изучении семейного рака, играют ключевую роль и в патогенезе спо-

радикальных опухолей, при этом мутация носит не наследственный, а спорадический характер. Следует подчеркнуть, что носительство герминальной мутации (мутации в половых клетках) является единственным известным фактором, увеличивающим риск НЭН. Внешние факторы, такие как алкоголь, курение, производственные вредности, не влияют на развитие этих новообразований.

В 10–20% наблюдений высокодифференцированные НЭО ПЖ могут быть ассоциированы с генетически детерминированными наследственными синдромами, такими как МЭН 1-го типа, синдром фон Хиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, глюкагон-клеточная дисплазия и неоплазия [4]. НЭО могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома МЭН. Наибольшую известность получили мутации гена МЭН-1, лежащие в основе синдрома МЭН 1-го типа. Синдром является наследственным аутосомно-доминантным заболеванием с высокой степенью пенетрантности и характеризуется развитием аденом щитовидной железы, НЭО гастропанкреатодуоденальной зоны, а также опухолей гипофиза [22]. Например, при обнаружении мутации индивидуальный риск поражения паращитовидных желез составляет порядка 90%, т.е. пенетрантность мутантного гена исключительно высока [6]. Отметим, что такие новообразования, как гастринома, инсулинома, пролактинома, наблюдаются менее чем у половины носителей дефектов гена МЭН-1 [3]. Ген МЭН-1 кодирует белок, участвующий в регуляции целостности клеточного генома. Кроме этого, он осуществляет координацию транскрипции ряда генов. Следует еще раз отметить, что мутации в гене МЭН-1 выявляются не только при семейных неоплазиях, но и в качестве соматического события в спорадических НЭО. Важно подчеркнуть, что идентификация носителей МЭН-1 необходима исключительно для организации мер по ранней диагностике опухолей; профилактические хирургические вмешательства при синдроме МЭН 1-го типа не проводят [6].

Согласно последним данным для НЭО ПЖ характерны специфичные генетические нарушения, такие как мутации генов *MEN1*, *DAXX* и *ATRX*, а также генов сигнального пути *mTORTSC2*, *P TEN* и *PIK3CA*. Также добавим, что генетические нарушения в НЭР ПЖ значительно отличаются от тех, которые наблюдают в НЭО ПЖ, и представлены в основном мутациями генов, вовлеченных в клеточный цикл, таких как *TP53*, *RB1* и *CDKN2A* (p16) [4].

Причиной синдрома МЭН 2-го типа, как правило, является активация гена *RET*. Необходимо обратить внимание на необычность подобной ситуации. Известно, что в основе патогенеза

наследственных опухолевых синдромов лежит не стимуляция функции онкогена, как в данной ситуации, а инактивирующее действие, мишенью которого является ген-супрессор. Наиболее характерная черта синдрома МЭН-2 – высокая частота медулярных карцином щитовидной железы. Помимо гена *RET* синдром МЭН-2 может инициироваться мутациями в генах *VHL*, *SDHD* и *SDHB* [6].

● Клиническая картина и диагностика

Необходимо последовательно решить три задачи: установить синдромный диагноз (при функционирующей опухоли), провести топическую диагностику, определить лечебную тактику. Как правило, немалые трудности возникают при диагностике синдрома МЭН, частью которого является НЭО ПЖ [22]. Возможности большинства современных методов дооперационной топической диагностики превышают 50–60%, а различные сочетания их комбинированного применения позволяют локализовать до 80–95% НЭО и их отдаленных метастазов [23]. В настоящее время рекомендуют следующий алгоритм диагностики НЭО [24]. Первый этап – изучение анамнеза, физическое исследование, предположение о вероятности заболевания на основании клинических данных. Второй этап – лабораторная диагностика: исследование гормонального профиля – биохимическое исследование крови для определения уровня хромогранина А, серотонина, нейронспецифической энолазы, кальцитонина, а также специфических маркеров различных типов НЭО (сывороточный кальций, паратгормон, панкреатический полипептид, пролактин у женщин, гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин и др.) и эктопических гормонов (АКТГ, соматостатин, нейротензин и др.). Также выполняют исследование суточной мочи для определения экскреции метаболита серотонина – 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Третий этап – инструментальная диагностика. Для поиска используют УЗИ [25], КТ [21] и МРТ [26, 27], радиоизотопные методы исследования. В сложных ситуациях рекомендуют использовать селективную ангиографию надпочечников и ПЭТ. Также применяют ЭГДС, колоноскопию, биопсию очагов поражения или операционную биопсию для получения образцов ткани опухоли. Выполняют топическую диагностику для выявления аденом или гиперплазии эндокринной части возможных органов-мишеней (гипофиз, паращитовидные железы, ПЖ, надпочечники). Четвертый этап – морфологическое изучение тканей опухоли и обязательное ИГХ-исследование с определением экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А и синаптофизин) и экзокринной дифференцировки (общий цитокератин 19, эпите-

лиально-мембранный антиген). Для гормонально активных НЭО определяют специфические маркеры (гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин, соматостатин и др.). Пролиферативный потенциал НЭО необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67. Более подробная морфологическая диагностика представлена ниже.

Отдельно укажем методы диагностики, основанные на определении гормональной активности НЭО ПЖ. Существует чрескожная чреспеченочная катетеризация воротной вены (ЧЧКВВ), разработанная в 70-х годах XX века. Чувствительность метода достигает 85–100%, и на нее не влияет ни размер, ни расположение опухоли [28]. В качестве альтернативы ЧЧКВВ в 90-е годы прошлого столетия разработали метод определения локализации инсулином – забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции различных отделов ПЖ кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня иммунореактивного инсулина и С-пептида. Артериально-стимулированный забор крови выполняют одновременно с проведением селективной артериографии ПЖ (контрастный препарат вводят поочередно в желудочно-двенадцатиперстную артерию, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерию). Чувствительность метода достигает 80–100% [23]. Однако в отличие от ЧЧКВВ она лишена осложнений, которые могут развиваться при пункции печени (кровотечение, гематома, повреждение внутривенных протоков и др.).

Для постановки синдромного диагноза наряду с изучением клинической картины заболевания исследуют уровень гормонов, которые может секретировать опухоль (инсулин, С-пептид, проинсулин, гастрин, глюкагон и ВИП). У больных с нефункционирующими или злокачественными опухолями определяют уровень хромогранина А. Для исключения синдрома МЭН-1 необходимо изучать гормональный профиль возможных органов-мишеней – гипофиза и парашитовидных желез (СТГ, АКТГ, пролактин, паратгормон). При подозрении на органический гиперинсулинизм в обязательном порядке проводят пробу с голоданием, в сомнительной ситуации с диагностикой гастриномы прибегают к тесту с острой гиперкальциемией и белковой пробой [28].

В настоящее время функционирующие опухоли ПЖ принято делить на две группы: *ортоэндокринные*, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков, и *параэндокринные*, выделяющие гормоны, не свойственные им. К параэндокринным относятся также некоторые редкие опухоли, секретирующие другие пептиды и простагландины [21, 29].

● Ортоэндокринные опухоли

Инсулинома – опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется гипогликемическим симптомокомплексом [30]. Ее типичные признаки характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 г.: развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натощак или после физической нагрузки, снижение уровня сахара крови <2,2 ммоль/л во время приступа, быстрое устранение приступа внутривенным введением глюкозы. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела вплоть до развития ожирения, обусловленное необходимостью частого приема углеводной пищи в качестве “лекарства” [23].

Глюкагонома (опухоль Маллисона) – опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, секретирующая глюкагон. Глюкагомы обычно достигают значительных размеров. В подавляющем большинстве наблюдений альфа-клеточные образования злокачественны. При глюкагомах развивается сложный симптомокомплекс, наиболее часто включающий дерматит, диабет, анемию и похудание [28].

Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса) встречается крайне редко [23]. Часто выявляют холелитиаз, сахарный диабет, диарею или стеаторею, гипохлоргидрию, анемию, похудание. По-видимому, многие проявления опухоли являются результатом блокирующего действия соматостатина на ферментативную функцию ПЖ и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют “ингибирующим синдромом” [28].

● Параэндокринные опухоли

Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона) – опухоль из G-клеток, которые в физиологических условиях в ПЖ либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольшом числе только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. Этот тип НЭО занимает второе место по частоте среди всех гормонально активных новообразований ПЖ, уступая лишь инсулиноме [5]. В 1955 г. Золлингером и Эллисоном был описан синдром, который назван их именами. Характерен комплекс симптомов: тяжелая рецидивирующая язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторная активность слизистой оболочки желудка и эндокринные гастринпродуцирующие опухоли ПЖ или иной локализации [5, 31]. Характерным признаком синдрома Золлингера–Эллисона является диарея (до 30 раз в сутки), которую наблюдают примерно у половины пациентов. Если рН желудочного сока превышает 2,5, диагноз гастриномы можно исключить. Возникающие при этом осложне-

ния (перфорация, кровотечение, стеноз пилорического отдела) – основная причина летальности [23].

ВИПома (синдром Вернера–Моррисона) – опухоль ПЖ, которая продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и составляет порядка 5% всех гормонпродуцирующих опухолей ПЖ. В 1958 г. Вернер и Моррисон описали синдром водной диареи у больного с небетаклеточной опухолью ПЖ. Иногда заболевание называют панкреатической холерой [5].

Кортикотропинома – гормональная опухоль поджелудочной железы. Эктопическая секреция АКТГ-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в ПЖ. Клинически при этом выявляют гиперкортицизм [23].

Паратиреома – опухоль поджелудочной железы. Гиперкальциемия как ведущий признак эндокринных опухолей поджелудочной железы – явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона при НЭО ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, являются ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли ПЖ, или это составная часть МЭН, которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях [28].

В настоящее время морфологическая диагностика НЭО ПЖ невозможна без выполнения ИГХ-исследования, которое позволяет подтвердить эпителиальную и нейроэндокринную природу опухоли, различить отдельные подтипы НЭО, уточнить гормональный статус, а также определить место развития первичной опухоли при исследовании метастазов без выявленного первичного очага [20]. Для подтверждения нейроэндокринной природы опухоли рекомендованы два основных маркера: хромогранин А – один из наиболее характерных неспецифических маркеров, связанный с плотными секреторными гранулами, и синаптофизин – маркер мелких везикул. Важно отметить, что экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных формах, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭН [20]. Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют ИГХ-исследование на кератины. Большинство НЭН демонстрируют положительную экспрессию при окрашивании антителами к панцитокератину (АЕ1/АЕ3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2) [32]. При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных ИГХ-маркера: CDX2 и TTF1 [32, 33]. В ряде последних работ представлены диагностические маркеры, которые дают возможность дифференцировать первичные опухоли

органов желудочно-кишечного тракта и ПЖ: ISL1, PDX1, PAX6 и NESP55 [32, 34]. Вместе с тем верификация с помощью ИГХ-исследования отдельных специфических пептидных гормонов также может оказаться полезной для определения первичной локализации опухоли. ИГХ-исследование белковых маркеров в настоящее время открывает широкие возможности не только для точной диагностики НЭО ПЖ, но и для изучения молекулярных особенностей этих новообразований, которые лежат в основе индивидуального подхода к оценке прогноза заболевания и возможностей лекарственной терапии на основе препаратов направленного действия [34, 35].

Таким образом, клиническая диагностика НЭО основана на лабораторном подтверждении специфических для данных новообразований эндокринных синдромов и использовании современных инструментальных методов для обнаружения первичной опухоли и метастазов. В сложных ситуациях применяют эндоваскулярные методы (ангиографию, исследование проб регионарной венозной крови, эффективность 80–90%), сцинтиграфию рецепторов соматостатина с In^{111} октреотидом (эффективность 90%, специфичность 100%), Somatostatin-Receptor-PRT: 68-Gallium-DOTATOK-PET/PETCT, позитронно-эмиссионную томографию C-11-5-НТР или C-11-L-допа (PET); FDG-PET [24]. Во время проведения интраоперационной ревизии А.Ф. Черноусов и соавт. [28] обязательно выполняют интраоперационное УЗИ, а при необходимости – эндоскопическую трансиллюминацию. При неясности диагноза проводят биопсию образований ПЖ и печени под контролем УЗИ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Для исключения синдрома МЭН целесообразно наряду с гормональными исследованиями использовать лучевые методы диагностики органов-мишеней, а также изучить семейный анамнез. Для этой цели ряд авторов применяют МРТ гипофиза, УЗИ паращитовидных желез, при необходимости их сцинтиграфию и КТ надпочечников [28].

По данным А.Ф. Черноусова и соавт. [28], у большинства пациентов (92%) с гормонально активными НЭО при изучении клинической картины был поставлен тот или иной синдромный диагноз. Чувствительность пробы с голоданием, проводимой при органическом гиперинсулинизме, составила 99%. У 87% пациентов с упорно рецидивирующей язвой вследствие синдрома Золлингера–Эллисона тест с кальциевой нагрузкой позволил подтвердить диагноз гастриномы. Чувствительность неспецифического маркера НЭО хромогранина А составила 77%, специфичность – 90%.

● Лечение

В настоящее время единственным радикальным и адекватным методом лечения при всех типах НЭО ПЖ является хирургический [36–40]. Удаляют первичную опухоль и метастазы [41]. Исключения могут составлять множественные гастриномы и нефункционирующие опухоли до 2 см [22]. Учитывая высокую частоту множественного поражения и незидиобластома ПЖ, хирурги чаще вынуждены выполнять расширенные вмешательства при синдроме МЭН-1 по сравнению со спорадическими опухолями. При необходимости хирургического лечения двух эндокринных органов многие авторы [22, 23, 30, 42] считают целесообразным первым этапом выполнять операцию по поводу либо клинически наиболее выраженного синдрома, либо более злокачественного новообразования. Следующий важный вопрос – это объем оперативного вмешательства на ПЖ при МЭН-1, учитывая множественный характер поражения и незидиобластома. Большинство авторов отдают предпочтение резекции [18, 22, 23, 36], которая составила 61% от всех вмешательств [22]. Частота послеоперационных осложнений составила 30%, общая летальность – 4,7% [28]. Пятилетняя выживаемость пациентов с НЭО ПЖ составляет порядка 60–100% при локализованных формах, 40% – при местнораспространенном процессе, 25% – при метастатическом процессе и 80% – при всех стадиях заболевания [24]. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными НЭО составляет порядка 10 мес [24]. При МЭН-1 рецидив клинических симптомов был отмечен у 16% пациентов, пятилетняя выживаемость больных после радикальных и циторедуктивных вмешательств – 100 и 64% соответственно [28]. Согласно современным воззрениям пациенты с нефункционирующими НЭО ПЖ подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в подавляющем большинстве ситуаций они являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) [22, 28, 43]. Большой размер опухоли не является противопоказанием к операции, при необходимости выполняют ПДР, центральную резекцию или дистальную резекцию ПЖ. При нефункционирующих злокачественных НЭО показана расширенная и даже комбинированная резекция ПЖ (с удалением соседних органов) [21, 23, 37].

Приводим данные, изложенные в согласительных рекомендациях ENETS по ведению больных НЭО желудочно-кишечного тракта.

Функционирующие НЭО поджелудочной железы (2012) [44]. Согласно рекомендациям хирургическое лечение показано при НЭО ПЖ, осо-

бенно для опухолей G1 и G2, даже при наличии метастазов в печень или (и) лимфоузлы. При функционирующей опухоли перед процедурой должны быть назначены аналоги соматостатина (АСС) для предупреждения криза. Циторедуктивные операции, метод, альтернативный локорегионарной терапии, особенно применим для пациентов с некупируемым карциноидным синдромом, рефрактерной инсулиномой, глюкономой или ВИПомой, для пациентов с нефункционирующими НЭО без прогрессии на протяжении 6 мес и пациентов, страдающих от общего бремени болезни. Также в ретроспективных исследованиях было показано, что общая выживаемость оказывается больше после удаления метастазов печени. Трансплантация печени в целом не рекомендуется, но может быть избрана отдельным пациентам с карциноидным синдромом или другими функционирующими опухолями при множественных метастазах в печени при рефрактерности к системной терапии. Принципы отбора: высокодифференцированные НЭО, низкий уровень билирубина, отсутствие метастазов в других органах. Хирургическое вмешательство и (или) заменяющие методы следует учитывать при начальной диагностике и в дальнейшем в качестве альтернативы системной терапии. Циторедуктивные вмешательства показаны отдельным пациентам с функционирующими НЭО с преимущественным поражением печени. Это позволяет лучше контролировать синдром, даже если нагрузка опухоли печени может быть снижена менее чем на 90%. Трансплантация печени является вариантом для тщательно отобранных пациентов, предпочтительно для молодых пациентов с функционирующими НЭО, которые демонстрировали ранее устойчивость к медикаментозной терапии. Системная терапия АСС (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично не выявленного очага) – для контроля карциноидного синдрома. АСС – первая линия терапии. Консенсусным решением является применение АСС для НЭО ПЖ, если принимать во внимание результаты исследования CLARINET. Однако при НЭО ПЖ предпочтительным является назначение ланреотида; данных по эффективности октреотида недостаточно. По данным рекомендаций ENETS, при распространенных опухолевых процессах, наличии метастазов и рецидивах НЭО для уменьшения массы опухоли используют циторедуктивные методы лечения: резекцию опухоли, радиочастотную абляцию, эмболизацию и химиоэмболизацию метастазов в печени [44].

Вместе с тем при высокодифференцированных НЭО с индексом пролиферативной активности Ki-67 менее 3% применяют АСС и препараты интерферона. При высокодифференцированных эндокринных карциномах с Ki-67 от

3 до 20% рекомендована химиотерапия стрептозоцином с доксорубицином либо темодалом с капецитабином и применение аналогов соматостатина для устранения карциноидного синдрома [10]. Подчеркнем, что перспективным направлением является изучение комбинированной терапии химиотерапевтическими и таргетными препаратами: темозоломидом и эверолимусом, FOLFOX и бевацизумабом, XELOX и бевацизумабом, циклофосфамидом и сорафенибом. Изучаются комбинации двух таргетных препаратов, например, сорафениба и эверолимуса, пасиреотида и эверолимуса, эверолимуса и эрлотиниба. В настоящее время проводятся исследования по применению фактора некроза опухолей и интерферона-гамма [45, 46]. Отметим, что это далеко не полный список комбинированной терапии НЭО, изучаемой в данное время в мире. Необходимо добавить, что для усиления антипролиферативного и антисекреторного эффекта НЭО с карциноидным синдромом используют комбинацию аналогов соматостатина и препаратов интерферона [24].

Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы, т.е. блокирующих передачу сигнала, заключается в том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а те передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза нарушается регуляция этой системы и клетка подвергается злокачественной трансформации [24, 35]. На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [47].

● Заключение

Таким образом, основными лечебными задачами при НЭО ПЖ являются удаление первичной опухоли, торможение опухолевого роста, подавление гормональной экспрессии, улучшение качества жизни пациентов. Хирургическое лечение остается методом выбора и единственным способом, позволяющим добиться выздоровления. Перспективы лечения больных нерезектабельными НЭО связаны в первую очередь с применением препаратов таргетного действия. Они позволяют разрабатывать программы своевременной ранней активной персонализированной терапии НЭО ПЖ. Рациональное и комплексное использование современного арсенала оперативных и терапевтических методов дает возможность значительно продлить жизнь больных и улучшить ее качество при метастатических формах НЭО ПЖ.

Участие авторов

Коханенко Н.Ю. — исправил неточности и дал рекомендации по структуре построения обзорной статьи.

Моргошья Т.Ш. — изучил научную литературу по теме и полностью написал обзорную статью.

● Список литературы

1. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97 (2): 934–959. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63453-8.
2. Ohmoto A., Rokutan H., Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (1): 143. DOI: 10.3390/ijms18010143.
3. Reid M.D., Balci S., Saka B., Adsay N.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr. Pathol.* 2014; 25 (1): 65–79. DOI: 10.1159/000098006.
4. Делекторская В.В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017). *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4 (3): 104–108.
5. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М.: Литера, 2007. 104 с.
6. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей. *Практическая онкология*. 2005; 6 (4): 202–205.
7. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer*. 2014; 21 (3): 153–163. DOI: 10.1007/s12022-012-9221-z.
8. Kloppel G., Rindi G., Perren A., Komminoth P., Klimstra D.S. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virch. Arch.* 2010; 456 (6): 595–597. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
9. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K., Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010; 17 (2): 909–918. DOI: 10.1677/ERC-10-0152.
10. McCall C.M., Shi C., Cornish T.C. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (11): 1671–1677. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000089.
11. Liloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4 edn. Lyon: IARC Press, 2017. P. 23. DOI: 10.1210/jcem.77.5.8077321.
12. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., Caplin M., Couvelard A., de Herder W.W. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449 (3): 395–401. DOI: 10.1159/000098006.
13. Rindi G., Falconi M., Klersy C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1093/jnci/djs208.

14. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8 edn. FJCC Cancer Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
15. Klimstra D., Arnold R., Capella C. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, 2010. P. 322–326. DOI: 10.1001/archsurg.142.4.347.
16. Bushnell D.L., Baum R.P. Standard imaging techniques for NETs. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2011; 40 (1): 153–162. DOI: 10.1186/1477-7819-3-58.
17. Bosman F. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010. P. 23. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
18. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование. *Хирургия.* 2012; 6: 4–8.
19. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 240 с.
20. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности. *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2 (1): 52–60.
21. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; 5: 12–17.
22. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., Гуревич Л.Е., Фомина Е.В., Васильев И.А., Анисимова О.В., Гузнов И.Г., Майорова Е.М. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (3): 25–30.
23. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы М.: Медицина, 2010. 208 с.
24. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей. *Клиническая медицина.* 2014; 8: 5–14.
25. Kim M.K. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver.* 2012; 6 (4): 405–410. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.405.
26. Коханенко Н.Ю., Луговой А.Л., Данилов С.А., Ширяев Ю.Н., Гурцкая Л.З. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией. *Педиатр.* 2015; 6 (4): 62–68.
27. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли. Руководство для врачей. *Практическая медицина,* 2011. 224 с.
28. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко. *Хирургия.* 2013; 7: 13–19.
29. Halperin D.M., Kulke M.H. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41 (1): 119–131. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012908.
30. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Апудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных. *Современные аспекты хирургической эндокринологии.* Харьков, 2011. P. 51–55.
31. Ojeaburu J.V., Ito T., Crafa P. Mechanism of acid hypersecretion postcurative gastrinoma resection. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (4): 139–154. DOI: 10.1007/s10620-010-1234-1.
32. Marchevsky A.M., Gupta R., Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 194–206. DOI: 10.1043/1543-2165-134.2.194.
33. Letteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor. *Ann. Pathol.* 2011; 31 (5 Suppl): 79–80. DOI: 10.1007/s00428-010-0924-6.
34. Cives M., Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park).* 2014; 28 (9): 27–35. DOI: 10.1159/000049159.
35. De Dosso S., Grande E., Barriuso J. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation. *Cancer Metastasis Rev.* 2013; 32 (3–4): 465–477. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00700.x.
36. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н., Черемисин В.М., Ширяев Ю.Н., Антонов Н.Н., Корякина Т.В., Бернштейн М.А. Трудности дифференциальной диагностики нефункционирующих нейроэндокринных опухолей и экзокринного рака поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (3): 31–38.
37. Майстренко Н.А., Ромашенко Л.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Современные аспекты хирургической эндокринологии.* Харьков, 2011. P. 262–265.
38. Fendrich V., Bartsch D.K. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011; 396 (3): 299–311. DOI: 10.1097/01.sla.0000246951.21252.60.
39. Frilling A., Modlin I.M., Kidd M., Russell C., Breitenstein S., Salem R. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 8–21. DOI: 10.1002/cncr.28760.
40. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl 7): 124–130. DOI: 10.1093/annonc/mds295.
41. Mayo S.C., Herman J.M., Cosgrove D. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: Role of liver-directed and systemic therapies. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 123–134. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027.
42. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103 (2): 169–174. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ac675b.
43. Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Радионов Ю.В., Ширяев Ю.Н., Борисова Н.Ю. Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции. *Педиатр.* 2015; 6 (3): 48–51.
44. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Jensen R.T., Cadiot G.A., Brandi M.L., Herder W.W., Kaltsas G.B., Komminoth P.R., Scoazec J.Y., Salazar R.R., Sauvanet A.S., Kianmanesh R.D., участники согласительной конференции в Барселоне. *Neuroendocrinology,* 2012; 95: 98–119. Перевод: Д.Г. Бельзевич.
45. Орел Н.Ф., Маркович А.А. Возможности таргетной терапии при лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-

кишечного тракта и поджелудочной железы. Современная онкология. 2010; 3: 57–61.

46. Hobday T.J., Qin R., Moore M., Reidy-Lagunes D.L., Strosberg J.R., Kindler H.L. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumor: Results of a planned interim efficacy analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 33 (14): 1551–1556. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2082.
 47. Маркович А.А., Орел Н.Ф., Полозкова С.А., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения). Современная онкология. 2011; 3: 37–44.
- **References**
1. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97 (2): 934–959. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63453-8.
 2. Ohmoto A., Rokutan H., Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (1): 143. DOI: 10.3390/ijms18010143.
 3. Reid M.D., Balci S., Saka B., Adsay N.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr. Pathol.* 2014; 25 (1): 65–79. DOI: 10.1159/000098006.
 4. Delektorskaya V.V. Neuroendocrine pancreatic tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2017; 4 (3): 104–108. (In Russian)
 5. Gorbunova V.A., Orel N.F., Egorov G.N., Kuz'minov A.E. *Vysokodifferencirovannyye nejroehndokrinnyye opuholi (karcinoidy) i nejroehndokrinnyye opuholi podzheludochnoj zhelezy* [Highly differentiated neuroendocrine tumors (carcinoids) and neuroendocrine pancreatic tumors]. Moscow: Litera, 2007. 104 p. (In Russian)
 6. Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of neuroendocrine tumors. *Prakticheskaya onkologiya.* 2005; 6 (4): 202–205. (In Russian)
 7. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21 (3): 153–163. DOI: 10.1007/s12022-012-9221-z.
 8. Kloppel G., Rindi G., Perren A., Komminoth P., Klimstra D.S. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virch. Arch.* 2010; 456 (6): 595–597. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
 9. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K., Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17 (2): 909–918. DOI: 10.1677/ERC-10-0152.
 10. McCall C.M., Shi C., Cornish T.C. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (11): 1671–1677. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000089.
 11. Liody R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4 edn. Lyon: IARC Press, 2017. P. 23. DOI: 10.1210/jcem.77.5.8077321.
 12. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., Caplin M., Couvelard A., de Herder W.W. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449 (3): 395–401. DOI: 10.1159/000098006.
 13. Rindi G., Falconi M., Klersy C. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1093/jnci/djs208.
 14. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8 edn. FJCC Cancer Staging Manual. Chicago: Springer, 2017. P. 407–419. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
 15. Klimstra D., Arnold R., Capella C. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, 2010. P. 322–326. DOI: 10.1001/archsurg.142.4.347.
 16. Bushnell D.L., Baum R.P. Standard imaging techniques for NETs. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2011; 40 (1): 153–162. DOI: 10.1186/1477-7819-3-58.
 17. Bosman F. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010. P. 23. DOI: 10.1007/s12022-014-9347-2.
 18. Kubyshev V.A., Kochatkov A.V., Konstantinova M.M., Krieger A.G. Neuroendocrine pancreatic neoplasia: terminology, classification and staging. *Khirurgia.* 2012; 6: 4–8. (In Russian)
 19. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. *Nejroehndokrinnyye opuholi* [Neuroendocrine tumor]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 240 p. (In Russian)
 20. Delektorskaya V.V. Neuroendocrine tumors of the digestive system: morphological and molecular features. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2015; 2 (1): 52–60. (In Russian)
 21. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Batoroev Yu.K., Dvornichenko V.V. Neuroendocrine pancreatic tumors. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2013; 5: 12–17. (In Russian)
 22. Egorov A.V., Musaev G.H., Kondrashin S.A., Gurevich L.E., Fomina E.V., Vasilyev I.A., Anisimova O.V., Guznov I.G., Mayorova E.M. Diagnostics and treatment in patients with neuroendocrine pancreatic tumors due to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2010; 15 (3): 25–30. (In Russian)
 23. Kuzin N.M., Egorov A.V. *Nejroehndokrinnyye opuholi podzheludochnoj zhelezy* [Neuroendocrine tumors of the pancreas]. Moscow: Medicina, 2010. 208 p. (In Russian)
 24. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Possibilities of targeted therapy of neuroendocrine tumors. *Klinicheskaya medicina.* 2014; 8: 5–14. (In Russian)
 25. Kim M.K. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver.* 2012; 6 (4): 405–410. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.405.
 26. Kokhanenko N.Yu., Lugovoy A.L., Danilov S.A., Shiryayev Yu.N., Gurt'skaya L.Z. Peculiarities of pathogenesis, clinical course and diagnosis of acute cholecystitis in patients with decompensated cardiovascular disease. *Pediatr.* 2015; 6 (4): 62–68. (In Russian)
 27. Kehplin M., Kvols L. *Nejroehndokrinnyye opuholi. Rukovodstvo dlya vrachej* [Neuroendocrine tumor]. Prakticheskaya medicina, 2011. 224 p. (In Russian)
 28. Chernousov A.F., Egorov A.V., Musaev G.H. Neuroendocrine pancreatic tumors: 30-year experience of the Burdenko clinic of faculty-based surgery. *Khirurgia.* 2013; 7: 13–19. (In Russian)
 29. Halperin D.M., Kulke M.H. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41 (1): 119–131. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012908.
 30. Boyko N., Pavlovsky M.P., Kemin R.V. *Apudomypodzheludochnoj zhelezy. Sovremennyye podkhody k metodam diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh. Sovremennyye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii* [Pancreatic apudomas. Modern aspects of surgical endocrinology]. Kharkov, 2011. P. 51–55. (In Russian)

31. Ojeaburu J.V., Ito T., Crafa P. Mechanism of acid hypersecretion postcurative gastrinoma resection. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (4): 139–154. DOI: 10.1007/s10620-010-1234-1.
32. Marchevsky A.M., Gupta R., Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 194–206. DOI: 10.1043/1543-2165-134.2.194.
33. Leteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor. *Ann. Pathol.* 2011; 31 (5 Suppl): 79–80. DOI: 10.1007/s00428-010-0924-6.
34. Cives M., Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2014; 28 (9): 27–35. DOI: 10.1159/000049159.
35. De Dosso S., Grande E., Barriuso J. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation. *Cancer Metastasis Rev.* 2013; 32 (3–4): 465–477. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00700.x.
36. Kokhanenko N.Yu., Artemieva N.N., Cheremisin V.M., Shiryayev Yu.N., Antonov N.N., Koryakina T.V., Bernstein M.A. The difficulties of differential diagnosis of nonfunctioning neuroendocrine tumors and exocrine cancer of the pancreas. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2010; 15 (3): 31–38. (In Russian)
37. Maistrenko N.A., Romashchenko L.N., Lisanyuk M.V. *Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya neuroendokrinykh opukholey podzheludchnoy zhelezy* [Modern aspects of diagnosis and treatment of neuroendocrine pancreatic tumors. Modern aspects of surgical endocrinology]. Kharkiv, 2011. P. 262–265. (In Russian)
38. Fendrich V., Bartsch D.K. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011; 396 (3): 299–311. DOI: 10.1097/01.sla.0000246951.21252.60.
39. Frilling A., Modlin I.M., Kidd M., Russell C., Breitenstein S., Salem R. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 8–21. DOI: 10.1002/cncr.28760.
40. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl 7): 124–130. DOI: 10.1093/annonc/mds295.
41. Mayo S.C., Herman J.M., Cosgrove D. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: Role of liver-directed and systemic therapies. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 123–134. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027.
42. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103 (2): 169–174. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ac675b.
43. Kokhanenko N.Yu., Pavelets K.V., Radionov Y.V., Shiryayev Yu.N., Borisova N.Yu. Study of life quality in patients after pylorus-sparing gastropancreatoduodenectomy and pancreatoduodenectomy in different terms after surgery. *Pediatr.* 2015; 6 (3): 48–51. (In Russian)
44. *Soglasitel'nyye rekomendatsii ENETS (Yevropeyskoye obshchestvo po neuroendokrinnym opukholyam) po vedeniyu bol'nykh s neuroendokrinnymi opukholyami zheludochno-kishechnogo trakta: funktsioniruyushchiye neuroendokrinnyye opukholi podzheludchnoy zhelezy* [ENETS conciliatory recommendations (European society for neuroendocrine tumors) for the management of patients with neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: functioning neuroendocrine tumors of the pancreas]. Jensen R.T., Cadiot G.A., Brandi M.L., Herder W.W., Kaltsas G.B., Komminoth P.R., Scoazec J.Y., Salazar R.R., Sauvanet A.S., Kianmanesh R.D. the participants in the conciliation conference in Barcelona. *Neuroendocrinology.* 2012; 95: 98–119. Translation: D.G. Bel'tsevich. (In Russian)
45. Oriol N.F., Markovich A.A. Targeted therapy for neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Sovremennaya onkologiya.* 2010; 3: 57–61. (In Russian)
46. Hobday T.J., Qin R., Moore M., Reidy-Lagunes D.L., Strosberg J.R., Kindler H.L. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumor: Results of a planned interim efficacy analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 33 (14): 1551–1556. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2082.
47. Markovich A.A., Eagle N.F., Polozkova S.A., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Sovremennaya onkologiya.* 2011; 3: 37–44. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Коханенко Николай Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Минздрава России.

Моргошия Темури Шакроевич – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Минздрава России.

Для корреспонденции*: Моргошия Темури Шакроевич – 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация. Тел.: 8-905-207-05-38. E-mail: temom1972@mail.ru

Nikolay Yu. Kokhanenko – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Rusanov Chair of Faculty-Based Surgery of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare Ministry of Russia.

Temuri Sh. Morgoshiya – Cand. of Med. Sci., Associate of the Rusanov Chair of Faculty-Based Surgery of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare Ministry of Russia.

For correspondence*: Temuri Sh. Morgoshiya – 2, Lithuanian str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. Phone: 8-905-207-05-38. E-mail: temom1972@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 05.11.2017.

Received 5 November 2017.

Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.20182111-118

Эпидемиологические и биомолекулярные аспекты воротной холангиокарциномы (обзор литературы)*Макаров Е.С.^{1*}, Нечушкин М.И.¹, Гладиллина И.А.¹, Вишневецкий В.А.²*¹ *Отделение радиохирургии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация*² *Отделение хирургической гепатологии и панкреатологии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневецкого” Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация*

Представлен анализ мировой литературы, а также собственные результаты изучения влияния экспрессии биомолекулярных маркеров на прогноз лечения холангиокарциномы. Наиболее значимыми клиничко-мофрологическими неблагоприятными факторами прогноза являются степень распространенности опухоли, положительные регионарные лимфоузлы, степень дифференцировки клеток, периневральная и микрососудистая инвазия. Степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода имеет большое значение в развитии опухолевой прогрессии у больных воротной холангиокарциномой и может быть использована в качестве фактора прогноза отдаленной выживаемости.

Ключевые слова: *печень, воротная холангиокарцинома, этиология, биомолекулярные маркеры, факторы прогноза.***Ссылка для цитирования:** Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Гладиллина И.А., Вишневецкий В.А. Эпидемиологические и биомолекулярные аспекты воротной холангиокарциномы (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии.* 2018; 23 (2): 111–118. DOI: 10.16931/1995-5464.20182111-118.**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.*****Epidemiological and biomolecular aspects of portal cholangiocarcinoma (literature review)****Makarov E.S.^{1*}, Nechushkin M.I.¹, Gladilina I.A.¹, Vishnevskiy V.A.²*¹ *Department of Radiosurgery, Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 24, Kashirskoiye sh., Moscow, 115478, Russian Federation*² *Department of Surgical Hepatology and Pancreatology, Vishnevskiy Institute of Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 27, Serpukhovskaiya str., Moscow, 117997, Russian Federation*

World literature data and our own findings of the influence of biomolecular markers expression on the prognosis of cholangiocarcinoma are analyzed.

The most significant adverse predictors are tumorspread grade, positive regional lymph nodes, cell differentiation grade, perineural and microvascular invasion. Epithelial-mesenchymal transition grade is important for tumor progression in patients with portal cholangiocarcinoma and accordingly may be used as a predictor of long-term survival.

Keywords: *liver, portal cholangiocarcinoma, etiology, biomolecular markers, prognostic factor.***For citation:** Makarov E.S., Nechushkin M.I., Gladilina I.A., Vishnevskiy V.A. Epidemiological and biomolecular aspects of portal cholangiocarcinoma (literature review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 111–118. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20182111-118.**There is no conflict of interests.**

● Введение

Проблема диагностики и лечения воротной холангиокарциномы представляет в настоящее время большой интерес. Исторически рак проксимальных желчных протоков относили к числу редких новообразований. В настоящее время совершенствование диагностических методов и приемов изменило взгляд на частоту этих опухолей. Современные статистические данные свидетельствуют о значительно большей частоте этого заболевания.

Клиническая картина холангиокарциномы характеризуется продолжительным латентным периодом и ранним появлением механической желтухи, являющейся зачастую единственным симптомом заболевания. Поэтому диагностика опухолей этой локализации трудна и во многих ситуациях несвоевременна.

● Эпидемиология

Из всех злокачественных опухолей человека доля рака внепеченочных желчных протоков составляет 2–4,5%. Заболевание в 2–3 раза чаще выявляют у мужчин [1–4]. Пик заболеваемости приходится на возраст 55–65 лет. В структуре новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны он занимает второе место после опухолей поджелудочной железы (ПЖ) и составляет 15% [5]. При этом в 8,6% наблюдений он поражает терминальный отдел желчного протока и в 1,5% – конfluence [5, 6]. По данным Т. Sato и соавт. (1976), рак общего печеночного протока выявляют в 15% наблюдений, рак области слияния пузырного и печеночного протоков – в 26%, пузырного протока – в 6,4%, общего желчного протока – в 38,5% [7].

Наибольшая частота рака внепеченочных желчных протоков отмечена в Японии, Малайзии, Таиланде, странах Средней Азии, где заболеваемость достигает 87 на 100 000 человек (риск заболевания в 5 раз больше, чем в основной популяции). Связывают это с высокой эндемичной заболеваемостью гепатобилиарными сосальщиками (*Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*), являющимися известными факторами риска развития холангиокарциномы [8]. А.В. Hsing и соавт., проанализировав заболеваемость раком внепеченочных желчных протоков в Шанхае с 1972 по 1994 г., установили статистически достоверный рост ее среди населения на 119% у мужчин и 124% у женщин [9].

В США ежегодно регистрируют 20 000 новых наблюдений рака печени и желчных протоков. Рак желчных протоков занимает второе место после гепатоцеллюлярного рака. В год диагностируют порядка 7500 новых наблюдений рака желчных протоков, из них у 5000 диагностирован рак желчного пузыря и у 2000–3000 пациентов – рак желчных протоков [10].

Средневозрастная смертность от внутриспеченочной холангиокарциномы на 100 000 населения Англии и Уэльса возросла почти в 2 раза за период с 1979 по 1996 г. [11].

В Российской Федерации рак проксимальных желчных протоков особенно распространен на Дальнем Востоке, где доля его достигает 20% в общей структуре опухолевых заболеваний [12].

В большинстве публикаций отмечено постоянное преобладание мужчин, заболевших холангиокарциномой. Средний ежегодный процент изменения смертности у мужчин составил $6,9 \pm 1,5$, у женщин – $5,1 \pm 1,0$. Тенденция к росту смертности от холангиокарциномы среди мужчин была также отмечена и в публикациях из США [13].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о тенденции к увеличению числа вновь заболевших холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) в последние десятилетия. Негативная динамика отмечена как в индустриальных регионах, так и в развивающихся странах. Рост смертности от холангиокарциномы отмечен у лиц обоих полов, с тенденцией к большему росту среди мужчин.

● Этиологические факторы

Первичный склерозирующий холангит – хроническое холестатическое заболевание печени, нередко осложняющее хронические воспалительные заболевания кишечника. Медиана выживаемости пациентов с первичным склерозирующим холангитом с момента постановки диагноза составляет 12–16 лет, однако она значительно меньше у “симптомных” больных. Кроме печеночной недостаточности причиной смерти этих пациентов является холангиокарцинома, риск развития которой варьирует от 10–15 до 30% [14–16]. Факторы, обуславливающие исход первичного склерозирующего холангита в холангиокарциному, не определены. Не выявлено статистически достоверной разницы частоты трансформации первичного склерозирующего холангита в холангиокарциному в зависимости от демографических факторов, курения, жалоб или симптомов, тяжести заболевания, воспалительных заболеваний толстой кишки, частоты оперативных вмешательств на желчных протоках и эндоскопических манипуляций. Только злоупотребление алкоголем показало достоверно худший прогноз в исходе течения первичного склерозирующего холангита в аденокарциному [15, 16].

Гепатобилиарные сосальщики *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* ассоциируются с развитием холангиокарциномы, преимущественно в Юго-Восточной Азии (пятикратное увеличение риска заболевания холангиокарциномой, ежегодно – 87 на 100 000). Это плоские черви,

обитающие в желчных протоках и эпизодически проникающие в желчный пузырь и проток ПЖ. Оба паразита увеличивают восприимчивость холангиоцитов к эндогенным и экзогенным канцерогенам, поддерживают хроническое воспаление и повышенную клеточную активность. Тем не менее недавнее исследование в Таиланде показало, что, несмотря на высокую эндемическую заболеваемость описторхозом (24,5% населения), холангиокарцинома развивается только в 5% наблюдений. Это наводит на мысль о существовании других кофакторов, таких как образ жизни, диета и др. [8].

Другим фактором риска холангиокарциномы, более характерным для Азии, чем для Европы, является гепатолитиаз. Было доказано, что продолжительное раздражение и воспаление эпителия желчных протоков конкрементами, стаз желчи и бактериальная инфекция предрасполагают к малигнизации. Холангиокарцинома развивается у 10% пациентов с гепатолитиазом в анамнезе [17].

Неспецифический язвенный колит увеличивает риск заболевания раком желчных протоков на 10% [14]. Такая же закономерность отмечена при других тотальных патологических состояниях толстой кишки. Возможно, это объясняется массивным поступлением канцерогенных веществ или их неканцерогенных предшественников из патологически измененной кишки по воротной вене в печень.

Кисты желчных протоков являются доказанным фактором риска холангиокарциномы. Тип I (одиночные, внепеченочные) и тип IV (внепеченочные и внутрипеченочные) кисты желчных протоков имеют наибольшую значимость. Риск развития холангиокарциномы у этих пациентов варьирует от 6 до 30%. Средний возраст малигнизации — 32 года, который значительно меньше, риск малигнизации уменьшается после полного иссечения кист желчных протоков, однако у этих пациентов все равно повышен риск развития холангиокарциномы по сравнению с основной популяцией [18].

Холелитиаз также является известным фактором риска развития как внутрипеченочной, так и внепеченочной холангиокарциномы. В результате большого ретроспективного исследования было показано, что пациенты с камнями в желчном пузыре без проведения холецистэктомии демонстрировали двукратное увеличение заболеваемости холангиокарциномой [19].

Недавнее исследование в Китае подчеркнуло значимость метаболического синдрома как фактора риска рака желчных протоков. Холелитиаз, высокий уровень триглицеридов, диабет, аполипотеины А и В оказались достоверно связанными с внепеченочной холангиокарциномой [20, 21].

Предраковые состояния включают билиарную интраэпителиальную неоплазию (BiIN) и внутрипротоковую папиллярную неоплазию желчных протоков (IPN-B), которые рассматривают как аналоги панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) и внутрипротоковой муцинозной неоплазии ПЖ (IPMN-P) соответственно [22].

● Морфология

Термин “холангиокарцинома” изначально был предназначен для определения только первичного рака внутрипеченочных желчных протоков и не использовался для обозначения опухолей внепеченочных желчных протоков [23]. Однако позже термин стали использовать для обозначения опухолей внутрипеченочных протоков, конfluence и дистальных внепеченочных желчных протоков.

Макроскопически рак внепеченочных желчных протоков подразделяют на узловую, инфильтративную и папиллярную формы. Инфильтративная форма рака характеризуется поздним развитием блока желчных протоков и сравнительно ранним метастазированием, что уменьшает возможность выполнения радикальных операций. Более прогностически благоприятной формой считается папиллярный рак [23].

Источниками развития холангиокарциномы являются поверхностный эпителий слизистых желез желчных протоков, а также аденомы, развивающиеся из эпителия протоков (1–2%). Рак внепеченочных желчных протоков в подавляющем большинстве наблюдений бывает представлен аденокарциномой различной степени дифференцировки с хорошо или умеренно развитой стромой. Реже обнаруживают аденокарциному с нежной соединительнотканной стромой. Нередко опухоль бывает представлена солидными пластами, напоминающими трабекулоподобные структуры, однако в отличие от гепатоцеллюлярного рака они разделены не синусоидами, а прослойками соединительной ткани. Иногда выявляют холангиокарциному с формированием папиллярных структур и очень редко — опухоль в виде слизистой аденокарциномы с большим количеством внеклеточной слизи или перстневидно-клеточный рак с преобладанием клеток, заполненных слизью. По данным литературы, папиллярная воротная холангиокарцинома в большинстве наблюдений резектабельна и, как считается, сопровождается лучшим прогнозом ввиду менее выраженного инвазивного роста [22].

Редко встречающимися формами рака являются железисто-плоскоклеточный и плоскоклеточный рак, источником развития которых считают метаплазированный эпителий желчных протоков [2].

По международной гистологической классификации выделяют следующие опухоли желчных протоков:

- I. Эпителиальные опухоли.
 - A. Доброкачественные: аденома (сосочковая аденома).
 - Б. Злокачественные:
 - 1) аденокарцинома;
 - 2) плоскоклеточный рак;
 - 3) недифференцированный рак.
- II. Неэпителиальные опухоли.
 - A. Зернистоклеточная опухоль (“миобластома”).
 - Б. Эмбриональная рабдомиосаркома.
- III. Смешанные опухоли.
 - A. Карциносаркома.
 - Б. Другие.
- IV. Неклассифицируемые опухоли.
- V. Гемопоэтические и лимфоидные опухоли.
- VI. Метастатические опухоли.

Холангиокарциномы характеризуются стелющимся ростом и преимущественным распространением по стенке желчных протоков, что приводит к достаточно ранней их обструкции. В протоках опухоль чаще располагается в области их развилки. Развивающаяся стойкая гипертензия в системе желчных протоков в конечном итоге обуславливает развитие вторичного билиарного цирроза. Другими морфологическими особенностями холангиокарциномы являются слабо-развитая капиллярная сеть опухоли и преобладание в ней стромальных элементов. Для опухоли Клацкина характерны многочисленные участки пери- и интраневральной инвазии. Периневральная инвазия является специфическим путем распространения рака желчных протоков и представляет собой важный прогностический фактор. Распространение заболевания путем инвазии в прилежащие структуры ворот печени, в ветви воротной вены и печеночной артерии, прилегающую паренхиму печени является характерной особенностью воротной холангиокарциномы.

Рак внепеченочных желчных протоков растет медленнее, чем аденокарцинома ПЖ, но даже незначительная инвазия обычно делает невозможной радикальную операцию. Прорастание опухоли в окружающие органы и ткани отмечено у 57% больных [12, 23].

Метастазирование опухоли преимущественно лимфогенное. Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около пузырярного и общего желчного протока, ворот печени, головки ПЖ, двенадцатиперстной кишки, воротной вены, чревной и верхней брыжеечной артерий [12, 23]. Органом-мишенью при метастазировании рака внепеченочных желчных протоков чаще всего является печень. Реже наблюдают гематогенный и интрадуктальный характер метастазирования [23].

По данным литературы, неблагоприятные результаты лечения воротной холангиокарциномы обусловлены периневральной инвазией, метастазами в лимфатические узлы, стадией заболевания III и более, опухолью T3 и больше, умеренной и низкой дифференцировкой, инвазией в хвостатую долю печени [24].

● Молекулярная биология

Превращение нормальной клетки эпителия желчного протока в опухолевую обусловлено определенным числом геномных мутаций, подобно последовательности изменений для других гастроинтестинальных опухолей, хотя наши представления о раке желчных протоков менее полны, чем для большинства других опухолей. Самые разнообразные мутации онкогенов, так же как и генов-супрессоров опухоли, могут иметь место у больного холангиокарциномой. Они включают мутации онкогенов K-ras, c-myc, c-neu, c-erb-b2 и c-met и тумор-супрессорных генов p53 и bcl-2 [24–27]. Эти мутации могут привести к пуску фенотипических изменений. Например, эпителиальные клетки желчных протоков в результате экспрессии превращают MUC-1 аромусин в MUC-3 [28]. Злокачественная трансформация может извратить этот процесс, и, как было упомянуто выше, большинство холангиокарцином выявляют с антителами к MUC-1. Также ядерный углеводный муцин Tn- и sialyl-Tn-антигены были выражены у большинства внутрипеченочных карцином желчных протоков [28, 29].

В исследовании S. Rizvi и соавт. при сравнительном геномном анализе методом гибридизации образцов ткани воротной холангиокарциномы показано, что в локусах хромосом 16q, 17p, 17q, 19p и 19q имеются точечные мутации генов [30].

В основе патогенеза опухоли лежит активация воспалительных патологических сигнальных путей, избыточная экспрессия цитокинов и активация белков STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription). На фоне хронического воспаления происходит активация онкогенных сигнальных путей, включающих RAS-, MAPK- и MET-пути [31]. Активация мутаций семейства KRAS-белков часто отмечается при холангиокарциноме. Частота указанных мутаций у больных опухолью Клацкина составляет порядка 53% [30].

В последнее время активно изучают и систематизируют механизмы инвазии и метастазирования воротной холангиокарциномы. Ведущее место занимает эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), который представляет собой ряд изменений, во время которых холангиоциты теряют свои эпителиальные характеристики и приобретают свойства, типичные для мезенхи-

мальных клеток. Выявлено, что в клетках ХЦР, вовлеченных в процесс ЭМП, TGF- β нарушает морфологическое строение клетки. Этот фактор способствует переходу эпителиальных клеток в мезенхимальные экспрессией белков Snail и виментина, что вызывает изменение экспрессии от E- (как основного) к N-кадгерину [32]. Таким образом, основные молекулярные маркеры ЭМП включают уменьшение экспрессии цитокератинов, увеличение виментина, Snail и N-кадгерина мембран клеток и β -катенина ядерной локализации.

A. Zabron и соавт. указали на то, что TGF- β и эпидермальный фактор роста (EGF) вовлечены в процессы холангиокарциногенеза. Связывание TGF- β с рецепторами вызывает фосфорилирование SMAD2 и SMAD3 и их гетеродимеризацию с SMAD4. Эти гетеродимеры перемещаются в клеточное ядро и регулируют транскрипцию генов, в результате чего усиливается экспрессия белков Snail, Slug и Twist, которые в свою очередь способствуют прогрессированию ЭМП [33].

У 117 больных с внепеченочным ХЦР изучили 12 белков, связанных с ЭМП, и их корреляцию с результатами лечения. Установлено, что уровни экспрессии E-кадгерина ($p = 0,0208$), N-кадгерина ($p = 0,0038$) и S100A4 ($p = 0,0157$) являются независимыми прогностическими факторами, которые могут быть использованы в качестве новых критериев для индивидуального подбора лечения (адьювантной терапии и динамического наблюдения) [34]. Авторы изучили только взаимосвязь между степенью экспрессии опухолевых маркеров и отдаленными результатами лечения без учета основных клинико-патологических характеристик опухоли. Кроме того, в иммуногистохимическое исследование и статистический анализ было включено 43 пациента с дистальным ХЦР, биология которого отлична от воротной холангиокарциномы.

Ю.О. Жариков и соавт. изучили влияние экспрессии СК7, СК20, N-кадгерина, Ki-67, Muc 1,2, 5 и 6 на выживаемость 10 больных воротной холангиокарциномой после хирургических вмешательств. Высокая степень экспрессии N-кадгерина в цитоплазме клеток опухоли указывает на высокую агрессивность опухоли и степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода, что лежит в основе механизмов инвазии и опухолевой диссеминации, которые являются основными прогностическими факторами у больных воротной холангиокарциномой. Авторами проведено изучение корреляции уровня экспрессии биомолекулярных маркеров с общей выживаемостью больных воротной холангиокарциномой. Установлено, что между экспрессией N-кадгерина и общей выживаемостью существует умеренная степень

корреляции, связь между исследуемыми признаками (степень экспрессии и продолжительность жизни) – прямая (зависимость признаков статистически значима, $p < 0,05$). С уровнем экспрессии остальных маркеров корреляция признаков слабая, однако с их помощью возможна окончательная верификация типа клеток опухоли [35].

Проведен анализ прогноза заболевания у 10 пациентов. Левосторонняя гемигепатэктомия выполнена 4 пациентам, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 2, правосторонняя гемигепатэктомия – 2, атипичная резекция печени – 2. Проведено иммуногистохимическое исследование. Установлено, что независимо от характера оперативного вмешательства при наличии неблагоприятных прогностических факторов риска (клинико-морфологических, молекулярных) исход был неблагоприятным.

Полученные результаты указывают на то, что высокий уровень мембранно-цитоплазматической экспрессии N-кадгерина в клетках опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором [35].

T.T. Wang и соавт. изучили маркер Beclin1 у больных внутри- и внепеченочным ХЦР. Анализ показал, что метастазы в регионарных лимфатических узлах и плохой прогноз находятся в обратной зависимости с уровнем экспрессии этого белка. Таким образом, по мнению авторов, ключевой регулятор аутофагии клеток Beclin1 может быть использован в качестве фактора прогноза. Однако исследователи сравнивали уровень экспрессии маркера между двумя типами ХЦР, а не для каждого, и дальнейшее применение этого маркера в клинической практике возможно только с учетом локализации опухоли [36].

Проведен анализ единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) у больных ХЦР, который развился на фоне первичного склерозирующего холангита или паразитарной инвазии. Обнаружен NKG2D (natural killer group 2 D-receptor). Это свидетельствует о развитии ХЦР при этой точечной мутации в 2 раза чаще при наличии фоновых воспалительных заболеваний желчных протоков [33].

Избыточная экспрессия белка EZH2 (Enhancer of zestehomolog 2) коррелирует с агрессивностью и метастазированием клеток различных типов рака, в том числе и ХЦР, при этом выявлена гиперэкспрессия EZH2 при низкодифференцированных карциномах. Этот белок может служить предиктором биологической агрессивности опухоли и плохого прогноза при ХЦР. Показано, что при подавлении EZH2 отмечается активация опухолевых супрессоров, таких как p16, E-кадгерина и P21, экспрессия EZH2 способствует агрессивному росту и инвазии холангиоцеллю-

лярного рака. EZN2 регулирует самообновление клеток-предшественников рака, способствующих поддержанию опухолевой массы и участвующих в химиорезистентности клеток холангиоцеллюлярной карциномы [37].

● Заключение

Таким образом, клиничко-морфологические и биомолекулярные параметры опухоли играют важную роль в оценке агрессивности течения воротной холангиокарциномы и могут быть полезны при выборе тактики лечения этого тяжелого контингента больных. Наиболее значимыми неблагоприятными клиничко-морфологическими факторами прогноза являются распространенность опухоли, метастазы в регионарных лимфоузлах, степень дифференцировки клеток, периневральная и микрососудистая инвазия. Проведенные иммуногистохимические исследования подтверждают, что степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода имеет большое значение в развитии опухолевой прогрессии у пациентов с воротной холангиокарциномой и соответственно может быть использована для прогноза выживаемости в отдаленном периоде.

Участие авторов

Макаров Е.С. — проведение анализа мировой литературы, собственно написание статьи.

Нечушкин М.И. — редактирование статьи, подбор литературных источников.

Гладилина И.А. — редактирование статьи, подбор литературных источников.

Вишневский В.А. — представление данных исследования молекулярно-биологических маркеров.

● Список литературы

1. Bismuth H., Malt A.R. Current concepts in cancer. Carcinoma of the biliary tract. *New Engl. J. Med.* 1979; 301 (13): 704–706.
2. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в 2 томах. М.: Медицина, 1993. Т. 2. 688 с.
3. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 544 с.
4. Василенко В.Х. Рак желчных путей. В кн.: Труды XI Всесоюзной конференции терапевтов. М.-Л., 1960. С. 53–59.
5. Шубин Б.М., Футорян Е.С. Временное наружное отведение желчи как метод профилактики печеночно-почечного синдрома. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1965; 1: 84–86.
6. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B., Shaib Y.H., Hsing A.W., Davila J.A., McGlynn K.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (10): 1221–1228.
7. Sato T., Suda Y. Surgical treatment of cancer of the biliary tract. *Gan No Rinsho.* 1972; Suppl: 320–327. (In Japanese)

8. Songserm N., Promthet S., Sithithaworn P., Pientong C., Ekalaksananan T., Chopjitt P., Parkin D.M. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36 (2): e89–e94. DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007.
9. Hsing A.W., Gao Y.T., Devesa S.S., Jin F., Fraumeni J.F. Jr. Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. *Int. J. Cancer.* 1998; 75 (3): 368–370.
10. Friman S. Cholangiocarcinoma – current treatment options. *Scand. J. Surg.* 2011; 100 (1): 30–34.
11. Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Arora S., Keegan T.J., Hargreaves S., Beck A., Khan S.A., Elliott P., Thomas H.C. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. *Gut.* 2001; 48 (6): 816–820.
12. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982. 271 с.
13. Patel T. World wide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002; 2: 10.
14. Suarez-Munoz V.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., Perez-Daga J.A., Beatriz G.-A., Pulido-Roa Y., Marin-Camero N., Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 132–138. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.132.
15. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 173–184. DOI: 10.1002/hep.24351.
16. Senthil Kumar M.P., Marudanayagam R. Klatskin-like lesions. *HPB Surg.* 2012; 2012: 107519. DOI: 10.1155/2012/107519.
17. Blechacz B.R., Gores G.J. Cholangiocarcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (1): 131–150, ix. DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.003.
18. Valero V., Cosgrove D., Herman J.M., Pawlik T.M. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (4): 481–495. DOI: 10.1586/egh.12.20.
19. Nordenstedt H., Mattsson F., El-Serag H., Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer.* 2012; 106 (5): 1011–1015. DOI: 10.1038/bjc.2011.607.
20. Wu Q., He X.D., Yu L., Liu W., Tao L.Y. The metabolic syndrome and risk factors for biliary tract cancer: a case-control study in China. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 1963–1969.
21. Cai W.K., Sima H., Chen B.D., Yang G.S. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (2): 249–253. DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.249.
22. Castellano-Megias V.M., Ibarrola-de A.C., Colina-Ruizdelgado F. Pathological aspects of so called “hilar cholangiocarcinoma”. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 159–170. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.159.
23. Esposito I., Schirmacher P. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2008; 10 (2): 83–86.
24. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (3): 819–827.
25. Rijken A.M., van Gulik T.M., Polak M.M., Sturm P.D., Gouma D.J., Offerhaus G.J. Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in resected distal bile duct carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1998; 68 (3): 187–192.
26. Suto T., Sugai T., Nakamura S., Funato O., Nitta H., Sasaki R., Kanno S., Saito K. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer.* 1998; 82 (1): 86–95.

27. Terada T., Nakanuma Y., Sirica A.E. Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum. Pathol.* 1998; 29 (2): 175–180.
28. Voravud N., Foster C.S., Gilbertson J.A., Sikora K., Waxman J. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum. Pathol.* 1989; 20 (12): 1163–1168.
29. Sasaki M., Nakanuma Y., Terada T., Kim Y.S. Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation: an immunohistochemical study. *Am. J. Pathol.* 1995; 147 (3): 574–579.
30. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013; 145 (6): 1215–1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
31. Nakanuma Y., Sasaki M., Sato Y., Ren X., Ikeda H., Harada K. Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts. *World J. Hepatol.* 2009; 1 (1): 35–42. DOI: 10.4254/wjh.v1.i1.35.
32. Sato Y., Harada K., Itatsu K., Ikeda H., Kakuda Y., Shimomura S., Shan Ren X., Yoneda N., Sasaki M., Nakanuma Y. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-1/ Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 141–152. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090747.
33. Zabron A., Edwards R.J., Khan S.A. The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Dis. Model Mech.* 2013; 6 (2): 281–292. DOI: 10.1242/dmm.010561.
34. Nitta T., Mitsuhashi T., Hatanaka Y., Miyamoto M., Oba K., Tsuchikawa T., Suzuki Y., Hatanaka K.C., Hirano S., Matsuno Y. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers in extrahepatic cholangiocarcinoma: comprehensive immunohistochemical study using a tissue microarray. *Br. J. Cancer.* 2014; 111 (7): 1363–1372. DOI: 10.1038/bjc.2014.415.
35. Жариков Ю.О. Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. 116 с.
36. Wang T.T., Cao Q.H., Chen M.Y., Xia Q., Fan X.J., Ma X.K., Lin Q., Jia C.C., Dong M., Ruan D.Y., Lin Z.X., Wen J.Y., Wei L., Li X., Chen Z.H., Wang L., Wu X.Y., Wan X.B. Decline deficiency correlated with lymph node metastasis; predict a distinct outcome in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e80317. DOI: 10.1371/journal.pone.0080317.
37. Paolicchi E., Pacetti P., Giovanetti E., Mambrini A., Orlandi M., Crea F., Romani A.A., Tartarini R., Danesi R., Peters G.J., Cantore M. A single nucleotide polymorphism in EZH2 predicts overall survival rate in patients with cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2013; 6 (5): 1487–1491.
4. Vasilenko V.H. *Rak zhelchnih putei* [Biliary tract cancer]. In book: Proceedings of the 11th All-Union Conf. therapists. Moscow-Leningrad, 1960. P. 53–59. (In Russian)
5. Shubin B.M., Futorian E.S. Temporary external biliary drainage for prevention of hepatorenal syndrome. *Khirurgia.* 1965; 1: 84–86. (In Russian)
6. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B., Shaib Y.H., Hsing A.W., Davila J.A., McGlynn K.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (10): 1221–1228.
7. Sato T., Suda Y. Surgical treatment of cancer of the biliary tract. *Gan No Rinsho.* 1972; Suppl: 320–327. (In Japanese)
8. Songserm N., Promthet S., Sithithaworn P., Pientong C., Ekalaksananan T., Chopjitt P., Parkin D.M. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36 (2): e89–e94. DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007.
9. Hsing A.W., Gao Y.T., Devesa S.S., Jin F., Fraumeni J.F. Jr. Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. *Int. J. Cancer.* 1998; 75 (3): 368–370.
10. Friman S. Cholangiocarcinoma – current treatment options. *Scand. J. Surg.* 2011; 100 (1): 30–34.
11. Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Arora S., Keegan T.J., Hargreaves S., Beck A., Khan S.A., Elliott P., Thomas H.C. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. *Gut.* 2001; 48 (6): 816–820.
12. Blokhin N.N., Itin A.B., Klimentov A.A. *Rak podzheludochnoj zhelezy i vnepechenochnyh zhelchnyh putej* [Pancreatic and extrahepatic biliary cancer]. Moscow: Medicine, 1982. 271 p. (In Russian)
13. Patel T. World wide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002; 2: 10.
14. Suarez-Munoz V.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., Perez-Daga J.A., Beatriz G.-A., Pulido-Roa Y., Marin-Camero N., Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 132–138. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.132.
15. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 173–184. DOI: 10.1002/hep.24351.
16. Senthil Kumar M.P., Marudanayagam R. Klatskin-like lesions. *HPB Surg.* 2012; 2012: 107519. DOI: 10.1155/2012/107519.
17. Blechacz B.R., Gores G.J. Cholangiocarcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (1): 131–150, ix. DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.003.
18. Valero V., Cosgrove D., Herman J.M., Pawlik T.M. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (4): 481–495. DOI: 10.1586/egh.12.20.
19. Nordenstedt H., Mattsson F., El-Serag H., Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer.* 2012; 106 (5): 1011–1015. DOI: 10.1038/bjc.2011.607.
20. Wu Q., He X.D., Yu L., Liu W., Tao L.Y. The metabolic syndrome and risk factors for biliary tract cancer: a case-control study in China. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 1963–1969.
21. Cai W.K., Sima H., Chen B.D., Yang G.S. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (2): 249–253. DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.249.
22. Castellano-Megias V.M., Ibarrola-de A.C., Colina-Ruizdelgado F. Pathological aspects of so called “hilar cholangiocarcinoma”. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 159–170. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.159.

● References

1. Bismuth H., Malt A.R. Current concepts in cancer. Carcinoma of the biliary tract. *New Engl. J. Med.* 1979; 301 (13): 704–706.
2. Kravetsky N.A., Smolyannikov A.V., Sarkisov D.S. *Patologo-anatomicheskaya diagnostika opuholei cheloveka* [Patho-anatomical diagnosis of human tumors]. Manual in 2 volumes. Moscow: Medicina, 1993. Vol. 2. 688 p. (In Russian)
3. Podimova S.D. *Bolezni pecheni. Rukovodstvo dlya vrachei* [Liver diseases. Guide for doctors]. Moscow: Medicine, 1993. 544 p. (In Russian)

23. Esposito I., Schirmacher P. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008; 10 (2): 83–86.
24. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (3): 819–827.
25. Rijken A.M., van Gulik T.M., Polak M.M., Sturm P.D., Gouma D.J., Offerhaus G.J. Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in resected distal bile duct carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1998; 68 (3): 187–192.
26. Suto T., Sugai T., Nakamura S., Funato O., Nitta H., Sasaki R., Kanno S., Saito K. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer*. 1998; 82 (1): 86–95.
27. Terada T., Nakanuma Y., Sirica A.E. Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum. Pathol.* 1998; 29 (2): 175–180.
28. Voravud N., Foster C.S., Gilbertson J.A., Sikora K., Waxman J. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum. Pathol.* 1989; 20 (12): 1163–1168.
29. Sasaki M., Nakanuma Y., Terada T., Kim Y.S. Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation: an immunohistochemical study. *Am. J. Pathol.* 1995; 147 (3): 574–579.
30. Rizvi S., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013; 145 (6): 1215–1229. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
31. Nakanuma Y., Sasaki M., Sato Y., Ren X., Ikeda H., Harada K. Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts. *World J. Hepatol.* 2009; 1 (1): 35–42. DOI: 10.4254/wjh.v1.i1.35.
32. Sato Y., Harada K., Itatsu K., Ikeda H., Kakuda Y., Shimomura S., Shan Ren X., Yoneda N., Sasaki M., Nakanuma Y. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-1/ Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 141–152. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090747.
33. Zabron A., Edwards R.J., Khan S.A. The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Dis. Model Mech.* 2013; 6 (2): 281–292. DOI: 10.1242/dmm.010561.
34. Nitta T., Mitsunashi T., Hatanaka Y., Miyamoto M., Oba K., Tsuchikawa T., Suzuki Y., Hatanaka K.C., Hirano S., Matsuno Y. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers in extrahepatic cholangiocarcinoma: comprehensive immunohistochemical study using a tissue microarray. *Br. J. Cancer*. 2014; 111 (7): 1363–1372. DOI: 10.1038/bjc.2014.415.
35. Jarikov U.O. *Biomoleculiarnie aspekti khirurgicheskogo lechenia bolnih s opuholiami proksimalnih jgelnih protokov* [Biomolecular aspects of surgical treatment of patients with tumors of proximal bile ducts]. Diss. ... cand. med. sci. Moscow, 2016. 116 p. (In Russian)
36. Wang T.T., Cao Q.H., Chen M.Y., Xia Q., Fan X.J., Ma X.K., Lin Q., Jia C.C., Dong M., Ruan D.Y., Lin Z.X., Wen J.Y., Wei L., Li X., Chen Z.H., Wang L., Wu X.Y., Wan X.B. Decline deficiency correlated with lymph node metastasis; predict a distinct outcome in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80317. DOI: 10.1371/journal.pone.0080317.
37. Paolicchi E., Pacetti P., Giovanetti E., Mambrini A., Orlandi M., Crea F., Romani A.A., Tartarini R., Danesi R., Peters G.J., Cantore M. A single nucleotide polymorphism in EZH2 predicts overall survival rate in patients with cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2013; 6 (5): 1487–1491.

Сведения об авторах [Authors info]

Макаров Евгений Сергеевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ “НМИЦО им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Нечушкин Михаил Иванович – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ “НМИЦО им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Гладилина Ирина Анатольевна – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ “НМИЦО им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Вишневский Владимир Александрович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургической гепатологии и панкреатологии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России.

Для корреспонденции*: Макаров Евгений Сергеевич – 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация. Тел.: 8-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

Evgeny S. Makarov – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Radiosurgery, Blokhin Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Mikhail I. Nechushkin – Doct. of Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, Blokhin Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Irina A. Gladilina – Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, Blokhin Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Vladimir A. Vishnevsky – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Surgical Hepatology and Pancreatology, Vishnevsky Institute of Surgery of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

For correspondence*: Evgeny S. Makarov – 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 25.10.2017.
Received 25 October 2017.

Клиническое наблюдение / Case report

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.20182119-124

Успешное применение способа хирургического лечения абдоминального компартмент-синдрома у больного панкреонекрозом*Шаповальянц С.Г.^{1,2}, Паньков А.Г.^{2*}, Михалев А.И.^{1,2}, Герасимов Т.И.²*

¹ Кафедра госпитальной хирургии №2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

² Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г. Москвы; 119414, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, Российская Федерация

Описано клиническое наблюдение пациента с тяжелым автономным распространенным панкреонекрозом, который стал причиной развития компартмент-синдрома. По мере роста внутрибрюшного давления с 18 до 30 мм рт.ст. прогрессировала дыхательная, почечная и кишечная недостаточность. В неотложном порядке была выполнена видеоассистированная фасциотомия, рассечена белая линия живота с сохранением целостности брюшины. После успешно выполненной операции внутрибрюшное давление стало уменьшаться, достигнув нормальных показателей спустя сутки. Достигнут положительный клинический эффект. В дальнейшем был предпринят комплекс консервативных мероприятий, позволивший избежать последующего хирургического лечения и применения миниинвазивных технологий. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 28-й день.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, панкреонекроз, компартмент-синдром, фасциотомия.

Ссылка для цитирования: Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Михалев А.И., Герасимов Т.И. Успешное применение способа хирургического лечения абдоминального компартмент-синдрома у больного панкреонекрозом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 119–124. DOI: 10.16931/1995-5464.20182119-124.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Successful surgical treatment of abdominal compartment syndrome in patient with pancreatic necrosis*Shapovaliyants S.G.^{1,2}, Pankov A.G.^{2*}, Mikhalev A.I.^{1,2}, Gerasimov T.I.²*

¹ Chair of Hospital-Based Surgery No.2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

² City Clinical Hospital No.31 of Moscow Healthcare Department; 42, Lobachevsky str., Moscow, 119415, Russian Federation

Case report of patient with severe autonomous advanced pancreatic necrosis followed by compartment syndrome is presented. Augmentation of intra-abdominal pressure from 18 to 30 mm Hg was accompanied by aggravation of respiratory, renal and intestinal insufficiency. Urgent video-assisted fasciotomy was applied with dissection of linea alba while peritoneum was preserved. Postoperative period was characterized by reduced intra-abdominal pressure followed by its normalization after 24 hours. Favorable clinical effect was achieved. Subsequent medication was able to avoid surgery and minimally invasive procedures. Patient was discharged after 28 days.

Keywords: pancreas, acute pancreatitis, pancreatic necrosis, compartment syndrome, fasciotomy.

For citation: Shapovaliyants S.G., Pankov A.G., Mikhalev A.I., Gerasimov T.I. Successful surgical treatment of abdominal compartment syndrome in patient with pancreatic necrosis. *Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 119–124. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20182119-124.

There is no conflict of interests.

Течение острого деструктивного панкреатита на ранних сроках в ряде клинических ситуаций осложняется полиорганной недостаточностью. До недавнего времени основное значение в генезе этого состояния придавали лишь длительному массивному выбросу биологически активных веществ – цитокинов из некротических тканей в системный кровоток [1]. Лечение заключается в интенсивной терапии и протезировании функций пострадавших органов. Несмотря на современные достижения реаниматологии, летальность при развитии полиорганной недостаточности остается весьма высокой. В последние десятилетия началась разработка концепции влияния внутрибрюшной гипертензии на функцию органов и систем человека. Как оказалось, значительное увеличение уровня внутрибрюшного давления у пациентов с различными острыми хирургическими, травматологическими и прочими заболеваниями также имеет большую патогенетическую значимость в развитии недостаточности органов и без надлежащего лечения практически всегда заканчивается фатально [2, 3]. Сочетанию полиорганной недостаточности с повышением внутрибрюшного давления в 1984 г. был впервые присвоен термин “абдоминальный компартмент-синдром” [4]. Среди хирургических причин развития абдоминального компартмент-синдрома называют перитонит, острую кишечную непроходимость, разрыв аневризмы брюшной аорты, внутрибрюшное кровотечение, а также острый панкреатит [5, 6].

Лечение синдрома и вызванной им полиорганной недостаточности заключается в уменьшении внутрибрюшного давления тотчас после установки диагноза, для чего немедленно выполняют лапаротомию и увеличивают объем брюшной полости различными способами, чаще всего путем временного вшивания в края раны заплат из синтетического материала [7]. Сложность лечения абдоминального компартмент-синдрома при деструктивном панкреатите заключается в том, что в отличие от других заболеваний лапаротомия в первой фазе течения панкреатита является крайне нежелательной манипуляцией в связи с практически неизбежным быстрым инфицированием некротических зон, что в значительной степени усугубляет прогноз заболевания [8].

Способу хирургической декомпрессии брюшной полости без вскрытия брюшины для лечения абдоминального компартмент-синдрома у больных острым деструктивным панкреатитом до настоящего времени посвящены лишь немногие публикации [9–11]. Они касались экспериментальных работ и отдельных клинических наблюдений. Вместе с тем детали технического выполнения вмешательств представлены недостаточно и, судя по имеющимся данным, отли-

чаются от представляемой ниже технологии. Кроме того, отсутствуют указания на эффективность применения фасциотомии, частоту осложнений и летальность.

В нашей клинике разработан и с 2009 г. применяется способ декомпрессии брюшной полости. Он позволяет эффективно уменьшить внутрибрюшное давление при развитии абдоминального компартмент-синдрома у больных острым деструктивным панкреатитом, а также не допустить вторичного экзогенного инфицирования зон некроза поджелудочной железы и забрюшинной жировой клетчатки (патент на изобретение №2397715 от 27 августа 2010 г.) [12]. Подобное вмешательство в составе комплексного лечения выполнено 9 больным с тяжелым течением панкреонекроза, осложненным абдоминальным компартмент-синдромом. Летальный исход отмечен в одном из этих наблюдений.

Метод заключается в декомпрессии брюшной полости путем подкожного рассечения апоневротических структур белой линии живота (фасциотомия) с сохранением целостности листка брюшины, то есть без вскрытия брюшной полости. Под эндотрахеальным наркозом по средней линии живота выполняем два поперечных кожных разреза длиной 2–3 см. Один разрез располагается между мечевидным отростком и пупком, второй – ниже пупка (рис. 1). Осуществляем тоннелизацию подкожно-жировой клетчатки из обоих разрезов сверху и снизу тупым способом при помощи корнцанга. Далее, приподнимая края кожи крючками Отта, под контролем лапароскопа ножницами рассекаем апоневроз строго по белой линии живота от мечевидного отростка

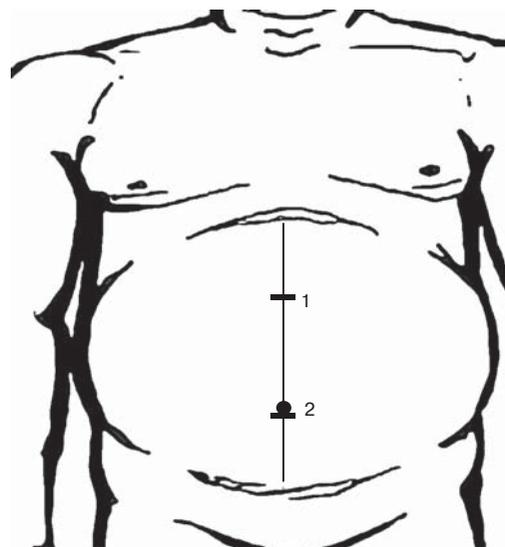


Рис. 1. Схема разрезов на передней брюшной стенке: 1 – разрез между мечевидным отростком и пупком; 2 – разрез под пупком.

Fig. 1. Scheme of anterior abdominal wall incisions (1 – incision between xiphoid process and umbilicus, 2 – incision under umbilicus).

до лонного сочленения. Выполняем гемостаз с помощью эндоскопического инструментария. Убедившись в отсутствии кровотечения, ушиваем кожные раны.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент 46 лет доставлен в ГКБ №31 бригадой скорой медицинской помощи 14.09.2016, через сутки от начала заболевания, с жалобами на боль в верхних отделах живота, вздутие его, четырехкратную рвоту. За сутки до поступления был обильный прием алкоголя. Длительное время страдает гипертонической болезнью 2-й стадии с высоким риском развития осложнений и нарушением кровообращения 3-й степени. Кроме того, у больного хроническая лимфопатическая недостаточность нижних конечностей и ожирение IV степени (ИМТ 51,85 кг/м²). Общее состояние при поступлении тяжелое. Сознание ясное, положение активное. Рост 187 см. Кожный покров обычной окраски. Дыхание ритмичное, везикулярное, одышка 30 дыхательных движений в минуту. Тоны сердца приглушены, границы расширены влево. Частота сердечных сокращений 100 в минуту, АД 150 и 100 мм рт.ст. Язык обложен белым налетом, сухой. Живот значительно увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Перистальтика выслушивается, ослаблена. При пальпации живот резко болезненный и напряженный в эпигастральной области. Печень и желчный пузырь не пальпируются. Перитонеальные симптомы отсутствуют. В лабораторных показателях отмечен гиперлейкоцитоз до $21,6 \times 10^9$ /л, гемоконцентрация – гемоглобин 158 г/л, эритроцитов $4,88 \times 10^{12}$ /л, гематокритное число 46,7. Кроме того, выявлена гипергликемия 8,1 ммоль/л, билирубин общий 46,3 ммоль/л, билирубин прямой 23,3 ммоль/л,

маркеры цитолиза – КФК 162 ЕД/л, АсАТ 595,1 ЕД/л, АлАТ 522,1 ЕД/л, ЩФ 114,3 ЕД/л; панкреатическая α -амилаза 1649 ЕД/л. Выполнено УЗИ. Поджелудочная железа увеличена: головка – 59 мм, тело – 22 мм, хвост – 19 мм, контуры неровные, нечеткие, структура повышенной эхогенности. Между петлями тонкой кишки и в малом тазу свободная жидкость. Ультразвуковая картина острого деструктивного панкреатита. Предпринята КТ с внутривенным болюсным контрастированием (телебрикс 100 мл, 3 мл/с). Контур поджелудочной железы нечеткие, неровные. Паренхима железы неомогенная. В области перехода тела в хвост определяются гиподенсные участки до 15 мм, слабо накапливающие контрастный препарат. Вирсунгов проток не расширен, парапанкреатическая клетчатка отечная, определяются незначительные по объему жидкостные включения в области сальниковой сумки, по ходу фасции Героты слева, с затеком в латеральные каналы и параспленально. Индекс тяжести по Balthazar 7 баллов. Между петлями кишок скопление свободной жидкости с распространением в полость малого таза. Таким образом, были получены признаки распространенного панкреонекроза (поражение тела и хвоста железы), парапанкреатита, гепатомегалии, стеатоза печени, обнаружена свободная жидкость в брюшной полости и в полости малого таза (рис. 2). После экстренного обследования в приемном отделении с диагнозом “острый автономный панкреатит тяжелой степени” больной госпитализирован в отделение реанимации. Начата интенсивная терапия по протоколу лечения острого панкреатита тяжелой степени (инфузионная, антибактериальная терапия, эндоскопическая установка зонда для селективной деконтаминации и раннего энтерального питания, перидуральная анестезия

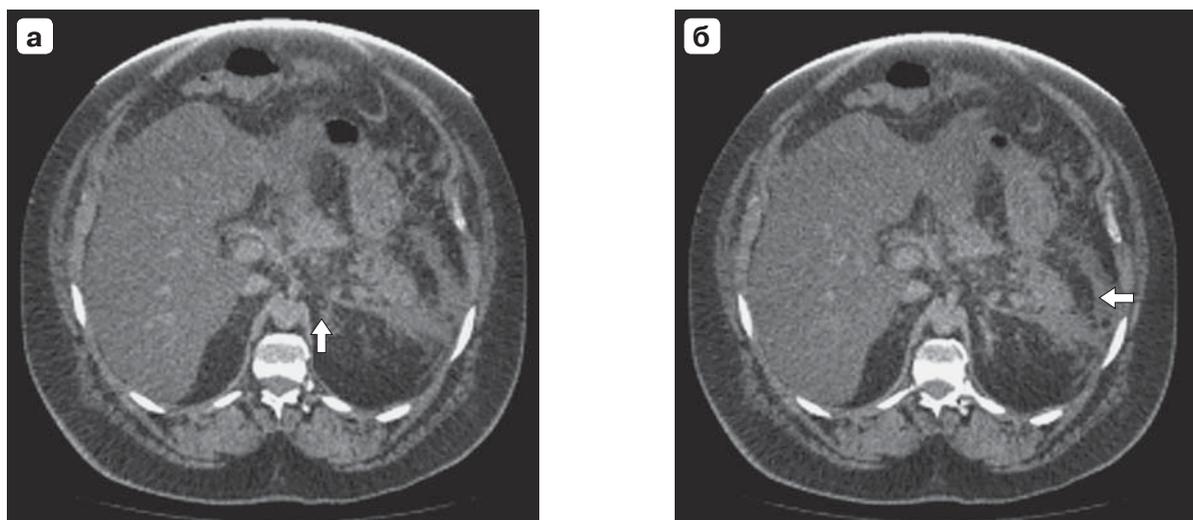


Рис. 2. Компьютерные томограммы. Острый деструктивный панкреатит, панкреонекроз: а – паренхиматозная фаза, на границе тела и хвоста поджелудочной железы зона дефекта перфузии с четкими, неровными контурами (стрелка); б – экссудат (стрелка) локализуется спереди и латерально от поджелудочной железы, вдоль фасции Героты, распространяется каудально.

Fig. 2. CT-scan. Acute destructive pancreatitis, pancreatic necrosis: a – parenchymal phase, perfusion defect zone with clear uneven contours between pancreatic body and tail (arrow); b – exudate (arrow) is localized front and lateral to pancreas, along Gerota’s fascia with caudal spread.

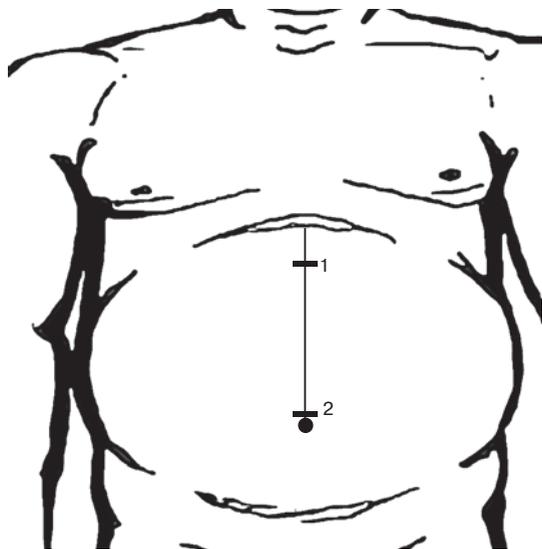


Рис. 3. Схема разрезов на передней брюшной стенке: 1 – разрез под мечевидным отростком; 2 – разрез над пупком.

Fig. 3. Scheme of anterior abdominal wall incisions (1 – incision under xiphoid process, 2 – incision above umbilicus).

и др.). Поиски акустического окна для пункции или дренирования жидкостных скоплений под контролем УЗИ были безуспешны в связи с их небольшим объемом. Учитывая нарастающую дыхательную недостаточность, в ближайшие часы после поступления пациент переведен на искусственную вентиляцию легких в режиме СРАР с параметрами РЕЕР 10, PS 20, FiO₂ 60%. При этом показатели волюметрии были следующими: Vt 500–550 мл, MV 12–14 л/мин, f 27, Resistance 12–14, Compliance 30–40, SatpO₂ 93%. Несмотря на проводимое лечение, отмечена отрицательная динамика: нарастание дыхательной и почеч-

ной недостаточности (анурия), пареза желудочно-кишечного тракта с ростом внутрибрюшного давления с 21 до 30 мм рт.ст. Внутрибрюшное давление измеряли через мочевой пузырь с помощью системы UnoMeter™ Safeti™ Plus. Тяжесть состояния по шкале APACHE II – 17 баллов, SOFA – 5 баллов. Таким образом, диагностировано фульминантное развитие абдоминального компартмент-синдрома, и было принято решение о неотложной операции для декомпрессии брюшной полости. Через 46 ч от госпитализации (16.09.2016) под эндотрахеальным наркозом больной был оперирован. Учитывая высокий рост пациента и большое расстояние от мечевидного отростка до пупка (60 см), решили ограничиться рассечением белой линии только между мечевидным отростком и пупком. Выполнили два поперечных кожных разреза длиной 3 см над пупком и под мечевидным отростком. Тоннелизацию и рассечение апоневроза вдоль белой линии живота проводили под контролем лапароскопа. Таким образом, выполнена фасциотомия. Кровотечения не было. Кожные раны ушили (рис. 3). Через 2 ч после операции внутрибрюшное давление уменьшилось до 18 мм рт.ст., а еще через 8 ч – до 12 мм рт.ст. Через сутки после операции отмечена отчетливая положительная динамика в состоянии больного. Уменьшены параметры дыхательной поддержки СРАР: РЕЕР 7, PS 15, FiO₂ 40%. При этом показатели волюметрии были следующими: Vt 600–640 мл, MV 14–16 л/мин, f 22, Resistance 12–14, Compliance 60–70, SatpO₂ 99%. Восстановился диурез до 2700 мл/сут. Многокомпонентная терапия панкреонекроза была продолжена. Для проведения пролонгированной легочной вентиляции на 6-е сутки была выполнена трахеостомия. С 7-х суток пребывания в стационаре у пациента появились признаки системной воспалительной реакции. Интенсивная терапия включала зондовое и парентеральное питание, адекватное обезболивание (трамадол, наркотические анальгетики, эпидуральная аналгезия), инфузионную терапию, направленную на коррекцию водно-электролитных нарушений. Применяли гепарин 22500 ЕД/сут, антибактериальную терапию – меропенем 3 г/сут. Проводили профилактику острых язв (омепразол 40 мг/сут). Для селективной деконтаминации кишечника применяли амикацин 1 г, ципрофлоксацин 200 мг, метронидазол 500 мг в назоинтестинальный зонд. Проводили динамическое УЗИ и КТ, при этом объектов для миниинвазивных и традиционных хирургических вмешательств обнаружено не было. На фоне проводимого лечения состояние больного стало улучшаться, регрессировали признаки системной воспалительной реакции. Переведен на самостоятельное дыхание, деканюлирован и на 23-е сутки переведен в хирургическое отделение. После кратковременной реабилитации в отделении 12.10.2016 больной был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Состояние брюшной стенки больного перед выпиской показано на рис. 4.



Рис. 4. Фотография больного перед выпиской: а – в профиль; б – анфас.

Fig. 4. Patient's photo prior to discharge: a – side view; b – full face.

В последние десятилетия все большее внимание уделяют роли повышенного внутрибрюшного давления в патогенезе полиорганной недостаточности у хирургических больных. При наиболее частых причинах повышения внутрибрюшного давления (ушивании больших грыжевых дефектов брюшной стенки, перитоните, травме брюшной полости и других патологических состояниях) лапаротомия является неотъемлемой частью хирургического лечения с хорошо известными эффективными методами устранения абдоминального компартмент-синдрома: временное размещение полимерных материалов между краями раны, декомпрессивное ушивание лишь кожных краев раны и ряд других приемов. В то же время при тяжелом панкреонекрозе наряду с ликвидацией стремительно нарастающего абдоминального компартмент-синдрома одним из важнейших аспектов комплексного лечения является профилактика инфицирования очагов деструкции.

Считаем, что это клиническое наблюдение является убедительной демонстрацией лечебной эффективности предложенного метода своевременной декомпрессии брюшной полости по поводу компартмент-синдрома. Наряду с достаточным уменьшением внутрибрюшного давления он позволяет сохранить герметичность брюшной полости и тем самым уменьшить вероятность раннего инфицирования при панкреонекрозе.

Участие авторов

Шаповальянц С.Г. — руководство лечебным процессом, оформлением научной статьи, обработкой научных фактов.

Паньков А.Г. — основной хирург-оператор, сбор и систематизация данных, оформление предварительного варианта статьи.

Михалев А.И. — участие в лечебном процессе, анализ современной отечественной и зарубежной литературы.

Герасимов Т.И. — участие в операции и лечебном процессе, оформление иллюстративного материала.

Список литературы

1. Buter A., Imrie C.W., Carter C.R., Evans S., Me Kay C.J. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2002; 89 (3): 298–302.
2. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В., Чубченко С.В., Лапшина И.Ю. Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы. Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2010; 3: 34–42.
3. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. N. Am.* 1996; 74 (4): 833–842.
4. Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann. Surg.* 1984; 199 (1): 28–30.

5. Dambrauskas Z., Parseliunas A., Maleckas A., Gulbinas A., Baranskas G., Pundzius J. Interventional and surgical management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46 (4): 249–255.
6. Mohapatra B. Abdominal compartment syndrome. *Indian J. Crit. Care Med.* 2004; 8 (1): 26–32.
7. Mayberry J.C., Mullins R.J., Crass R.A., Trunkey D.D. Prevention of abdominal compartment syndrome by absorbable mesh prosthesis closure. *Arch. Surg.* 1997; 132 (9): 957–961.
8. Мыльников А.Г., Паньков А.Г., Чурадзе Б.Т., Усачев О.Ю., Шабрин А.В., Шаповальянц С.Г. Способ декомпрессии брюшной полости при лечении абдоминального компартмент-синдрома у больных деструктивным панкреатитом. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2012; 1: 61–67.
9. Cheatham M.L., Fowler J., Pappas P. Subcutaneous linea alba fasciotomy: a less morbid treatment for abdominal compartment syndrome. *Am. Surg.* 2008; 74 (8): 746–749.
10. Dakin J.F., Nahouraii R., Gentilechi P., Kini S., Gagner M. Subcutaneous endoscopic fasciotomy in a porcine model of abdominal compartment syndrome: a feasibility study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2004; 14 (6): 339–344.
11. Leppaniemi A.K., Hienonen P.A., Siren J., Kuitunen A.H., Lindstrom O.K., Kempainen E.A. Treatment of abdominal compartment syndrome with subcutaneous anterior abdominal fasciotomy in severe acute pancreatitis. *World J. Surg.* 2006; 30 (10): 1922–1924.
12. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Паньков А.Г., Шабрин А.В. Способ лечения абдоминального компартмент-синдрома при остром деструктивном панкреатите. Патент на изобретение №2397715. 27 августа 2010 г.

References

1. Buter A., Imrie C.W., Carter C.R., Evans S., Me Kay C.J. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2002; 89 (3): 298–302.
2. Gelfand B.R., Protsenko D.N., Podachin P.V., Chubchenko S.V., Lapshina I.U. Abdominal hypertension syndrome: state of the problem. *Medicinskij alfavit. Neotlozhnaya medicina*. 2010; 3: 34–42. (In Russian)
3. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. N. Am.* 1996; 74 (4): 833–842.
4. Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann. Surg.* 1984; 199 (1): 28–30.
5. Dambrauskas Z., Parseliunas A., Maleckas A., Gulbinas A., Baranskas G., Pundzius J. Interventional and surgical management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46 (4): 249–255.
6. Mohapatra B. Abdominal compartment syndrome. *Indian J. Crit. Care Med.* 2004; 8 (1): 26–32.
7. Mayberry J.C., Mullins R.J., Crass R.A., Trunkey D.D. Prevention of abdominal compartment syndrome by absorbable mesh prosthesis closure. *Arch. Surg.* 1997; 132 (9): 957–961.
8. Mylnikov A.G., Pankov A.G., Churadze B.T., Usachev O.Yu., Shabrin A.V., Shapovalianz S.G. Method of abdominal cavity decompression in treatment of abdominal compartment syndrome in patients with destructive pancreatitis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2012; 1: 61–67. (In Russian)
9. Cheatham M.L., Fowler J., Pappas P. Subcutaneous linea alba fasciotomy: a less morbid treatment for abdominal compartment syndrome. *Am. Surg.* 2008; 74 (8): 746–749.

10. Dakin J.F., Nahouraii R., Gentilechi P., Kini S., Gagner M. Subcutaneous endoscopic fasciotomy in a porcine model of abdominal compartment syndrome: a feasibility study. *J. Laparo-endosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2004; 14 (6): 339–344.
11. Leppaniemi A.K., Hienonen P.A., Siren J., Kuitunen A.H., Lindstrom O.K., Kempainen E.A. Treatment of abdominal compartment syndrome with subcutaneous anterior abdominal fasciotomy in severe acute pancreatitis. *World J. Surg.* 2006; 30 (10): 1922–1924.
12. Shapovalianz S.G., Mylnikov A.G., Pankov A.G., Shabrin A.V. Treatment of abdominal compartment syndrome in acute destructive pancreatitis. Patent for invention No.2397715. August 27, 2010. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Шаповальянц Сергей Георгиевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Паньков Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, заведующий 2-м хирургическим отделением ГКБ №31.

Михалев Александр Иванович – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Герасимов Тимофей Игоревич – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГКБ №31.

Для корреспонденции *: Паньков Александр Геннадьевич – 117513, г. Москва, Ленинский проспект, д. 123, кв. 454, Российская Федерация. Тел.: +7-985-928-78-24. E-mail: pankov-ag@mail.ru

Sergey G. Shapovaliyants – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery No.2, Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University.

Alexander G. Pankov – Cand. of Med. Sci., Head of the Surgical Department No.2, City Clinical Hospital No.31.

Alexander I. Mikhalev – Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery No.2, Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University.

Timofey I. Gerasimov – Surgeon of Surgical Department No.2, City Clinical Hospital No.31.

For correspondence *: Alexander G. Pankov – apt. 454, 123, Leninsky prospect, Moscow, 117513, Russian Federation. Phone: +7-985-928-78-24. E-mail: pankov-ag@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 28.11.2017.

Received 28 November 2017.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.20182125-129

Рефераты иностранных журналов*Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г.***Abstracts of current foreign publications***Akhaladze G.G., Akhaladze D.G.**BMC Cancer. 2014; 14: 500.**DOI: 10.1186/1471-2407-14-500***Selection criteria for radiofrequency ablation for colorectal liver metastases in the era of effective systemic therapy: a clinical score based proposal****Критерии отбора пациентов для радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печень в эру эффективной системной химиотерапии: проект клинической шкалы***Stang A., Oldhafer K.J., Weilert H., Keles H., Donati M.*

Сегодня отсутствуют общепризнанные критерии применения радиочастотной абляции (РЧА) при лечении метастазов колоректального рака (КРР) в печень на фоне проведения пациентам эффективной современной химиотерапии. Цель исследования — установить критерии отбора больных с метастазами КРР в печень, у которых применение РЧА позволило бы улучшить отдаленные результаты.

С 2002 по 2007 г. РЧА метастазов КРР в печень выполнена у 88 пациентов, системная химиотерапия у которых привела к частичной ремиссии (ЧР), стабилизации заболевания или прогрессированию процесса (ПП). Анализ отдаленных результатов, прослеженных в сроки от 5,2 до 11,1 года (в среднем 8,2 года), позволил установить, что клинические данные коррелировали с общей и безрецидивной выживаемостью (ОВ и БРВ).

Низкие показатели ОВ и БРВ достоверно коррелировали с ПП после системной химиотерапии, предшествующей РЧА (HR 5,46; $p < 0,0001$ и HR 6,46; $p < 0,0001$), количеством метастазов КРР (≥ 4) (HR 3,13; $p = 0,0005$ и HR 1,77; $p = 0,0389$) и уровнем ракового эмбрионального антигена (РЭА) ≥ 100 нг/мл (HR 1,67; $p = 0,032$ и HR 1,67; $p = 0,044$). Наличие четырех критериев (ЧР, количество метастазов КРР ≤ 3 , максимальные размеры ≤ 3 см и РЭА ≤ 100 нг/мл) позволило сформировать группу пациентов ($n = 23$) с достоверно большей вероятностью пятилетней ОВ и БРВ (39 и 22% соответственно) по сравнению с больными, у которых отсутствовали хотя бы три из этих критериев (0–27 и 0–9%, $p < 0,001$ соответственно).

Применение шкалы, учитывающей четыре критерия (ответ на системную химиотерапию, количество метастазов КРР ≤ 3 , размеры метастаза ≤ 3 см и низкий уровень РЭА), позволяет отобрать больных с метастазами КРР в печень, у которых дополнительное применение РЧА может способствовать улучшению показателей выживаемости. Почти у четверти отвечающих этим критериям пациентов может быть достигнута пятилетняя БРВ после эффективной системной терапии, дополненной РЧА.

*BMC Cancer. 2017; 17: 185.**DOI: 10.1186/s12885-017-3156-1***Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection****Радиочастотная абляция метастазов рака желудка в печень как альтернатива резекции печени***Lee J.W., Choi M.H., Lee Y.J., Ali B., Yoo H.M., Song K.Y., Park C.H.*

Цель ретроспективного исследования — установить, может ли радиочастотная абляция (РЧА) стать эффективной лечебной альтернативой у больных, не подлежащих резекции печени (РП).

18 пациентов с метастазами рака желудка в печень подверглись РЧА ($n = 11$) и РП ($n = 7$) в Seoul St. Mary's Hospital (Сеул, Корея) с января 2000 г. по сентябрь 2014 г.

Медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе РЧА составила $40,5 \pm 22,3$ и $10,3 \pm 1,07$ мес соответственно. Не установлено достоверной разницы в группах РЧА и РП по критериям основных параметров, кроме общего состояния. ОВ и ВБП по отношению ко всем больным составила $60,1 \pm 9,4$ и $40,9 \pm 10,2$ мес соответственно. ОВ в группах РП и РЧА составила $67,5 \pm 15,4$ и $51,1 \pm 9,8$ мес ($p = 0,671$) соответственно, а ВБП в группе РП ($74,1 \pm 14,2$ мес) оказалась выше, чем в группе РЧА ($26,9 \pm 9,2$ мес), однако разница не была достоверной ($p = 0,076$).

Таким образом, РЧА может стать альтернативой РП в тех случаях, когда резекция не может быть применена.

Oncotarget. 2017; 8 (31): 51792–51799.

DOI: 10.18632/oncotarget.15244

The clinical utility and outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases

Клиническое применение и результаты микроволновой абляции при метастазах колоректального рака в печень

Song P., Sheng L., Sun Y., An Y., Guo Y., Zhang Y.

В настоящее время микроволновая абляция (МВА) играет важную роль в лечении больных с метастазами колоректального рака (КРР) в печень. Проанализированы результаты лечения 62 пациентов с метастазами КРР, из числа которых у 28 больных с января 2012 г. по январь 2014 г. применена МВА, а еще у 34 — резекция печени (контрольная группа). Исследованы периоперационные данные и показатели 60-месячной выживаемости, подверглись оценке показания и противопоказания к вмешательствам, побочные сопутствующие явления. Установлена сопоставимость двух клинических групп по исходным критериям: возрасту, полу, размерам, количеству метастазов и морфологическому типу опухоли (все — $p > 0,05$). Средняя длительность койко-дня у больных после МВА составила $5,9 \pm 0,9$, что достоверно ниже показателя контрольной группы ($11,8 \pm 6,9$) ($p < 0,001$). Небольшое количество тяжелых осложнений после МВА контрастирует с 26,5% (9/34) аналогичных осложнений в контрольной группе ($p = 0,003$). К тому же средняя стоимость госпитализации у больных с МВА оказалась значительно ниже, чем в контрольной группе. Не выявлено также статистически достоверной разницы показателей безрецидивной ($p = 0,156$) и общей выживаемости ($p = 0,580$). Заключение: при лечении больных с нерезектабельными метастазами КРР в печень МВА может считаться безопасной и экономически оправданной процедурой, в некоторых случаях обладая преимуществами перед резекцией печени.

Int. J. Hyperthermia. 2017; 33 (7): 830–835.

DOI: 10.1080/02656736.2017.1306120

Microwave ablation is effective against liver metastases from gastric adenocarcinoma

Микроволновая абляция эффективна при метастазах рака желудка в печень

Zhou F., Yu X.L., Liang P., Cheng Z.,

Han Z.Y., Yu J., Liu F., Hu Y.

Резекция печени при метастазах рака желудка выполняется редко, лишь у 1,4–21,1% пациентов. Цель исследования — оценить безопасность и эффективность микроволновой абляции (МВА) у больных с метастазами рака желудка в печень (МРЖП).

База данных включает 108 пациентов с МРЖП, которые подверглись МВА ($n=32$) или систем-

ной химиотерапии ($n = 76$) с 2008 по 2016 г. Оценивали кривые общей выживаемости, сравнивая различные методы лечения.

Результаты лечения прослежены на протяжении в среднем 15 мес (от 2 до 68 мес). Медиана общей выживаемости больных после МВА и системной химиотерапии составила 25 (95% доверительный интервал (ДИ) 16,5–33,5) мес и 12 (95% ДИ 7,7–16,3) мес соответственно (HR 1,751, 95% ДИ 1,077–2,845; $p = 0,015$). Одно-, трех- и пятилетняя выживаемость составила 80,9, 31,2 и 16,7% (в группе МВА) и 50,0, 18,8 и 5,4% (в группе химиотерапии) соответственно. В группе МВА у 8 пациентов отмечены такие побочные эффекты, как боль в животе, транзиторная лихорадка или тошнота. При одномерном анализе достоверную прогностическую значимость показали такие параметры, как размер и количество метастазов в печени, примененный метод лечения и наличие внепеченочных метастазов. Последние три критерия в дальнейшем расценены как независимые прогностические факторы при многофакторном регрессивном анализе.

МВА является безопасной и в ряде случаев целесообразной альтернативной методикой лечения МРЖП при условии отбора пациентов.

Trials. 2017; 18: 57. Published online 2017 Feb 6.

DOI: 10.1186/s13063-017-1801-2.

PMCID: PMC5294714

Efficacy of high-intensity focused ultrasound-assisted hepatic resection (HIFU-AR) on blood loss reduction in patients with liver metastases requiring hepatectomy: study protocol for a randomized controlled trial

Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности (HIFU) для снижения кровопотери при резекции печени по поводу метастатического поражения: протокол контролируемого рандомизированного исследования

Dupré A., Pérol D., Blanc E., Peyrat P., Basso V., Chen Y., Vincenot J., Cocot A., Melodelima D., Rivoire M.

Резекция печени является единственным потенциально радикальным методом лечения метастазов колоректального рака в печень (МП). Она считается безопасной процедурой, но зачастую сопровождается кровопотерей при рассечении паренхимы. Восполнение кровопотери чревато высоким риском осложнений и рецидива геморагии. Предложен ряд технических приемов и устройств для эффективного гемостаза и снижения кровопотери. Однако ни один из них не показал преимуществ над общепринятой техникой “раздавливания” печеночной паренхимы. Нами разработан новый наконечник для HIFU (фокусированный ультразвук высокой интенсив-

ности) — нож, который позволяет эффективно разрушить ткань печени, вызывая ее коагуляционный некроз. Цель исследования — оценить, насколько при HIFU-ассистированной резекции печени уменьшается кровопотеря.

Запланировано проспективное одноцентровое рандомизированное (соотношение 1:1) сравнительное открытое исследование, фаза II. Критерием включения будет выполнение резекции печени в объеме не менее бисегментэктомии по поводу МП, критериями исключения — цирроз печени и наличие синусоидального блока. Объем кровопотери будет рассчитан в миллилитрах на квадратный сантиметр плоскости рассеченной печени. Также будут изучены: общая кровопотеря, общее время рассечения паренхимы, время рассечения в расчете на квадратный сантиметр плоскости печени, время достижения устойчивого гемостаза, количество клипс на поверхности рассеченной печени, частота применения и длительность проведения приема Прингла, частота применения гемотрансфузии, длительность койко-дня, частота осложнений, количество больных с положительным краем резекции и частота местных рецидивов. В течение 24 мес, отведенных на проведение исследования, из 42 оперированных больных методом случайной выборки в исследование будет включен 21 пациент. С учетом выявленных противопоказаний, возможно, понадобится рассмотреть еще 8 клинических наблюдений. Рандомизацию будет проводить хирург.

На этапе доклинического исследования продемонстрирована эффективность HIFU-резекции печени в эксперименте. Также предварительно установлена безопасность HIFU-воздействия на паренхиму печени пациентов, оперированных по поводу МП. Участники группы изучения HIFU-ассистированной резекции печени ожидают в результате проведения рандомизированного исследования снижения кровопотери и ишемии паренхимы печени.

HPB. 2016; 18, Suppl. 1: e130.

DOI: 10.1016/j.hpb.2016.02.305

Intra-operative ablation of colorectal liver metastases (CLM) with high intensity focused ultrasound (HIFU): preliminary results of a prospective ablate-and-resect study

Интраоперационная абляция метастазов колоректального рака в печень с использованием фокусированного ультразвука высокой интенсивности (HIFU): начальные результаты проспективного исследования “ablate-and-resect”

Dupré A., Melodelima D., Chen Y., Pérol D., Kocot A., Vincenot J., Rivoire M.

Методика HIFU имеет перспективу в лечении опухолей печени благодаря возможности точной

ультразвуковой навигации и отсутствию зависимости от особенностей ангиоархитектоники печени. Для оценки безопасности, точности и эффективности интраоперационного применения HIFU с мощным тороидальным преобразователем нами проведено клиническое исследование (фазы I–II).

У пациентов с метастазами колоректального рака (КРР), которым была запланирована резекция печени, вначале выполнена HIFU-абляция метастазов. Резекцию печени выполняли сразу после абляции или в срок около 2 мес после нее при двухэтапной резекции. Оценивали безопасность и точность абляции, онкологический статус краев при размерах метастазов КРР менее 2 см.

У первых 15 пациентов 30 процедур абляции выполнены в течение 40 с каждая при площади деструкции $27,5 \times 21,0 \text{ мм}^2$ (7 см^3). Для повышения объема абляции от 7 см^3 (за 40 с) до 50 см^3 (за 6 мин) предпринято технологическое усовершенствование путем электронного фокусирования. Для прицеливания использовали металлическую метку, предварительно имплантированную в паренхиму ($n = 3$). Новая методика позволила выполнить абляцию семи метастазов у 4 из 5 пациентов. Теплоотведение за счет рядом лежащих крупных сосудов на эффективность абляции не повлияло.

Методика HIFU обеспечила быструю, безопасную и точную абляцию большого объема печени без пункции. Абляция с диаметром зоны деструкции в 4 см за 6 мин, а также более обширная абляция осуществима благодаря электронной фокусировке, выполняемой при помощи ультразвуковой навигации в режиме реального времени.

J. Ther. Ultrasound. 2017; 5: 9.

DOI: 10.1186/s40349-017-0080-4

A meta-analysis of palliative treatment of pancreatic cancer with high intensity focused ultrasound

Метаанализ паллиативной терапии рака поджелудочной железы фокусированным ультразвуком высокой интенсивности

Dababou S., Marrochio C., Rosenberg J., Bitton R., Pauly K.B., Napoli A., Hwang J.H., Ghanouni P.

Аденокарцинома поджелудочной железы в настоящее время является 4-й ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний. Более 60–90% пациентов с распространенными стадиями болезни страдают от боли, вызванной опухолью, существенно влияющей на качество жизни. В настоящее время лечение включает в себя фармакотерапию наркотическими анальгетиками и невролиз чревного сплетения. К сожалению, оба подхода приносят лишь временное облегчение и имеют побочные эффекты. Фокусированный ультразвук высокой интен-

сивности (HIFU) — неинвазивная методика термоабляции, используемая в лечении рака поджелудочной железы. Задача данного мета-анализа — изучить роль HIFU в паллиативном лечении боли у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы.

В базе данных PubMed Medline до июля 2016 г. выполнен электронный поиск случаев лечения боли у неоперабельных пациентов с раком поджелудочной железы при помощи HIFU. Поиск проспективных исследований осуществлялся с помощью поисковой системы PubMed с использованием ключевых слов: HIFU, поджелудочная железа, рак поджелудочной железы, боль и паллиативная помощь. Дополнительные исследования проведены после ручного поиска отдельных публикаций.

Результаты паллиативного лечения боли в каждом исследовании были проанализированы с использованием модели логически преобразованных случайных эффектов с использованием метода обратной дисперсии с оценкой DerSimonian–Laird для τ^2 и Q-критерием Кохрейна для гетерогенности среди исследований ($p = 0,026$). I^2 был рассчитан для оценки процента общей изменчивости в различных оценках размера эффекта, которые могут быть связаны с гетерогенностью между истинными эффектами. Для оценки возможного смещения публикации был проведен критерий ранговой корреляции асимметрии участка сосредоточения.

В метаанализ вошли 23 исследования, включавшие 865 пациентов, 729 из которых страдали раком поджелудочной железы. Число зарегистрированных пациентов колебалось от 3 больных в самой маленькой серии до 61 в наиболее крупном исследовании. τ^2 (разница между исследованиями) составляла 0,195, а I^2 (процент вариации среди исследований) составлял 40% (95% CI 1–64%); значение p Q-теста было 0,026, что указывает на значительную гетерогенность исследований. Среди 639 пациентов, получивших HIFU-терапию, 567 человек перед лечением жаловались на боль в области поджелудочной железы, а 459 пациентов испытывали частичное или полное исчезновение болевого синдрома после терапии. Оценка случайных эффектов доли пациентов с уменьшением боли составила 0,81 (95% CI 0,76–86).

По-видимому, HIFU является эффективным паллиативным методом лечения боли при распространенном раке поджелудочной железы. Исследования, оценивающие результаты лечения у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, ограничены малыми выборками и гетерогенностью в клинических определениях и оценках. Для подтверждения эффективности HIFU в лечении боли, а также для оценки любого потенциального воздействия на опухоль и выживаемость пациентов необходимы проспективные, рандомизированные и стандартизированные исследования.

*Scand. J. Gastroenterol. 2017; 52 (11): 1165–1171.
DOI: 10.1080/00365521.2017.1346705.
Epub 2017 Jul*

The role of irreversible electroporation (IRE) for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review of safety and efficacy

Роль необратимой электропорации (НЭ) при местнораспространенном раке поджелудочной железы: систематический обзор безопасности и эффективности процедуры

Ansari D., Kristoffersson S., Andersson R., Bergenfeldt M.

Необратимая электропорация (НЭ) — новая методика выполнения абляции опухоли поджелудочной железы. Electroды размещаются вокруг опухоли, и на них подается импульсный постоянный ток с напряженностью поля 2000 В/см. Воздействие постоянного тока приводит к апоптозу и гибели клеток, не вызывая значительного нагревания тканей, оберегая внеклеточный матрикс и белки. Цель обзора — оценить результаты проведения процедуры НЭ при раке поджелудочной железы.

В системе PubMed проведен поиск всех англоязычных исследований, посвященных применению НЭ при раке поджелудочной железы как минимум у 10 пациентов.

Обнаружены 10 исследований, анализирующих результаты лечения 446 пациентов. Чрескожная НЭ применена у 142 пациентов, а еще у 304 больных процедура НЭ выполнена при лапаротомии. Размер опухоли варьировал от 2,8 до 4,5 см. Послеоперационные осложнения отмечены у 35% пациентов, в большинстве наблюдений не отличаясь тяжелым течением. После вмешательства умерли 9 (2%) пациентов. Техническая осуществимость процедуры достигнута у 85–100% больных. Средняя безрецидивная выживаемость составила 2,7–12,4 мес после проведения НЭ. Средняя общая выживаемость — 7–23 мес после операции. Наибольшая общая выживаемость была достигнута у пациентов, у которых НЭ применена в сочетании с резекцией поджелудочной железы.

НЭ является выполнимым и безопасным методом с низкой послеоперационной летальностью. В углубленном изучении нуждаются вопросы отбора пациентов и повышения эффективности НЭ, а также использования методики при “обработке края” во время хирургической резекции.

Ann. Surg. Oncol. 2016; 23 (5): 1736–1743.

Single-institution experience with irreversible electroporation for T4 pancreatic cancer: first 50 patients

Опыт использования необратимой электропорации в лечении рака

поджелудочной железы при опухоли Т4 у первых 50 пациентов. Одноцентровое исследование

*Kluger M.D., Epelboym I., Schrope B.A.,
Mahendraraj K., Hecht E.M., Susman J.,
Weintraub J.L., Chabot J.A.*

Необратимая электропорация (НЭ) в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы привлекает все большее внимание. В настоящем исследовании проанализированы послеоперационные осложнения и летальность при ее применении.

Изучены результаты применения НЭ у 50 пациентов при распространенности опухоли Т4 (одноцентровое исследование). Возникшие в течение 90 дней после вмешательства осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo, в отдаленные сроки изучали выживаемость пациентов и частоту возникновения рецидива.

Суммарно 50 пациентов перенесли 53 процедуры НЭ при первичном лечении ($n = 29$) или положительном крае ($n = 24$). У 47 пациентов установлена протоковая аденокарцинома. 6 пациентов умерли в период 90 дней после вмешательства (5 – из первичной контрольной группы). Медиана наступления летального исхода составила 26 дней (8–42 дня). У пяти пациентов из группы с положительным краем и группы первичного контроля отмечены осложнения III или IV степени ($p = 0,739$). При анализе результатов лечения, связанных с изменением параметров процедуры НЭ, размером опухоли или увеличением зоны первичного воздействия, существенных отличий частоты развития осложнений III–V степени не установлено. В период наблюдения длительностью в среднем 8,69 мес (межквартильный интервал (IQR) 0,26–16,26 мес) средняя общая выживаемость для первичной контрольной группы составила 7,71 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 6,03–12,0 мес), чего не было достигнуто в группе с увеличением края ($p = 0,01$, log-rank).

В проведенном исследовании отмечена более высокая летальность после НЭ и более частое на-

ступление неблагоприятного исхода среди пациентов первичной группы по сравнению с другими сообщениями. Наиболее частыми осложнениями были: кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, изъязвления/перфорации и тромбоз воротной вены. Полученные результаты побуждают к проведению дальнейших исследований для повышения безопасности и эффективности процедуры НЭ.

Pancreas. 2017; 46 (3): 283–287.

DOI: 10.1097/MPA.0000000000000793

Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer: where do we stand in 2017?

Необратимая электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы: где мы находимся в 2017 году?

*Tasu J.P., Vesselle G., Herpe G., Richer J.P.,
Boucebi S., Vélasco S., Debeane B.,
Carretier M., Tougeron D.*

Прогноз при раке поджелудочной железы очень плохой. На сегодняшний день радикальное хирургическое вмешательство остается основным методом лечения. При вовлечении чревного ствола и/или брыжеечных сосудов местнораспространенный рак поджелудочной железы рассматривается как нерезектабельный. Недавно в практику внедрена методика необратимой электропорации, индуцирующей гибель опухолевых клеток путем апоптоза. Необратимая электропорация представляет собой нетермическую технологию, которая, как утверждают, позволяет разрушать опухолевые клетки, повреждая в меньшей степени по сравнению с другими методами окружающую соединительную ткань с коллагеновой структурой (кровеносные сосуды, желчные протоки и нервы). Ее применение при аденокарциноме поджелудочной железы представляется многообещающим. Данная статья является обзорной и посвящена анализу начальных результатов.

Сведения об авторах [Authors info]

Ахаладзе Гурам Германович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” МЗ РФ.

Ахаладзе Дмитрий Гурамович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Для корреспонденции*: Ахаладзе Гурам Германович – 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4. Тел.: +7-499-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com

Guram G. Akhaladze – Doct. of Med. Sci., Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology.

Dmitry G. Akhaladze – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department.

For correspondence*: Guram G. Akhaladze – 4, Kolomenskiy proezd, Moscow, 115446, Russia. Phone: +7-449-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com



Шавкат Ибрагимович Каримов К 75-летию со дня рождения

**Shavkat I. Karimov
To 75th Anniversary**

21 июня 2018 г. исполнилось 75 лет выдающемуся хирургу, ученому, заслуженному деятелю науки Республики Узбекистан, академику Российской академии наук (РАН) и АН Республики Узбекистан, почетному члену Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ Шавкату Ибрагимовичу Каримову.

Ш.И. Каримов родился в Ташкенте в семье служащих. В 1966 г. окончил лечебный факультет Ташкентского государственного медицинского института и до 1969 г. работал хирургом, заведующим хирургическим отделением Янгирской городской больницы Сырдарьинской области. В 1969–1974 гг. профессиональная деятельность Ш.И. Каримова была связана с Ташкентским государственным медицинским институтом, в котором под руководством академика У.А. Арипова он прошел путь от стажера-исследователя до доцента кафедры факультетской хирургии. В этот период Ш.И. Каримов увлеченно занимался проблемой клинической трансплантологии, участвовал в операциях пересадки почки. В 1971 г. он защитил кандидатскую диссертацию “Иммунодепрессивная терапия ослиным антилимфоцитарным глобулином и госсиполбарбитуровой кислотой при аллотрансплантации почки”.

С 1974 по 1977 г. Ш.И. Каримов находился в научной командировке в отделении хирургии сосудов Института сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Подготовил и защитил

в 1981 г. докторскую диссертацию “Диагностика и хирургическое лечение окклюзий брюшной аорты” (научный консультант академик А.В. Покровский).

В 1979 г. Ш.И. Каримов возглавил кафедру факультетской и госпитальной хирургии Ташкентского государственного медицинского института. Руководил он ей более 30 лет. Организованная им клиника включила отделения абдоминальной, рентгенэндоваскулярной, торакальной, экстренной, сосудистой хирургии, хирургической ангионеврологии.

Ш.И. Каримов создал научную школу хирургов. Вместе со своими учениками он активно участвовал в разработке приоритетных направлений различных областей хирургии. Им предложены способы двухэтапного хирургического лечения механической желтухи, разработаны и внедрены различные варианты чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств, модификации билиодигестивных анастомозов при рубцовых стриктурах внепеченочных желчных протоков, метод экстракорпоральной сорбции желчи с последующим введением ее в кишку, способ дозированной декомпрессии желчных протоков для профилактики прогрессирования печеночной недостаточности.

Академиком Ш.И. Каримовым предложены оригинальные методы профилактики несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза при панкреатодуоденальной резекции. Он из-

вестен оригинальными разработками в области хирургической панкреатологии, лечении перитонита, кишечной непроходимости.

Большой научный и практический интерес представляют предложенные Ш.И. Каримовым миниинвазивные эндоваскулярные способы лечения портальной гипертензии, в том числе внутрипортальной инфузии лекарственных средств. Получили признание разработки, связанные с лечением артериальной гипертензии надпочечникового генеза, а также метод длительной артериальной перфузии и “гибридные” операции в хирургии артерий нижних конечностей.

Принцип научной школы Ш.И. Каримова – это щадящий подход, стремление к достижению радикального излечения заболевания при минимальной хирургической агрессии путем рационального сочетания традиционных хирургических и современных миниинвазивных технологий.

Наиболее ярко талант профессора Ш.И. Каримова – ученого и организатора проявился в период его работы с 1989 по 1998 г. на посту первого заместителя министра здравоохранения Республики Узбекистан. Много сил было отдано Ш.И. Каримовым повышению эффективности хирургической службы и укреплению ее материальной базы в республике.

При непосредственном участии Ш.И. Каримова была организована Ташкентская медицинская академия, которую он возглавлял с 2004 по 2016 г. В 1993 г. за вклад в научную, практическую и педагогическую деятельность ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки Республики Узбекистан. В 1995 г. он был избран академиком Академии наук Республики Узбекистан.

В 1996 г. Ш.И. Каримов стал почетным академиком Международной академии науки и обра-

зования США, в знак признания выдающихся заслуг перед хирургией был избран почетным членом Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова, в 1998 г. за большой личный вклад в развитие медицинской науки и практической хирургии в области гепатологии – почетным членом Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.

Ш.И. Каримов избран иностранным членом Российской академии медицинских наук (ныне РАН), является членом Всемирной ассоциации гастроэнтерологов, Европейского общества сосудистых хирургов. Награжден медалью А.В. Вишневого (2003), орденом Н.И. Пирогова Европейской академии естественных наук (2006).

Академик Ш.И. Каримов является автором более 800 научных работ, 27 монографий, 7 учебников, 35 методических рекомендаций. Ему принадлежат порядка 70 авторских свидетельств на изобретения. Под его руководством защищены 24 докторские и 62 кандидатские диссертации.

Он является членом редакционного совета журналов “Анналы хирургической гепатологии”, “Ангиология и сосудистая хирургия”, “Вестник Ташкентской медицинской академии”, “Медицинский журнал Узбекистана”, “Хирургия имени Н.И. Пирогова”, “Хирургия Узбекистана”, “Вестник экстренной медицинской помощи”.

Свой юбилей Ш.И. Каримов встречает с большим запасом энергии и творческих планов, находясь в постоянном научном поиске. Он продолжает передавать свой большой педагогический, хирургический, организационный и научный опыт молодому поколению хирургов. Сердечно поздравляем Шавката Ибрагимовича с юбилеем и желаем крепкого здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов!

**Кафедра факультетской и госпитальной хирургии №1,
Ташкентская медицинская академия,
Республиканский специализированный центр хирургической ангионеврологии,
Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ и редакционная коллегия
журнала “Анналы хирургической гепатологии”**

XXV юбилейный конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ

19–21 сентября 2018 г., Алматы

XXV International Congress of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States

September, 19–21, 2018, Almaty, Kazakhstan

Уважаемые коллеги!

Организационный комитет и Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ

имеет честь пригласить вас для участия в работе

XXV ЮБИЛЕЙНОГО КОНГРЕССА АССОЦИАЦИИ

ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНЫХ ХИРУРГОВ СТРАН СНГ,

который будет проходить **19–21 сентября 2018 года** в г. Алматы (Казахстан).

Адрес проведения Конгресса: ул. М. Оспанова, 401, Royal Tulip Almaty.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА:

1. Новое в хирургической гепатологии и панкреатологии.
2. Трансплантация печени при первичных и метастатических опухолях печени: показания, отдаленные результаты.
3. Обширная резекция печени при вовлечении в патологический процесс печеночных сосудов и нижней полой вены: варианты реконструктивных операций на сосудах, ближайшие и отдаленные результаты.
4. Проксимальная резекция поджелудочной железы и панкреатэктомия с резекцией сосудов: ближайшие и отдаленные результаты.
5. Осложнения транспилярных эндоскопических вмешательств: виды вмешательств и осложнений, диагностика и лечение осложнений.
6. Секция молодых ученых (возраст до 35 лет): «Проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы».

В ходе Конгресса планируются лекции ведущих специалистов по актуальным вопросам гепатопанкреатобилиарной хирургии, проведение сателлитных симпозиумов, видеосессии, ознакомление и обсуждение стендовых докладов.

Программу Конгресса с названиями докладов, указаниями докладчиков
после **15 июня 2018 года** смотрите на сайте **www.hepatoassociation.ru**

СЕКРЕТАРИАТ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Генеральный секретарь:

профессор **Панченков Дмитрий Николаевич** (Москва)

Тел.: +7 (916) 589-66-46. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Профессор **Степанова Юлия Александровна** (Москва)

117997, Москва, Большая Серпуховская, 27.
Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России
Тел.: +7 (499) 236-44-14, +7 (916) 654-84-85 (моб.)
E-mail: stepanovaua@mail.ru

Профессор **Ефанов Михаил Германович** (Москва)

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
Московский клинический научный центр ДЗ г. Москвы
Тел.: +7 (925) 056-20-78. E-mail: efanovmg@gmail.com

ОРГКОМИТЕТ В АЛМАТЫ

Председатель оргкомитета:

академик РАН, профессор **Баймаханов Болатбек Бимендеевич** (Алматы)

Тел.: +7 (701) 722-33-81.

E-mail: bolat.baimakhanov@gmail.com

Заместитель председателя:

доктор мед. наук, профессор **Медеубек Улугбек Шалхарович** (Алматы)

Тел.: +7 (701) 519-13-30. E-mail: medeubek@mail.ru

Пресс-секретарь:

Калужнинова Татьяна Михайловна (Алматы)

Тел.: +7 (705) 210-47-57. E-mail: keryblue@mail.ru

Бекжанова Меруерт Абталиевна (Алматы)

Тел.: +7 (702) 636-79-88.

Требования к публикациям

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (1 экземпляр, через 2 интервала, Times New Roman), а также в виде идентичного файла на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл в формате Word). Автор должен проверить электронную версию направленных материалов на вирусы и закрепить факт проверки сопроводительным письмом с подписью или на диске.

Статья должна иметь направление учреждения и в случае публикации исследований на экспериментальных животных — разрешение Этического комитета.

Схема построения статьи

Титульная страница на русском и английском языках включает:

- заглавие статьи,
- фамилию и инициалы всех автора(ов),
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел и др.), название учреждения(ий), из которого вышла работа, почтовый адрес организации,
- сведения об авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы,
- для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием адреса (с почтовым индексом), телефона, факса, e-mail,
- подписи всех авторов.

Оригинальная статья включает следующие разделы:

- Введение.
- Материал и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение.
- Список литературы.

Обзорная статья должна содержать анализ литературы, критически осмысленный автором, с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Ссылки на работы других авторов обозначаются порядковой цифрой в квадратных скобках и в списке литературы представляются *строго по порядку упоминания в тексте*.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте.

К статье должен быть приложен **реферат** на русском и английском языках (200–250 слов). В реферате следует представить наиболее существенные фактические данные проведенных исследований, обработанные статистическими методами. Нельзя писать: “Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности УЗИ и КТ в диагностике...”. Следует писать: “Чувствительность УЗИ и КТ составила ...% и ...%, р-?, специфичность соответственно ...% и ...%, р-?”.

Материал должен быть рубрифицирован на следующие разделы: **цель, материал и методы, результаты, заключение**.

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова на русском и английском языках.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры.

В **списке литературы** ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в **порядке их цитирования**.

В ссылке на статью должны быть приведены **все авторы**.

Статьи на русском языке должны содержать **английский перевод** фамилий авторов и заглавия.

Фамилии авторов статей представляются в одной из принятых международных систем транслитерации. На сайте <http://www.translit.ru/> нужно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу, используя системы транслитерации. Перевод можно сделать с помощью программы Переводчик Google.

Название цитируемого российского журнала должно быть написано в романском алфавите, например: Хирургия. 2010; 7: 26–31, перевод Khirurgia. 2010; 7: 26–31.

Указывать полные выходные данные журнала (год, том, номер) и страницы статьи (2012; 10 (4): 55–65), а также цифровой идентификатор DOI и идентификационный номер PMID публикации (при их наличии).

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Требования к иллюстрациям

Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде (формат JPEG или TIF с разрешением 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб.

Авторские обозначения на рисунках (стрелки, цифры, указатели и пр.) должны быть представлены В ОТДЕЛЬНОМ ФАЙЛЕ (*.jpg, *.doc или *.ppt). Оригиналы представляют БЕЗ АВТОРСКИХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.

Подписи к рисункам представляются на отдельном листе. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Подробнее с Требованиями к публикациям можно ознакомиться на сайте журнала:
<https://hepato.elpub.ru>

Статьи направлять по адресу:

115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4, ГКБ им. С.С. Юдина. Отдел хирургии печени.
Главному редактору профессору Дюжевой Татьяне Геннадьевне.
Тел./факс: (499) 782-34-68. E-mail: dtg679@gmail.com, ashred96@mail.ru

Guidelines for authors

The data of submitted papers must be original, unpublished and sent never before to any other edition.

The authors will be asked to include 1 complete sets of the manuscript (with full page photo copies) and to supply a Word file of the manuscript, CD or E-mail attachment. All files have to be checked for viruses, which should be confirmed by signed cover letter or floppy disk.

The article must be supplied with recommendation of the appropriate office.

Structure of the article

The title page should include:

- the title of the article;
- initials and the names of all authors;
- the name and location of the department or institution where the work was performed;
- the corresponding author's full name, postal address, phone and fax number, and e-mail address;
- department and position of all authors, their contact requisites;
- signatures of all authors.

Original paper should include the following sections:

- Introduction.
- Materials and Methods.
- Results.
- Discussion.
- Conclusion.
- References.

Reviews should include the analyzes of the current medical literature for the last 5 years with critical assessment of analyzed data and original illustrations of the author.

Case reports should be well illustrated (reflecting the fact of the matter) and should include discussion of the problem using data of the literature.

References in the text should be figured in square

brackets and should be printed in order of citation and not in alphabetical order.

Units of measure should be given in the article as SI units.

Articles must include an **abstract** (200–250 words) with next parts: **Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion**. Abstract should include the most relevant statistically treated data of recent studies. Instead of phrases like: "The comparative analysis of sensitivity and specificity of sonography and CT in diagnostics was performed", one should use phrases like: "The sensitivity and specificity of sonography was ...% and ...% respectively, meanwhile the sensitivity and specificity of CT ...% and ...% respectively."

A list of keywords must conclude an abstract.

Abbreviations in the abstract should not be used.

References should be given on a separate sheet. Attention should be drawn to the punctuation marks. Indicate the complete output log data (year, volume, number), pages of article (2012, 10 (4): 55-65), as well as Digital Object Identifier (DOI) and PubMed Identifier (PMID) of the publication (if available).

Figures

Figures must be presented as photoprints, pictures and tables or as TIF or JPEG files with 300 pixels/inch resolution not exceeding 1 Mb.

Top and number of the illustration, author's name and title of the article should be written in pencil on the back side.

Legends for figures should be written on the separate sheet. The title of the figure should be written first. Literal and digital notations should follow thereafter.

Each table should be given on the separate sheet. Data, given in the text should not be repeated in tables.

Learn More : <https://hepato.elpub.ru>

Materials should be submitted to

Editor in Chief Prof. Tatiana Dyuzheva
Liver Surgery Department of Moscow Medical Academy,
4 Kolomensky proyezd S.S. Yudin Hospital 115446 Moscow.
Telephone/Fax: (499) 782-34-68. E-mail: dtg679@gmail.com, ashred96@mail.ru