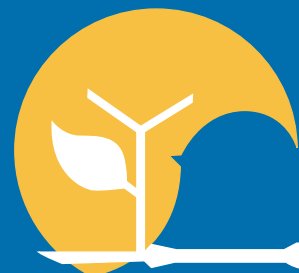


ISSN 1995-5464 (Print)
ISSN 2408-9524 (Online)

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ 2019 Том 24 №3

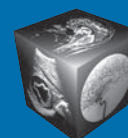
ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2019 Vol. 24 N3



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

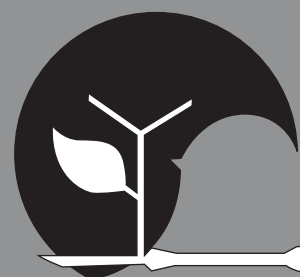
ISSN 1995-5464 (Print)

ISSN 2408-9524 (Online)

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2019, Том 24, №3

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2019, Vol. 24, №3

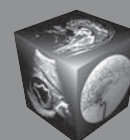


ОРГАН МЕЖДУНАРОДНОЙ
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

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”

2019, Том 24, № 3

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

ПРЕЗИДЕНТ ЖУРНАЛА

Гальперин Эдуард Израилевич — доктор мед. наук, профессор, Почетный профессор и профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета 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. <http://orcid.org/0000-0001-5088-5538>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ветшев Петр Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, советник по клинической и научной работе ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор отдела абдоминальной хирургии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Президент Международной общественной организации “Ассоциация хирургов-гепатологов”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

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. <http://orcid.org/0000-0002-6698-0481>

Ефанов Михаил Германович — доктор мед. наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>

Панченков Дмитрий Николаевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова”, Москва, Россия, генеральный секретарь Международной общественной организации “Ассоциация хирургов-гепатологов”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-8539-4392>

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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. Scopus Author ID: 6701401494.

Хабиб Наги — MD, PhD, профессор, отделение хирургии и онкологии Лондонского Королевского Госпиталя, Лондон, Великобритания. <http://orcid.org/0000-0003-4920-4154> Scopus Author ID: 35612667300.

Эдвин Бьерн — MD, PhD, профессор, руководитель сектора клинических исследований Интервенционного центра и отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии Больницы Риксхоспиталет Клинического центра Университета, Осло, Норвегия. <https://orcid.org/0000-0002-3137-6225>. Scopus Author ID: 7004352983.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ахаладзе Гурам Германович — доктор мед. наук, профессор, заведующий сектором гепатопанкреатобилиарной хирургии ФГБУ “Российский научный центр рентгенологии” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-5011-4853>

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 Сызганова, Алматы, Республика Казахстан. <http://orcid.org/0000-0003-0049-5886>

Буриев Илья Михайлович — доктор мед. наук, профессор, советник главного врача, хирург, ГБУЗ ГКБ №4 ДЗМ, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-1205-915>

Ветшев Сергей Петрович (ответственный секретарь, научный редактор) — кандидат 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. <http://orcid.org/0000-0002-1827-6764>

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. <http://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. Scopus Author ID: 6507487334

Гупта Субаш — профессор, директор центра хирургии печени и билиарной хирургии Клиники Индрапраста Аполло, НьюДели, Индия, член Королевского колледжа хирургов (Эдинбург), член Королевского колледжа хирургов (Глазго). <https://orcid.org/0000-0002-0418-1940>

Дюжева Татьяна Геннадьевна — доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

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

Йенгпруксаван Анусак — директор Института роботической и минимально инвазивной хирургии Клиники Веллей, НьюДжерси, США, член Американского колледжа хирургов, Почетный член Королевского колледжа хирургов Таиланда. <https://orcid.org/0000-0002-9439-958X>

Кармазановский Григорий Григорьевич — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Ким Эдуард Феликсович — доктор мед. наук, профессор РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница 62», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

Котовский Андрей Евгеньевич — доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5656-3935>

Кригер Андрей Германович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Кубышкин Валерий Алексеевич — академик РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела хирургии МНОЦ (университетская клиника), заведующий кафедрой хирургии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-2631-7631>

Кулезнева Юлия Валерьевна — доктор мед. наук, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>

Ли Кванг Вунг — профессор Клиники Национального университета Сеула, исполнительный директор Международного центра здоровья, Сеул, Корея. <https://orcid.org/0000-0001-6412-1926>

Манукьян Гаррик Ваганович — доктор мед. наук, руководитель отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии, ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени Б.В. Петровского, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-8064-1964>

Назыров Феруз Гафурович — доктор мед. наук, профессор, директор Республиканского специализированного центра хирургии имени В. Вахидова Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0002-9078-2610>

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.

Патютко Юрий Иванович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-5995-4138>

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

Хатъков Игорь Евгеньевич — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, директор Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Хоронько Юрий Владимирович (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. <http://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Цивиркин Виктор Викторович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Шабунин Алексей Васильевич — доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, Главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, заведующий кафедрой хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства Здравоохранения РФ, Главный внештатный специалист хирург Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>

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. <http://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Шулутко Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-8001-1601>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиханов Руслан Богданович — канд. мед. наук, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>

Багненко Сергей Федорович — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Безов Бахадур Хакимович — доктор мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Кыргызско-Российский славянский университет”, Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0003-1587-5814>

Бебуришвили Андрей Георгиевич — доктор мед. наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами эндоскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-1179-4585>

Власов Алексей Петрович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО “Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева”, Саранск, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, 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. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

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. <https://orcid.org/0000-0003-3150-9742>

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. <http://orcid.org/0000-0003-4973-4040>

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

Полуэтов 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. <http://orcid.org/0000-0002-9395-5521>

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. <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

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, профессор кафедры хирургии ФПДО ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-0387-7145>

Старков Юрий Геннадьевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий хирургическим эндоскопическим отделением ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4722-3466>

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. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Тимебулатов Виль Мамитович — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-1696-3146>

Штофин Сергей Григорьевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-1737-7747>

Зав. редакцией **Платонова Л.В.**

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, д. 4, ГКБ им. С.С. Юдина.

Заведующая редакцией журнала Любовь Владимировна Платонова. Тел.: 8-916-558-29-22. E-mail: ashred96@mail.ru

<http://hepato.elpub.ru/jour>

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 18.09.2019 г.



ANNALS OF HPB SURGERY

ANNALY KHIRURGICHESKOY GERATOLOGII
АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

© INTERNATIONAL PUBLIC ORGANIZATION
“HEPATO-PANCREATO-BILIARY ASSOCIATION OF COMMONWEALTH OF INDEPENDENT STATES”

2019, V. 24, N 3

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

PRESIDENT OF THE JOURNAL

Eduard I. Galperin – Doct. of Sci. (Med.), Honorary Professor and Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery of Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Honorary President of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-5088-5538>

EDITOR-IN-CHIEF

Peter S. Vetshev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Clinical and Scientific Advisor of the N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>

ASSOCIATE EDITORS

Vladimir A. Vishnevsky – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Department of Abdominal Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, President of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

Mikhail V. Danilov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-6698-0481>

Mikhail G. Efanov – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Division of Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>

Dmitriy N. Panchenkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. General Secretary of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Sergey V. Gautier – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia. Scopus Author ID 6701401494.

Nagy Habib – MD, PhD, Professor, Surgery and Oncology Department, Royal London Hospital, London, Great Britain. <http://orcid.org/0000-0003-4920-4154>. Scopus Author ID : 35612667300.

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. <https://orcid.org/0000-0002-3137-6225>. Scopus Author ID 7004352983.

EDITORIAL BOARD

Guram G. Akhaladze – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Division of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-5011-4853>

Saidilkhom M. Akhmedov – Doct. of Sci. (Med.), 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 Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Syzganov National Center of Surgery, Kazakhstan. <http://orcid.org/0000-0003-0049-5886>

Ilya M. Buriev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Advisor of Chief Physician, Surgeon of the Municipal Clinical Hospital №4 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-1205-915>

Sergei P. Vetshev (Executive Secretary, Scientific Editor) – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Faculty-Based Surgery №1, Medical Faculty of Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-1827-6764>

Sergey E. Voskanyan – Doct. of Sci. (Med.), 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. <http://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. Scopus Author ID: 6507487334

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). <https://orcid.org/0000-0002-0418-1940>

Tatiana G. Dyuzheva – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery of Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Sergey I. Emelianov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Endoscopic Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, chief physician of the Centrosyuz Hospital, Moscow, Russia.

Anusak Yiangpruksawan – 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. <https://orcid.org/0000-0002-9439-958X>

Grigory G. Karmazanovsky – Corresponding-member of RAS, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiology Department of Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Eduard F. Kim – Doct. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care "Moscow City Oncology Hospital 62", Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

Andrey Ye. Kotovsky – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-5656-3935>

Andrey G. Kriger – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Abdominal Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Valery A. Kubyshkin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of Surgical Division of Moscow State University's Clinic, Head of the Chair of Surgery, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-2631-7631>

Yulia V. Kulezneva – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Radiology, Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>

Kwang-Woong Lee – Professor of the Seoul National University's Clinic, Executive Director of International Health Center, Seoul, Korea. <https://orcid.org/0000-0001-6412-1926>

Garrik V. Manukyan – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8064-1964>

Feruz G. Nazirov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Director of Vakhidov Republican Specialized Center of Surgery, Tashkent, Uzbekistan Republic. <https://orcid.org/0000-0002-9078-2610>

Mikhail E. Nichitaylo – Doct. of Sci. (Med.), 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.

Yury I. Patyuko – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Liver and Pancreatic Tumors, Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-5995-4138>

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

Igor E. Khatkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of RAS, Director of Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Head of the Chair of Faculty-based Surgery №2 of Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Yuriy V. Khoronko (Scientific Editor) – Doct. of Sci. (Med.), 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. <http://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Viktor V. Tsvirkun – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Aleksey V. Shabunin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of the RAS; Chief Physician, Botkin Hospital; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of Surgery, Head of the Department; Chief Surgeon of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>

Sergey G. Shapovalyants – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery №2, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Alexander M. Shulutko – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery №2, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-8001-1601>

BOARD OF CONSULTANTS

Ruslan B. Alikhanov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department of Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>

Sergei F. Bagnenko – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Rector of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Bakhadyr Kh. Bebezov – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan. <https://orcid.org/0000-0003-1587-5814>

Andrey G. Beburishvili – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Faculty-Based Surgery with the Courses of Endoscopic Surgery and Cardiovascular Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-1179-4585>

Aleksey P. Vlasov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>

Dmitriy A. Granov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Mikhail F. Zarivchatskiy – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery №2 with the Course of Hematology and Blood Transfusion, Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3150-9742>

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

Dmitry M. Krasilnikov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases №1 of Kazan State Medical University, Kazan, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-4973-4040>

Vladimir I. Lupaltsov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery №3, Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine.

Vladimir L. Poluektov – Doct. of Sci. (Med.), 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. <http://orcid.org/0000-0002-9395-5521>

Mikhail I. Prudkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases of Advanced Education Faculty of Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

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

Sergey A. Sovtsov – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Chair of Surgery, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-0387-7145>

Yury G. Starkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Endoscopic Surgical Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-4722-3466>

Yulia A. Stepanova – Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Radiological Diagnosis of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Vil M. Timerbulatov – Doct. of Sci. (Med.), 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. <http://orcid.org/0000-0003-1696-3146>

Sergey G. Shtofin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of General Surgery, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-1737-7747>

Chief of office **L.V. Platonova**

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:

S.S. Yudin Hospital, Kolomensky pr. 4, Moscow, 115446, Russian Federation.
Chief of office Lubov Platonova. Phone: +7-916-558-29-22. E-mail: ashred96@mail.ru
<http://hepato.elpub.ru/jour>

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: 18.09.2019

СОДЕРЖАНИЕ

**ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНСИЛИУМ
ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Виктор Викторович Цвиркун –
редактор раздела 8

От редактора раздела
Введение. Что такое современный
онкологический консилиум и для чего он нужен? .. 10

Ключевые моменты патологоанатомического
исследования опухолей поджелудочной железы
в рамках современной морфологической классификации
Паклина О.В., Сетдинова Г.Р., Ротин Д.Л. 12

Дифференциальная диагностика и определение
резектабельности рака поджелудочной железы
с помощью МСКТ и МРТ
Кармазановский Г.Г. 22

Роль эндоскопии и эндо-УЗИ в диагностике рака
поджелудочной железы
Шишин К.В., Быстровская Е.В.,
Недолужко И.Ю., Коваленко Д.Д.,
Пронина Г.Г., Орлова М.В. 36

Эволюция хирургии рака головки поджелудочной
железы и перипанкреатической зоны
Патютко Ю.И., Котельников А.Г.,
Поляков А.Н., Подлужный Д.В. 45

Хирургический этап лечения рака органов
гепатопанкреатодуоденальной зоны традиционным,
лапароскопическим и робот-ассистированным
способом: результаты, преимущества, недостатки
Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Израилов Р.Е.,
Михневич М.В., Васнев О.С., Ефанов М.Г.,
Тютюнник П.С., Байчоров М.Э.,
Андреев А.В., Елизарова Н.И.,
Казаков И.В., Ванькович А.Н. 54

Роль системной терапии при локализованном
раке поджелудочной железы (обзор литературы)
Жукова Л.Г., Гречухина К.С.,
Смолин С.А., Бамматов Б.И. 65

Внутриартериальная химиотерапия у больных
нерезектабельным раком поджелудочной железы
Козлов А.В., Гранов Д.А., Таразов П.Г.,
Павловский А.В., Корытова Л.И.,
Поликарпов А.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В. 73

Применение мининвазивных технологий для абляции
злокачественных опухолей поджелудочной железы
Ветшев П.С., Чжао А.В., Ионкин Д.А.,
Степанова Ю.А., Жаворонкова О.И.,
Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В.,
Панченков Д.Н., Астахов Д.А.,
Иванов Ю.В., Бруслик С.В., Свиридова Т.И. 87

Границы операбельности при раке
поджелудочной железы: что лимитирует?
Субботин В.В., Душин И.Н., Забалуев Д.А.,
Камнев С.А., Климов А.А., Малахова А.А.,
Осокин Я.А. 99

Стратегия лечения рака поджелудочной железы
на современном этапе
Хатьков И.Е. 110

**ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
СЛУЖБЫ**

Десятилетний опыт Пироговского Центра
в организации онкологической службы
в многопрофильном стационаре
Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э.,
Саржевский В.О., Фатеев С.А., Ветшев П.С.,
Стойко Ю.М., Мельниченко В.Я. 115

ПЕЧЕНЬ

Тактика хирургического лечения
альвеококкоза печени
Безбазов Б.Х., Безбазов Х.С., Уметалиев Т.М.,
Мамашев Н.Д., Белекбаев Т.М., Суров Э.А.,
Эсенкулов Ч.Т., Рысбеков Б.З. 124

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Спонтанный разрыв печени у беременной
на фоне HELLP-синдрома
Бунятов Т.М., Козлов И.А., Гурминов Б.Н.,
Степанова Ю.А., Широков В.С.,
Вишневский В.А. 132

РЕФЕРАТЫ ИНОСТРАННЫХ ЖУРНАЛОВ

Рефераты иностранных журналов
Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г. 139

ЮБИЛЕЙ

Валерий Алексеевич Кубышкин
К 75-летию со дня рождения 144
Владимир Иванович Лупальцов
К 80-летию со дня рождения 146
Правила для авторов 149

CONTENTS

**CANCER COUNCIL
FOR PANCREATIC CANCER**

Viktor V. Tsvirkun – editor of the issue 8

From editor of the issue

Introduction. What is a modern cancer council
and what is it for? 10Key moments of morphological examination
of pancreatic tumors considering modern morphologi-
cal classification*Paklina O.V., Setdikova G.R., Rotin D.L.* 12Differential diagnosis and analysis of pancreatic cancer
resectability using CT and MRI*Karmazanovsky G.G.* 22Endoscopy and endosonography in the diagnostics
of pancreatic cancer*Shishin K.V., Bystrovskaya E.V., Nedoluzhko I.Yu.,
Kovalenko D.D., Pronina G.G., Orlova M.V.* 36Evolution of surgery for pancreatic head
and periampullary cancer*Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G.,
Polyakov A.N., Podluzhnyi D.V.* 45Open, laparoscopic and robot-assisted surgery
for periampullary cancer
(outcomes, advantages, drawbacks)*Khatkov I.E., Tsvirkun V.V., Izrailov R.E.,
Mikhnevich M.V., Vasnev O.S., Efanov M.G.,
Tyutyunnik P.S., Baychorov M.E., Andrianov A.V.,
Elizarova N.I., Kazakov I.V., Vankovich A.N.* 54The role of systemic therapy in localized
pancreatic cancer (review)*Zhukova L.G., Grechukhina K.S.,
Smolin S.A., Bamatov B.I.* 65Intra-arterial chemotherapy for advanced
pancreatic cancer*Kozlov A.V., Granov D.A., Tarazov P.G.,
Pavlovskij A.V., Korytova L.I., Polikarpov A.A.,
Popov S.A., Rozengauz E.V.* 73Minimally invasive technologies for ablation
of pancreatic malignancies*Vetshev P.S., Chzhao A.V., Ionkin D.A.,
Stepanova Yu.A., Zhavoronkova O.I.,
Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V.,
Panchenkov D.N., Astakhov D.A.,
Ivanov Yu.V., Bruslik S.V., Sviridova T.I.* 87Operability boundaries in pancreatic cancer:
what is the limit?*Subbotin V.V., Dushin I.N., Zabaluev D.A.,
Kamnev S.A., Klimov A.A., Malakhova A.A.,
Osokin Ya.A.* 99

Modern treatment strategy for pancreatic cancer

Khatkov I.E. 110**ORGANIZATION OF ONCOLOGICAL CARE**Ten-year experience of the Pirogov Center
in the organization of oncological care
in a multi-field hospital*Shevchenko Yu.L., Karpov O.E.,
Sarzhevskiy V.O., Fateev S.A., Vetshev P.S.,
Stoyko Yu.M., Melnichenko V.Ya.* 115**LIVER**

Surgical treatment of liver alveococcosis

*Bebezov B.Kh., Bebezov Kh.S., Umetaliev T.M.,
Mamashev N.D., Belekbaev T.M., Surov E.A.,
Esengulov Ch.T., Ryspekov B.Z.* 124**CASE REPORT**Spontaneous liver rupture in a pregnant woman
associated with HELLP syndrome*Bunyatov T.M., Kozlov I.A., Gurmikov B.N.,
Stepanova Yu.A., Shirokov V.S.,
Vishnevskiy V.A.* 132**ABSTRACTS**

Abstracts of current foreign publications

Akhaladze G.G., Akhaladze D.G. 139**JUBILEES**

Valeri A. Kubishkin

To 75th anniversary 144

Vladimir I. Lupaltsov

To 80th anniversary 146

Author Guidelines 149

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы
Cancer council for pancreatic cancer**Виктор Викторович
Цвиркун –
редактор раздела****Viktor V. Tsvirkun –
Editor of the Issue**

Виктор Викторович Цвиркун – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова” ДЗМ.

В.В. Цвиркун окончил в 1972 г. лечебный факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и в том же году поступил в клиническую ординатуру по специальности “хирургия” в Институте хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР, которую окончил в 1974 г. В течение года работал в том же институте сначала в должности старшего лаборанта, а затем врача-ординатора отделения спинномозговой травмы. В 1974 г. в соавторстве с академиком А.А. Вишневским он впервые опубликовал научную работу по рентгенконтрастным исследованиям в позднем периоде спинномозговой травмы, открыв 45-летний период публикационной активности.

В 1978 г. окончил аспирантуру по специальности в Институте хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР. Работал в отделении абдоминальной хирургии Института последовательно в должности младшего, старшего и ведущего научного сотрудника. В 1980 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук “Возможности комплексной интраоперационной диагностики холангиолитиаза и других поражений желчных протоков”, в 2001 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук

“Неорганные забрюшинные образования (диагностика, хирургическое лечение)”. На протяжении 32 лет работал в Институте хирургии им. А.В. Вишневского совместно с выдающимися хирургами и учеными М.И. Кузиным, Д.С. Саркисовым, А.В. Покровским, С.Ш. Харнасом, П.Н. Мазаевым, Г.Д. Вилявиным, В.С. Помеловым, В.А. Кубышкиным, Н.И. Краковским, Т.М. Дарбиняном, Л.Л. Шик, Д.Ф. Благовидовым, А.М. Светухиным, Г.Г. Кармазановским, Т.Т. Дауровой, А.Н. Кайдашом, В.Ю. Морозом, М.Н. Аничковым, Э.В. Гришкевичем, Ю.Д. Волинским, М.В. Даниловым, В.А. Вишневским и многими другими, способствовавшими развитию незаурядного таланта Виктора Викторовича как врача-хирурга, пытливого ученого и воспитателя молодых хирургов.

В 2001–2003 гг. Виктор Викторович руководил научно-организационным отделом при Главном хирурге РФ (академик В.Д. Федоров) и проявил себя в качестве организатора здравоохранения, создавая систему взаимодействия главных хирургов регионов страны.

В 2004 г. Виктор Викторович перешел на работу в ФГБУЗ КБ №119 ФМБА России, где начал активно сотрудничать с профессором И.Е. Хатьковым в сфере внедрения обширных видеолапароскопических операций на органах брюшной полости. С его участием был накоплен

один из крупнейших в мире опытов по выполнению панкреатодуоденальной резекции лапароскопическим способом. В 2006 г. В.В. Цвиркун был избран профессором кафедры хирургии, травматологии и ортопедии с курсом хирургической эндокринологии ИПК НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Круг научных интересов Виктора Викторовича Цвиркуна всегда был широк: от диагностики расстройств кровообращения спинного мозга и сосудов печени, комплексной интраоперационной диагностики холангиолитиаза до лечения больных хроническим калькулезным холециститом в условиях сокращенного срока пребывания в стационаре (прообраз технологии ускоренной реабилитации), аутотрансплантации селезенки, тотальной дуоденопанкреатэктомии и трансплантации гормонпроду-

цирующих клеток поджелудочной железы. Участвовал в разработке первого в СССР фиброхоледохоскопа. Обладает огромным опытом хирургической деятельности в различных областях. Владеет всеми основными видами операций, в том числе лапароскопическими, на органах брюшной полости и забрюшинного пространства. С 1993 г. имеет высшую квалификационную категорию.

Профессор В.В. Цвиркун является автором более 250 научных работ, в том числе монографий, руководств, рекомендаций. Является членом правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов России и стран СНГ, членом ряда хирургических обществ и ассоциаций, включая международные. Входит в состав редколлегии журналов “Анналы хирургической гепатологии” и “Медицинская визуализация”.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

От редактора раздела

From Editor of the Issue

Введение.

Что такое современный онкологический консилиум и для чего он нужен?

Introduction. What is a modern cancer council and what is it for?

В онкологии за последние 20–25 лет произошли поистине революционные изменения. Очень важно, что эти изменения известны не только специалистам, но, вследствие такой же революционной трансформации информационного пространства, стали достоянием широкого круга общественности. Кроме того, в обществе не остался незамеченным рост числа онкологических заболеваний, и интерес к этой проблеме только обостряется, что, понятно, предъявляет совершенно иные требования к оказанию онкологической помощи.

Изменения в онкологии обусловлены рядом причин, главными из которых являются:

- существенный прогресс в представлениях о биологии опухолей, включая морфологические, генетические, иммунологические и другие данные;
- бурное развитие методов диагностики (лабораторной, лучевой, эндоскопической, изотопной и пр.), позволяющей проводить профилактическое обследование крупных контингентов популяции, имеющее целью выявление онкологических процессов на ранних стадиях;
- совершенствование и прорывные достижения фармакотерапии опухолей, особенно таргетных (целевых) препаратов, как в монорежиме, так и в сочетании с современной лучевой, радио-, фото- и лазерной терапией;
- активное внедрение в хирургическую практику минимально инвазивных технологий при выполнении как радикальных, так и паллиативных вмешательств;
- расширение хирургических возможностей за счет развития технологий и анестезиолого-реаниматологического обеспечения;
- развитие реабилитационных программ, особенно в связи с новыми возможностями нутритивной поддержки и заместительной терапии.

Достаточно взглянуть на приведенный перечень причин лавинообразного прогресса онкологии, чтобы понять несостоятельность попыток решения всех этих вопросов одному специалисту

той или иной сферы. Очевидно, что в таких условиях максимально персонифицированный выбор тактики и стратегии лечения онкологических больных может обеспечить только консолидированное мнение необходимой мультидисциплинарной команды. Такую возможность предоставляет онкологический консилиум.

Консилиум — совещание врачей нескольких специальностей, необходимое для установления состояния пациента, диагноза, тактики обследования и лечения, определения прогноза, целесообразности направления в специализированные отделения медицинской организации или другую медицинскую организацию и для решения иных вопросов в случаях, предусмотренных Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. Исполнение указанного закона в отношении онкологических больных регламентируется приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “онкология” с изменениями и дополнениями от 23 августа 2016 г., 4 июля 2017 г., 5 февраля 2019 г.

Деятельность консилиумов в московских медицинских организациях определяется “Положением об организации постоянно действующих консилиумов врачей”, утвержденным приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 07.06.2017 № 410.

Задачами онкологического консилиума, как и любого другого, являются:

- принятие решения о дальнейшей тактике ведения пациентов при заболеваниях, требующих специальных методов диагностики, лечения и использования сложных, уникальных или ресурсоемких медицинских технологий;
- оценка качества, обоснованности и эффективности лечебно-диагностических мероприятий, в том числе назначения лекарственных препаратов;

— профилактика недостатков в лечебно-диагностической деятельности медицинских организаций;

— принятие решения о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям), не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, по торговым наименованиям;

— принятие решения по вопросам назначения и коррекции лечения в целях учета данных пациентов при обеспечении лекарственными препаратами в соответствии с законодательством Российской Федерации;

— участие в аналитической работе заявочной компании на лекарственное обеспечение льготных категорий граждан города Москвы в части нуждаемости контингентов при выборе лекарственной терапии.

Источник: журнал "Главный врач" № 10/2017.

Каждое медицинское учреждение формирует состав онкологического консилиума в зависимости от характера имеющегося контингента больных. Всегда в составе онкоконтинсилиума должны

быть хирурги, химиотерапевты и радиологи. Это продиктовано тем, что в настоящее время именно указанные специалисты представляют три основных существующих вида лечения онкологических больных. При необходимости в каждом клиническом случае с целью определения персонифицированной тактики и стратегии лечения постоянный состав консилиума может быть усилен любым специалистом диагностического, терапевтического и хирургического профиля. О том, как это реализуется на практике и какие дает результаты, можно узнать, прочитав статью академика Ю.Л. Шевченко и соавторов, также представленную в настоящем номере журнала.

Учитывая изложенное и очевидную актуальность темы, ряду признанных авторитетных ученых предложено представить на страницах нашего журнала последние данные по вопросам, радикально изменившим современную онкологию (см. выше), без которых сегодня невозможно найти оптимальный персонифицированный путь лечения больных раком поджелудочной железы. Уверен, что представленные ниже работы будут полезны врачам всех специальностей.

Профессор В.В. Цвиркун

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019312-21

Ключевые моменты патологоанатомического исследования опухолей поджелудочной железы в рамках современной морфологической классификации

Паклина О.В.^{1, 2*}, Сетдикова Г.Р.¹, Ротин Д.Л.^{1, 3}

¹ ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Российская Федерация

² ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России; 117997, Москва ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

³ Больница Хаима Шибы Тель-ха-Шомер, город Рамат Ган, Израиль

Приведена современная гистологическая и молекулярная классификация опухолей экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы. Описан пошаговый алгоритм диссекции резецированного комплекса органов с подробными протоколами гистологического заключения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, рак, патологоанатомическое исследование, морфологическая диагностика, молекулярная классификация.

Ссылка для цитирования: Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Ротин Д.Л. Ключевые моменты патологоанатомического исследования опухолей поджелудочной железы в рамках современной морфологической классификации. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 12–21. DOI: 10.16931/1995-5464.2019312-21.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Key moments of morphological examination of pancreatic tumors considering modern morphological classification

Paklina O.V.^{1, 2*}, Setdikova G.R.¹, Rotin D.L.^{1, 3}

¹ Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare; 5, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation

² Vishnevsky Institute for Surgery, Ministry of Health of Russia; 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ Haim Sheba Tel-ha-Shomer Ramat Gan Dereh Sheba Hospital, Israel

Modern histological and molecular classification of endocrine and exocrine pancreatic tumors reviewed. Step-by-step algorithm of pancreatic complex dissection and detailed histological protocols are described.

Keywords: pancreas, cancer, autopsy, morphological diagnosis, molecular classification.

For citation: Paklina O.V., Setdikova G.R., Rotin D.L. Key moments of morphological examination of pancreatic tumors considering modern morphological classification. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 12–21. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019312-21.

No conflict of interests to declare.

Гистологическая классификация

Опухоли поджелудочной железы (ПЖ) делят на опухоли экзокринной части, т.е. опухоли из эпителия крупных и мелких протоков, ацинарной ткани, стромы, и эндокринной части — опухоли из клеток островков Лангерганса, состоящих из инсулин-секретирующих В-клеток,

глюкагон-секретирующих А-клеток, соматостатин-секретирующих Д-клеток и РР-клеток, секретирующих панкреатический полипептид (РР). На долю опухолей экзокринной части ПЖ приходится до 98% наблюдений, из которых 90% — протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК ПЖ). В настоящее время

существуют отдельные классификации для опухолей экзокринной и эндокринной природы.

Согласно международной гистологической классификации опухолей экзокринной части ПЖ, все эпителиальные опухоли органа подразделены на доброкачественные, пограничные и злокачественные [1] (табл. 1).

Классификация экзокринных опухолей отчасти устарела, и на 2019 г. намечено ее обновление с учетом данных последних соглашений, а также полученных данных по геному опухолей. Касательно гистологических изменений в первую очередь будет изменена градация внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей (ВПМО) и панкреатической интраэпителиальной неоплазии (ПанИН). В настоящее время рекомендуют разделять эти опухоли по низкой

и высокой степени неопластических изменений эпителия [2].

Экспертами ВОЗ за последние 40 лет были разработаны 4 классификации нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ). Основой этих классификаций явились исследования ведущих экспертов различных научных групп: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). Наиболее актуальной является классификация, опубликованная в 2017 г. [3] (табл. 2).

Из классификации НЭО ПЖ ВОЗ 2017 г. исключены псевдоопухолевые поражения и пренеопластические процессы, поскольку развитие этих опухолей, как правило, носит спорадиче-

Таблица 1. Классификация экзокринных опухолей поджелудочной железы ВОЗ

Table 1. WHO classification of exocrine pancreatic tumors

Тип опухоли	Код
Эпителиальные опухоли	
<i>Доброкачественные</i>	
Серозная цистаденома	8441/0
Ацинарноклеточная цистаденома	8551/0
<i>Предзлокачественные опухоли</i>	
ПанИН, grade 3	8148/2
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль с легкой или умеренной дисплазией эпителия	8453/0
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль с тяжелой дисплазией эпителия	8453/2
Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль	8503/2
Муцинозная кистозная опухоль с легкой или умеренной дисплазией эпителия	8470/0
Муцинозная кистозная опухоль с тяжелой дисплазией эпителия	8470/2
<i>Злокачественные</i>	
Протоковая аденокарцинома	8500/3
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Муцинозный некистозный рак	8480/3
Гепатоидная карцинома	8576/3
Медуллярная карцинома	8510/3
Перстневидноклеточный рак	8490/3
Недифференцированный (анapластический) рак	8020/3
Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками	8035/3
Ацинарноклеточная карцинома	8550/3
Ацинарноклеточная цистаденокарцинома	8551/3
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой	8453/3
Смешанный ацинарно-протоковый рак	8552/3
Смешанный ацинарно-эндокринный рак	8154/3
Смешанный ацинарно-эндокринный протоковый рак	8154/3
Смешанный протоково-эндокринный рак	8154/3
Муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой	8470/3
Панкреатобластома	8971/3
Серозная цистаденокарцинома	8441/3
Солидно-псевдопапиллярная опухоль	8452/3
Зрелая тератома	9080/0
Мезенхимальные опухоли	
Лимфома	
Вторичные опухоли	

Таблица 2. Классификация НЭО ПЖ ВОЗ

Table 2. WHO classification of neuroendocrine pancreatic tumors

НЭО ПЖ	Код ICD-O	НЭО ПЖ	Код ICD-O
Нефункционирующие (бессимптомные) нейроэндокринные опухоли Нейроэндокринная микроаденома Нефункционирующая нейроэндокринная опухоль	8150/0 8150/3	Нейроэндокринная карцинома (низкодифференцированная нейроэндокринная неоплазия) Нейроэндокринная карцинома (низкодифференцированная НЭО) Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	8246/3* 8041/3 8013/3
Инсулинома/ Insulinoma	8151/3	Смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные неоплазии Смешанная протоково-нейроэндокринная карцинома Смешанная ацинарно-нейроэндокринная карцинома	8145/3
Глюкагонома/ Glucagonoma	8152/3		
Соматостатинома/ Somatostatinoma	8156/3		
Гастронома/ Gastrinoma	8153/3		
ВИПома/ VIPoma	8155/3		
Серотонин-продуцирующая опухоль с карциноидным синдромом и без Серотонин-продуцирующая опухоль	8241/3		
АКТГ-продуцирующая опухоль с синдромом Кушинга АКТГ-продуцирующая опухоль	8158/3		

Примечание: * — код не должен использоваться для хорошо дифференцированных опухолей G3.

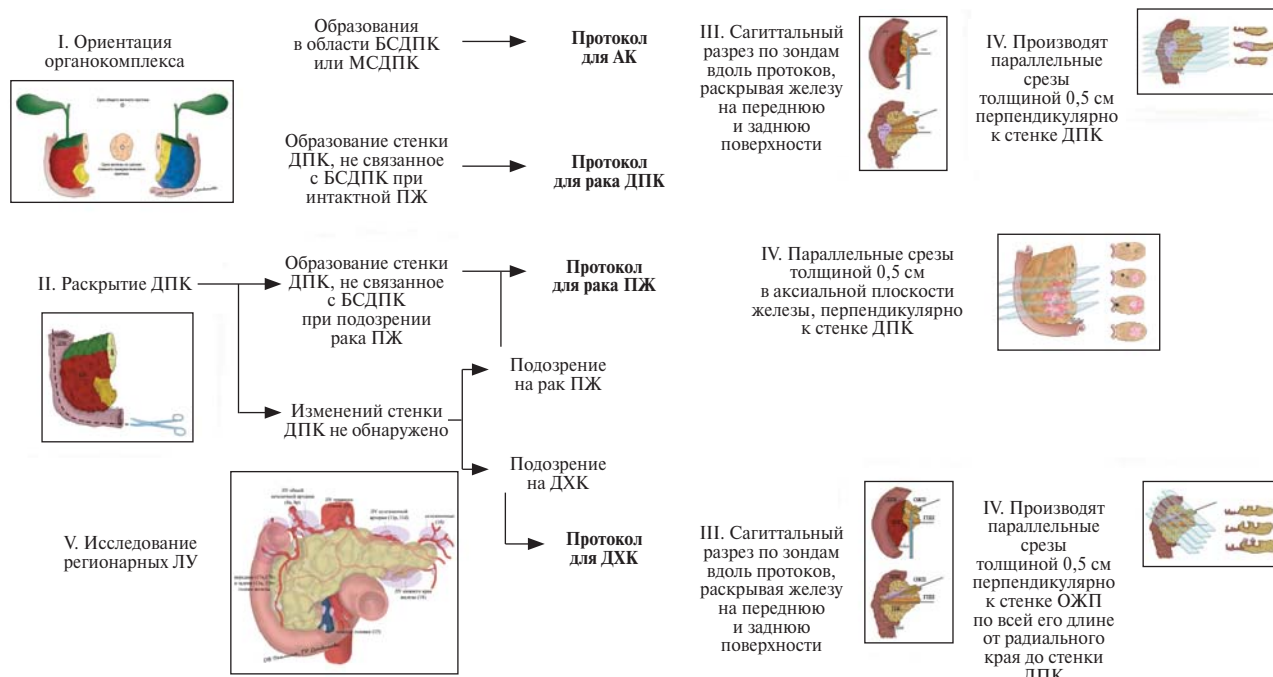
ский характер, а их пренеопластический характер описан только в составе синдромов МЭН-1, фон Хиппеля—Линдау и глюкагон-клеточной гиперплазии. В дифференцированных НЭО дополнительно выделена группа G3, а также расширено понятие смешанных нейроэндокринных-нейроэндокринных неоплазий. Введенный дополнительный критерий G3 для хорошо дифференцированных опухолей обусловлен различным прогнозом и ответом на лечение этой группы больных препаратами платины.

Анатомическая диссекция удаленного панкреатодуоденального комплекса

В зависимости от объема оперативного вмешательства (гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) или панкреатодуоденальная резекция (ПДР)) в первую очередь определяют проксимальный и дистальный сегменты резецированной кишечной трубки. Она, подковообразно охватывая головку ПЖ, располагается слева. При ГПДР дистальная часть желудка (привратник) лежит сверху головки ПЖ, а свободный отрезок двенадцатиперстной или тощей кишки — снизу. При ПДР в отрезке двенадцатиперстной кишки (ДПК) проксимальный сегмент всегда короче и располагается сверху, а более длинный отрезок ДПК или начальный отдел тощей кишки, т.е. дис-

тальный сегмент, находится снизу. Согласно такой ориентации комплекса органов, передняя поверхность ПЖ — более выпуклая, неровная с прилежащей жировой клетчаткой, сверху железы располагается верхняя поверхность, с противоположной стороны от передней поверхности локализуется сглаженная задняя поверхность. Медиальная поверхность — это область от крючковидного отростка железы с участком, где проходят верхняя брыжеечная артерия и вена, с частичным переходом на заднюю поверхность ПЖ.

Далее раскрытие ДПК выполняют через антиампулярное (антипанкреатическое) ребро. При макроскопическом описании общего желчного протока (ОЖП) отмечают его диаметр, затем при помощи пуговчатого зонда определяют проходимость и место впадения в ДПК. Далее находят дистальный срез ПЖ — хирургический край резекции, как правило, овальной формы, с хорошо просматривающейся тканью паренхимы железы и центрально расположенным протоком ПЖ (ППЖ). Также пуговчатым зондом определяют проходимость ППЖ, его диаметр, место впадения в ДПК. Эти два края резекции срезают до диссекции всего органоконкомплекс и маркируют в отдельные гистологические кас-сеты. Этот этап особенно важен, поскольку



Примечание: БСДПК — большой сосочек двенадцатиперстной кишки; МСДПК — малый сосочек двенадцатиперстной кишки; ДХК — дистальная холангиокарцинома.

Рис. 1. Алгоритм диссекции панкреатодуоденального комплекса.

Fig. 1. Algorithm of pancreatoduodenal complex dissection.

определяет не только проходимость протоков, но и распространение опухоли на протоки, а в некоторых ситуациях — локализацию опухоли. Это актуально при нетипичном впадении ППЖ [4]. Например, при отдельном впадении ППЖ в ДПК он открывается в малый сосочек ДПК и при наличии патологических изменений в его области необходимо заподозрить карциному малого сосочка ДПК [5].

На следующем этапе выполняют маркировку поверхностей железы специальными чернилами, что помогает оценить R-статус при микроскопическом исследовании. После маркировки поверхностей железы выполняют [6, 7]:

— параллельные срезы толщиной 0,5 см в аксиальной плоскости железы, перпендикулярно к ДПК — для ПАК;

— сагиттальный разрез по зондам вдоль протоков, раскрывая железу на переднюю и заднюю поверхности, — для ампулярной карциномы, карциномы малого сосочка ДПК, внутрипротоковых опухолей и карциномы интрапанкреатической части ОЖП.

Обязательно исследуют регионарные лимфатические узлы (не менее 10) и парапанкреатическую клетчатку со всех сторон. По нашему опыту, выявление и диссекция лимфатических узлов точнее на фиксированном материале. В дальнейшем операционный материал изучают на серийных или ступенчатых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Полученные результаты фиксируют в протоколе гистологиче-

ского заключения. Алгоритм диссекции панкреатодуоденального комплекса приведен на рис. 1.

Диссекцию операционного материала после хирургического лечения НЭО проводят согласно общим правилам и протоколам макроскопического исследования и набором материалов для дальнейшего микроскопического и иммуногистохимического исследования (ИГХ). Ключевым моментом является исследование хирургических краев резекции и всех удаленных лимфатических узлов. Из первичного узла опухоли необходимо брать не менее 4–6 фрагментов из разных мест для корректного определения стадии и подсчета митозов. Обязательным является использование ИГХ-реакций с антителами к Ki-67 для градации опухоли. При затруднении гистологической верификации опухоли необходимо подтверждение нейроэндокринной природы с использованием антител к хромогранину А, синаптофизину и низкомолекулярным цитокератинам 8/18 (САМ 5.2).

Последовательный (унифицированный) алгоритм патологоанатомического исследования резецированного гастропанкреатодуоденального комплекса с соблюдением пошагового макроскопического и микроскопического анализа позволяет дифференцировать опухоли ПЖ, что влияет на дальнейший прогноз и лечение заболевания.

Макроскопический вид опухоли имеет большое диагностическое значение и является неотъемлемой частью патоморфологического исследования (рис. 2).

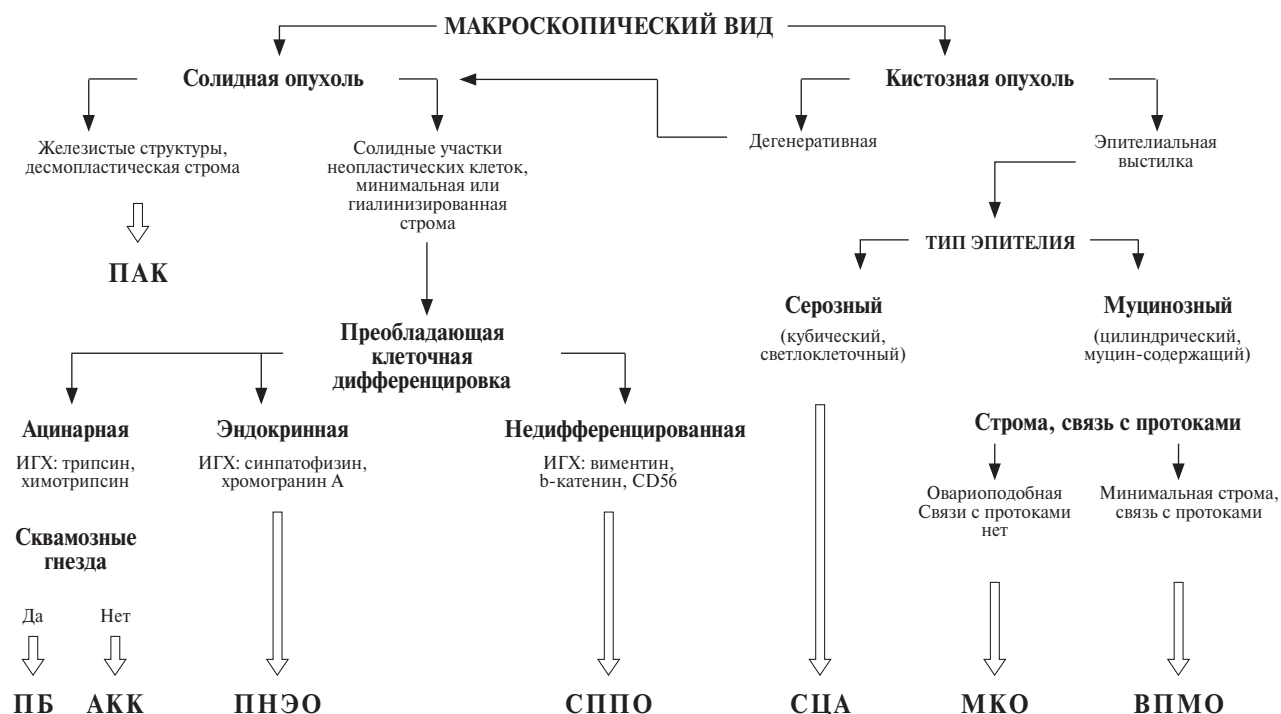


Рис. 2. Алгоритм макро- и микроскопической диагностики опухолей ПЖ.

Fig. 2. Algorithm of macro- and microscopic diagnosis of pancreatic tumors.

Для некоторых опухолей ПЖ локализация, возраст и пол пациента в 90% наблюдений позволяют предположить гистогенез опухоли до микроскопического исследования. Особенно это касается кистозных форм [8] (табл. 3).

При морфологической оценке и классификации кистозных образований ПЖ необходимо учитывать следующие критерии:

- возраст и пол пациентов;
- локализацию — головка, тело, хвост железы;
- связь с панкреатическими протоками;
- содержимое кист (серозное, слизь, детрит);
- тип эпителия (цилиндрический муцинозный, кубический гликоген-содержащий);
- гистогенез стромы, окружающей кисту.

Таблица 3. Клинико-морфологическое сопоставление новообразований ПЖ

Table 3. Clinical and morphological correlation of pancreatic neoplasms

Признак	АКЦ	НЭО	СЦА	МКО	ВПМО	СППО	ПНК
Возраст, лет	Любой	30–60	60–70	40–50	>50	Любой	Любой
Пол	Ж > М	Ж = М	Ж > М	Ж >> М	Ж = М	Ж >> М	М > Ж
Локализация в ПЖ	Г >> Т	Любая	Любая	Т >> Г	Г > Т	Г > Т	Любая
Связь с протоками	Нет	Нет	Нет	Нет	Всегда	Нет	Нет
Содержание кисты	С	С	С	М	М	ГН	ГН
Эпителиальная выстилка	Ацинарная ¹	Эндокринные клетки	Кубический	Цилиндрический ²	Цилиндрический ²	Нет	Нет
Ядрышки	++	+/-	—	—	—	—	—
Строма	Гиалинизированная	Коллагеновая	Коллагеновая	Овариоподобная	Коллагеновая	Дегенеративная	Коллагеновая
Внутриклеточный муцин	+/-	—	—	++	++	—	—
Псевдососочки	+/-	—	—	—	—	++	—

Примечание: АКЦ — ацинарноклеточная цистаденома, СЦА — серозная цистаденома, МКО — муцинозная кистозная опухоль, ВПМО — внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, СППО — солидно-псевдопапиллярная опухоль, ПНК — постнекротическая киста; ХП — хронический панкреатит; Г — головка; Т — тело/хвост; С — серозное; М — муцинозное; ГН — геморрагическо-некротическое; ¹ — с признаками эпителиальной гетерогенности — с фокусами протоковой, муцинозной, плоскоклеточной дифференцировки; ² — муцин-продуцирующий.

Таблица 4. Иммуногистохимические различия кистозных новообразований ПЖ**Table 4.** Immunohistochemical differences of pancreatic cystic neoplasms

Маркер	АКЦ	НЭО	СППО
Трипсин/химотрипсин	+	—	—
ЦК7	+/-	-/+	—
Хромогранин А	—	+	—
Синаптофизин	—	+	+
b-катенин	—	ЦП	Ядерная

Примечание: ЦК7 — цитокератин 7, АКЦ — ацинарно-клеточная цистаденома, СППО — солидно-псевдопапиллярная опухоль; ЦП — цитоплазматическое.

Однако в некоторых ситуациях отличить ацинарно-клеточную цистаденому, кистозный вариант НЭО и солидно-псевдопапиллярную опухоль с кистозной трансформацией без ИГХ-исследования не представляется возможным (табл. 4).

Протоковая дифференцировка опухолей ПЖ ясна на микроскопическом этапе исследования при рутинном окрашивании гематоксилином и эозином и, как правило, не требует дополнительного ИГХ-типирования. Низко- и недифференцированные формы рака ПЖ требуют типирования при смешанных формах, поскольку дополнительная дифференцировка опухоли ухудшает прогноз заболевания.

Протоколы гистологического исследования

Важной частью патологоанатомического исследования является не только корректно выполненное изучение операционного материала, но и отражение всей полученной информации в протоколе для проведения полноценного онкологического консилиума по заболеванию (рис. 3, табл. 5).

ИГХ-исследование панкреатических гормонов и эктопических пептидов не позволяет диагностировать функционально активную НЭО ПЖ — глюкагоному, инсулиному, соматостатину, гастриному, ВИПому, АКТГ-продуцирующую опухоль. Данный диагноз может быть сфор-

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ф.И.О. _____

История болезни _____ № гистологии _____ Дата операции _____

Пол ☐ М ☐ Ж Возраст _____

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задняя ☐ SMV ☐ SMA ☐

Первичная опухоль ☐

Общий желчный проток ☐

Главный панкреатический проток ☐

Добавочный/Санторини проток ☐

Тип впадения ☐ V-тип ☐ U-тип ☐ Y-тип ☐ в ОЖП на расстоянии от БДС _____ см

Вариант взаимодействия протоков поджелудочной железы

☐ A 

☐ B1 

☐ C 

Распространение опухоли ☐ опухоль в пределах поджелудочной железы; ☐ опухоль инфильтрирует ампулу фатерова соска или сфинктер Одди; ☐ опухоль инфильтрирует стенку двенадцатиперстной кишки; ☐ опухоль инфильтрирует парапанкреатические мягкие ткани; (указать локализацию) ☐ опухоль инфильтрирует соседние органы и структуры; (указать локализацию)

Степень радикальности резекции ☐ R0 _____ мм; ☐ R1 _____ мм; ☐ R2; ☐ R3

Позитивный(ые) край(я) резекции ☐ срез общего желчного протока; ☐ срез главного панкреатического протока и ткани поджелудочной железы; ☐ срез задней поверхности поджелудочной железы; ☐ срез передней поверхности поджелудочной железы; ☐ срез верхней поверхности поджелудочной железы; ☐ срез медиальной поверхности поджелудочной железы; ☐ другое _____

Периневральная инвазия ☐ интрапанкреатическая ☐ экстрапанкреатическая ☐ панкреатическая внеопухолевая

Регионарные лимфатические узлы ☐ общее количество _____ ☐ позитивные _____ 0

Отдаленные метастазы ☐ pMx ☐ cM0 ☐ pM1 локализация _____

Стадия pT; pN; _____

Иммунофенотип ☐ Мушн 1 типа ☐ Мушн 2 типа ☐ Мушн 5AC типа

Дополнительно: ☐ панкреатическая интраэпителиальная неоплазия PanIn; ☐ хронический панкреатит; ☐ другое _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: _____

ICD-O-3 _____

Рис. 3. Протокол гистологического исследования при протоковой аденокарциноме ПЖ.**Fig. 3.** Protocol of histological examination of ductal pancreatic adenocarcinoma.

Таблица 5. Протокол гистологического исследования при НЭО ПЖ**Table 5.** Protocol of morphological examination of pancreatic neuroendocrine tumor

Параметр исследования	Характеристика
Размер, локализация	2–3 измерения в см
Дифференцировка	Высокая, низкая
Инвазия	Да, нет
Некрозы	Да, нет
Число опухолей	Солитарные, множественные
Лимфоузлы	pN0-1
Степень	G1 G2 G3
Митозы	<2, 2–20, >20
Ki-67	<3%, 3–20%, >20%
Периневральная инвазия	Pn0 Pn1
Сосудистая инвазия	pV0-1, pL0-1
Край резекции	R0, R1, R2
Функциональный статус опухоли	Да, нет; тип гормона
Генетический синдром	MEN1-2, VHL, NF1, CDKN1B, GNGR, TSC1, TSC2
Прогностические маркеры	PR, p53, Rb
ICD-0, МКБ-10	WHO, 2017
Стадия TNM (8-е издание)	pTpNcM

мирован только при наличии соответствующих клинических синдромов.

Молекулярная классификация подтипов рака ПЖ

В ПАК ПЖ встречается множество разных генетических нарушений, среди которых наиболее частыми и хорошо изученными можно назвать активацию гена *KRAS*, а также потери *TP53*, *SMAD4* и *CDKN2A6*. Другие мутации встречаются с разной частотой в разных подтипах опухоли и приводят к нарушению регуляции клеточных процессов: репарации нарушенной ДНК, регуляции клеточного цикла, сигнального пути TGF- β и др. [9]. Роль упомянутых нарушений варьирует в патогенезе заболевания. Поиск стратегии ведения ПАК ПЖ был затруднен ввиду молекулярной гетерогенности этой агрессивной опухоли. Понимание генетического разнообразия ПАК ПЖ — главная цель для развития эффективного лечения. Хотя имеются повторяющиеся генные мутации, транскрипционная сеть в опухолях со схожими генетическими профилями может существенно варьировать, на что указано в работах [9]. Данные, полученные при секвенировании РНК первичных ПАК ПЖ, способствовали созданию новой классификации ПАК ПЖ. Эта классификация выделяет четыре главных молекулярных подтипа: сквамозный (квазимезенхимальный), панкреатический классический (из клеток-предшественников), иммунотенный и аберрантно-дифференцированный экзокрино-эндокриноподобный (АДЭЭ) [9, 10]. Эти подтипы уже были описаны ранее, включая и связанные с эпителиально-мезенхимальным переходом [10]. Сквамозный подтип характери-

зуется высокой экспрессией мезенхимальных маркеров и наихудшим прогнозом среди всех подтипов. Первоначально он включал гистологически железисто-плоскоклеточный рак ПЖ [9, 10]. Сквамозные опухоли богаты мутациями гена *TP53*, отражающими активацию члена семейства p53 — *TP63 Δ N* и его транскрипционную сеть. Ген *TP63 Δ N* регулирует дифференцировку клеток многослойного плоского эпителия в противовес железистой дифференцировке эпителия протоков ПЖ. Сквамозная трансдифференцировка запускается ЕМТ-программой. Гиперметилирование генов, ответственных за апоптоз (*PDX1*, *GATA6* и *HNFI1B*), способствует развитию дедифференцированного и мезенхимального характера этого подтипа. Множество других фенотипических характеристик патогномичны для сквамозного подтипа ПАК ПЖ: частые мутации гена *KDM6A*, ответственного за перестройку хроматина, метаболизма, воспаление, ответ на гипоксию, сигнальный путь TGF- β , активацию гена *MYC* и т.д. [11]. Клеточные линии сквамозного подтипа более чувствительны к воздействию гемцитабина [9, 12].

Панкреатический классический (из клеток-предшественников) подтип характеризуется наиболее эпителиальным характером ПАК ПЖ с высоким уровнем экспрессии эпителиальных маркеров, особенно CDH1/E-cadherin [9, 11]. Данный подтип по молекулярному фенотипу подобен *KRAS*-зависимым клеточным линиям ПАК ПЖ [13]. Также присуща высокая экспрессия генов, способствующих развитию ПЖ (*FOXA2/3*, *PDX2*, *MNX1* и *GATA6*) и важных для окончательной дифференцировки клеток протоков. Например, *PDX2* индуцирует диффе-

ренцировку протокового, экзокринного и эндокринного эпителия. Клеточные процессы, характеризующие этот подтип, — окисление жирных кислот, биосинтез стероидных гормонов, метаболизм лекарств и метаболизм муцинов. В отличие от сквамозного, подтип происходит из клеточных линий, чувствительных к ингибитору EGFR — эрлотинибу [10, 12]. Любопытна взаимосвязь классического подтипа ПАК ПЖ с развитием “диабета молодых” (MODY) [9].

Подтип с aberrантной эндокринной-экзокринной дифференцировкой (ADEX) характеризуется одномоментной экспрессией транскрипционных программ эндокринной и экзокринной частей ПЖ. Обе эти программы обычно активируются на поздних стадиях развития органа, а дифференцировка носит в норме взаимно исключаящий характер. При таком подтипе нарушена регуляция генов, играющих роль в ацинарной и эндокринной дифференцировке, а также в процессах регенерации и при панкреатите. Также часть этих генов связана с активацией *KRAS*. ПАК ПЖ подтипа ADEX включает подкласс классического панкреатического (“предшественникового”) варианта и гистологически связана с ацинарноклеточным раком [10, 11].

Иммуногенный подтип ПАК ПЖ также демонстрирует некоторые молекулярные характеристики, схожие с панкреатическим классическим подтипом, но отличается от всех и от последнего различными иммуноассоциированными транскрипционными программами. Эти программы связаны с сигнальными путями и рецепторами В- и Т-клеток, представлением антигена и приобретенной иммунной супрессией через ключевые моменты соответствующих путей — CTLA4 и PD1. Кроме того, иммуногенный подтип ПАК ПЖ демонстрирует существенное увеличение в инфильтрате В- и Т-клеток. Гистологически ПАК ПЖ этого подтипа проявляются в виде муцинозных некистозных (коллоидных) опухолей и ПАК ПЖ, происходящих из ВПМО [10, 12]. В общем, ПАК ПЖ не чувствительна к новым классам ингибиторов анти-*i*-PD1 иммуномодуляторов (пембролизумаб). Однако ПАК ПЖ иммуногенного подтипа могут быть чувствительными к препаратам этой группы либо сами по себе, либо в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами [12].

Участие авторов

Паклина О.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста.

Сетдикова Г.Р. — написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Ротин Д.Л. — написание текста.

Authors participation

Paklina O.V. — concept and design of the study, writing text.

Setdikova G.R. — writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Rotin D.L. — writing text.

Список литературы

1. WHO Classification of tumors of the digestive system. Bosman F.T. Lyon, 2010. 417 p.
2. Basturk O., Hong S.M., Wood L.D., Adsay N.V., Albores-Saavedra J., Biankin A.V., Brosens L.A., Fukushima N., Goggins M., Hruban R.H., Kato Y., Klimstra D.S., Klöppel G., Krasinskas A., Longnecker D.S., Matthaei H., Offerhaus G.J., Shimizu M., Takaori K., Terris B., Yachida S., Esposito I., Furukawa T. Baltimore Consensus Meeting A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (12): 1730–1741. <http://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>.
3. WHO Classification of Tumor of Endocrine Organs, Edited by Ricardo V. Lloyd, Robert Y. Osamura, Gunter Kloppel, Juan Rosai. WHO, Lyon, 2017. 320 p.
4. Паклина О.В., Кармазановский Г.Г., Сетдикова Г.Р. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы. М.: Видар-М, 2013. 181 с.
5. Сетдикова Г.Р., Паклина О.В. Анатомические вариации протоковой системы поджелудочной железы в нашей популяции. *Морфологические ведомости.* 2017; 4: 18–21.
6. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Методология исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2014; 1: 42–49.
7. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М. Методология исследования операционного материала при карциноме ампулярной области. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2014; 4: 22–28.
8. Сетдикова Г.Р., Паклина О.В., Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Хатьков И.Е., Израйлов Р.Е., Лядов В.К. Истинные (первичные) внутривнутрипротоковые опухоли поджелудочной железы. *Хирург.* 2014; 4: 58–66.
9. Bailey P., Chang D.K., Nones K., Johns A.L., Patch A.M., Gingras M.C., Miller D.K., Christ A.N., Bruxner T.J., Quinn M.C., Nourse C., Murtaugh L.C., Harliwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourbakhsh E., Wani S., Fink L., Holmes O., Chin V., Anderson M.J., Kazakoff S., Leonard C., Newell F., Waddell N., Wood S., Xu Q., Wilson P.J., Cloonan N., Kassahn K.S., Taylor D., Quek K., Robertson A., Pantano L., Mincarelli L., Sanchez L.N., Evers L., Wu J., Pinese M., Cowley M.J., Jones M.D., Colvin E.K., Nagrial A.M., Humphrey E.S., Chantrill L.A., Mawson A., Humphris J., Chou A., Pajic M., Scarlett C.J., Pinho A.V., Giry-Laterriere M., Rooman I., Samra J.S., Kench J.G., Lovell J.A., Merrett N.D., Toon C.W., Epari K., Nguyen N.Q., Barbour A., Zeps N., Moran-Jones K., Jamieson N.B., Graham J.S., Duthie F., Oien K., Hair J., Grützmann R., Maitra A., Iacobuzio-Donahue C.A. et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016; 531 (7592): 47–52. <http://doi.org/10.1038/nature16965>.
10. Collisson E.A., Sadanandam A., Olson P., Gibb W.J., Truitt M., Gu S., Cooc J., Weinkle J., Kim G.E., Jakkula L., Feiler H.S., Ko A.H., Olshen A.B., Danenberg K.L., Tempero M.A., Spellman P.T., Hanahan D., Gray J.W. Subtypes of pancreatic ductal

- adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat. Med.* 2011; 17 (4): 500–503. <http://doi.org/10.1038/nm.2344>.
11. Grant T.J., Hua K., Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2016; 144: 241–275. <http://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.008>.
 12. Nomi T., Sho M., Akahori T., Hamada K., Kubo A., Kanehiro H., Nakamura S., Enomoto K., Yagita H., Azuma M., Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (7): 2151–2157.
 13. Singh A., Greninger P., Rhodes D., Koopman L., Violette S., Bardeesy N., Settleman J. A gene expression signature associated with “K-Ras addiction” reveals regulators of EMT and tumor cell survival. *Cancer Cell.* 2009; 15 (6): 489–500.
- pancreas ampullary carcinoma. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2014; 4: 22–28. (In Russian)
8. Setdikova G.R., Paklina O.V., Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Khatkov I.E., Izrailov R.E., Lyadov V.K. True intraductal pancreatic tumors. *Khirurg.* 2014; 4: 58–66. (In Russian)
 9. Bailey P., Chang D.K., Nones K., Johns A.L., Patch A.M., Gingras M.C., Miller D.K., Christ A.N., Bruxner T.J., Quinn M.C., Nourse C., Murtaugh L.C., Harliwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourbakhsh E., Wani S., Fink L., Holmes O., Chin V., Anderson M.J., Kazakoff S., Leonard C., Newell F., Waddell N., Wood S., Xu Q., Wilson P.J., Cloonan N., Kassahn K.S., Taylor D., Quek K., Robertson A., Pantano L., Mincarelli L., Sanchez L.N., Evers L., Wu J., Pinese M., Cowley M.J., Jones M.D., Colvin E.K., Nagrial A.M., Humphrey E.S., Chantrill L.A., Mawson A., Humphris J., Chou A., Pajic M., Scarlett C.J., Pinho A.V., Giry-Laterriere M., Rومان I., Samra J.S., Kench J.G., Lovell J.A., Merrett N.D., Toon C.W., Epari K., Nguyen N.Q., Barbour A., Zeps N., Moran-Jones K., Jamieson N.B., Graham J.S., Duthie F., Oien K., Hair J., Grützmann R., Maitra A., Jacobuzio-Donahue C.A. et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016; 531 (7592): 47–52. <http://doi.org/10.1038/nature16965>.
 10. Collisson E.A., Sadanandam A., Olson P., Gibb W.J., Truitt M., Gu S., Cooc J., Weinkle J., Kim G.E., Jakkula L., Feiler H.S., Ko A.H., Olshen A.B., Danenberg K.L., Tempero M.A., Spellman P.T., Hanahan D., Gray J.W. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat. Med.* 2011; 17 (4): 500–503. <http://doi.org/10.1038/nm.2344>.
 11. Grant T.J., Hua K., Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2016; 144: 241–275. <http://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.008>.
 12. Nomi T., Sho M., Akahori T., Hamada K., Kubo A., Kanehiro H., Nakamura S., Enomoto K., Yagita H., Azuma M., Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (7): 2151–2157.
 13. Singh A., Greninger P., Rhodes D., Koopman L., Violette S., Bardeesy N., Settleman J. A gene expression signature associated with “K-Ras addiction” reveals regulators of EMT and tumor cell survival. *Cancer Cell.* 2009; 15 (6): 489–500.

References

1. WHO Classification of tumors of the digestive system. Bosman F.T. Lyon, 2010. 417 p.
2. Basturk O., Hong S.M., Wood L.D., Adsay N.V., Albores-Saavedra J., Biankin A.V., Brosens L.A., Fukushima N., Goggins M., Hruban R.H., Kato Y., Klimstra D.S., Klöppel G., Krasinskas A., Longnecker D.S., Matthaei H., Offerhaus G.J., Shimizu M., Takaori K., Terris B., Yachida S., Esposito I., Furukawa T. Baltimore Consensus Meeting A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (12): 1730–1741. <http://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>.
3. WHO Classification of Tumor of Endocrine Organs, Edited by Ricardo V. Lloyd, Robert Y. Osamura, Gunter Kloppel, Juan Rosai. WHO, Lyon, 2017. 320 p.
4. Paklina O.V., Karmazanovsky G.G., Setdikova G.R. *Patomorfologicheskaya i lucheвая diagnostika khirurgicheskikh zabolevaniy podzheludochnoj zhelezy* [Morphological and radiological diagnosis of surgical diseases of the pancreas]: Moscow: Vidar-M, 2013. 181 p. (In Russian)
5. Setdikova G.R., Paklina O.V. Anatomical variations of pancreatic ductal system in our population. *Morfologicheskie vedomosti.* 2017; 4: 18–21. (In Russian)
6. Paklina O.V., Setdikova G.R. Methodology of morphological study of the pancreas in ductal pancreatic cancer. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 1: 42–49. (In Russian)
7. Paklina O.V., Setdikova G.R., Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M. Methodology of morphological study of the

Сведения об авторах [Authors info]

Паклина Оксана Владимировна — доктор мед. наук, профессор, заведующая отделением патологической анатомии ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы; главный научный сотрудник лаборатории электронной микроскопии отдела патологической анатомии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>. E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Сетдикова Галия Равилевна — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>. E-mail: galiya84@mail.ru

Ротин Даниил Леонидович — доктор мед. наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы, врач-патолог отдела патологии больницы Тель-ха-Шомер, Израиль. <https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>. E-mail: danlerot@mail.ru

Для корреспонденции*: Паклина Оксана Владимировна — 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, корп. 33, Российская Федерация. Тел.: +7-903-624-86-69. E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Oksana V. Paklina – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Autopsy Department of the Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare; Chief Research Fellow of the Laboratory of Electron Microscopy of the Autopsy Department of the Vishnevsky Institute for Surgery of Ministry of Health of Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>. E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Galiya R. Setdikova – Cand. of Sci. (Med.), Pathologist of the Autopsy Department of the Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>. E-mail: galiya84@mail.ru

Daniil L. Rotin – Doct. of Sci. (Med.), Pathologist of the Autopsy Department of the Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare, Pathologist of the Autopsy Department of the Haim Sheba Tel-ha-Shomer Ramat Gan Dereh Sheba Hospital, Israel. <https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>. E-mail: danlerot@mail.ru

For correspondence*: Oksana V. Paklina – Botkin Hospital; 5, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: +7-903-624-86-69. E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 07.05.2019.
Received 7 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы
Cancer council for pancreatic cancer

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019322-35

Дифференциальная диагностика и определение резектабельности рака поджелудочной железы с помощью МСКТ и МРТ*Кармазановский Г.Г.^{1, 2}*¹ ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России; 115093, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация² ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Цель публикации — осмысление современных достижений лучевой диагностики в области хирургической онкопанкреатологии на основе критического анализа англоязычных публикаций последних лет. МСКТ и МРТ играют важную роль в хирургической и онкологической панкреатологии. В статье представлен критический взгляд на критерии диагностики рака поджелудочной железы, возможности томографических исследований в оценке размера опухоли, в оценке сосудистой инвазии, в дифференциальной диагностике опухолей, а также в оценке возможных ранних послеоперационных осложнений и на лучевые признаки особенностей зоны интереса после неoadъювантной и адъювантной терапии опухолей поджелудочной железы. Влияние современных методов лучевой диагностики на повышение результативности лечения, напрямую связанной с ранним стадированием опухолей поджелудочной железы, ничтожно, поскольку непонятны факторы, влияющие на фазы медленного и бурного развития опухоли. Этапная оценка поджелудочной железы клиническими и лучевыми методами (диспансеризация), скорее всего, при огромных финансовых и физических затратах, не даст ожидаемых результатов. Возможно, одним из решений проблемы эффективного лечения рака поджелудочной железы будет признание каждым пациентом необходимости лабораторных и инструментальных обследований с такой частотой, какую он может себе позволить, в разумных пределах, с привлечением его собственных средств.

Ключевые слова: поджелудочная железа, рак, МСКТ, МРТ, дифференциальная диагностика, сосудистая инвазия, оценка резектабельности, лучевые критерии эффективности химиотерапии, рецидивная опухоль.

Ссылка для цитирования: Кармазановский Г.Г. Дифференциальная диагностика и определение резектабельности рака поджелудочной железы с помощью МСКТ и МРТ. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 22–35. DOI: 10.16931/1995-5464.2019322-35.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Differential diagnosis and analysis of pancreatic cancer resectability using CT and MRI*Karmazanovsky G.G.^{1, 2}*¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, 27, Bol. Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; house 1, Ostriviyanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

The purpose of this publication is to comprehend the modern achievements of radiological diagnosis in surgical oncopancreatology via a critical analysis of recent English-language publications. CT and MRI are essential diagnostic methods in surgical and oncological pancreatology. The possibilities of tomography examination regarding analysis of tumor dimension, CT criteria for pancreatic cancer diagnosis, assessment of vascular invasion, differential diagnosis of tumors, as well as estimation of possible early postoperative complications and radiological features of the region of interest after neoadjuvant and adjuvant therapy for pancreatic tumors are critically analyzed. The role of modern diagnostic methods in improvement of treatment directly related to the early staging of pancreatic tumors is negligible, since the factors affecting the phases of slow and rapid tumor growth are unclear. Most likely, cyclic clinical and radiological evaluation of the pancreas will not give the expected results and is associated with advanced

financial and physical costs. Perhaps, one of the approaches for effective treatment of pancreatic cancer will be the recognition of the need for laboratory and instrumental examinations by each patient. Acceptable frequency of examinations and own funds are determined by a patients himself in this case.

Keywords: *pancreas, cancer, MDCT, MRI, differential diagnosis, vascular invasion, evaluation of cancer resectability, radiological criteria for evaluating the effectiveness of chemotherapy, recurrent tumor.*

For citation: Karmazanovsky G.G. Differential diagnosis and analysis of pancreatic cancer resectability using CT and MRI. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2019; 24 (3): 22–35. (In Russian).

DOI: 10.16931/1995-5464.2019322-35.

There is no conflict of interests.

● Введение

Томографические исследования (МСКТ и МРТ) играют важную роль в хирургической и онкологической панкреатологии. Всех подкупает возможность быстрого получения морфологической информации о состоянии протоковой системы, ткани органа, парапанкреатических изменениях, свидетельствующих о распространенности патологического процесса. Так или иначе, МСКТ с контрастным усилением изображения является “золотым стандартом” исследования поджелудочной железы (ПЖ) при подозрении на первичное заболевание или возможное метастатическое поражение [1, 2], а МРТ все больше оттесняет МСКТ с занятых ею позиций, благодаря совершенствованию технологий сбора и обработки данных (диффузионно-взвешенные изображения, цифровые системы МРТ) [3]. Лучевые диагносты научились не только различать зону патологических изменений, осуществлять их дифференциальную диагностику (доброкачественные и опухолевые процессы), но и определять Grade опухоли (G1–G3), что оказывает влияние на выбор тактики и объем осуществляемого лечения [4, 5].

Протоковая аденокарцинома — наиболее частый рак ПЖ. К примеру, 20 лет назад в течение года в России раком ПЖ заболело 13 000 человек. За десятилетие прирост составил 2000 наблюдений в год [6]. Не лучше обстоят дела и в странах Запада. В США рак ПЖ занимает четвертую позицию в статистике смертности от онкологических заболеваний [7]. За один только 2014 г. от рака ПЖ в Соединенных Штатах умерло порядка 40 000 человек [8].

Целью настоящей публикации является осмысление современных достижений лучевой диагностики в области хирургической онкопанкреатологии на основе критического анализа англоязычных публикаций последних лет.

Протоковая аденокарцинома ПЖ (ПАКПЖ) представляет собой очаговое образование (рис. 1), как правило умеренно васкуляризованное или гиповаскулярное, что обуславливает достаточное плохое контрастирование при контрастном усилении. Известно, что низкодифференцированные ПАКПЖ характеризуются наличием десмопластической реакции, которая обуславли-

вает отсроченное контрастирование таких опухолей [9]. Высокодифференцированные опухоли имеют контрастирование, близкое к контрастированию непораженной паренхимы, что может стать причиной ложноотрицательной диагностики ПАКПЖ при ее малых размерах. Чем меньше дифференцировка опухоли, тем больше вероятность ее отображения при контрастном усилении в артериальную фазу как гиподенсной зоны и в отсроченную фазу как умеренно гиперденсной (рис. 2).

Практически всегда при росте опухоли из эпителия протоков ПЖ ее изображение сопровождается расширенным протоком поджелудочной железы (ППЖ) и его обрыв в опухоли. Зона обрыва, как правило, неправильной формы (рис. 3). Чем дольше существует такая опухоль, тем более выраженными будут проявления дистальной дистрофии ПЖ (рис. 4). Опухоли, растущие из протоковой системы крючковидного отростка, могут достигать достаточно больших размеров, не вовлекая в процесс ППЖ, протекать бессимптомно, даже прорастая смежные органы или распространяясь парааортально (рис. 5).

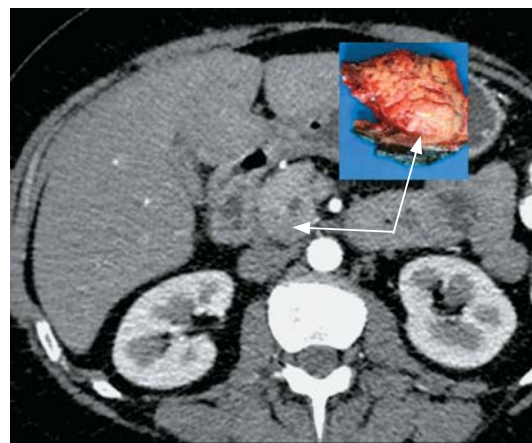


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Умеренно дифференцированная ПАК головки ПЖ. Исследование с болюсным контрастным усилением. В головке ПЖ в артериальную фазу видна гиподенсная зона $2,5 \times 2 \times 2$ см, отличающаяся по плотности от ткани ПЖ.

Fig. 1. CT-scan. Moderately differentiated ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Contrast-enhanced examination. Hypodense area $2.5 \times 2 \times 2$ cm different from pancreatic tissue is visualized in pancreatic head in the arterial phase.

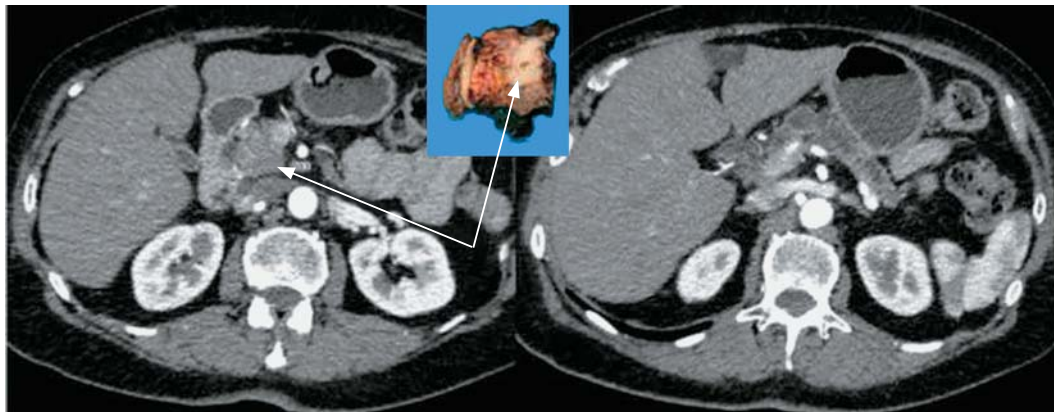


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Высокодифференцированная ПАК головки ПЖ. Исследование с болюсным контрастным усилением. В головке ПЖ в артериальную фазу очень плохо выявляется гиподенсная зона $2,5 \times 1,9 \times 3$ см. Для сравнения показана атрофия тела и хвоста железы на фоне расширенного ППЖ. Денситометрические характеристики паренхимы такие же, что и в головке ПЖ.

Fig. 2. CT-scan. Highly differentiated ductal pancreatic adenocarcinoma of the pancreatic head. Contrast-enhanced examination. Hypodense area $2.5 \times 1.9 \times 3$ cm is poorly visualized in pancreatic head in the arterial phase. For comparison, atrophy of pancreatic body and tail with enlarged pancreatic duct is shown. Densitometric characteristics of parenchyma are the same as for pancreatic head.

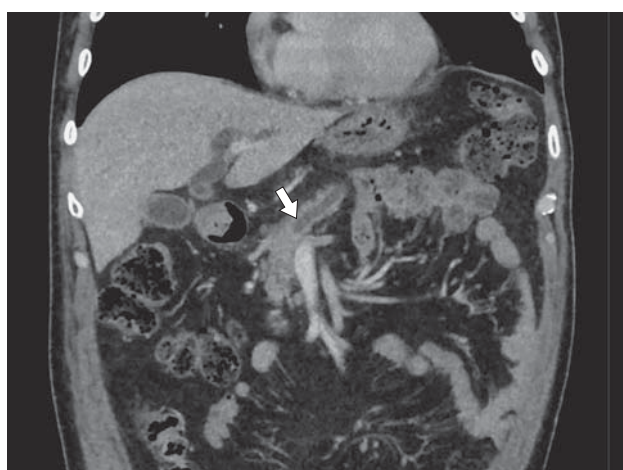


Рис. 3. Компьютерная томограмма. Умеренно дифференцированная ПАКПЖ. Исследование с болюсным контрастным усилением. В теле ПЖ в позднюю портально-венозную фазу виден резко расширенный ППЖ, обрывающийся над опухолью в виде писчего пера.

Fig. 3. CT-scan. Moderately differentiated ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Contrast-enhanced examination. In delayed portal-venous phase, extremely enlarged pancreatic duct is visualized in pancreatic body. The duct is breaking off over the tumor in the form of a writing pen.

Описаны клинические наблюдения кистозной трансформации ПАКПЖ [10], что ожидаемо требует дифференциальной диагностики с другими опухолями, которые подвергаются кистозной трансформации или структура которых подразумевает наличие кистозного компонента (рис. 6).

Важнейшим вопросом при ПАКПЖ является оценка регионарных изменений, а значит, оцен-

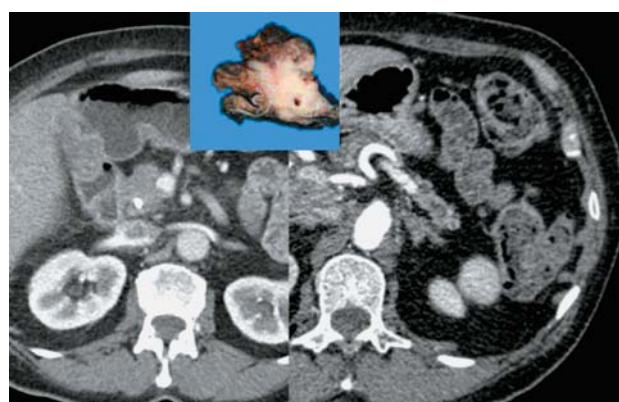


Рис. 4. Компьютерная томограмма. Умеренно дифференцированная ПАК головки ПЖ. Исследование с болюсным контрастным усилением. Видна выраженная дистрофия хвоста железы, дренаж в ОЖП, пристеночный тромб в воротной вене в месте ее примыкания к опухоли.

Fig. 4. CT-scan. Moderately differentiated ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Contrast-enhanced examination. Dystrophy of pancreatic tail, drainage tube in the common bile duct, parietal thrombosis in the portal vein within its adjunction to the tumor are visualized.

ка сосудистой инвазии при местнораспространенном раке, а также диагностика метастатического поражения печени и смежных органов (рис. 7).

Таким образом, каждое из перечисленных томографических проявлений ПАКПЖ может стать фактором дифференциальной диагностики с иными заболеваниями ПЖ.



Рис. 5. Компьютерная томограмма. Новообразование крючковидного отростка ПЖ. Исследование с болюсным контрастным усилением. Опухоль в крючковидном отростке видна плохо. Однако при денситометрии отмечено уменьшение контрастирования опухоли по сравнению с тканью ПЖ практически вдвое (50 ед.Н по сравнению с 99–109 ед.Н). Парапанкреатическая жировая клетчатка по латеральному контуру чревного ствола инфильтрирована.

Fig. 5. CT-scan. Carcinoma of the uncinate process of the pancreas. Contrast-enhanced examination. Carcinoma of the uncinate process is poorly visualized. However, densitometry showed reduced contrast enhancement of the tumor compared with pancreatic tissue by almost 2 times (50 HU vs. 99–109 HU). Parapancreatic fatty tissue is infiltrated along the lateral contour of the celiac trunk.

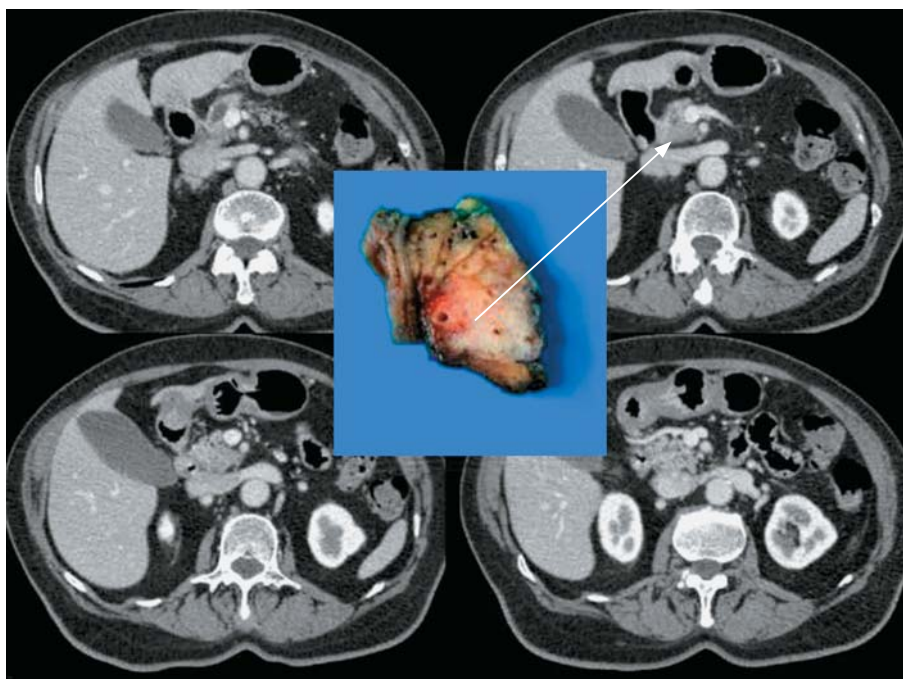


Рис. 6. Компьютерная томограмма. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль из боковых ветвей ППЖ, ассоциированная с инвазивной умеренно дифференцированной ПАКПЖ. Исследование с болюсным контрастным усилением, изображения портально-венозной фазы. ППЖ конусовидно обрывается над умеренно гиподенсной опухолью 1,8 × 1,5 × 2,2 см, основная масса которой располагается в крючковидном отростке ПЖ. На периферии крючковидного отростка видны гиподенсные “вкрапления” — расширенные боковые ветви ППЖ.

Fig. 6. CT-scan. Intraductal papillary-mucinous tumor from the lateral branches of the pancreatic duct associated with invasive moderately differentiated ductal adenocarcinoma. Contrast-enhanced examination, images of the portal-venous phase. The main pancreatic duct conically cuts off by moderately hypodense tumor 1.8 × 1.5 × 2.2 cm. The tumor is predominantly located in the uncinate process of the pancreas. Hypodense “inclusions” are seen on the periphery of the uncinate process (enlarged lateral branches of the pancreatic duct).

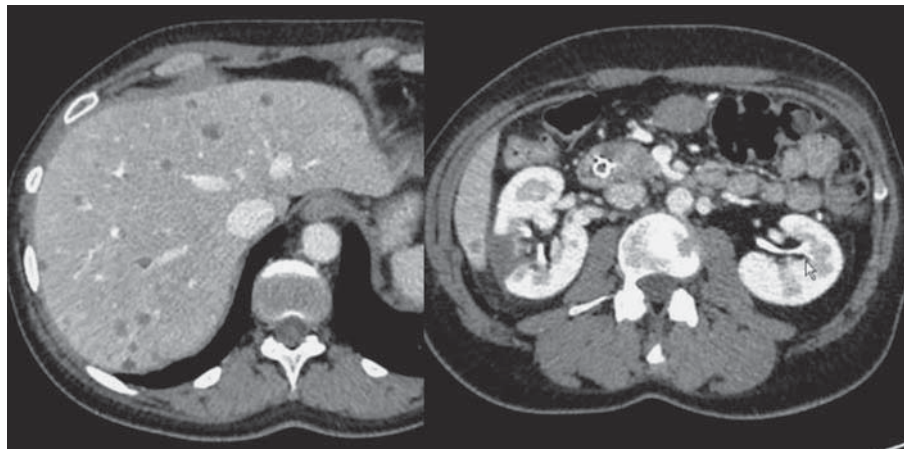


Рис. 7. Компьютерная томограмма. Новообразование головки ПЖ. Исследование с болюсным контрастным усилением. Медиальнее металлического стента в панкреатической части общего желчного протока гиподенсная зона опухоли. Множественные гиподенсные (в портально-венозную фазу контрастного усиления) метастазы с гиперконтрастным ободком.

Fig. 7. CT-scan. Pancreatic head tumor. Contrast-enhanced examination. Hypodense area of the tumor is seen medial to the metal stent in the pancreatic part of the common bile duct. Multiple hypodense liver metastases with a hyper-contrasted rim are visible in the portal-venous phase of contrast enhancement.

Размер ПАКПЖ

Традиционно считается, что опухоли, расположенные интрапаренхиматозно и не вызывающие компрессии ППЖ, имеют размер меньше 2 см [11]. Многими исследованиями подтверждено, что это действительно так; по критерию T это опухоль T1. Опухоли таких размеров наиболее трудные для дифференциальной диагностики, поскольку атрофия дистальных отделов еще может отсутствовать, ППЖ расширен незначительно, а интрапанкреатическая локализация опухоли не сопровождается инвазией парапанкреатической жировой ткани и сосудов. В таких наблюдениях ПАКПЖ, как правило, гомогенна. Чем меньше размер ПАКПЖ, тем хуже она контрастируется и тем хуже видна ее периферия, то есть граница с тканью ПЖ. Поэтому контрастное усиление томографического изображения в таких ситуациях может быть малоэффективным.

В качестве альтернативы применяют МРТ, обладающую высокой чувствительностью (T2ВИ, T2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, МРТ с получением диффузионно-взвешенных изображений (МРТ-ДВИ с b-фактором ≥ 800)) (рис. 8). Магнитно-резонансная и другие методики томографии могут позволить выявить зону ограниченно повышенной целлюлярности ткани ПЖ, что также может быть обусловлено аутоиммунным панкреатитом, солидно-псевдопапиллярной опухолью (СППО), нейроэндокринной опухолью (НЭО) G2-3 (рис. 9) и другими солидными структурами, в том числе казуистическими (например, гемангиомой ПЖ – доброкачественной опухолью).

Чем больше размер опухоли ПЖ, тем проще диагностика, но тем сложнее или менее успешно возможное лечение. Большие размеры впервые диагностированной ПАКПЖ не редкость. И при-



Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма. Новообразование головки ПЖ. ДВИ. Практически недифференцирующаяся опухоль в головке ПЖ становится видимой (яркий сигнал от опухоли на изображениях с высоким b-фактором). На ИКД-карте опухоль темная.

Fig. 8. MRI-DWI. Pancreatic head tumor. A poorly visualized pancreatic head tumor becomes visible (a bright signal from the tumor in images with a high b-factor). The tumor is dark on the ADC map.

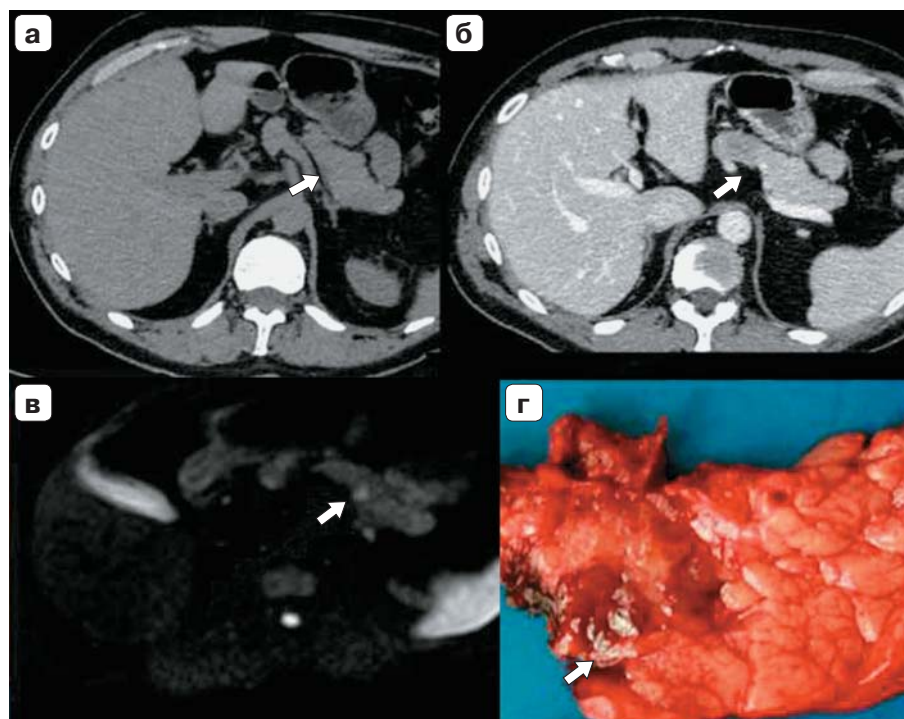


Рис. 9. Высокодифференцированная инсулинома (1 митоз в 45 полях зрения, Gr1) тела ПЖ. Сравнение МСКТ и МРТ-ДВИ: а — компьютерная томограмма, без контрастного усиления опухоль не видна; б — компьютерная томограмма, в портально-венозную фазу контрастного усиления по заднему контуру тела ПЖ определяется зона, которую можно принять за срез сосуда; в — магнитно-резонансная томограмма, ДВИ с высоким b-фактором, сигнал от опухоли яркий, опухоль небольших размеров; г — макрофото.

Fig. 9. Highly differentiated insulinoma (1 mitosis in 45 fields of view, Gr1) of the pancreatic head. Comparison of CT and MRI-DWI: а — CT-scan without contrast enhancement, tumor is not visible; б — CT-scan, some area is defined along the back contour of the pancreatic body, which can easily be taken as a cut of the vessel in the portal-venous phase; в — MRI-DWI with high b-factor, the signal from the tumor is bright; д — macroscopic image.

чиной тому — отсутствие патогномичной клинической картины ПАКПЖ, специфических жалоб, критериев отбора пациентов для проведения диспансеризации в группах потенциального риска.

Ограниченные возможности МСКТ при стадировании злокачественной опухоли ПЖ

Изоплотность опухоли или, другими словами, когда она не отличается от ткани ПЖ, является основным негативным свойством новообразования, не видимого при МСКТ. Таких опухолей примерно 10%. Выживаемость при их диагностике наибольшая. Если опухоль не видна, могут присутствовать ее признаки — частичное, локальное отображение ППЖ, сегментарная атрофия ткани ПЖ, наличие неровностей контура железы [12, 13].

Вторым важным недостатком МСКТ является плохая выявляемость и характеристика лимфатических узлов. Понятно, что даже лимфатические узлы нормальных размеров при МСКТ могут иметь включения микрометастазов, а, например, большие лимфатические узлы могут быть воспалительными [14]. Считается, что при

выявлении метастазов в лимфатические узлы МСКТ имеет чувствительность 14%, когда меньший размер лимфатического узла превышает 10 мм [15].

Третьим недостатком МСКТ является низкая чувствительность метода при выявлении метастатического поражения печени [16]. МРТ в этом отношении более предпочтительна.

Инвазия сосудов

Инвазия парапанкреатических сосудов может быть практически при любой малигнизированной опухоли ПЖ (рис. 10). Однако наиболее агрессивным ростом обладает ПАКПЖ. Поэтому описание возможностей томографических исследований, связанных с оценкой распространения опухолевого процесса в парапанкреатической клетчатке, чаще всего базируется именно на исследованиях ПАКПЖ.

Традиционно выделяют три группы опухолевых состояний, обусловленных взаимоотношениями края опухоли и стенки магистрального сосуда, — опухоль резектабельна, нерезектабельна, погранично-резектабельна [17–19]. Понятно, что отсутствие каких-либо инфильтративных изменений парапанкреатической жировой



Рис. 10. Компьютерная томограмма. Новообразование ПЖ с местным распространением. Инвазия воротной вены. Латеральная стенка вены выпрямлена. За счет инвазии в парапанкреатическую жировую клетчатку визуальное изображение опухоли больше.

Fig. 10. Locally advanced pancreatic tumor. Invasion of the portal vein. The lateral wall of the vein is straightened. Due to invasion of peripancreatic adipose tissue, the image of the tumor is larger.

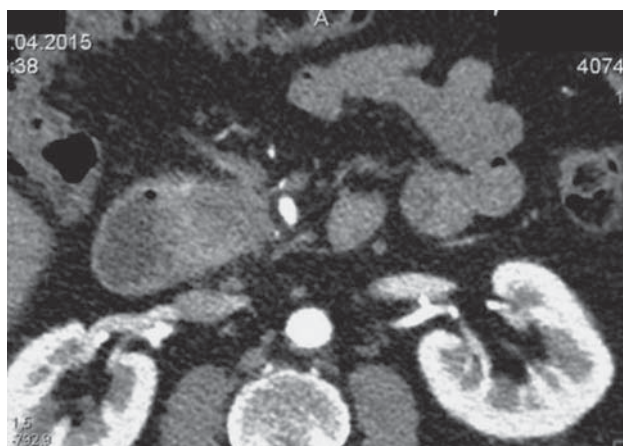


Рис. 11. Компьютерная томограмма. Неинвазивная опухоль ПЖ. Между краем опухоли и артерией видна интактная жировая ткань.

Fig. 11. CT-scan. Non-invasive pancreatic tumor. Intact adipose tissue is visualized between the edge of the tumor and the artery.

ткани при отображении опухоли и наличии четких ее границ свидетельствует о ее резектабельности (рис. 11).

При циркулярном охвате опухолью магистрального сосуда, особенно на протяжении, при сужении просвета артерии, говорят о нерезектабельной опухоли в отличие от неоперабельной опухоли, когда имеются отдаленные метастазы, но местный статус опухоли позволяет выполнить резекционное вмешательство.

В литературе и практике давно утвердились два принципиально отличительных понятия — “окутывание” или “охват” опухолью магистраль-

ного сосуда и “инвазия” сосуда [20]. Безусловно, частота охватов намного больше частоты прямой инвазии сосудов. Незначительный охват все же является признаком резектабельности (от опухоли хирург может отойти тупым либо острым путем). При инвазии все сложнее — отделить опухоль от сосуда возможно, однако резекция будет уже не R0, в лучшем случае — R1. Разработка стандартизированных протоколов патоморфологических исследований увеличила частоту резекций R1 примерно с 20 до 80%. В большинстве наблюдений положительный край локализуется на иссеченной ретроперитонеальной поверхности [21].

При этом сам факт такой резекции кардинально не влияет на ее исходы, поскольку ПАКПЖ по сути своей является генерализованным процессом [22] и к моменту принятия решения о хирургическом вмешательстве уже имеется периневральное и перивазальное распространение опухоли и даже отдаленное метастазирование, возможно не проявившееся пока клинически и при инструментальных исследованиях. И если с перивазальной, видимой инвазией хирург пытается бороться, вплоть до иссечения устья чревного ствола [23–25], используя факт наличия коллатералей или “благоприятных” врожденных аномалий артериального русла (отхождение правой печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии), то периневральную инвазию опухоли в настоящее время победить практически невозможно. Опухоль распространяется под шванновской оболочкой нерва на протяжении, и о периневральной инвазии становится известно по клиническим проявлениям (боль в спине, невозможность длительно лежать на спине), при МРТ — яркие гиперцеллюлярные паравертебральные зоны (рис. 12).

В целом, при незначительном “окутывании” артерии вероятность ее инвазии практически равна нулю. Вероятность инвазии возрастает по мере нарастания величины охвата по окружности [20]. При охвате 2/3 окружности вероятность инвазии приближается к 100%. Примерно у 10% пациентов с опухолевым поражением ПЖ наблюдается воспалительная реакция вокруг сосудов (рис. 13). Она, как правило, циркулярная в отличие от локального “окутывания”. Такая воспалительная реакция требует дифференциальной диагностики, особенно эффективно применение эндо-УЗИ. Диагностика воспалительных изменений дает пациенту шанс [26].

Расширение возможностей сосудистой хирургии привело к переосмыслению стадирования опухолей ПЖ. Теперь местно-резектабельными считаются опухоли с частичным вовлечением воротной вены, краевым вовлечением чревного ствола, общей печеночной и собственной печеночной артерии [11].

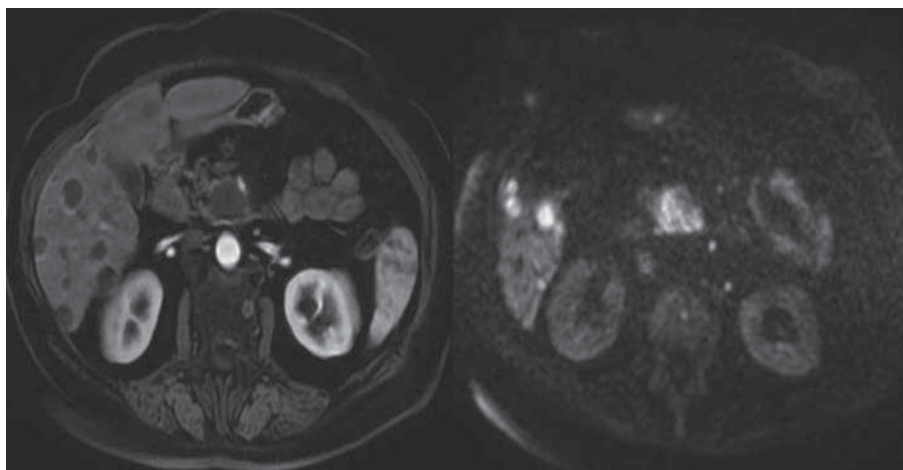


Рис. 12. Магнитно-резонансная томограмма. Опухоль головки ПЖ, метастазы в печень. Размеры опухоли на МРТ-ДВИ больше (метод позволяет оценить истинное распространение опухоли в перипанкреатической жировой ткани). Также видны лимфатические узлы, хотя они меньше 1 см. Яркий сигнал свидетельствует о высокой клеточности, и наиболее вероятной причиной этого является метастатическое поражение.

Fig. 12. MR-image. Pancreatic head tumor, liver metastases. Tumor dimensions are larger on MRI-DWI (this technique allows evaluating the actual spread of the tumor into peripancreatic adipose tissue). Lymph nodes are also visible, although their dimensions are less than 1 cm. A bright signal indicates high cellularity, and metastatic lesion is the most likely cause of this phenomenon.

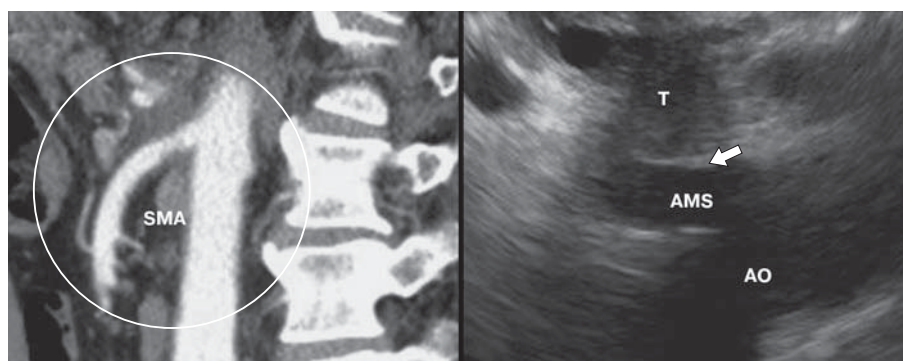


Рис. 13. Новообразование ПЖ. Воспалительная инфильтрация жировой ткани: а — компьютерная томограмма; б — ультразвуковая эндоскопическая. При эндоскопическом УЗИ демаркация между краем опухоли и стенкой артерии видна четко. При МСКТ признаком воспаления являются циркулярные изменения, “муфта” вокруг сосуда и их гомогенность. Однако отграничить стенку артерии от воспаления невозможно.

Fig. 13. Pancreatic tumor. Inflammatory adipose tissue infiltration: а — CT-scan; б — EUS-scan. Demarcation between the edge of the tumor and arterial wall is clearly visible during endoscopic ultrasound. CT-sign of inflammation is circular perivascular changes and their homogeneity. However, it is not possible to distinguish arterial wall and inflammation area.

Инфильтрация (а по сути лимфангоиты) парапанкреатической жировой ткани имеет прогностическое значение. Почти 15 лет назад мы высказали предположение, что инфильтрация жировой клетчатки (которую мы назвали “подозрением на инвазию сосуда”) в долгосрочной перспективе мало чем отличается от истинной инвазии сосудов [1]. Позже, в 2012 г., японские авторы [27] распределили проявления инфильтрации парапанкреатической жировой ткани при МСКТ на 4 группы (Gr0–3). Они показали, что почти у половины из 132 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, была выражена инфильтрация жировой ткани (Gr1 — 38,7%, Gr2 — 16,4%). Было отмечено, что экстрапанкреатическая периневральная инвазия опухоли и статус края резекции были суще-

ственно связаны с ретроперитонеальной инфильтрацией жировой ткани, выявленной при МСКТ. У 43 пациентов с опухолевой инвазией воротной вены пятилетняя выживаемость была 45,9% и отмечена у пациентов с минимальной инфильтрацией жировой ткани (Gr1). Выживаемость в этой группе была достоверно больше, чем в группе с более выраженными инфильтративными изменениями (Gr2; $P = 0,007$).

Таким образом, в большинстве ситуаций все же не стоит испытывать иллюзий в отношении перспектив дожития пациентов в послеоперационном периоде и понимать, что инфильтрация парапанкреатической жировой ткани — это отражение распространения опухоли по лимфатическим путям. И чем более выражены такие структурные изменения жировой ткани, тем

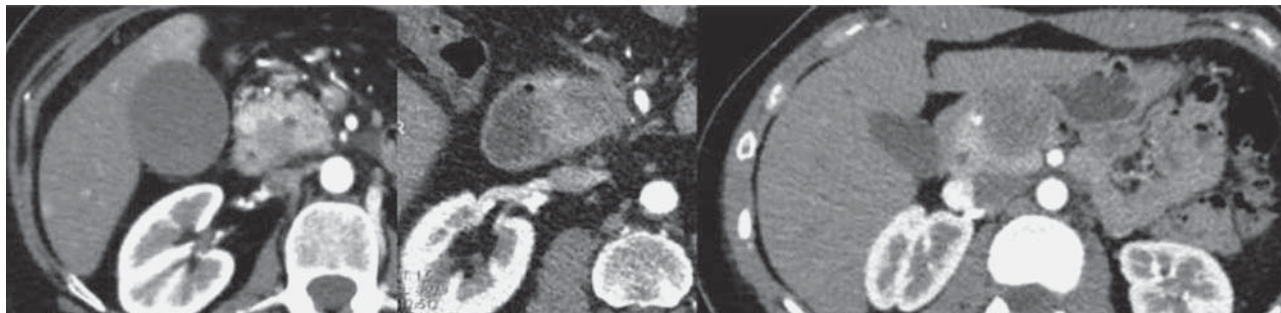


Рис. 14. Компьютерная томограмма. Сравнение аденокарциномы ПЖ, нейроэндокринной опухоли и солидно-псевдопапиллярной опухоли. Все опухоли расположены в головке ПЖ и гиподенсны в артериальную фазу. Сравнение показывает, что выявить опухоль (чувствительность) гораздо проще, чем установить ее морфологическую принадлежность (специфичность).

Fig. 14. CT-scan. Comparison of pancreatic adenocarcinoma, neuroendocrine tumor and solid-pseudopapillary tumor. All tumors are located in the pancreatic head and hypodense in the arterial phase. A comparison shows that it is much easier to identify a tumor (sensitivity) than to determine its morphology (specificity).

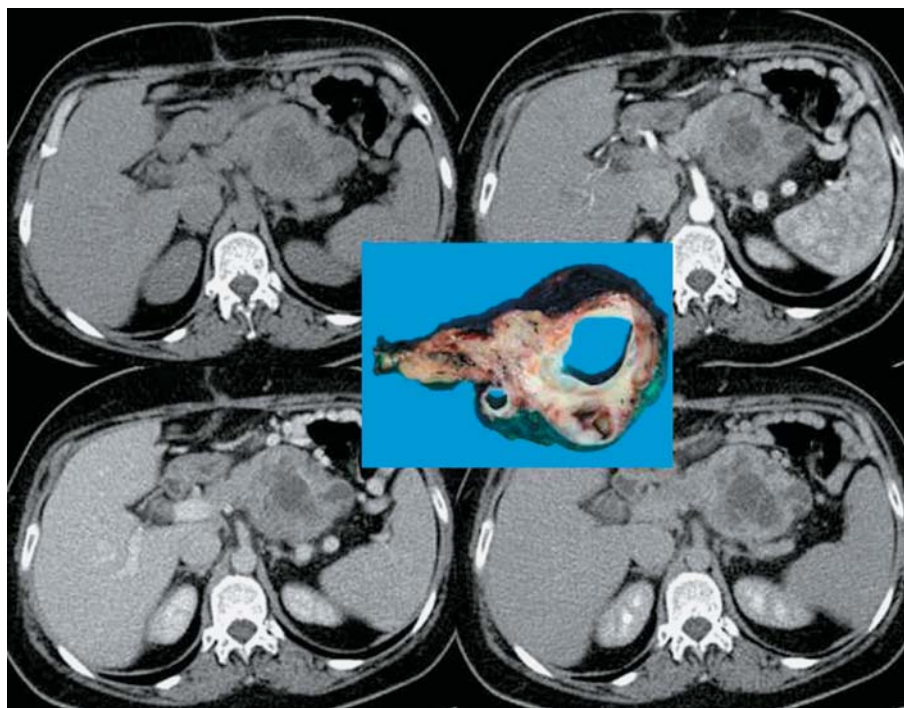


Рис. 15. Компьютерная томограмма. Муцинозная цистаденома ПЖ. Массивные пристеночные разрастания позволяют предположить наличие карциномы. Однако патогистологический диагноз — муцинозная кистозная опухоль тела и хвоста ПЖ со слабой дисплазией эпителия и участком тяжелой дисплазии.

Fig. 15. CT-scan. Mucinous cystadenoma of the pancreas. Massive internal papillary structures allow suggesting carcinoma. Fortunately, histological diagnosis was a mucinous cystic tumor of pancreatic body and tail with mild epithelial dysplasia and local severe dysplasia.

меньше шансов на успех в долгосрочной перспективе, даже при безупречно выполненном хирургическом пособии.

Дифференциальная диагностика

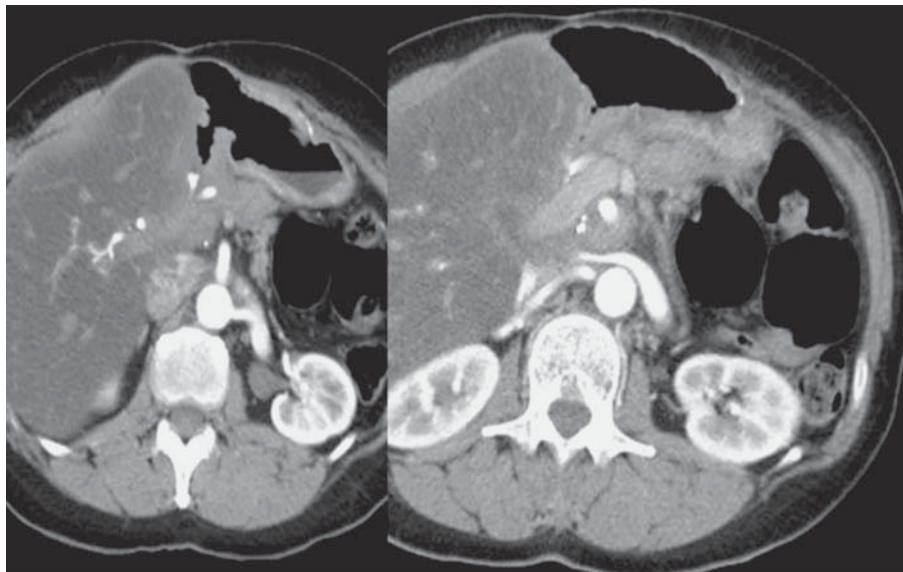
По сути, лишь СППО малых размеров, без выраженной капсулы и НЭО ПЖ G2–3 могут стать объективными причинами затрудненной дифференциальной диагностики (рис. 14). Во всех остальных клинических ситуациях имеются яркие патогномоничные проявления иных опухолей или комплекс их проявлений. Это при-

стеночные сосочковые разрастания и перегородки в муцинозных опухолях, солидно-микрокистозная структура опухоли с кальцинатами при серозной цистаденоме, протяженное сужение общего желчного протока (ОЖП) при воспалительных псевдоопухолевых процессах, в том числе при аутоиммунном панкреатите, множественные “микрокистозные” гнойники, окруженные фиброзной капсулой, при псевдоопухолевом панкреатите (рис. 15) [4, 28–31].

Еще раз следует подчеркнуть, что в литературе устоялось мнение о следующих признаках

Рис. 16. Компьютерная томограмма. Продолженный рост опухоли после панкреатодуоденальной резекции. Темная муфта вокруг чревного ствола. Выраженный жировой гепатоз.

Fig. 16. CT-scan. Continued tumor growth after pancreaticoduodenectomy. Dark area is visualized around the celiac trunk. Severe fatty liver disease.



ПАКПЖ: расширение ППЖ, его необъяснимый обрыв даже при незначительном расширении, атрофия дистальных отделов ПЖ, симптом двух протоков (“двустволка” — расширение ОЖП и ППЖ). Чем больше таких проявлений наблюдается на серии анализируемых томограмм, тем большей является вероятность диагностики ПАКПЖ.

Безусловно, несмотря на непредсказуемый, в том числе и бурный, рост ПАКПЖ, при любой ситуации, связанной с обращением пациента в стационар или в поликлинику по поводу состояний, обусловленных клиническими проявлениями заболевания органов желудочно-кишечного тракта, ему надо настоятельно рекомендовать обследование верхнего этажа брюшной полости любым из методов — УЗИ, МРТ или МСКТ. Выявление совокупности микропризнаков патологических изменений ПЖ может натолкнуть на рассуждения о ПАКПЖ как причине обращения пациента за медицинской помощью.

В этой связи нелишне напомнить о важнейшей роли в процессе диагностики архивов медицинских изображений. В идеале каждое выполненное пациенту обследование следует архивировать на цифровом носителе изображений, загружать в базу данных лечебного учреждения и обязательно передавать его в личный архив пациента. Все это может быть очень важным при дальнейших обследованиях в других учреждениях и сопоставлении новых и архивных данных.

Оценка возможных ранних послеоперационных осложнений

Все оперирующие хирурги сталкивались с дилеммой — чем менее “дискредитирована” ПЖ, тем больше вероятность развития несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза и наоборот. Последние данные свидетельствуют о том, что и внутриорганный депонирование жировой

ткани также отрицательно влияет на прогноз ранних осложнений [32].

Оценка неоадьювантной и адьювантной терапии опухоли ПЖ

Химиотерапия также оказывает позитивное влияние на развитие онкохирургии ПЖ [33–35]. Известно, что правильно подобранная химиотерапия может способствовать уменьшению стадии опухоли и трансформации нерезектабельной опухоли в погранично-резектабельную, а погранично-резектабельной — в резектабельную. Безусловно, роль томографических исследований в таких ситуациях колоссальна, поскольку они позволяют с максимальной объективностью оценить степень редукции опухоли и момент принятия решения об оперативном лечении.

Адьювантную терапию выполняют как часть комплекса противоопухолевых мер. Однако чаще всего она является лечебной процедурой отчаяния. В случаях “профилактической” адьювантной терапии томографические исследования направлены на оценку состояния парапанкреатического пространства и зон анастомозов с ПЖ [2]. Появление аномальных утолщений, уплотнений, “черной” зоны вокруг контрастированного сосуда свидетельствует о рецидиве или продолженном росте опухоли (рис. 16).

Перспективным представляется применение при химиотерапии МРТ-ДВИ. Эта технология сканирования не связана с дополнительным облучением, как МСКТ, не требует дополнительных затрат на контрастные средства и не сопровождается нагрузкой на выделительную функцию почек, что неизбежно при экскреции контрастного вещества клубочково-канальцевой системой. Появление опухоли обуславливает изменение в виде зоны повышенной целлюлярности на МРТ-ДВИ с высоким b-фактором. Локальную повышенную целлюлярность ткани

ПЖ в зоне резекции и вне ее следует расценивать как признак злокачественной опухоли. Определенные перспективы лучевой диагностики связаны со все более набирающим силу методом анализа томографических изображений, получившим название “радиомика” [5, 36]. Пока его клиническая роль туманна, но число публикаций, множущихся в геометрической прогрессии, свидетельствует о том, что это не ложный путь в науке.

● Заключение

Изложенное свидетельствует о том, что в ближайшее время успехи в лечении ПАКПЖ, скорее всего, будут обусловлены воздействием на опухоль на генном уровне. Уже сейчас, оценивая, например, в лабораторных анализах уровень KRAS ctDNA, можно получить полезную прогностическую информацию о ПАКПЖ на этапах планирования лечения и оценки выживаемости после оперативных вмешательств [37].

Современные методы лучевой диагностики позволяют отвечать на многие вопросы, связанные с операбельностью пациента и резектабельностью ПАКПЖ, но их влияние на повышение эффективности лечения, напрямую связанного с ранним стадированием опухоли, ничтожно, поскольку непонятны факторы, влияющие на фазы медленного и бурного развития опухоли [2, 38]. Диспансеризация, скорее всего, при колоссальных финансовых и физических затратах, не даст ожидаемого результата. Возможно, одним из путей решения проблемы эффективного лечения рака ПЖ станет осознанная и осмысленная каждым гражданином необходимость плановых лабораторно-инструментальных обследований с той периодичностью, которую он может себе позволить, в разумных пределах, с привлечением собственных средств.

Все рекомендации профессиональных сообществ по лечению заболеваний ориентированы на оказание помощи в условиях финансирования такого лечения государством или страховой системой. Однако никто не запрещает гражданину осуществлять плановые индивидуальные обследования по собственному желанию. А, как известно, скрипучее дерево скрипит долго.

Участие авторов

Кармазановский Г.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors participation

Karmazanovsky G.G. — concept and design of the research, collection and processing of material, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

● Список литературы

1. Karmazanovsky G., Fedorov V., Kubyshev V., Kotchatkov A. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability. *Abdom. Imaging*. 2005; 30 (4): 488–500.
2. Bae J.S., Kim J.H., Joo I., Chang W., Han J.K. MDCT findings predicting post-operative residual tumor and survival in patients with pancreatic cancer. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (7): 3714–3724. <http://doi.org/10.1007/s00330-019-06140-9>.
3. Garces-Descovich A., Morrison T.C., Beker K., Jaramillo-Cardoso A., Moser A.J., Mortelet K.J. DWI of pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study to estimate the correlation with metastatic disease potential and overall survival. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2019; 212 (2): 323–331. <http://doi.org/10.2214/AJR.18.20017>.
4. Karmazanovsky G., Belousova E., Schima W., Glotov A., Kalinin D., Kriger A. Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: spectrum of MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur. J. Radiol.* 2019; 110: 66–73. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.04.006>.
5. Guo C.G., Ren S., Chen X., Wang Q.D., Xiao W.B., Zhang J.F., Duan S.F., Wang Z.Q. Cancer pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using magnetic resonance imaging findings and texture analysis with 3-T magnetic resonance. *Manag. Res.* 2019; 11: 1933–1944. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S195376>. eCollection 2019.
6. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998 г. М., 2000. 270 с.
7. American Cancer Society (2014). Cancer facts & figures 2014. Retrieved from <http://www.cancer.org/acs/groups/con-tent/@research/documents/webcontent/acspc-042151>.
8. Chatterjee D., Katz M.H., Rashid A., Varadhachary G.R., Wolff R.A., Wang H., Lee J.E., Pisters P.W., Vauthey J.N., Crane C., Gomez H.F., Abbruzzese J.L., Fleming J.B., Wang H. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer*. 2012; 118 (12): 3182–3190. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26651>.
9. Ishigami K., Yoshimitsu K., Irie H., Tajima T., Asayama Y., Nishie A., Hirakawa M., Ushijima Y., Okamoto D., Nagata S., Nishihara Y., Yamaguchi K., Taketomi A., Honda H. Diagnostic value of the delayed phase image for iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2009; 69 (1): 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.09.012>.
10. Yoon S.Y., Rha S.E., Jung E.S., Lee I.S. Pancreas ductal adenocarcinoma with cystic features on cross-sectional imaging: radiologic-pathologic correlation. *Diagn. Interv. Radiol.* 2018; 24 (1): 5–11. <http://doi.org/10.5152/dir.2018.17250>.
11. Cong L., Liu Q., Zhang R., Cui M., Zhang X., Gao X., Guo J., Dai M., Zhang T., Liao Q., Zhao Y. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 10383. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-28193-4>.
12. Kim J.H., Park S.H., Yu E.S., Kim M.H., Kim J., Byun J.H., Lee S.S., Hwang H.J., Hwang J.Y., Lee S.S., Lee M.G. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology*. 2010; 257 (1): 87–96. <http://doi.org/10.1148/radiol.10100015>.
13. Yoon S.H., Lee J.M., Cho J.Y., Lee K.B., Kim J.E., Moon S.K., Kim S.J., Baek J.H., Kim S.H., Kim S.H., Lee J.Y., Han J.K.,

- Choi B.I. Small (< 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology*. 2011; 259 (2): 442–452. <http://doi.org/10.1148/radiol.11101133>.
14. Tseng D.S., van Santvoort H.C., Feghali S., Besselink M.G., Zuihthoff N.P., Borel Rinkes I.H., van Leeuwen M.S., Molenaar I.Q. Diagnostic accuracy of CT in assessing extra-regional lymphadenopathy in pancreatic and periampullary cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Oncol*. 2014; 23 (4): 229–235. <http://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.10.005>.
 15. Roche C.J., Hughes M.L., Garvey C.J., Campbell F., White D.A., Jones L., Neoptolemos J.P. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2003; 180 (2): 475–480. <http://doi.org/10.2214/ajr.180.2.1800475>.
 16. Somers I., Bipat S. Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a meta-analysis of the positive predictive values of CT. *Eur. Radiol*. 2017; 27 (8): 3408–3435.
 17. Gilbert J.W., Wolpin B., Clancy T., Wang J., Mamon H., Shinagare A.B., Jagannathan J., Rosenthal M. Borderline resectable pancreatic cancer: conceptual evolution and current approach to image-based classification. *Ann. Oncol*. 2017; 28 (9): 2067–2076. Published online 2017 Apr. 12. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx180>.
 18. Lopez N.E., Prendergast C., Lowy A.M. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (31): 10740–10751. Published online 2014. Aug 21. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i31.10740>.
 19. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., Asbun H., Bain A., Behrman S.W., Benson A.B. 3rd, Binder E., Cardin D.B., Cha C., Chiorean E.G., Chung V., Czito B., Dillhoff M., Dotan E., Ferrone C.R., Hardacre J., Hawkins W.G., Herman J., Ko A.H., Komanduri S., Koong A., LoConte N., Lowy A.M., Moravek C., Nakakura E.K., O'Reilly E.M., Obando J., Reddy S., Scaife C., Thayer S., Weekes C.D., Wolff R.A., Wolpin B.M., Burns J., Darlow S. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2017; 15 (8): 1028–1061. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0131>.
 20. Lu D.S., Reber H.A., Krasny R.M., Kadell B.M., Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 1997; 168 (6): 1439–1443.
 21. Rau B.M., Moritz K., Schuschon S., Alsfasser G., Prall F., Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery*. 2012; 152 (3 Suppl 1): S103–111. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2012.05.015>.
 22. Felsenstein M., Hruban R., Wood L. New developments in the molecular mechanisms of pancreatic tumorigenesis. *Adv. Anat. Pathol*. 2018; 25 (2): 131–142. <http://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000172>.
 23. Egorov V.I., Yashina N.I., Fedorov A.V., Karmazanovsky G.G., Vishnevsky V.A., Shevchenko T.V. Celiac-mesenteric arterial aberrations in patients undergoing extended pancreatic resections: correlation of CT angiography with findings at surgery. *JOP*. 2010; 11 (4): 348–357.
 24. Egorov V.I., Petrov R.V., Lozhkin M.V., Maynovskaya O.A., Starostina N.S., Chernaya N.R., Filippova E.M. Liver blood supply after a modified Appleby procedure in classical and aberrant arterial anatomy. *World J. Gastrointest. Surg*. 2013; 5 (3): 51–61. <http://doi.org/10.4240/wjgs.v5.i3.51>.
 25. Deal S., Nathan D., Rocha F.G. Modified Appleby procedure for locally advanced pancreatic cancer. *Am. J. Surg*. 2018; 215 (5): 853–855. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.01.004>.
 26. Egorov V.I., Petrov R.V., Solodina E.N., Karmazanovsky G.G., Starostina N.S., Kuruschkina N.A. Computed tomography-based diagnostics might be insufficient in the determination of pancreatic cancer unresectability. *World J. Gastrointest. Surg*. 2013; 5 (4): 83–96. <http://doi.org/10.4240/wjgs.v5.i4.83>.
 27. Yamamoto Y., Shimada K., Takeuchi Y., Sofue K., Shibamoto K., Nara S., Esaki M., Sakamoto Y., Kosuge T., Hiraoka N. Assessment of the interface between retroperitoneal fat infiltration of pancreatic ductal carcinoma and the major artery by multidetector-row computed tomography: surgical outcomes and correlation with histopathological extension. *World J. Surg*. 2012; 36 (9): 2192–2201. <http://doi.org/10.1007/s00268-012-1618-9>.
 28. Kurowecki D., Patlas M.N., Haider E., Alabousi A. Cross-sectional pictorial review of IgG4-related disease. *Br. J. Radiol*. 2019; 20190448. <http://doi.org/10.1259/bjr.20190448>.
 29. Harmsen F.R., Domagk D., Dietrich C.F., Hocke M. Discriminating chronic pancreatitis from pancreatic cancer: Contrast-enhanced EUS and multidetector computed tomography in direct comparison. *Endosc. Ultrasound*. 2018; 7 (6): 395–403. http://doi.org/10.4103/eus.eus_24_18.
 30. Aslan S., Nural M.S., Camlidag I., Danaci M. Efficacy of perfusion CT in differentiating of pancreatic ductal adenocarcinoma from mass-forming chronic pancreatitis and characterization of isoattenuating pancreatic lesions. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2019; 44 (2): 593–603. <http://doi.org/10.1007/s00261-018-1776-9>.
 31. Hu S., Zhang H., Wang X., Sun Z., Ge Y., Yan G., Zhao C., Chen K. Asymptomatic versus symptomatic solid pseudo-papillary tumors of the pancreas: clinical and MDCT manifestations. *Cancer Imaging*. 2019; 19 (1): 13. <http://doi.org/10.1186/s40644-019-0198-4>.
 32. Hong W., Ha H.I., Lee J.W., Lee S.M., Kim M.J. Measurement of pancreatic fat fraction by CT histogram analysis to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Korean J. Radiol*. 2019; 20 (4): 599–608. <http://doi.org/10.3348/kjr.2018.0557>.
 33. Rangarajan K., Pucher P.H., Armstrong T., Bateman A., Hamady Z. Systemic neoadjuvant chemotherapy in modern pancreatic cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2019; 15: 1–4. <http://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0060>.
 34. Heinrich S., Besselink M., Moehler M., van Laethem J.L., Ducreux M., Grimminger P., Mittler J., Lang H., Lutz M.P., Lesurtel M. Scientific and Research Committee of the E-AHPBA and the EORTC pancreas working group. Opinions and use of neoadjuvant therapy for resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic cancer: international survey and case-vignette study. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 675. <http://doi.org/10.1186/s12885-019-5889-5>.
 35. Scheufele F., Hartmann D., Friess H. Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 4: 32. <http://doi.org/10.21037/tgh.2019.04.09>. eCollection 2019.
 36. Wei R., Lin K., Yan W., Guo Y., Wang Y., Li J., Zhu J. Computer-aided diagnosis of pancreas serous cystic neoplasms: a radiomics method on preoperative MDCT images. *Technol. Cancer Res. Treat*. 2019; 18: 1533033818824339. <http://doi.org/10.1177/1533033818824339>.
 37. Groot V.P., Mosier S., Javed A.A., Teinor J.A., Gemenetis G., Ding D., Haley L.M., Yu J., Burkhart R.A., Hasanain A., Debeljak M., Kamiyama H., Narang A., Laheru D.A., Zheng L.,

- Lin M.T., Gocke C.D., Fishman E.K., Hruban R.H., Goggins M.G., Molenaar I.Q., Cameron J.L., Weiss M.J., Velculescu V.E., He J., Wolfgang C.L., Eshleman J.R. Circulating tumor DNA as a clinical test in resected pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* Published online first 2019; May 29. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0197>.
38. Pandit S., Samant H., Kohli K., Shokouh-Amiri H.M., Wellman G., Zibari G.B. Incidental liver metastasis in pancreatic adenocarcinoma. *J. Surg. Case Rep.* 2019; 2019 (3): rjz084. <http://doi.org/10.1093/jscr/rjz084>. eCollection 2019 Mar.
- ## References
1. Karmazanovsky G., Fedorov V., Kubyshkin V., Kotchatkov A. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability. *Abdom. Imaging.* 2005; 30 (4): 488–500.
 2. Bae J.S., Kim J.H., Joo I., Chang W., Han J.K. MDCT findings predicting post-operative residual tumor and survival in patients with pancreatic cancer. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (7): 3714–3724. <http://doi.org/10.1007/s00330-019-06140-9>.
 3. Garces-Descovich A., Morrison T.C., Beker K., Jaramillo-Cardoso A., Moser A.J., Morte K.J. DWI of pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study to estimate the correlation with metastatic disease potential and overall survival. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2019; 212 (2): 323–331. <http://doi.org/10.2214/AJR.18.20017>.
 4. Karmazanovsky G., Belousova E., Schima W., Glotov A., Kalinin D., Kriger A. Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: spectrum of MDCT imaging findings and differentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur. J. Radiol.* 2019; 110: 66–73. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.04.006>.
 5. Guo C.G., Ren S., Chen X., Wang Q.D., Xiao W.B., Zhang J.F., Duan S.F., Wang Z.Q. Cancer pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using magnetic resonance imaging findings and texture analysis with 3-T magnetic resonance. *Manag. Res.* 2019; 11: 1933–1944. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S195376>. eCollection 2019.
 6. Trapeznikov N.N., Aksel' E.M. *Zabolevaemost' i smertnost' ot nich naseleniya stran SNG v 1998 godu* [Incidence of malignant neoplasms and mortality from them of the population of the CIS countries in 1998]. Moscow, 2000. 270 p. (In Russian)
 7. American Cancer Society (2014). Cancer facts & figures 2014. Retrieved from <http://www.cancer.org/acs/groups/con-tent/@research/documents/webcontent/acspc-042151>.
 8. Chatterjee D., Katz M.H., Rashid A., Varadhachary G.R., Wolff R.A., Wang H., Lee J.E., Pisters P.W., Vauthey J.N., Crane C., Gomez H.F., Abbruzzese J.L., Fleming J.B., Wang H. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer.* 2012; 118 (12): 3182–3190. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26651>.
 9. Ishigami K., Yoshimitsu K., Irie H., Tajima T., Asayama Y., Nishie A., Hirakawa M., Ushijima Y., Okamoto D., Nagata S., Nishihara Y., Yamaguchi K., Taketomi A., Honda H. Diagnostic value of the delayed phase image for iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2009; 69 (1): 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.09.012>.
 10. Youn S.Y., Rha S.E., Jung E.S., Lee I.S. Pancreas ductal adenocarcinoma with cystic features on cross-sectional imaging: radiologic-pathologic correlation. *Diagn. Interv. Radiol.* 2018; 24 (1): 5–11. <http://doi.org/10.5152/dir.2018.17250>.
 11. Cong L., Liu Q., Zhang R., Cui M., Zhang X., Gao X., Guo J., Dai M., Zhang T., Liao Q., Zhao Y. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 10383. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-28193-4>.
 12. Kim J.H., Park S.H., Yu E.S., Kim M.H., Kim J., Byun J.H., Lee S.S., Hwang H.J., Hwang J.Y., Lee S.S., Lee M.G. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology.* 2010; 257 (1): 87–96. <http://doi.org/10.1148/radiol.10100015>.
 13. Yoon S.H., Lee J.M., Cho J.Y., Lee K.B., Kim J.E., Moon S.K., Kim S.J., Baek J.H., Kim S.H., Kim S.H., Lee J.Y., Han J.K., Choi B.I. Small (< 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology.* 2011; 259 (2): 442–452. <http://doi.org/10.1148/radiol.11101133>.
 14. Tseng D.S., van Santvoort H.C., Feghali S., Besselink M.G., Zuihthoff N.P., Borel Rinkes I.H., van Leeuwen M.S., Molenaar I.Q. Diagnostic accuracy of CT in assessing extra-regional lymphadenopathy in pancreatic and periampullary cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Oncol.* 2014; 23 (4): 229–235. <http://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.10.005>.
 15. Roche C.J., Hughes M.L., Garvey C.J., Campbell F., White D.A., Jones L., Neoptolemos J.P. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2003; 180 (2): 475–480. <http://doi.org/10.2214/ajr.180.2.1800475>.
 16. Somers I., Bipat S. Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a meta-analysis of the positive predictive values of CT. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (8): 3408–3435.
 17. Gilbert J.W., Wolpin B., Clancy T., Wang J., Mamon H., Shinagare A.B., Jagannathan J., Rosenthal M. Borderline resectable pancreatic cancer: conceptual evolution and current approach to image-based classification. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (9): 2067–2076. Published online 2017 Apr. 12. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx180>.
 18. Lopez N.E., Prendergast C., Lowy A.M. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (31): 10740–10751. Published online 2014. Aug 21. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i31.10740>.
 19. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., Asbun H., Bain A., Behrman S.W., Benson A.B. 3rd, Binder E., Cardin D.B., Cha C., Chiorean E.G., Chung V., Czito B., Dillhoff M., Dotan E., Ferrone C.R., Hardacre J., Hawkins W.G., Herman J., Ko A.H., Komanduri S., Koong A., LoConte N., Lowy A.M., Moravek C., Nakakura E.K., O'Reilly E.M., Obando J., Reddy S., Scaife C., Thayer S., Weekes C.D., Wolff R.A., Wolpin B.M., Burns J., Darlow S. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017; 15 (8): 1028–1061. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0131>.
 20. Lu D.S., Reber H.A., Krasny R.M., Kadell B.M., Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1997; 168 (6): 1439–1443.
 21. Rau B.M., Moritz K., Schuschan S., Alsfasser G., Prall F., Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery.* 2012; 152 (3 Suppl 1): S103–111. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2012.05.015>.
 22. Felsenstein M., Hruban R., Wood L. New developments in the molecular mechanisms of pancreatic tumorigenesis. *Adv. Anat.*

- Pathol.* 2018; 25 (2): 131–142.
<http://doi.org/10.1097/PAP.000000000000172>.
23. Egorov V.I., Yashina N.I., Fedorov A.V., Karmazanovsky G.G., Vishnevsky V.A., Shevchenko T.V. Celiac-mesenteric arterial aberrations in patients undergoing extended pancreatic resections: correlation of CT angiography with findings at surgery. *JOP*. 2010; 11 (4): 348–357.
 24. Egorov V.I., Petrov R.V., Lozhkin M.V., Maynovskaya O.A., Starostina N.S., Chernaya N.R., Filippova E.M. Liver blood supply after a modified Appleby procedure in classical and aberrant arterial anatomy. *World J. Gastrointest. Surg.* 2013; 5 (3): 51–61. <http://doi.org/10.4240/wjgs.v5.i3.51>.
 25. Deal S., Nathan D., Rocha F.G. Modified Appleby procedure for locally advanced pancreatic cancer. *Am. J. Surg.* 2018; 215 (5): 853–855. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.01.004>.
 26. Egorov V.I., Petrov R.V., Solodina E.N., Karmazanovsky G.G., Starostina N.S., Kuruschkina N.A. Computed tomography-based diagnostics might be insufficient in the determination of pancreatic cancer unresectability. *World J. Gastrointest. Surg.* 2013; 5 (4): 83–96. <http://doi.org/10.4240/wjgs.v5.i4.83>.
 27. Yamamoto Y., Shimada K., Takeuchi Y., Sofue K., Shibamoto K., Nara S., Esaki M., Sakamoto Y., Kosuge T., Hiraoka N. Assessment of the interface between retroperitoneal fat infiltration of pancreatic ductal carcinoma and the major artery by multidetector-row computed tomography: surgical outcomes and correlation with histopathological extension. *World J. Surg.* 2012; 36 (9): 2192–2201.
<http://doi.org/10.1007/s00268-012-1618-9>.
 28. Kurowecki D., Patlas M.N., Haider E., Alabousi A. Cross-sectional pictorial review of IgG4-related disease. *Br. J. Radiol.* 2019; 20190448. <http://doi.org/10.1259/bjr.20190448>.
 29. Harmsen F.R., Domagk D., Dietrich C.F., Hocke M. Discriminating chronic pancreatitis from pancreatic cancer: Contrast-enhanced EUS and multidetector computed tomography in direct comparison. *Endosc. Ultrasound*. 2018; 7 (6): 395–403. http://doi.org/10.4103/eus.eus_24_18.
 30. Aslan S., Nural M.S., Camlidag I., Danaci M. Efficacy of perfusion CT in differentiating of pancreatic ductal adenocarcinoma from mass-forming chronic pancreatitis and characterization of isoattenuating pancreatic lesions. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2019; 44 (2): 593–603.
<http://doi.org/10.1007/s00261-018-1776-9>.
 31. Hu S., Zhang H., Wang X., Sun Z., Ge Y., Yan G., Zhao C., Chen K. Asymptomatic versus symptomatic solid pseudo-papillary tumors of the pancreas: clinical and MDCT manifestations. *Cancer Imaging*. 2019; 19 (1): 13.
<http://doi.org/10.1186/s40644-019-0198-4>.
 32. Hong W., Ha H.I., Lee J.W., Lee S.M., Kim M.J. Measurement of pancreatic fat fraction by CT histogram analysis to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Korean J. Radiol.* 2019; 20 (4): 599–608.
<http://doi.org/10.3348/kjr.2018.0557>.
 33. Rangarajan K., Pucher P.H., Armstrong T., Bateman A., Hamady Z. Systemic neoadjuvant chemotherapy in modern pancreatic cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2019; 15: 1–4.
<http://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0060>.
 34. Heinrich S., Besselink M., Moehler M., van Laethem J.L., Ducreux M., Grimminger P., Mittler J., Lang H., Lutz M.P., Lesurtel M. Scientific and Research Committee of the E-AHPBA and the EORTC pancreas working group. Opinions and use of neoadjuvant therapy for resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic cancer: international survey and case-vignette study. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 675.
<http://doi.org/10.1186/s12885-019-5889-5>.
 35. Scheufele F., Hartmann D., Friess H. Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4: 32. <http://doi.org/10.21037/tgh.2019.04.09>. eCollection 2019.
 36. Wei R., Lin K., Yan W., Guo Y., Wang Y., Li J., Zhu J. Computer-aided diagnosis of pancreas serous cystic neoplasms: a radiomics method on preoperative MDCT images. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2019; 18: 1533033818824339.
<http://doi.org/10.1177/1533033818824339>.
 37. Groot V.P., Mosier S., Javed A.A., Teinor J.A., Gemenetzi G., Ding D., Haley L.M., Yu J., Burkhart R.A., Hasanain A., Debeljak M., Kamiyama H., Narang A., Laheru D.A., Zheng L., Lin M.T., Gocke C.D., Fishman E.K., Hruban R.H., Goggins M.G., Molenaar I.Q., Cameron J.L., Weiss M.J., Velculescu V.E., He J., Wolfgang C.L., Eshleman J.R. Circulating tumor DNA as a clinical test in resected pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* Published online first 2019; May 29. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0197>.
 38. Pandit S., Samant H., Kohli K., Shokouh-Amiri H.M., Wellman G., Zibari G.B. Incidental liver metastasis in pancreatic adenocarcinoma. *J. Surg. Case Rep.* 2019; 2019 (3): rjz084. <http://doi.org/10.1093/jscr/rjz084>. eCollection 2019 Mar.

Сведения об авторах [Authors info]

Кармазановский Григорий Григорьевич — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Для корреспонденции *: Кармазановский Григорий Григорьевич — 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. Тел.: +7-929-938-18-49. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Grigory G. Karmazanovsky — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of the Chair of Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

For correspondence *: 117997 Moscow, Bol. Serpuhovskaya str., 27. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Russian Federation. Phone: +7-4992361537. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Статья поступила в редакцию журнала 25.05.2019.
 Received 25 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
 Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019336-44

Роль эндоскопии и эндо-УЗИ в диагностике рака поджелудочной железы

Шишин К.В., Быстровская Е.В. *, Недолужко И.Ю.,
Коваленко Д.Д., Пронина Г.Г., Орлова М.В.

ГБУЗ города Москвы “Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы”; 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86,
Российская Федерация

Протоковая аденокарцинома составляет 90% всех злокачественных новообразований поджелудочной железы, является четвертой по частоте причиной смертности в структуре онкологических заболеваний в Западном мире и пятой – в России. Тщательное предоперационное обследование направлено не только на постановку точного диагноза, но и на определение тактики лечения. Диагностический алгоритм подразумевает проведение эндоскопического ультразвукового исследования как уточняющего метода в сложных случаях. В статье представлены современные возможности эндо-УЗИ в сочетании с контрастированием тканей и проведением тонкоигольной биопсии, а также некоторые аспекты паллиативного эндоскопического лечения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, аденокарцинома, рак, эндоскопия, эндо-УЗИ, тонкоигольная пункция.

Ссылка для цитирования: Шишин К.В., Быстровская Е.В., Недолужко И.Ю., Коваленко Д.Д., Пронина Г.Г., Орлова М.В. Роль эндоскопии и эндо-УЗИ в диагностике рака поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 36–44. DOI: 10.16931/1995-5464.2019336-44.

Отсутствуют явные и потенциальные конфликты интересов, связанные с публикацией настоящей статьи.

Endoscopy and endosonography in the diagnostics of pancreatic cancer

Shishin K.V., Bystrovskaya E.V. *, Nedoluzhko I.Yu., Kovalenko D.D.,
Pronina G.G., Orlova M.V.

Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Department of Healthcare; 86, ShosseEntuziastov,
Moscow, 111123, Russian Federation

Ductal adenocarcinoma accounts for 90% of all pancreatic malignancies and is the fourth leading malignant cause of mortality in the Western world and the fifth in Russia. Comprehensive preoperative examination is aimed not only at making an accurate diagnosis, but also at determining treatment strategy. The diagnostic algorithm involves endoscopic ultrasound. The modern possibilities of endosonography combined with tissue contrast enhancement and fine-needle aspiration, as well as some aspects of palliative endoscopic treatment are analyzed in the article.

Keywords: pancreas, adenocarcinoma, cancer, endoscopy, endosonography, fine-needle aspiration.

For citation: Shishin K.V., Bystrovskaya E.V., Nedoluzhko I.Yu., Kovalenko D.D., Pronina G.G., Orlova M.V. Endoscopy and endosonography in the diagnostics of pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 36–44. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019336-44.

There is no conflict of interests.

● Введение

Развитие медицинских технологий на современном этапе существенно расширило возможности диагностики и лечения рака поджелудочной железы (ПЖ). Согласно Японскому реестру рака ПЖ, пятилетняя выживаемость больных с опухолями менее 10 мм (TS1a) составляет 80,4%, а при стадии 0 достигает 85,8% [1, 2]. Перспектива увеличения продолжительности жизни таких пациентов определяет актуальность проблемы диа-

гностики “предшественников” опухолевого поражения ПЖ, выявления опухоли на ранних стадиях, а также оказания эффективной паллиативной помощи больным с нерезектабельной опухолью.

На современном этапе эндоскопические методы диагностики и лечения располагают широким диагностическим и терапевтическим арсеналом и имеют весомое значение в тактике ведения больных раком ПЖ.

● Эндо-УЗИ в диагностике ранних стадий рака ПЖ

Получение изображения с высоким разрешением при эндоскопическом УЗИ (ЭУЗИ, эндо-УЗИ) обеспечивается благодаря расположению ультразвукового датчика на минимальном расстоянии от исследуемого объекта. Возможность выявлять солидные или кистозные новообразования размером менее 1 см, а также получать материал для морфологического исследования тонкоигльной пункцией определяет возрастающую роль эндо-УЗИ в диагностике рака ПЖ.

Согласно данным исследований, проводимых в рамках одной из крупнейших программ скрининга рака ПЖ (CAPS), эндо-УЗИ определено как один из наиболее информативных методов отображения паренхимы и протоковой системы органа [3–5]. Вывод сделан на основании анализа результатов обследования, проведенного в пяти медицинских центрах экспертного уровня, 216 “бессимптомных” пациентов с высоким риском развития рака ПЖ. Всем пациентам проведены КТ, МРТ и эндо-УЗИ. В результате обследования в 92 (43%) наблюдениях были выявлены различные очаговые поражения паренхимы ПЖ или расширение протока ПЖ (ППЖ). КТ выявила различные поражения ПЖ у 11% участников скрининга, МРТ — у 33,3%, эндо-УЗИ — у 42,6%, продемонстрировав тем самым наилучшие возможности диагностики [6]. Согласно японским рекомендациям по ранней диагностике рака ПЖ, опубликованным в 2016 г., дилатация ППЖ и наличие кистозных новообразований являются признаками, указывающими на необходимость тщательного обследования пациента. При этом выполнять МРТ или эндо-УЗИ рекомендуют даже в том случае, когда при трансабдоминальном УЗИ и КТ не обнаружили опухоль [7].

Согласно данным российских исследователей, эндо-УЗИ имеет довольно высокую чувствительность и в определении инвазии опухолей ПЖ

в магистральные сосуды — один из важнейших критериев, определяющих потенциальную резектабельность опухоли. При инвазии опухоли в чревный ствол чувствительность составляет 80%, при инвазии в верхнюю брыжеечную и воротную вену — 100%, в верхнюю брыжеечную артерию — 83%. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, характеризующими эндо-УЗИ как высокоинформативный метод уточнения местной распространенности опухолей ПЖ [8].

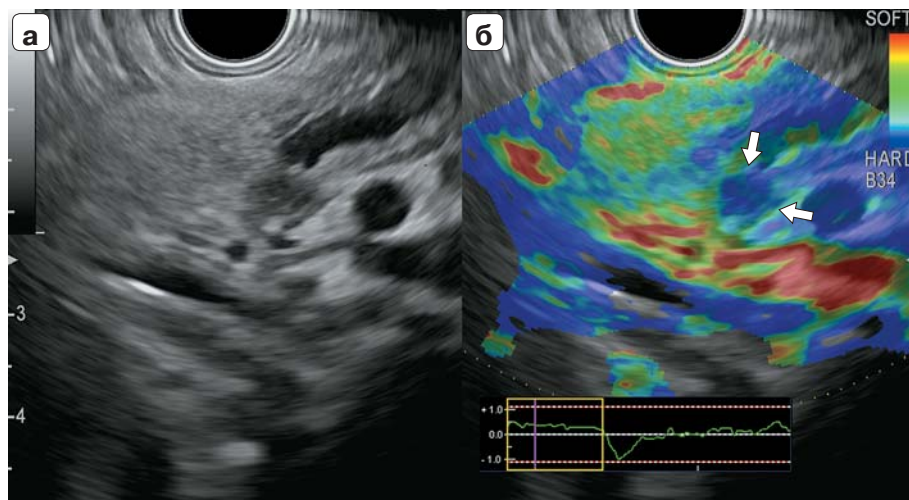
Несомненным преимуществом эндо-УЗИ является возможность получения материала для морфологического исследования тонкоигльной пункцией (ТИП) [9]. По данным метаанализа, включившего 4984 пациента, которым выполнили тонкоигльную биопсию (ТБ) под контролем эндо-УЗИ солидных новообразований ПЖ, чувствительность и специфичность метода составили 91 и 94% соответственно. Согласно проведенным исследованиям, при ТБ под контролем эндо-УЗИ риск диссеминации по пункционному каналу меньше по сравнению с методами чрескожной пункционной биопсии. Четкое отображение траектории пункции определяет точность, а кратчайший маршрут иглы до объекта исследования лежит в основе безопасности манипуляции [10, 11].

В МКНЦ им. А.С. Логинава эндо-УЗИ является одним из ведущих методов диагностики заболеваний ПЖ. В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

При эндо-УЗИ в перешейке ПЖ выявлено новообразование до 8 мм, дистальнее которого ППЖ расширен до 5 мм. Результаты эластографии свидетельствуют о высокой плотности новообразования — коэффициент эластичности 35 (рис. 1). При контрастном усилении препаратом Соновью новообразование слабо (гипоусиление) накапливало контрастное вещество в артериальную фазу с последую-

Рис. 1. Ультразвуковая эндосконограмма. Новообразование ПЖ: а — В-режим; б — эластограмма, гетерогенный рисунок с преобладанием синего цвета, новообразование указано стрелками.

Fig. 1. EUS-scan. Pancreatic tumor: a — B-mode; b — elastography, heterogeneous image with predominant blue color, the tumor is indicated by the arrows.



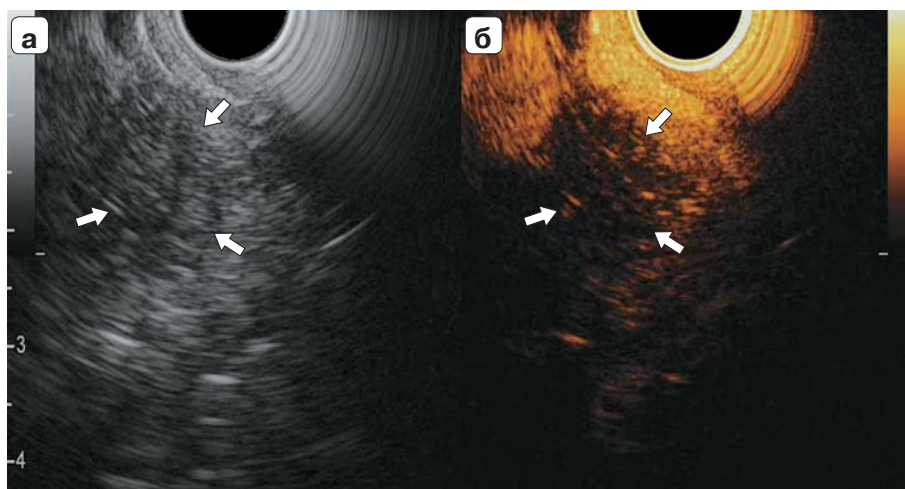


Рис. 2. Ультразвуковая эндосканограмма. Новообразование ПЖ (стрелки): а — В-режим; б — контрастное усиление, слабое накопление контрастного препарата.

Fig. 2. EUS-scan. Pancreatic tumor (arrows): a — B-mode; b — contrast enhancement, poor contrast accumulation.

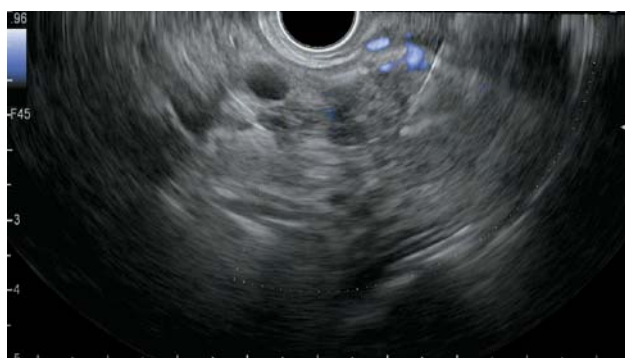


Рис. 3. Ультразвуковая эндосканограмма. Тонкоигольная пункция новообразования ПЖ под контролем эндо-УЗИ.

Fig. 3. EUS-scan. EUS-assisted fine-needle aspiration of pancreatic neoplasm.

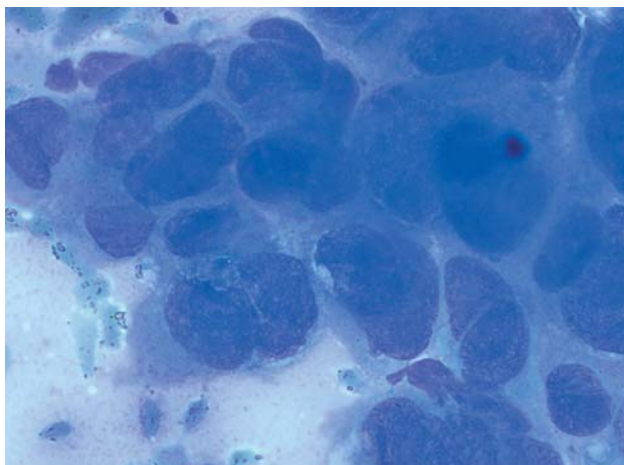


Рис. 4. Микрофото. Протоковая аденокарцинома ПЖ. Окраска по Паппенгейму, $\times 100$.

Fig. 4. Microscopic photo. Ductal pancreatic adenocarcinoma. Papanicolaou staining, $\times 100$.

щим быстрым вымыванием в венозную фазу (рис. 2). Под контролем эндо-УЗИ выполнена тонкоигольная пункция (рис. 3). При цитологическом исследовании — протоковая аденокарцинома (рис. 4).

● Технологии, увеличивающие диагностическую точность эндо-УЗИ

В настоящее время в клиническую практику внедрены новые технологии, применяемые при эндо-УЗИ, такие как контрастное усиление, эластография. По данным европейских и японских исследователей, контрастирование и эластография являются принципиально новыми для эндо-УЗИ, позволяющими оценить степень васкуляризации паренхимы, выполнить качественный и количественный анализ плотности исследуемого объекта, что способствует объективизации оценки ПЖ непосредственно во время процедуры. Указанные технологии значительно расширяют возможности дифференциальной диагностики как солидных, так и кистозных новообразований ПЖ, способствуют точности проведения ТБ, улучшению качества материала биопсии [12–14].

По данным публикаций европейских исследователей, эластография при эндо-УЗИ позволяет дифференцировать рак ПЖ от воспалительных заболеваний и нейроэндокринных опухолей с высокими показателями чувствительности и специфичности: 100, 96 и 88% соответственно. Авторы исследований свидетельствуют об обязательности морфологического подтверждения результатов эластографии и эластометрии, но однозначно приходят к выводу о необходимости включения этого метода в алгоритм диагностики солидных новообразований ПЖ [15, 16].

Результаты собственных исследований (рис. 5–7) свидетельствуют о том, что качественная и количественная эластография является весомым аргументом в определении дальнейшей тактики ведения пациента. Эластография при эндо-УЗИ характеризует плотность исследуемого объекта, позволяет дать визуальную оценку солидным образованиям ПЖ, предположить гистологический тип опухоли. Параметром количественной эластометрии является коэффициент эластичности, среднее значение которого дифференцирует воспалительные и опухолевые

Рис. 5. Ультразвуковая эндосконограмма. Псевдотуморозный панкреатит: а – В-режим; б – эластограмма (гетерогенный рисунок с преобладанием зеленого цвета). Патологические изменения указаны стрелками.

Fig. 5. EUS-scan. Pseudotumorous pancreatitis: a – B-mode; b – elastography (heterogeneous image with predominant green color). Abnormal changes are indicated by the arrows.

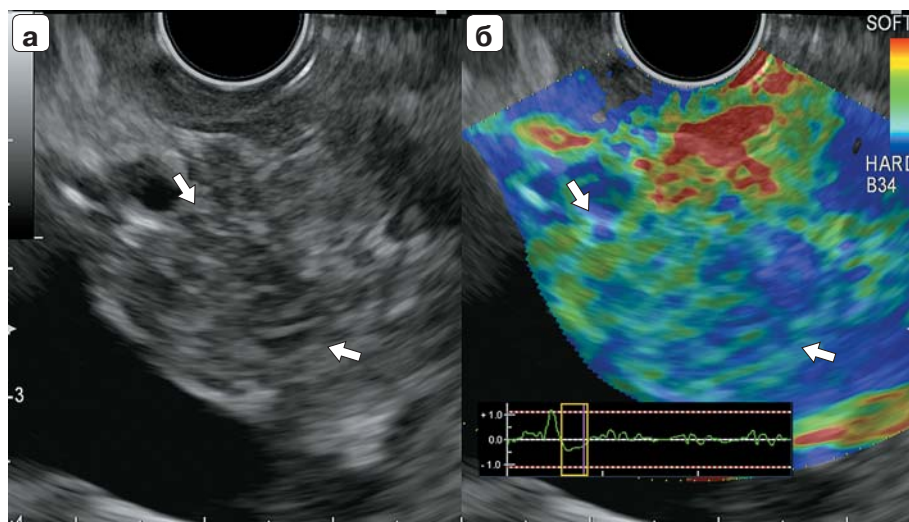


Рис. 6. Ультразвуковая эндосконограмма. Аденокарцинома ПЖ: а – В-режим; б – эластограмма (гетерогенный рисунок с преобладанием синего цвета). Новообразование указано стрелками.

Fig. 6. EUS-scan. Pancreatic adenocarcinoma: a – B-mode; b – elastography (heterogeneous image with predominant blue color). Tumor is indicated by the arrows.

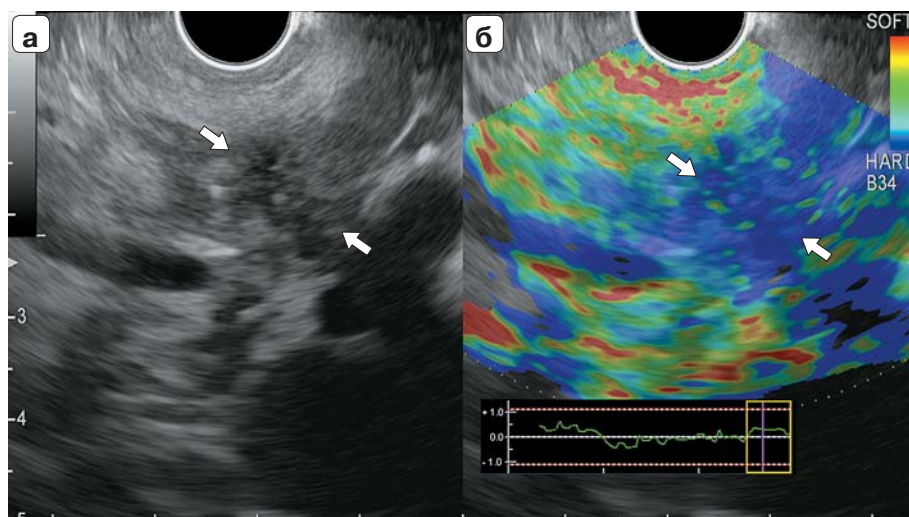
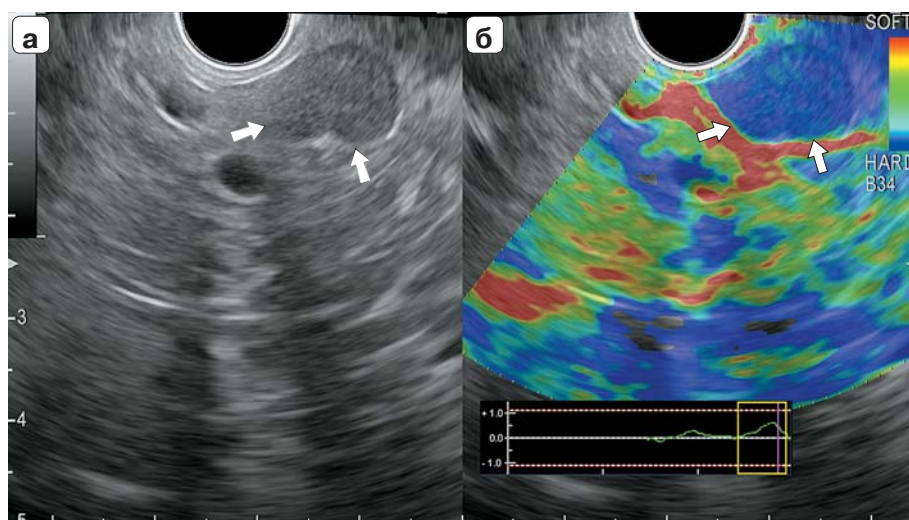


Рис. 7. Ультразвуковая эндосконограмма. Нейроэндокринная опухоль ПЖ: а – В-режим; б – эластограмма (гомогенный рисунок синего цвета). Новообразование указано стрелками.

Fig. 7. EUS-scan. Neuroendocrine pancreatic tumor: a – B-mode; b – elastography (homogeneous blue image). Tumor is indicated by the arrows.



поражения ПЖ: псевдотуморозный панкреатит ($9,4 \pm 4,49$), аденокарциному ($35,7 \pm 8,35$), нейроэндокринные опухоли ($83,1 \pm 27,53$) [17].

Новая эра ультразвуковой диагностики началась в конце двадцатого века, когда появилось поколение ультразвуковых процессоров с возможностью анализа распределения контрастно-

го препарата. О результатах первого опыта применения контрастного усиления под контролем эндо-УЗИ сообщили М. Kitano и соавт. Авторами сделан вывод, что эндо-УЗИ с контрастированием является перспективным неинвазивным методом оценки перфузии и микроциркуляции в паренхиме ПЖ [18].

По данным европейских и японских исследователей, гиповаскуляризация при контрастном усилении определяется как признак злокачественности солидного новообразования с чувствительностью 89–96%, специфичностью 65–94% и достоверностью 82–94% [19–22]. Установлено, что контрастное усиление увеличивает точность эндо-УЗИ в дифференциальной диагностике небольших солидных новообразований ПЖ, протоковых аденокарцином и мелких нейроэндокринных опухолей. Согласно результатам исследования, чувствительность и специфичность эндо-УЗИ с контрастным усилением в выявлении небольших карцином составили 91,2 и 94,4%, нейроэндокринных опухолей – 78,9 и 98,7%. При эндо-УЗИ с контрастным усилением исследователями было обнаружено 12 новообразований размером меньше 2 см, которые не были выявлены при МСКТ, – 10 протоковых аденокарцином и 2 нейроэндокринные опухоли [21].

Кистозные новообразования ПЖ чрезвычайно разнообразны и зачастую имеют схожую ультразвуковую семиотику, но разные морфологические характеристики. Точная предоперационная диагностика остается сложной вплоть до настоящего времени. Применение контрастного усиления при кистах ПЖ основывается на принципе накопления препарата васкуляризованными структурами (стенка, перегородка кисты, тканевой компонент). При распределении контрастного препарата такие структуры становятся экзогенными, в то время как содержимое кист (сгустки крови, сладж и муцин) остается полностью невидимым.

Применение контрастного усиления при эндо-УЗИ было оценено у 76 пациентов с кистозными новообразованиями ПЖ. Стенка и перегородки серозных и муцинозных кистозных опухолей активно накапливали контрастный препарат (86 и 89%), в то время как в псевдокистах в 90% наблюдений накопления препарата не отмечали. В гипervasкулярных нодулярных компонентах была выявлена малигнизация (2 злокачественные внутрипротоковые папиллярные муцинозные неоплазии, 2 кистозные нейроэндокринные опухоли). Выявленные гипозоногенные пристеночные компоненты в результате оказались сгустками слизи в доброкачественных кистах или внутриполостным сладжем в псевдокистах. Авторы пришли к выводу, что контрастное усиление при эндо-УЗИ эффективно в дифференциальной диагностике псевдокист и кистозных неоплазий, а также в определении солидного компонента и кистозного содержимого [23].

● Роль эндоскопии в ведении больных раком ПЖ

Развитие механической желтухи у пациентов с опухолью ПЖ является одним из наиболее ча-

стных осложнений и зачастую первым клиническим проявлением заболевания. При повышении уровня билирубина >200 мкмоль/л или наличии признаков холангита предоперационное билиарное дренирование является обязательным этапом [24]. Для предоперационного дренирования оптимальным является выполнение папиллотомии с последующим стентированием пластиковым или коротким металлическим стентом. При наличии признаков острого холангита рекомендовано дополнительное назобилиарное дренирование. Необходимо отметить, что, если для предоперационного дренирования желчных протоков применяют пластиковые стенты, оперативное вмешательство необходимо выполнить в течение 2 мес [25]. У неоперабельных пациентов или при необходимости проведения неоадьювантной химиотерапии для продолжительной коррекции оттока желчи целесообразно применять металлические саморасширяющиеся стенты с индивидуальным подбором длины, диаметра и характера покрытия [26, 27].

Одним из методов паллиативной помощи больным раком ПЖ с выраженным болевым синдромом является нейролизис (невролиз, нейроабляция) – разрушение ноцицептивного (болевого) нервного пути ПЖ. Наиболее безопасным является выполнение нейролизиса под контролем эндо-УЗИ. Существует только одно рандомизированное контролируемое испытание, в котором изучена эффективность нейролизиса чревного сплетения под контролем эндо-УЗИ по сравнению с обычным медикаментозным обезболиванием. Согласно результатам, полученным авторами, у пациентов с нерезектабельной аденокарциномой ПЖ нейролизис обеспечивает уменьшение боли и позволяет предотвратить увеличение потребления наркотических анальгетиков по сравнению с обычным медикаментозным лечением, особенно у пациентов, которые не получают химиотерапию [28, 29].

● Заключение

Развитие хирургии и онкологии в последние годы определяет повышенные требования к предоперационному обследованию пациентов. Требуется детально охарактеризовать степень изменения пораженного органа и вовлечение окружающих структур, провести дифференциальную диагностику и предоставить необходимые данные для определения лечебной тактики, планирования предстоящего вмешательства и выбора хирургического доступа. Абсолютно очевидна необходимость дальнейшего внедрения эндо-УЗИ с технологиями контрастирования, эластографии и тонкоигольной пункции в клиническую практику.

Возможности эндоскопии в лечении больных раком ПЖ не ограничиваются диагностикой

и морфологической верификацией. Транспиллярные вмешательства этой категории пациентов могут быть применены как на этапе подготовки к радикальному оперативному лечению, так и для паллиативной помощи. Проведение нейролизиса под контролем эндо-УЗИ наиболее безопасно и эффективно, поскольку метод позволяет более точно отображать сосудистые структуры и ганглии чревного сплетения.

Участие авторов

Шишин К.В. — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Быстровская Е.В. — редактирование, дизайн окончательного варианта статьи.

Недолужко И.Ю. — концепция и дизайн изложения материала.

Коваленко Д.Д. — написание текста, обработка материала по кистозным поражениям поджелудочной железы.

Пронина Г.Г. — обработка материала, написание текста по солидным новообразованиям поджелудочной железы.

Орлова М.В. — написание текста по нейролизису, оформление макета статьи.

Authors' participation

Shishin K.V. — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Bystrovskaya E. V. — editing, design of the final article.

Nedoluzhko I.Yu. — concept and design of the study.

Kovalenko D.D. — writing the text, analysis of data on cystic pancreatic lesions.

Pronina G.M. — analysis of data, writing the text about solid pancreatic tumors.

Orlova M.V. — writing the text about neurolysis, layout of the article.

Список литературы

- Hanada K., Amano H. Early diagnosis of pancreatic cancer: Current trends and concerns. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2017; 1 (1): 44–51. <http://doi.org/10.1002/ags3.12004>.
- Yamaguchi K., Okusaka T., Shimizu K., Furuse J., Ito Y., Hanada K., Shimosegawa T. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer (2013) issued by the Japan Pancreatic Society: a synopsis. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2014; 44 (10): 883–888. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu127>.
- Welinsky S., Lucas A.L. Familial pancreatic cancer and the future of directed screening. *Gut Liver.* 2017; 11 (6): 761–770. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1308-z>.
- Canto M.I., Harinck F., Hruban R.H., Offerhaus G.J., Poley J.W., Kamel I., Nio Y., Schulick R.S., Bassi C., Kluij I., Levy M.J., Chak A., Fockens P., Goggins M., Bruno M. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2013; 62 (3): 339–347. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303108>.
- Harinck F., Konings I.C., Kluij I., Poley J.W., van Hooft J.E., van Dullemen H.M., Nio C.Y., Krak N.C., Hermans J.J., Aalfs C.M., Wagner A., Sijmons R.H., Biermann K., van Eijck C.H., Gouma D.J., Dijkgraaf M.G., Fockens P., Bruno M.J. A multicenter comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut.* 2016; 65 (9): 1505–1513. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308008>.
- Canto M., Hruban R., Fishman E. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology.* 2012; 142 (4): 796–804. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.005>.
- Yamaguchi K., Okusaka T., Shimizu K., Furuse J., Ito Y., Hanada K., Shimosegawa T., Okazaki K; Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of the Japan Pancreas Society. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis. *Pancreas.* 2017; 46 (5): 595–604. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000816>.
- Нечипай А.М., Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Романенко Н.В. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике инвазии опухоли поджелудочной железы в магистральные сосуды. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (2): 72–80.
- Raut C.P., Grau A.M., Staerckel G.A. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (1): 118–126. <https://doi.org/10.1007/s0-387-32025-39>.
- Jinlin Wang, Xiaoli Wu, Ping Yin, Qiaozhen Guo, Wei Hou, Yawen Li, Yun Wang, Bin Cheng. EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) versus fine needle biopsy (EUS-FNB): A comparison of technical success, efficacy and cost analysis for pancreas masses. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77 (4): 373.
- Ngamruengphong S., Swanson K., Shah N.D., Wallace M.B. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Divis. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 64 (7): 1105–1110. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307475>.
- Chantarojanasiri T., Hirooka Y., Kawashima H., Ohno E., Kuwahara T., Yamamura T., Funasaka K., Nakamura M., Miyahara R., Ishigami M., Watanabe O., Hashimoto S., Hirakawa A., Ratanachu-Ek T., Goto H. Endoscopic ultrasound in diagnosis of solid pancreatic lesions: elastography or contrast enhanced harmonic alone versus the combination. *Endosc. Internat. Open.* 2017; 5 (11): E1136–E1143. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118829>.
- Mayerle J., Beyer G., Simon P., Dickson E.J., Carter R.C., Duthie F., Lerch M.M., McKay C.J. Prospective cohort study comparing transient EUS guided elastography to EUS-FNA for the diagnosis of solid pancreatic mass lesions. *Pancreatol.* 2016; 16 (1): 110–114. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2015.10.003>.
- Seicean A., Badea R., Moldovan-Pop A., Vultur S., Botan E.C., Zaharie T., Săftoiu A., Mocan T., Iancu C., Graur F., Sparchez Z. Harmonic contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for the guidance of fine-needle aspiration in solid pancreatic masses. *Ultraschall. Med.* 2017; 38 (2): 174–182. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1553496>.
- Okasha H., Mahdy R., Elkholy S. Endoscopic ultrasound (EUS) elastography and strain ratio, could it help in differentiating malignant from benign pancreatic lesions? *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (36): e11689. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011689>.

16. Iglesias-Garcia J., Lindkvist B., Lariño-Noia J., Abdulkader-Nallib I., J Dominguez-Muñoz E. Differential diagnosis of solid pancreatic masses: contrast-enhanced harmonic (CEH-EUS), quantitative-elastography (QE-EUS), or both? *Un. Eur. Gastroenterol. J.* 2017; 5 (2): 236–246. <https://doi.org/10.1177/2050640616640635>.
17. Коваленко Д.Д., Быстровская Е.В., Пронина Г.М., Орлова Ю.Н., Михайлова П.И. Современные технологии эндосонографии в дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы. *Поволжский онкологический вестник.* 2017; 5 (32): 15–22.
18. Kitano M., Kudo M., Maekawa K., Suetomi Y., Sakamoto H., Fukuta N., Nakaoka R., Kawasaki T. Dynamic imaging by contrast enhanced harmonic EUS with long-lasting contrast: Role in diagnosis of pancreatic tumors. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69 (6): AB235. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.03.582>.
19. Fusaroli P., Spada A., Mancino M.G., Caletti G. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (7): 629–634. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.04.012>.
20. Napoleon B., Alvarez-Sanchez M.V., Gincoul R. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy.* 2010; 42 (7): 564–570. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255537>.
21. Kitano M., Kudo M., Yamao K., Takagi T., Sakamoto H., Komaki T., Kamata K., Imai H., Chiba Y., Okada M., Murakami T., Takeyama Y. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Gastroenterol.* 2012; 107 (2): 303–310. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.354>.
22. Gincul R., Palazzo M., Pujol B., Tubach F., Palazzo L., Lefort C., Fumex F., Lombard A., Ribeiro D., Fabre M., Hervieu V., Labadie M., Ponchon T., Napoléon B. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy.* 2014; 46 (5): 373–379. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1364969>.
23. Fusaroli P., Serrani M., De Giorgio R., D'Ercole M.C., Ceroni L., Lisotti A., Caletti G. Contrast harmonic-endoscopic ultrasound is useful to identify neoplastic features of pancreatic cysts. *Pancreas.* 2016; 45 (2): 265–268. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000441>.
24. Qiu Yu-Dong, Bai Jian-Ling, Xu Fang-Gui, Ding Yi-Tao. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (3): 391–396. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i3.391>.
25. Almadi M.A., Barkun A., Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of metaanalyses. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (2): 260–273. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.512>.
26. Moole H., Jaeger A., Cashman M., Volmar F.H., Dhillon S., Bechtold M.L., Puli S.R. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Med. J. Armed. Forces India.* 2017; 73 (1): 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.08.014>.
27. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Уржумцева Г.А., Петрова Н.А. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (1): 9–18.
28. LeBlanc J.K., Al-Haddad M., McHenry L., Sherman S., Juan M., McGreevy K., Johnson C., Howard T.J., Lillemoe K.D., DeWitt J. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74 (6): 1300–1307. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.07.073>.
29. Levy M.J., Gleeson F.C., Topazian M.D., Fujii-Lau L.L., Enders F.T., Larson J.J., Mara K., Abu Dayyeh B.K., Alberts S.R., Hallemeier C.L., Iyer P.G., Kendrick M.L., Mauck W.D., Pearson R.K., Petersen B.T., Rajan E., Takahashi N., Vege S.S., Wang K.K., Chari S.T. Combined celiac ganglia and plexus neurolysis shortens survival, without benefit, vs plexus neurolysis alone. *Gastrointest. Endosc.* 2019; 17 (4): 728–738.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.040>.

References

1. Hanada K., Amano H. Early diagnosis of pancreatic cancer: Current trends and concerns. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2017; 1 (1): 44–51. <http://doi.org/10.1002/ags3.12004>.
2. Yamaguchi K., Okusaka T., Shimizu K., Furuse J., Ito Y., Hanada K., Shimosegawa T. EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer (2013) issued by the Japan Pancreatic Society: a synopsis. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2014; 44 (10): 883–888. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu127>.
3. Welinsky S., Lucas A.L. Familial pancreatic cancer and the future of directed screening. *Gut Liver.* 2017; 11 (6): 761–770. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1308-z>.
4. Canto M.I., Harinck F., Hruban R.H., Offerhaus G.J., Poley J.W., Kamel I., Nio Y., Schulick R.S., Bassi C., Kluijdt I., Levy M.J., Chak A., Fockens P., Goggins M., Bruno M. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2013; 62 (3): 339–347. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303108>.
5. Harinck F., Konings I.C., Kluijdt I., Poley J.W., van Hooft J.E., van Dullemen H.M., Nio C.Y., Krak N.C., Hermans J.J., Aalfs C.M., Wagner A., Sijmons R.H., Biermann K., van Eijck C.H., Gouma D.J., Dijkgraaf M.G., Fockens P., Bruno M.J. A multicenter comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut.* 2016; 65 (9): 1505–1513. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308008>.
6. Canto M., Hruban R., Fishman E. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology.* 2012; 142 (4): 796–804. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.005>.
7. Yamaguchi K., Okusaka T., Shimizu K., Furuse J., Ito Y., Hanada K., Shimosegawa T., Okazaki K; Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of the Japan Pancreas Society. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis. *Pancreas.* 2017; 46 (5): 595–604. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000816>.
8. Nechipai A.M., Burdyukov M.S., Yurichev I.N., Romanenko N.V. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of great vessel invasion by pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2010; 15 (2): 72–80. (In Russian)
9. Raut C.P., Grau A.M., Staerckel G.A. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (1): 118–126. <https://doi.org/10.1007/s00387-03025-39>.
10. Jinlin Wang, Xiaoli Wu, Ping Yin, Qiaozhen Guo, Wei Hou, Yawen Li, Yun Wang, Bin Cheng. EUS-guided fine needle

- aspiration (EUS-FNA) versus fine needle biopsy (EUS-FNB): A comparison of technical success, efficacy and cost analysis for pancreas masses. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77 (4): 373.
11. Ngamruengphong S., Swanson K., Shah N.D., Wallace M.B. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Divis. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 64 (7): 1105–1110. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307475>.
 12. Chantarojanasiri T., Hirooka Y., Kawashima H., Ohno E., Kuwahara T., Yamamura T., Funasaka K., Nakamura M., Miyahara R., Ishigami M., Watanabe O., Hashimoto S., Hirakawa A., Ratanachu-Ek T., Goto H. Endoscopic ultrasound in diagnosis of solid pancreatic lesions: elastography or contrast enhanced harmonic alone versus the combination. *Endosc. Internat. Open.* 2017; 5 (11): E1136–E1143. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118829>.
 13. Mayerle J., Beyer G., Simon P., Dickson E.J., Carter R.C., Duthie F., Lerch M.M., McKay C.J. Prospective cohort study comparing transient EUS guided elastography to EUS-FNA for the diagnosis of solid pancreatic mass lesions. *Pancreatol.* 2016; 16 (1): 110–114. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2015.10.003>.
 14. Seicean A., Badea R., Moldovan-Pop A., Vultur S., Botan E.C., Zaharie T., Săftoiu A., Mocan T., Iancu C., Graur F., Sparchez Z. Harmonic contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for the guidance of fine-needle aspiration in solid pancreatic masses. *Ultraschall. Med.* 2017; 38 (2): 174–182. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1553496>.
 15. Okasha H., Mahdy R., Elkholy S. Endoscopic ultrasound (EUS) elastography and strain ratio, could it help in differentiating malignant from benign pancreatic lesions? *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (36): e11689. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011689>.
 16. Iglesias-Garcia J., Lindkvist B., Lariño-Noia J., Abdulkader-Nallib I., J Dominguez-Muñoz E. Differential diagnosis of solid pancreatic masses: contrast-enhanced harmonic (CEH-EUS), quantitative-elastography (QE-EUS), or both? *Un. Eur. Gastroenterol. J.* 2017; 5 (2): 236–246. <https://doi.org/10.1177/2050640616640635>.
 17. Kovalenko D.D., Bystrovskaya E.V., Pronina G.M., Orlova Yu.N., Mikhaylova P.I. Modern technologies of endosonography in the differential diagnosis of pancreatic diseases. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* 2017; 5 (32): 15–22. (In Russian)
 18. Kitano M., Kudo M., Maekawa K., Suetomi Y., Sakamoto H., Fukuta N., Nakaoka R., Kawasaki T. Dynamic imaging by contrast enhanced harmonic EUS with long-lasting contrast: Role in diagnosis of pancreatic tumors. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69 (6): AB235. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.03.582>.
 19. Fusaroli P., Spada A., Mancino M.G., Caletti G. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (7): 629–634. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.04.012>.
 20. Napoleon B., Alvarez-Sanchez M.V., Gincoul R. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy.* 2010; 42 (7): 564–570. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255537>.
 21. Kitano M., Kudo M., Yamao K., Takagi T., Sakamoto H., Komaki T., Kamata K., Imai H., Chiba Y., Okada M., Murakami T., Takeyama Y. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Gastroenterol.* 2012; 107 (2): 303–310. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.354>.
 22. Gincul R., Palazzo M., Pujol B., Tubach F., Palazzo L., Lefort C., Fumex F., Lombard A., Ribeiro D., Fabre M., Hervieu V., Labadie M., Ponchon T., Napoléon B. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy.* 2014; 46 (5): 373–379. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1364969>.
 23. Fusaroli P., Serrani M., De Giorgio R., D'Ercole M.C., Ceroni L., Lisotti A., Caletti G. Contrast harmonic-endoscopic ultrasound is useful to identify neoplastic features of pancreatic cysts. *Pancreas.* 2016; 45 (2): 265–268. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000441>.
 24. Qiu Yu-Dong, Bai Jian-Ling, Xu Fang-Gui, Ding Yi-Tao. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (3): 391–396. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i3.391>.
 25. Almadi M.A., Barkun A., Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of metaanalyses. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (2): 260–273. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.512>.
 26. Moole H., Jaeger A., Cashman M., Volmar F.H., Dhillon S., Bechtold M.L., Puli S.R. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Med. J. Armed. Forces India.* 2017; 73 (1): 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.08.014>.
 27. Kotovsky A.E., Glebov K.G., Urzhumtseva G.A., Petrova N.A. Endoscopic technologies in the treatment of hepato-pancreatobiliary diseases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2010; 15 (1): 9–18. (In Russian)
 28. LeBlanc J.K., Al-Haddad M., McHenry L., Sherman S., Juan M., McGreevy K., Johnson C., Howard T.J., Lillemoe K.D., DeWitt J. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74 (6): 1300–1307. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.07.073>.
 29. Levy M.J., Gleeson F.C., Topazian M.D., Fujii-Lau L.L., Enders F.T., Larson J.J., Mara K., Abu Dayyeh B.K., Alberts S.R., Hallemeier C.L., Iyer P.G., Kendrick M.L., Mauck W.D., Pearson R.K., Petersen B.T., Rajan E., Takahashi N., Vege S.S., Wang K.K., Chari S.T. Combined celiac ganglia and plexus neurolysis shortens survival, without benefit, vs plexus neurolysis alone. *Gastrointest. Endosc.* 2019; 17 (4): 728–738.e9. <https://doi.org/10.1016/i.cgh.2018.08.040>.

Сведения об авторах [Authors info]

Шишин Кирилл Вячеславович — доктор мед. наук, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>. E-mail: k.shishin@mknc.ru

Быстровская Елена Владимировна — доктор мед. наук, заведующая отделением диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>. E-mail: e.bystrovskaya@mknc.ru

Недолужко Иван Юрьевич — канд. мед. наук, заведующий отделением оперативной эндоскопии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-2647-4362>. E-mail: i.nedoluzhko@mknc.ru

Коваленко Дарья Дмитриевна — врач-эндоскопист, аспирант отделения диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-1433-0070>. E-mail: orlovadaria@gmail.com

Пронина Галина Михайловна — младший научный сотрудник, аспирант отделения диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-1589-3828>. E-mail: p5769258@yandex.ru.

Орлова Мария Викторовна — врач-эндоскопист, аспирант отделения диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-8219-3963>. E-mail: m.orlova@mknc.ru

Для корреспонденции*: Быстровская Елена Владимировна — 111394, Москва, ул. Перовская, д. 66, корп. 7, кв. 55, Российская Федерация. Тел.: +7-915-064-52-32. E-mail: e.bystrovskaya@mknc.ru

Коваленко Дарья Дмитриевна — 111396, Москва, Зеленый проспект, д. 42, кв. 100, Российская Федерация. Тел.: 8-926-127-93-37. E-mail: orlovadaria@gmail.com

Kirill V. Shishin — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Endoscopic Division of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>. E-mail: k.shishin@mknc.ru

Elena V. Bystrovskaya — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Endoscopy of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0002-6972-8644>. E-mail: e.bystrovskaya@mknc.ru.

Ivan Yu. Nedoluzhko — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Operative Endoscopy of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-2647-4362>. E-mail: i.nedoluzhko@mknc.ru

Daria D. Kovalenko — Endoscopist, Postgraduate Student of the Department of Diagnostic Endoscopy of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-1433-0070>. E-mail: orlovadaria@gmail.com.

Galina M. Pronina — Junior Research Fellow, Postgraduate Student of the Department of Diagnostic Endoscopy of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-1589-3828>. E-mail: p5769258@yandex.ru.

Maria V. Orlova — Endoscopist, Postgraduate Student of the Department of Diagnostic Endoscopy of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0002-8219-3963>. E-mail: m.orlova@mknc.ru.

For correspondence*: Elena V. Bystrovskaya — building 7/55, house 66, ul. Perovskaya, Moscow, 111394, Russian Federation. Phone: 8-915-064-52-32. E-mail: e.bystrovskaya@mknc.ru

Daria D. Kovalenko — building 2/279, house 66, Zelenyy prospekt, Moscow, 111396, Russian Federation. Phone: 8-926-127-93-37. E-mail: orlovadaria@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 30.04.2019.
Received 30 April 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019345-53

Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны

Патютко Ю.И., Котельников А.Г. *, Поляков А.Н., Подлужный Д.В.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина”

Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация

Статья демонстрирует развитие хирургического метода лечения больных раком головки поджелудочной железы и периампулярной зоны в ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России за последние 30 лет и отражает мировую тенденцию хирургии рака этих органов. Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) претерпела изменения за указанный период времени от стандартной ГПДР без полноценной лимфо- и нейродиссекции и расширенной ГПДР, непременным атрибутом которой являлась циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии и парааортальная лимфодиссекция, до стандартной ГПДР с обязательной скелетизацией правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, всех трубчатых структур печеночно-двенадцатиперстной связки и возможной резекцией воротной и верхней брыжеечной вен при подозрении их инвазии. Хирургические возможности в лечении больных раком головки поджелудочной железы и периампулярной зоны исчерпаны. Понятие “ранняя диагностика” неприменимо к больным протоковым раком поджелудочной железы. Дальнейший прогресс связан исключительно с лекарственной составляющей комбинированного лечения на основе молекулярно-биологических особенностей рака поджелудочной железы и периампулярной зоны и, возможно, с первичной профилактикой заболевания.

Ключевые слова: поджелудочная железа, рак, периампулярный рак, хирургическое лечение, комбинированное лечение, гастропанкреатодуоденальная резекция.

Ссылка для цитирования: Патютко Ю.И., Котельников А.Г. *, Поляков А.Н., Подлужный Д.В. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 45–53. DOI: 10.16931/1995-5464.2019345-53.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of surgery for pancreatic head and periampullary cancer

Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G. *, Polyakov A.N., Podluzhnyi D.V.

Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

Development of surgical approach for pancreatic head and periampullary cancer at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology over the past 30 years and global surgical tendencies of surgery for pancreatic cancer are demonstrated in the article. Over this period, gastropancreaticoduodenectomy has evolved from standard procedure without complete lymph node dissection and neurodissection and extended gastropancreaticoduodenectomy with obligatory circular skeletonization of superior mesenteric artery and para-aortic lymphadenectomy to standard gastropancreaticoduodenectomy. The last procedure implies mandatory skeletonization of the right semicircle of superior mesenteric artery, all tubular structures of hepatoduodenal ligament and possible resection of portal and superior mesenteric vein for suspected invasion. Surgical possibilities in the treatment of patients with pancreatic head and periampullary cancer are exhausted. The concept of “early diagnosis” is not applicable for patients with ductal pancreatic cancer. Further progress is exclusively associated with medicamentous combined treatment based on the molecular-biological characteristics of pancreatic and periampullary cancer and, possibly, with primary prevention of pancreatic cancer.

Keywords: pancreas, cancer, periampullary cancer, surgical treatment, combined treatment, gastropancreaticoduodenectomy.

For citation: Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G. *, Polyakov A.N., Podluzhnyi D.V. Evolution of surgery for pancreatic head and periampullary cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 45–53. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019345-53.

No conflict of interests to declare.

Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы (ПЖ) долгое время считали бесперспективным. С.П. Федоров в 1934 г. заявил, что радикальные операции при этой локализации рака не имеют будущего. В 1940 г. А. Whipple выполнил одномоментную панкреатодуоденальную резекцию, после чего эту проблему начали разрабатывать более интенсивно, но все-таки крайне медленно по сравнению с другими разделами хирургической онкологии. Основная проблема заключалась в большом числе осложнений и высокой летальности, достигающей 30 и даже 40%. Поэтому основное внимание уделяли решению проблемы непосредственных исходов хирургического лечения. Решение этой задачи видели в совершенствовании реконструктивного этапа операции, в частности — модификации анастомозов. В монографии Н.Н. Блохина и соавт. описано 90 вариантов завершения гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) [1]. Такое обилие свидетельствует только о том, что все варианты были малоэффективны в борьбе с высокой частотой несостоятельности соустьев. К началу 90-х гг. показатели летальности после ГПДР варьировали от 16 до 25% [2–4].

В ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России до 1990 г. было выполнено всего 46 ГПДР с летальностью 35%. В структуре причин летальных исходов доля осложнений, связанных с обработкой культи ПЖ, составила 69%. Поэтому при создании специализированного отделения в 1990 г. нашей задачей было уменьшение послеоперационной летальности за счет уменьшения числа осложнений в культе ПЖ. Это решалось, во-первых, путем формирования соустья протока ПЖ (ППЖ) с тощей кишкой или желудком, во-вторых, применением так называемой прецизионной техники формирования панкреатико- и билиодигестивных анастомозов.

Прецизионная техника формирования указанных анастомозов предполагает атравматичное рассечение ПЖ без размождения ее паренхимы, тщательное сопоставление слоев стенок сшиваемых органов, применение монофиламентного, медленно рассасывающегося шовного материала, внутривисцеральное проведение нити без проникновения в просвет сшиваемых структур, наружное расположение узлов нитей, исключение деформации сшиваемых органов, полное исключение натяжения по линии формируемого шва. Непременным условием прецизионной хирургической техники является формирование анастомоза с ППЖ. В завершенном виде принципы прецизионного формирования билиодигестивных и панкреатикодигестивных анастомозов нашли свое отражение в работах отечественного хирурга К.В. Лапкина [5].

При практическом воплощении принципов прецизионной хирургической техники, вне зависимости от локализации и гистогенетической формы оперированного рака, частота панкреонекроза после стандартной ГПДР уменьшалась с 1,2% в группе панкреатоеюноанастомоза до 0,7% в группе панкреатикоеюноанастомоза и до 0,4% в группе панкреатикогастроанастомоза. Частота несостоятельности соустья с ПЖ при панкреатоеюноанастомозе — 29%, при панкреатикоеюноанастомозе и панкреатикогастроанастомозе — 13%. Частота панкреатического свища класса С статистически достоверно сократилась с 13% в группе панкреатоеюноанастомоза до 2,7% в группе панкреатикоеюноанастомоза и до 2,5% в группе панкреатикогастроанастомоза. Частота аррозивного кровотечения в зоне несостоятельности анастомоза сократилась с 6 до 4,7 и 2,8% соответственно [6, 7].

В результате с 1990 по 1992 г. летальность уменьшилась до 18,6%, а за период с 1993 по 2003 г. она составила всего 1,4%. Отметим, что с 1997 по 2001 г. ни одного летального исхода не было. С 2004 по 2017 г., когда было проведено основное количество операций — более 500 ГПДР, летальность возросла до 5,6%. В значительной степени это было связано с расширением объема операции. Чаще стали выполнять резекцию прилежащих магистральных сосудов, резекцию смежных органов, не входящих в стандартный объем ГПДР.

Также установили, что ГПДР, выполненная на фоне механической желтухи без предварительного желчеотведения при уровне общего билирубина не более 275 мкмоль/л и продолжительности желтухи не более 3 нед, не сопровождается увеличением числа осложнений и летальности.

Не следует игнорировать объективный факт лучшей переносимости ГПДР, выполняемой по поводу протокового рака головки ПЖ, по сравнению с аналогичной операцией по поводу рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК), дистального отдела общего желчного протока (ОЖП) и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Правда, эта закономерность отмечается при условии, что во время операции по поводу протокового рака головки ПЖ не производится резекция прилежащих сосудов. На основании собственного опыта, насчитывающего более 1200 ГПДР, можно сделать следующее заключение. После стандартной ГПДР, выполненной по поводу рака БСДПК, ОЖП и ДПК, уровень всех осложнений со стороны культи ПЖ составляет 27, 31 и 31% соответственно, что достоверно превосходит частоту осложнений ГПДР, выполненной по поводу протокового рака головки ПЖ (7%). Это связано с менее выраженным фиброзом ПЖ и, как правило, более узким ППЖ при раке БСДПК, ОЖП и ДПК. Иными словами,

ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ без резекции прилежащих магистральных сосудов сопровождается меньшей частотой послеоперационных осложнений. Резекция магистральных сосудов объективно увеличивает частоту ряда осложнений — мезентериального флеботромбоза, кровотечения из эрозий желудочно-кишечного тракта, кровотечения в области операции. Это в свою очередь увеличивает общий уровень осложнений и делает его в целом достоверно неотличимым от частоты осложнений ГПДР, выполненной при раке БСДПК, ОЖП, ДПК, при которой резекцию сосудов, как правило, не выполняют.

Среди оперированных больных до 1990 г., в период наивысшей послеоперационной летальности, операция по поводу рака БСДПК, ОЖП, ДПК и непроотоковых форм опухолей ПЖ выполнена 72% больных из числа всех оперированных. По поводу протокового рака головки ПЖ стандартная ГПДР в указанный период принята всего 28% больных. У всех — без резекции воротной и верхней брыжеечной вен. В последние 15 лет структура стандартной ГПДР поменялась: по поводу рака головки ПЖ выполнено 64% вмешательств, по поводу рака БСДПК, ОЖП, ДПК — 36% операций.

Несмотря на то что некоторые авторы предлагают выполнять панкреатэктомию при нефиброзированной культе ПЖ и узком ППЖ для профилактики осложнений со стороны культы ПЖ [8], считаем такую тактику, за редчайшим исключением, неприемлемой. На наш взгляд, развитие осложнений со стороны культы ПЖ и панкреатикодигестивного анастомоза является следствием тактической (например, выбор несоответствующего анастомоза) или технической ошибки. При этом разделяем мнение коллег, что при развитии панкреонекроза или аррозивного кровотечения главным в спасении жизни больного может оказаться своевременная экстирпация культы ПЖ, но уже не с профилактической, а с лечебной целью.

После существенного улучшения непосредственных исходов стандартной ГПДР в начале 90-х гг., появилась возможность сосредоточить усилия на поиске путей улучшения отдаленной выживаемости. Показатели пятилетней выживаемости после стандартной ГПДР по поводу так называемого резектабельного протокового рака головки ПЖ в более или менее больших сериях оперированных больных без адъювантного лечения — не более 10%, медиана продолжительности жизни — от 11 до 22 мес [9, 10]. В нашей когорте больных протоковым раком головки ПЖ, оперированных в объеме стандартной ГПДР в начале 90-х гг., общая пятилетняя выживаемость составила 2%, медиана продолжительности жизни — 7 мес.

Почти все больные протоковым раком ПЖ в отдаленные сроки погибают от причин, связанных с прогрессированием заболевания в виде отдаленных метастазов либо отдаленных метастазов с локорегионарным рецидивом рака, — до 90% оперированных. Очевидно, при отсутствии ранней диагностики протокового рака ПЖ возможны два направления в достижении лучшей отдаленной выживаемости. Первое — хирургическое, связанное с совершенствованием операции, обеспечивающей профилактику локорегионарного рецидива. Второе — системное адъювантное противоопухолевое воздействие на микрометастазы — для предотвращения развития отдаленных метастазов.

Хирургическая профилактика локорегионарного рецидива в свою очередь подразумевает два взаимосвязанных подхода: адекватный объем лимфо- и нейродиссекции во время операции и резекция прилежащих магистральных сосудов при подозрении на их вовлечение в опухоль. То и другое призвано увеличить частоту выполнения микроскопически радикальной операции, увеличить безрецидивный период.

Важнейшей составляющей операции может быть резекция прилежащих и вовлеченных в процесс магистральных сосудов, прежде всего воротной и верхней брыжеечной вен. При ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ частота резекций сосудов варьирует от 21 до 89%, в среднем — порядка 26%. Резекцию магистральных сосудов при раке головки ПЖ выполняют при макроскопических признаках, не позволяющих исключить их инвазию. Предпочтительной считается циркулярная, или сегментарная резекция воротной и верхней брыжеечной вен, поскольку после циркулярной резекции этих сосудов обеспечивается лучший доступ к чревно-брыжеечному промежутку и верхней брыжеечной артерии — наиболее вероятным локализациям продолженного роста опухоли в отдаленные сроки. При сегментарной резекции верхней брыжеечной и воротной вен у абсолютного большинства больных селезеночная вена может быть перевязана, хотя риск внутрижелудочного кровотечения при этом, в силу регионарной портальной гипертензии, увеличивается [11–13]. Выполнение так называемой профилактической резекции магистральных сосудов, без гистологического подтверждения инвазии сосудов, увеличивает риск осложнений по сравнению с группой без резекции сосудов. Вместе с тем не лишены оснований данные, отмечающие у таких больных больший безрецидивный период и более высокие показатели выживаемости. При макроскопическом подозрении на инвазию печеночных артерий и верхней брыжеечной артерии при раке головки ПЖ только в исключительных случаях производится их резекция. В целом, обо-

снованное подозрение на инвазию указанных артерий является противопоказанием к операции, поскольку, как правило, при такой резекции недостижим не только микроскопический, но и макроскопический радикализм вмешательства, а риск фатальных осложнений всегда больше, чем риск осложнений после ГПДР с резекцией венозных сосудов [14–16].

Первая ГПДР, сопровождавшаяся резекцией воротной и верхней брыжеечной вен, была выполнена нами в 1994 г. Наиболее часто резекцию сосудов во время ГПДР выполняли при протоковом раке головки ПЖ — у 120 больных, во время операции по поводу нейроэндокринной опухоли головки — у 13 больных, по поводу рака дистального отдела ОЖП — у 8 больных. Соотношение сегментарной и латеральной резекции воротной и верхней брыжеечной вен среди наших больных составило 70 и 30% соответственно. Протяженность сегментарной резекции воротной и верхней брыжеечной вен — от 2 до 10 см. Наиболее частым видом ангиопластики являлось формирование сосудистого анастомоза “конец в конец”, хотя доля протезирования сосудов синтетическим протезом в последние годы возрастает. Медиана протяженности сегментарной резекции вен при формировании сосудистого анастомоза “конец в конец” — 3 см, при протезировании сосудов — 4 см.

По нашим данным, стандартная ГПДР с сегментарной резекцией воротной и верхней брыжеечной вен, по сравнению с аналогичной операцией без резекции сосудов, является достоверно более продолжительной (медиана — 280 и 240 мин), сопровождается большей кровопотерей (2000 и 1200 мл), большей частотой осложнений (68 и 53%) и летальностью (11 и 6%). Частота отдельных осложнений после операции с резекцией сосудов: мезентериальный флелотромбоз — 5%, сепсис — 9%, кровотечение из эрозий желудочно-кишечного тракта — 16%, послеоперационная диарея — 5%, что достоверно превосходит частоту указанных осложнений после стандартной ГПДР без резекции воротной и верхней брыжеечной вен. В структуре причин летальных исходов после ГПДР с резекцией сосудов частота мезентериального флелотромбоза — 40%, что достоверно превосходит этот показатель в группе стандартной операции без резекции сосудов. Общая пятилетняя выживаемость после стандартной и расширенной ГПДР с резекцией воротной и верхней брыжеечной вен составила 11%, медиана достигла 13 мес, что несколько меньше при сравнении с группой без резекции сосудов: пятилетняя выживаемость — 16%, медиана — 16 мес. Там, где при патологоанатомическом исследовании инвазия резецированных сосудов не подтвердилась, пятилетняя выживаемость составила 17%, меди-

ана — 23 мес. Стоит отметить, что гистологически доказанная инвазия резецированной вены не исключает пятилетнюю выживаемость, которая составила 11%, а медиана достигла 11 мес. В группе больных с резекцией воротной и верхней брыжеечной вен, которым удалось провести адъювантную многокурсовую химиотерапию, пятилетняя выживаемость составила 11%, медиана общей выживаемости — 21 мес.

Расширенную ГПДР в отделении стали систематически выполнять с 1997 г. Наряду с парааортальной лимфодиссекцией, лимфодиссекцией околичревной области и верхней части элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, ключевым моментом операции является циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии от истока на аорте до уровня тощекишечных ветвей. Иссечение всех лимфатических узлов, лимфатических сосудов, нервов, соединительнотканых элементов по левой полуокружности верхней брыжеечной артерии — неперенный, наиболее технологически сложный этап мобилизации панкреатодуоденального комплекса во время расширенной ГПДР [17–21]. Частота резекции воротной и верхней брыжеечной вен в группе расширенной ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ составила 57%. Все операции сопровождались особенно тщательным, углубленным патологоанатомическим изучением удаленных препаратов. Непосредственные исходы расширенной ГПДР не могли быть признаны удовлетворительными. Несмотря на отсутствие летальных исходов в серии из 24 больных, перенесших расширенную ГПДР, уровень осложнений составил 92%. В структуре осложнений абсолютно преобладала послеоперационная диарея, отмеченная у 64% оперированных. Указанное осложнение почти не наблюдали после стандартной операции. Частота осложнений со стороны культы ПЖ после расширенной ГПДР по поводу протокового рака головки органа (14%) превосходила частоту указанных осложнений после стандартной операции в аналогичный временной период (6%), но без статистически достоверной разницы. Показатели отдаленной общей выживаемости в группе хирургического лечения больных протоковым раком головки ПЖ в виде расширенной ГПДР: пятилетняя выживаемость — 16%, медиана — 12 мес. Указанные показатели выживаемости, наряду с высоким уровнем послеоперационных осложнений, невозможностью адъювантной химиотерапии по причине послеоперационной диареи и неудовлетворительного состояния больных, не могли считаться приемлемыми. При углубленном патологоанатомическом исследовании удаленных препаратов во время расширенной ГПДР у всех оперированных по поводу протокового рака головки ПЖ выявляли метастазы в регионарных

лимфоузлах, у половины больных — в юкстарегинарных лимфоузлах. Микроскопически выявляемая резидуальная опухоль, особенно в зоне соединительнотканых элементов связки крючковидного отростка, выявлена у всех оперированных. При резекции воротной и верхней брыжеечной вен частота гистологически доказанной инвазии резецированных сосудов составила 67%. Приблизительно у половины оперированных к концу первого года наблюдения выявляли локорегионарный рецидив рака. Операция никак не влияла на частоту и сроки появления отдаленных метастазов. Совершенно очевидно: расширенная ГПДР, являясь тяжело переносимой операцией по сравнению со стандартным вмешательством, не позволила в должной мере увеличить радикализм, хотя и сопровождалась меньшей частотой локорегионарного рецидива по сравнению со стандартной операцией, выполняемой без должной нейро- и лимфодиссекции вдоль верхней брыжеечной артерии. Самое главное — расширенная операция практически исключала абсолютно необходимое адъювантное лекарственное лечение и не привела к достоверному приросту общей выживаемости больных протоковым раком головки ПЖ. Это подвинуло нас к дальнейшему совершенствованию хирургической составляющей лечения.

Для предотвращения послеоперационной диареи и лимфореи пришлось отказаться от лимфо- и нейродиссекции по левой полуокружности верхней брыжеечной артерии и в парааортальной области. При этом тщательная скелетизация правой полуокружности верхней брыжеечной артерии острым путем “от сосуда” осталась ключевым фрагментом мобилизационного этапа. Такую операцию нельзя назвать расширенной, но, безусловно, она превосходит выполнявшуюся в 80-е и 90-е гг. стандартную ГПДР по объему иссекаемых en bloc тканей и структур в местах наиболее частого продолженного роста опухоли: вдоль верхней брыжеечной артерии и чревно-брыжеечного промежутка. В результате с 2004 г. выполняем стандартную ГПДР как унифицированную операцию по поводу рака головки ПЖ, БСДПК, ОЖП и ДПК без тяжелых функциональных последствий, свойственных расширенной ГПДР.

Лишенная недостатков расширенной операции, настоящая стандартная ГПДР при протоковом раке головки ПЖ по-прежнему не может обеспечить полную профилактику локорегионарного рецидива, но позволяет проводить не только многокурсовую монокимиотерапию, но и комбинированную двухкомпонентную (GEMCAP, гемцитабин + абраксан) и даже трехкомпонентную химиотерапию (модифицированная схема FOLFIRINOX) [22–26]. Комбинированное лечение с многокурсовой адъювантной монокимио-

терапией гемцитабином по поводу протокового рака головки ПЖ в свою очередь обусловило статистически достоверный прирост отдаленной общей выживаемости: пятилетняя выживаемость составила 21%, медиана — 20 мес. Для сравнения — показатели общей выживаемости после комбинированного лечения с адъювантной дистанционной радиотерапией (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр): пятилетняя — 9%, медиана — 13 мес. Выживаемость после хирургического лечения в виде стандартной ГПДР с 2004 г.: пятилетняя — 10%, медиана — 13 мес.

Обращает особое внимание факт достоверного прироста общей выживаемости после хирургического лечения в виде стандартной ГПДР без адъювантной химиотерапии (по разным причинам), выполняемой в течение последних 15 лет, по сравнению с такой же операцией, выполнявшейся в 90-х гг. Показатели выживаемости после той и другой операции без адъювантного противоопухолевого лечения представлены выше. Объяснить этот факт можно двумя причинами. Во-первых, меньшей частотой локорегионарного рецидива, отмеченной в последние 15 лет. При тщательном патологоанатомическом изучении удаленных препаратов в последние 15 лет по-прежнему, как и при изучении препаратов во время расширенной ГПДР, выявляем высокую частоту метастазов в регионарных лимфоузлах (75%), ретроперитонеальной внеорганической и периневральной инвазии (100%), микроскопически нерадикальной операции R1 (>75%). Ранее, когда не выполняли тщательное патологоанатомическое исследование удаленного препарата, многие операции считали радикальными. Этого, конечно, не могло быть и не было в реальной действительности в силу агрессивности биологии опухоли. Рецидив болезни и отдаленные метастазы к концу первого года после операции убедительно свидетельствовали об этом [27]. Во-вторых, отбором больных на операцию с менее распространенной опухолью.

Представляется, что, независимо от лекарственной составляющей комбинированного лечения, стандартная ГПДР с тщательным скелетированием правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, всех трубчатых элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, правой полуокружности чревного ствола, чревно-брыжеечного промежутка с одновременным сохранением нервов по левой полуокружности верхней брыжеечной артерии и сегментарной резекцией воротной и верхней брыжеечной вен при подозрении на инвазию способствовала увеличению сроков до проявления локорегионарного рецидива и приросту общей выживаемости оперированных больных.

В настоящее время вопрос о лечении больных опухолями периапулярной зоны решается

коллективно хирургом, химиотерапевтом и радиологом, особенно при наличии признаков нерезектабельности. Комбинированный подход с применением дополнительной химиотерапии в лечении больных протоковым раком позволил увеличить пятилетнюю выживаемость с 5 до 21% за проанализированный интервал времени. При раке БСДПК комбинированное лечение также показало преимущество перед хирургическим. Несмотря на отсутствие достоверных данных о пользе дополнительной лучевой терапии, высока ее роль при локальном рецидиве протокового рака ПЖ.

В настоящее время на основании собственного опыта констатируем следующее. Хирургические возможности лечения больных протоковым раком ПЖ исчерпаны. Биология рака ПЖ в подавляющем большинстве наблюдений определяет первично-генерализованный характер заболевания даже при отсутствии видимых метастазов [28–30]. По существу операция носит характер циторедуктивного воздействия. При этом видимое удаление первичной опухоли обеспечивает, во-первых, увеличение временного интервала до неизбежного локорегионарного рецидива, а во-вторых, профилактику четырех осложняющих течение заболевания синдромов: болевого, рецидива механической желтухи, дуоденальной непроходимости, кровотечения из опухоли. Клинико-инструментальное подозрение на инвазию воротной и верхней брыжеечной вен может быть основанием для резекции указанных сосудов без предварительного гистологического ее подтверждения. Одновременно — так называемая профилактическая резекция сосудов вряд ли может быть рекомендована в силу более высокого уровня осложнений и летальности после такой операции.

Стандартная ГПДР с адъювантной многокурсовой химиотерапией остается методом выбора лечения больных протоковым раком головки ПЖ. Дальнейшее улучшение показателей выживаемости связано с лекарственной составляющей комбинированного лечения на основе молекулярно-биологических особенностей опухоли и, возможно, с первичной профилактикой рака ПЖ.

Участие авторов

Патютко Ю.И. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Котельников А.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Поляков А.Н. — сбор и обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Подлужный Д.В. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Patyutko Yu.I. — concept and design of the study, editing.

Kotelnikov A.G. — concept and design of the study, the collection and processing of material, statistical data processing, writing text.

Polyakov A.N. — collection and analysis of data, text writing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Podluzhnyi D.V. — editing, approval of the final version of the article.

Список литературы

1. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982. 272 с.
2. Nakase A., Matsumoto Y., Uchida K., Honjo I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan. *Ann. Surg.* 1977; 185 (1): 52–57.
3. Morrow M., Hilaris B., Brennan M.F. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation, and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975–1980. *Ann. Surg.* 1984; 199 (1): 1–5. <http://doi.org/10.1097/0000658-198401000-00001>.
4. Michelassi F., Erroi F., Dawson P.J., Pietrabissa A., Noda S., Handcock M., Block G.E. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas and common bile duct. *Ann. Surg.* 1989; 210 (4): 544–556.
5. Лапкин К.В. Прецизионная хирургическая техника и современные шовные материалы в хирургии желчных путей. *Анналы хирургической гепатологии.* 1998; 3 (1): 62–72.
6. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18 (3): 9–14.
7. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138 (1): 8–13. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001>.
8. Егоров В.И. Экстирпация культи поджелудочной железы и тотальная дуоденопанкреатэктомия в профилактике и лечении осложнений резекций поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19 (2): 9–13.
9. Ueno H., Kosuge T., Matsuyama Y., Yamamoto J., Nakao A., Egawa S., Doi R., Monden M., Hatori T., Tanaka M., Shimada M., Kanemitsu K. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101 (6): 908–915. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605256>.
10. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1473–1481. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>.
11. Танг Д., Джанг Д.-К., Ванг Д.-Р. Отдаленные результаты резекции поджелудочной железы в сочетании с резекцией

- воротной вены и верхней брыжеечной вены по поводу рака поджелудочной железы: системный обзор. Гепатогастроэнтерология (Российское издание). 2011; 2: 382–391.
12. Siriwardana H.P., Siriwardana A.K. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (10): 662–673. <http://doi.org/10.1002/bjs.5368>.
 13. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Giaccaglia V., Nigri G., Ravaioli M., Cescon M., Cucchetti A., Del Gaudio M. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16 (4): 817–825. <http://doi.org/10.1245/s10434-008-0281-8>.
 14. Bachellier P., Rosso E., Lucescu I., Oussoultzoglou E., Tracey J., Pessaux P., Ferreira N., Jaeck D. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J. Surg. Oncol.* 2011; 103 (1): 75–84. <http://doi.org/10.1002/jso.21769>.
 15. Sinn M. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 8 (3): 248–257. <http://doi.org/10.4253/wjgo.v8.i3.248>.
 16. Turrini O., Ewald J., Barbier L., Mokart D., Blache J.L., Delperio J.R. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann. Surg.* 2013; 257 (4): 726–730. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318269d23c>.
 17. Расулов Р.И., Шелехов А.В., Манькова Т.Л., Неустроев В.Г. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция: углубленный клинический и патологоанатомический анализ. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 19 (1): 64–70.
 18. Delitto D., Black B.S., Cunningham H.B., Sliesoraitis S., Lu X., Liu C., Sarosi G.A., Thomas R.M., Trevino J.G., Hughes S.J., George T.J. Jr., Behrns K.E. Standardization of surgical care in high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer. *Am. J. Surg.* 2016; 212 (2): 195–201.e1. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.03.001>.
 19. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Sohn T.A., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J., Abrams R.A., Hruban R.H. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg.* 2002; 236 (3): 355–366. <http://doi.org/10.1097/01.SLA.0000027272.08464.0B>.
 20. Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G., DiMaggio E.P., Burgart L.J., Dahl T.R., Foster N., Sargent D.J. A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery.* 2005; 138 (4): 618–628. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2005.06.044>.
 21. Егоров В.И., Мелехина О.В., Вишневский В.А., Шевченко Т.В. Отдаленные результаты и прогноз протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции. Анналы хирургической гепатологии. 2010; 15 (1): 62–73.
 22. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluyi O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gillmore R., Anthony A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbic J.R., Middleton G.W., Cummins S., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T., Ma Y.T., Patel K., Sherriff D., Soomal R., Borg D., Sothi S., Hammel P., Hackert T., Jackson R., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10073): 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
 23. Rutter Ch.E., Park H.S., Corso Ch.D., Lester-Coll N.H., Mancini B.R., Yeboa D.N., Johung K.L. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: an analysis of the cancer data base. *Cancer.* 2015; 121 (23): 4141–4149. <http://doi.org/10.1002/cncr.29652>.
 24. Liao W.-Ch., Chien K.-L., Lin Yu.-L., Wu M.S., Lin J.T., Wang H.P., Tu Y.K. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (11): 1095–1103. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70388-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70388-7).
 25. Neuzillet C., Sauvent A., Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Visceral Surg.* 2011; 148 (4): e232–e243. <http://doi.org/10.1016/j.jvisc.2011.07.007>.
 26. Cid-Arregue A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9297–9316. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9297>.
 27. Fatima J., Schellendorfer T., Barton J., Wood C.M., Wiste H.J., Smyrk T.C., Zhang L., Sarr M.G., Nagorney D.M., Farnell M.B. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. Implications of positive margin on survival. *Arch. Surg.* 2010; 145 (2): 167–172. <http://doi.org/10.1001/archsurg.2009.282>.
 28. Tuveson D.A., Neoptolemos J.P. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 21–23. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.021>.
 29. Rhim A.D., Mirek E.T., Aiello N.M., Maitra A., Bailey J.M., McAllister F., Reichert M., Beatty G.L., Rustgi A.K., Vonderheide R.H., Leach S.D., Stanger B.Z. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 349–361. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.025>.
 30. Haeno H., Gonen M., Davis M.B. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell.* 2012; 148 (1–2): 362–375. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.060>.

References

1. Blokhin N.N., Itin A.B., Klimenkov A.A. *Rak podzheleudochnoj zhelezy' I vnepechyonochny'kh zhelchny'kh putej* [Cancer of pancreas and extrahepatic bile ducts]. Moscow: Mediczina = Medicine, 1982. 272 p. (In Russian)
2. Nakase A., Matsumoto Y., Uchida K., Honjo I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and periaampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan. *Ann. Surg.* 1977; 185 (1): 52–57.
3. Morrow M., Hilaris B., Brennan M.F. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation, and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975–1980. *Ann. Surg.* 1984; 199 (1): 1–5. <http://doi.org/10.1097/00000658-198401000-00001>.
4. Michelassi F., Erroi F., Dawson P.J., Pietrabissa A., Noda S., Handcock M., Block G.E. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas and common bile duct. *Ann. Surg.* 1989; 210 (4): 544–556.
5. Lapkin K.V. Precision surgical technique and modern suture materials in biliary surgery. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 1998; 3 (1): 62–72. (In Russian)

6. Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Kotelnikov A.G. Different types of pancreatodigestive anastomoses in pancreatoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2013; 18 (3): 9–14. (In Russian)
7. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005; 138 (1): 8–13. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001>.
8. Egorov V.I. Pancreatic stump extirpation and total duodeno-pancreatectomy for prevention and treatment of complications after pancreatic surgery. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2014; 19 (2): 9–13. (In Russian)
9. Ueno H., Kosuge T., Matsuyama Y., Yamamoto J., Nakao A., Egawa S., Doi R., Monden M., Hatori T., Tanaka M., Shimada M., Kanemitsu K. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br. J. Cancer*. 2009; 101 (6): 908–915. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605256>.
10. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013; 310 (14): 1473–1481. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>.
11. Tang D., Dzhang D.-K., Vang D.-R. Long-term results of pancreatotomy in combination with resection of portal vein and superior mesenteric vein for pancreatic cancer: a systemic review. *Gepatogastroenterologiya (Rossijskoe izdanie) = Hepatogastroenterology (Russian edition)*. 2011; 2: 382–391. (In Russian)
12. Siriwardana H.P., Siriwardana A.K. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatotomy for cancer. *Br. J. Surg*. 2006; 93 (10): 662–673. <http://doi.org/10.1002/bjs.5368>.
13. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Giaccaglia V., Nigri G., Ravaioli M., Cescon M., Cucchetti A., Del Gaudio M. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann. Surg. Oncol*. 2009; 16 (4): 817–825. <http://doi.org/10.1245/s10434-008-0281-8>.
14. Bachellier P., Rosso E., Lucescu I., Oussoultzoglou E., Tracey J., Pessaux P., Ferreira N., Jaeck D. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J. Surg. Oncol*. 2011; 103 (1): 75–84. <http://doi.org/10.1002/jso.21769>.
15. Sinn M. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2016; 8 (3): 248–257. <http://doi.org/10.4253/wjgo.v8.i3.248>.
16. Turrini O., Ewald J., Barbier L., Mokart D., Blache J.L., Delperio J.R. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann. Surg*. 2013; 257 (4): 726–730. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318269d23c>.
17. Rasulov R.I., Shelekhov A.V., Mankova T.L., Neustroyev V.G. Extended gastropancreatoduodenectomy: detailed clinical and pathological analysis. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2008; 19 (1): 64–70. (In Russian)
18. Delitto D., Black B.S., Cunningham H.B., Sliesoraitis S., Lu X., Liu C., Sarosi G.A., Thomas R.M., Trevino J.G., Hughes S.J., George T.J. Jr., Behrns K.E. Standardization of surgical care in high-volume center improves survival in resected pancreatic head cancer. *Am. J. Surg*. 2016; 212 (2): 195–201.e1. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.03.001>.
19. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D., Sohn T.A., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J., Abrams R.A., Hruban R.H. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg*. 2002; 236 (3): 355–366. <http://doi.org/10.1097/01.SLA.0000027272.08464.0B>.
20. Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G., DiMaggio E.P., Burgart L.J., Dahl T.R., Foster N., Sargent D.J. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005; 138 (4): 618–628. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2005.06.044>.
21. Egorov V.I., Melekhina O.V., Vishnevsky V.A., Shevchenko T.V. Long-term results and prognosis of ductal adenocarcinoma of the pancreatic head after standard and extended pancreatoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2010; 15 (1): 62–73. (In Russian)
22. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluyi O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gillmore R., Anthony A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Cummins S., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T., Ma Y.T., Patel K., Sherriff D., Soomal R., Borg D., Sothi S., Hammel P., Hackert T., Jackson R., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10073): 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
23. Rutter Ch.E., Park H.S., Corso Ch.D., Lester-Coll N.H., Mancini B.R., Yeboa D.N., Johung K.L. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: an analysis of the cancer data base. *Cancer*. 2015; 121 (23): 4141–4149. <http://doi.org/10.1002/cncr.29652>.
24. Liao W.-Ch., Chien K.-L., Lin Yu.-L., Wu M.S., Lin J.T., Wang H.P., Tu Y.K. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (11): 1095–1103. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70388-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70388-7).
25. Neuzillet C., Sauvent A., Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Visceral Surg*. 2011; 148 (4): e232–e243. <http://doi.org/10.1016/j.jvisc.2011.07.007>.
26. Cid-Arregue A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21 (31): 9297–9316. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9297>.
27. Fatima J., Schelldorfer T., Barton J., Wood C.M., Wiste H.J., Smyrk T.C., Zhang L., Sarr M.G., Nagorney D.M., Farnell M.B. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. Implications of positive margin on survival. *Arch. Surg*. 2010; 145 (2): 167–172. <http://doi.org/10.1001/archsurg.2009.282>.
28. Tuveson D.A., Neoptolemos J.P. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell*. 2012; 148 (1–2): 21–23. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.021>.
29. Rhim A.D., Mirek E.T., Aiello N.M., Maitra A., Bailey J.M., McAllister F., Reichert M., Beatty G.L., Rustgi A.K.,

Vonderheide R.H., Leach S.D., Stanger B.Z. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell*. 2012; 148 (1–2): 349–361. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.025>.

30. Haeno H., Gonen M., Davis M.B. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell*. 2012; 148 (1–2): 362–375. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.060>.

Сведения об авторах [Authors info]

Патютко Юрий Иванович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Котельников Алексей Геннадьевич — доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Поляков Александр Николаевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Подлужный Данила Викторович — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: danil-p@mail.ru

Для корреспонденции *: Котельников Алексей Геннадьевич — 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация. Тел.: +7-903-199-18-88. E-mail: kotelnikovag@mail.ru.

Поляков Александр Николаевич — 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация. Тел.: 8-903-588-24-64. E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Yury I. Patyutko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow of the Surgical Department of Liver and Pancreatic Tumors, Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Aleksey G. Kotelnikov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow of the Surgical Department of Liver and Pancreatic Tumors, Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru.

Aleksandr N. Polyakov — Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Surgical Department of Liver and Pancreatic Tumors, Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Danila V. Podluzhnyi — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of Liver and Pancreatic Tumors, Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: danil-p@mail.ru

For correspondence *: Aleksey G. Kotelnikov — 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-903-199-18-88. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Aleksandr N. Polyakov — 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-903-588-24-64. E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 02.05.2019.
Received 2 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019354-64

Хирургический этап лечения рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны традиционным, лапароскопическим и робот-ассистированным способом: результаты, преимущества, недостатки

Хатьков И.Е.^{1,2}, Цвиркун В.В.¹, Израилов Р.Е.^{1,2}, Михневич М.В.^{1,2*},
Васнев О.С.¹, Ефанов М.Г.¹, Тютюнник П.С.^{1,2}, Байчоров М.Э.¹,
Андрианов А.В.^{1,2}, Елизарова Н.И.¹, Казаков И.В.^{1,2}, Ванькович А.Н.¹

¹ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

² Кафедра факультетской хирургии №2 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

Цель. Оценить роль минимально инвазивных хирургических технологий в лечении рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Материал и методы. Проведен поиск литературы и анализ оригинальных публикаций, содержащих сопоставление результатов лечения пациентов после открытой, лапароскопической и робот-ассистированной панкреатодуоденальной резекции. Также показан собственный опыт применения минимально инвазивных технологий.

Результаты. В отобранных для анализа статьях показаны сопоставимые результаты минимально инвазивной панкреатодуоденальной резекции и открытой операции в отношении послеоперационных осложнений, летальности и онкологической эффективности. Лапароскопические и робот-ассистированные вмешательства сопровождаются статистически значимо меньшей интраоперационной кровопотерей и продолжительностью пребывания в стационаре после операции, однако более продолжительны.

Заключение. Минимально инвазивные хирургические технологии не ухудшают периоперационные результаты лечения и могут быть рассмотрены в качестве альтернативы традиционному вмешательству при взвешенном отборе пациентов. Внедрение минимально инвазивных методов следует осуществлять исключительно в центрах с большим потоком пациентов, специалисты которых обладают большим опытом в хирургии поджелудочной железы и достаточным уровнем мануальных навыков в миниинвазивной хирургии.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатодуоденальная резекция, лапароскопические технологии, робот-ассистированные вмешательства, роботические технологии.

Ссылка для цитирования: Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Израилов Р.Е., Михневич М.В., Васнев О.С., Ефанов М.Г., Тютюнник П.С., Байчоров М.Э., Андрианов А.В., Елизарова Н.И., Казаков И.В., Ванькович А.Н. Хирургический этап лечения рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны традиционным, лапароскопическим и робот-ассистированным способом: результаты, преимущества, недостатки. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 54–64. DOI: 10.16931/1995-5464.2019354-64.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Open, laparoscopic and robot-assisted surgery for periampullary cancer (outcomes, advantages, drawbacks)

Khatkov I.E.^{1,2}, Tsvirkun V.V.¹, Izrailov R.E.^{1,2}, Mikhnevich M.V.^{1,2*},
Vasnev O.S.¹, Efanov M.G.¹, Tyutyunnik P.S.^{1,2}, Baychorov M.E.¹,
Andrianov A.V.^{1,2}, Elizarova N.I.¹, Kazakov I.V.^{1,2}, Vankovich A.N.¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, shosse Enthuziastov str., Moscow, 111123, Russian Federation

² Department of Faculty-Based Surgery №2 of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

Objective. To assess the role of minimally invasive surgery for periampullary cancer.

Material and methods. A systematic literature review of original articles devoted to comparison of open, laparoscopic and robot-assisted pancreatoduodenectomy was performed. Also, our own experience of minimally invasive pancreatoduodenectomy is shown.

Results. Articles included in the analysis showed comparable results of minimally invasive and open pancreatoduodenectomy regarding morbidity, mortality and oncological outcomes. Laparoscopic and robot-assisted pancreatoduodenectomy are associated with significantly less intraoperative blood loss and length of postoperative hospital-stay. However, these procedures require more time.

Conclusion. Minimally invasive surgery does not worsen perioperative outcomes and may be considered as an alternative to open procedures in selective patients. Minimally invasive techniques should be implemented in high-volume pancreatic centers only with specialists experienced in minimally invasive surgery.

Keywords: *pancreas, pancreatoduodenectomy, laparoscopic technologies, robot-assisted procedures, robotic technologies.*

For citation: Khatkov I.E., Tsvirkun V.V., Izrailov R.E., Mikhnevich M.V., Vasnev O.S., Efanov M.G., Tyutyunnik P.S., Baychorov M.E., Andrianov A.V., Elizarova N.I., Kazakov I.V., Vankovich A.N. Open, laparoscopic and robot-assisted surgery for periampullary cancer (outcomes, advantages, drawbacks). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2019; 24 (3): 54–64. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019354-64.

There is no conflict of interests.

● Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) считается наиболее серьезным вмешательством в хирургии поджелудочной железы (ПЖ), включающим как масштабный резекционный этап, так и технически трудную реконструкцию. На рубеже веков хирургам-панкреатоологам в специализированных центрах удалось уменьшить летальность до 1–5%, однако частота послеоперационных осложнений, требующих эндоскопической, миниинвазивной и (или) хирургической коррекции, сохраняется на уровне 20–40% [1]. Это сопряжено с задержкой адъювантной химиотерапии и негативно сказывается на показателе общей выживаемости [2].

Возможность применения технологий мало-го доступа (лапароскопических и робот-ассистированных) в радикальном лечении больных злокачественными опухолями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) является наиболее обсуждаемым вопросом на настоящем этапе развития хирургической панкреатологии. Недостаточный общий уровень владения навыками минимально инвазивных хирургических технологий (МИХТ), дефицит специализированных программ обучения и отсутствие доказательств однозначного превосходства над открытой ПДР (ОПДР) сдерживают широкое их распространение. С другой стороны, стремительное совершенствование МИХТ, внедрение современных систем навигации, высокоинформативные (3D, 4K и др.) технологии отображения, а также применение современных инструментов для бескровного и прецизионного рассечения тканей позволяют надеяться на лучшие результаты лечения этой тяжелой категории больных.

В статье будут проанализированы мировые данные и представлены собственные результаты лапароскопической и робот-ассистированной панкреатодуоденальной резекции при раке органов ГПДЗ.

● Лапароскопическая ПДР

При анализе литературы была использована база PubMed/Medline. Принимали во внимание только оригинальные англоязычные публикации, включающие сравнение результатов лапароскопической ПДР (ЛПДР) и ОПДР. Для уменьшения искажающего эффекта ретроспективных исследований к анализу принимали работы типа case-matched studies (matched case-control studies). Группы с малыми выборками (менее 20 пациентов) были исключены. В результате критериям отбора соответствовало 5 статей (табл. 1) [1–5]. Для более точной оценки онкологической эффективности дополнительно выявлено 5 сравнительных исследований из наиболее крупных центров (табл. 2) [6–10].

Авторы 4 из 5 исследований показали, что продолжительность ЛПДР была больше по сравнению с традиционным вмешательством [1, 2, 4, 5], в трех различия оказались статистически достоверны ($p < 0,05$) [1, 4, 5]. Только в одной работе лапароскопический способ на этапе мобилизации (гибридный метод) позволил ускорить операцию на 67 мин (343 мин по сравнению с 410 мин), но статистически различия были недостоверными ($p < 0,082$) [3]. Частота конверсий варьировала от 7 до 40%. Интраоперационная кровопотеря в анализируемых источниках достоверно не отличалась между группами, что противоречит данным наиболее крупных метаанализов [11]. Продолжительность госпитализации после ЛПДР была меньше в 4 публикациях, при этом статистически значимые различия ($p < 0,05$) отмечены только в 3 из них [1, 2, 5]. В отношении послеоперационного гастростаза, частоты панкреатических фистул (ПФ), общего числа осложнений, летальных исходов, числа повторных операций и повторных госпитализаций показатели были сопоставимы.

Совокупность результатов анализа онкологической безопасности ЛПДР из наиболее крупных

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследований ОПДР и ЛПДР**Table 1.** Comparative analysis of open and laparoscopic pancreatoduodenectomy

Параметр		Chalikonda и соавт. [1]	Langan и соавт. [2]	Wellner и соавт. [3]	Dokmak и соавт. [4]	Song и соавт. [5]
Период исследования, годы		2009–2010	2010–2013	1996–2013	2011–2014	2007–2012
Число наблюдений, абс.	ОПДР	30	25	40	46	93
	ЛПДР	30	25	40	46	93
Возраст больных, лет	ОПДР	61	65 (34–85)	65 (31–82)	63 (47–81)	50 ± 13
	ЛПДР	62	64 (45–84)	63 (20–82)	60 (27–85)	50 ± 13
Доля женщин, %	ОПДР	46	68	63	39	49
	ЛПДР	46	61	63	43	49
ИМТ, кг/м ²	ОПДР	26	23	25 (17–37)	26 (19–42)	23 ± 3
	ЛПДР	25	28	24 (15–39)	23 (17–30)	23 ± 3
Доля больных с ASA >2, %	ОПДР	76	—	28	—	—
	ЛПДР	53	—	18	—	—
Доля больных со злокачественными опухолями, %	ОПДР	46	64	35	30	0
	ЛПДР	46	57	35	32	0
Размер опухоли, мм	ОПДР	29	27	25 (6–35)	25 (15–40)	—
	ЛПДР	30	23	25 (10–42)	28 (12–40)	—
Продолжительность операции, мин	ОПДР	366	347	410 (170–645)	264 (120–400)	348 ± 87
	ЛПДР	476	355	343 (212–510)	342 (240–540)	483 ± 118
Кровопотеря, мл	ОПДР	775	454 (100–1200)	—	293 (50–1200)	570 ± 448
	ЛПДР	485	336 (100–1400)	—	368 (50–1200)	609 ± 375
Частота конверсии, %	ЛПДР	10	Исключены из анализа	40	7	—
Частота ПФ, % (тип)	ОПДР	17 (B+C)	28	28 (B+C)	33 (B+C)	7 (B+C)
	ЛПДР	7 (B+C)	18	18 (B+C)	43 (B+C)	7 (B+C)
Частота гастростазы, % (степень)	ОПДР	3 (B+C)	—	28 (B+C)	15	2 (B+C)
	ЛПДР	3 (B+C)	—	13 (B+C)	17	1 (B+C)
Частота послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo [20], % (степень)	ОПДР	43	—	18 (CD>2)	20 (CD>2)	5 (CD>2)
	ЛПДР	30	—	25 (CD>2)	28 (CD>2)	8 (CD>2)
Продолжительность пребывания в стационаре после операции, дней	ОПДР	13	9	16 (10–76)	23 (7–115)	19 ± 9
	ЛПДР	10	7	14 (66–59)	25 (6–104)	14 ± 8
Частота повторных госпитализаций, %	ОПДР	—	28	—	9	3
	ЛПДР	—	14	—	9	5
Летальность, %	ОПДР	0*	—	0	0**	0*
	ЛПДР	4*	—	5	2**	0*

Примечание: жирным шрифтом здесь и далее указаны значения, различия которых статистически достоверны ($p < 0,05$); * — 30-дневная летальность; ** — 90-дневная летальность.

центров отражена в табл. 2 [6–10]. Три работы демонстрируют большее число удаленных лимфоузлов миниинвазивным способом, но только в двух различия были достоверными [8, 9]. Доля радикальных резекций, пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, равно как их выживаемость, были сопоставимы. Послеоперационная летальность преобладала в группе ЛПДР во всех публикациях, однако статистически значимые различия наблюдали только в одной.

Поиск рандомизированных исследований, посвященных сравнению ЛПДР и ОПДР, позво-

лил обнаружить только две завершённые работы [12, 13]. В одном проспективном рандомизированном моноцентровом исследовании авторы пришли к выводу, что применение лапароскопической операции достоверно сокращает продолжительность пребывания в стационаре, сопровождается меньшей кровопотерей, но увеличивает продолжительность вмешательства. Число удаленных лимфоузлов и осложнений не отличалось между группами [12]. В другом ретроспективном исследовании сравнили результаты ОПДР и миниинвазивной ПДР (лапароскопи-

Таблица 2. Сравнительная характеристика онкологических результатов ОПДР и ЛПДР**Table 2.** Comparative analysis of the oncological outcomes of open and laparoscopic pancreatoduodenectomy

Параметр		Croome и соавт. [6]	Adam и соавт. [7]	Sharpe и соавт. [8]	Nussbaum и соавт. [9]	Stauffer и соавт. [10]
Период исследования, годы		2008–2013	2010–2011	2010–2011	2010–2012	1995–2014
Число наблюдений, абс.	ОПДР	108	6,078	4,037	6776	193
	ЛПДР	214	983	384	1191	58
Возраст, лет	ОПДР	65 ± 11	65 ± 11	66 ± 10	66,4	68,9 (33,3–86,9)
	ЛПДР	67 ± 10	66 ± 12	66 ± 11	66,6	69,9 (40,6–84,8)
Доля женщин, %	ОПДР	39	49	—	48	50
	ЛПДР	53	50	—	49	45
ИМТ, кг/м ²	ОПДР	27 ± 5	—	—	—	25,6 (15,0–46,1)
	ЛПДР	27 ± 5	—	—	—	25,9 (17,7–49,6)
Размер опухоли, мм	ОПДР	33 ± 13	34 ± 28	33 ± 24	33,6	35 (3–140)
	ЛПДР	33 ± 10	34 ± 37	32 ± 13	33,7	25 (3–100)
Продолжительность операции, мин	ОПДР	388 ± 92	—	—	—	375 (159–681)
	ЛПДР	379 ± 94	—	—	—	518 (313–761)
Кровопотеря, мл	ОПДР	867 ± 734	—	—	—	600 (50–7800)
	ЛПДР	492 ± 519	—	—	—	250 (50–8500)
Частота резекций R0, %	ОПДР	77	—	74	78	80
	ЛПДР	78	—	80	80	85
Число удаленных лимфоузлов, абс.	ОПДР	20 ± 8	—	16 ± 10	16,5	17 (1–63)
	ЛПДР	21 ± 8	—	18 ± 10	17,4	27 (9–70)
Доля больных, подвергнутых адъювантной химиотерапии, %	ОПДР	14	—	—	53	74
	ЛПДР	11	—	—	55	76
30-дневная летальность, %	ОПДР	1	3	4	2,42	5,2
	ЛПДР	2	5	5	2,69	3,4
Выживаемость, мес	ОПДР	22	—	22	—	20
	ЛПДР	25	—	25	—	19

ческой, робот-ассистированной, лапароскопически-ассистированной). Используя метод псевдорандомизации, авторы не получили достоверных различий в общем числе осложнений, летальных исходов и продолжительности пребывания в стационаре. Однако частота клинически значимых ПФ в группе МИХТ была больше, что авторы трактуют как недостаток опыта и необходимость в централизации пациентов с заболеваниями ГПДЗ [13].

● Робот-ассистированная ПДР

Анализ базы данных PubMed/Medline позволил выявить 6 публикаций, в которых сравнивали результаты хирургического лечения пациентов после ОПДР и ПДР, выполненной полностью робот-ассистированным способом (РПДР) (табл. 3) [14–19]. В 3 из них сообщается о достоверно меньшей кровопотере в группе РПДР, в одной работе результаты сопоставимы. Продолжительность РПДР оказалась больше во всех исследованиях, в 5 — статистически значимо. Частота конверсий варьировала от 0 до 15%. Различий в группах по объему кровопотери, а также частоте развития панкреатической и би-

лиарной фистулы получено не было. В одной публикации продемонстрирована достоверно меньшая частота гастростаза в группе РПДР. Статистически значимое уменьшение общего числа осложнений в группе РПДР получено в 2 работах. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после РПДР была меньше в 5 исследованиях, но статистическая достоверность ($p < 0,05$) отмечена только в одном. Анализ числа повторных операций, числа удаленных лимфоузлов, частоты резекций R1 и размера опухоли не показал отличий между группами. Число летальных исходов также было сопоставимо.

● Собственные данные

С 2007 по 2018 г. выполнено 280 полностью лапароскопических ПДР, в 230 (82%) наблюдениях — по поводу злокачественных заболеваний. С сентября 2016 г. выполнено 30 ПДР с применением роботического комплекса. Во всех наблюдениях, кроме одного, показанием к операции считали злокачественные опухоли ГПДЗ. Необходимо отметить, что группа РПДР включает пациентов только со стадиями I–IIb, тогда

Таблица 3. Сравнительный анализ ОПДР и РПДР

Table 3. Comparative analysis of open and robot-assisted pancreatoduodenectomy

Параметр	Baker и соавт. [17]	Lai и соавт. [16]	Zhou и соавт. [15]	Chen и соавт. [18]	Boggi и соавт. [19]	MacKenzie и соавт. [14]
Период исследования, годы	2012–2014	2000–2012	2009	2010–2013	2008–2014	2010
Число наблюдений, абс.	49 32	67 20	8 8	120 60	36 83	— —
Возраст больных, лет	62,1 ± 12,9 63,6 ± 9,8	62 ± 11,2 66,4 ± 1,9	59,38 ± 9,38 64,38 ± 9,08	53,8 53,6	64 62	— —
ИМТ, кг/м ²	26,7 ± 5,5 26,8 ± 4,3	— —	— —	22,6 23,2	23,4 23,8	— —
Число больных раком, абс. (%)	40 (81,6) 22 (68,7)	53 (79,1) 15 (75)	6 (75) 8 (100)	66 (55) 38 (63,3)	30 (83,3) 79 (95,1)	— —
Размер опухоли, мм	3,6 ± 2,5 3 ± 1,2	2,9 ± 2,3 2,1 ± 0,7	— —	3,1 3,0	— —	— —
Число резекций R1, абс. (%)	14 (36,8) 6 (26,1)	33 (49) 9 (45)	1 0	4 (4) 1 (1,6)	6 (16) 2 (2,4)	— 0 (0)
Число удаленных лимфоузлов, абс.	— —	10 ± 8 10 ± 6	— —	12,5 13,6	36 37	— 11 (7–18)
Время операции, мин	391 ± 141	264 ± 63	420 ± 127	322 (по 2012) 324 (2013)	425,3	324
Кровопотеря, мл	527,4 ± 87,7	491,5 ± 94	718,75 ± 186	445 (по 2012) 340 (2013)	527,2 ± 166	480 (354–576)
Число конверсий, абс. (%)	866,8 ± 931 466,7 ± 452,2	774 247	210 ± 53 153,75 ± 43,4	500 500 ± 200	— —	— —
Число ПФ, абс. (%)	5 (15,6) 6 (12) 2 (6,2)	1 (5) 12 (17,9) 7 (35)	0 (0) 3 (37,5) 5 (62,5)	2 (3,3) 29 (24) 8 (13,3)	2 (2,4) 6 (16,6) 28 (33,7)	— 1 —
Число наблюдений гастростомы, абс. (%)	15 (30,6) 4 (14,4)	8 (11,9) 1 (5)	— —	18 (15) 5 (8,3)	22 (61) 46 (55,4)	— —
Число наблюдений билиарной фистулы, абс. (%)	— —	4 (6) 3 (15)	— —	8 (6,7) 5 (8,3)	— —	— —
Послеоперационное кровотечение, абс. (%)	— —	3 (4,5) 2 (10)	1 (12,5) 0 (0)	9 (7,5) 4 (6,7)	— 7 (8,4)	— —
Число послеоперационных осложнений, абс. (%)	33 (67) 11 (40,7)	33 (49) 10 (50)	6 (75) 2 (25)	48 (40) 21 (35)	28 (77,9) 61 (73,5)	— —
Продолжительность пребывания в стационаре после операции, дней	11,5 ± 7,1 10,1 ± 5,8	25,8 ± 23 13,7 ± 61	24 ± 7 16,38 ± 4,14	25 20	14 (13–27) 17 (14–26)	7,9 6 (5–18)

Таблица 3 (окончание).
Table 3 (end).

Параметр	Вакер и соавт. [17]	Лай и соавт. [16]	Чжоу и соавт. [15]	Чен и соавт. [18]	Богги и соавт. [19]	МакКензи и соавт. [14]
Число повторных операций, абс. (%)	—	3 (4,5)	0 (0)	4 (3,3)	4 (11,1)	—
Число летальных исходов, абс. (%)	—	2 (10)	1 (12,5)	6 (6,3)	9 (10,8)	—
Финансовые затраты, долл. США	2 (4,1) 0 (0)	2 (3) 0 (0)	1 (12,5) 0 (0)	3 (2,5) 1 (1,7) 12,111	0 (0) 1 (1,2)	— 0 (0)
	Операция: 32 309 Дни после операции: 136 246 Амбулаторий: 519 Всего: 150 473	—	—	19,755	—	—
	Операция: 50 535 Дни после операции: 141 581 Амбулаторий: 283 Всего: 142 149	—	—	—	—	—

Таблица 4. Собственный опыт ЛПДР и РПДР

Table 4. Own experience on laparoscopic and robot-assisted pancreatoduodenectomy

Параметр	ЛПДР (n = 280)	РПДР (n = 30)
Период исследования, годы	2007–2018	2016–2018
Возраст, лет	61 (29–82)	65 (52–78)
Число женщин, абс. (%)	160 (57)	20 (67)
Число больных с ASA >2, абс. (%)	246 (88)	25 (83)
Время операции, мин	427 ± 119	665 ± 106
Кровопотеря, мл	324 ± 198	224 ± 87
Число конверсий, абс. (%)	14 (5)	3 (9)
Число ПФ, абс. (%)	36 (12,9) B+C	6 (22,6) B+C
Число послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo >2 [20]	89 (31,8)	10 (33)
Продолжительность пребывания в стационаре после операции, дней	16 ± 13	16 ± 11
Число повторных операций, абс. (%)	24 (8,6)	5 (18)
Число летальных исходов, абс. (%)	14 (5)	1 (3,3)
Число больных со злокачественной опухолью, абс. (%)	230 (82)	29 (96)
Число резекций R0, абс. (%)	267 (95,2)	29 (96)
Число удаленных лимфоузлов, абс.	17 ± 8	14 ± 5
Выживаемость, мес	21 (для 119 пациентов под наблюдением)	—

как в группе ЛПДР были клинические наблюдения больших местнораспространенных опухолей, в том числе потребовавших резекции воротной вены (табл. 4).

● Обсуждение

После впервые выполненной М. Gagner в 1992 г. лапароскопически-ассистированной ПДР [21] на протяжении более 10 лет в печати появлялись лишь отдельные разрозненные сообщения, которые демонстрировали технический успех отдельных авторов, не давая истинного представления об особенностях послеоперационного периода и онкологической обоснованности. Более активное внедрение технологий малого доступа связано с совершенствованием оборудования и внедрением в арсенал хирургов-панкреатологов роботической установки “DaVinci” в 2004 г. По мнению ряда авторов, эта технология значительно упростила реконструктивный этап вмешательства, сделав бессмысленным выполнение гибридных и лапароскопически-ассистированных операций.

Последние 10 лет ознаменовались взрывным ростом применения миниинвазивного подхода при выполнении ПДР. В одном из самых крупных метаанализов [11] учтено 11 854 наблюдения ПДР, из которых 2377 выполнено лапароскопическим и робот-ассистированным способом. Kendrick и соавт. опубликовали итоги опроса членов Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов, который провели в Сан-Паоло в 2016 г. В результате электронного голосования 71% респондентов отметили, что МИХТ не уступают традиционным способам, при этом 54% сообщают о необходимости дальнейших исследований для оценки их истинной роли.

Авторы большинства публикаций, посвященных анализу эффективности МИХТ и традиционного вмешательства, сообщают о сравнимых периоперационных результатах, отмечая преимущества первых в отношении объема кровопотери, раневой инфекции, болевого синдрома и продолжительности пребывания в стационаре. В систематическом обзоре литературы были продемонстрированы сопоставимые результаты ЛПДР и открытых вмешательств по числу осложнений [22]. Однако в когортном исследовании французских ученых выявлено преобладание клинически значимых ПФ (ISGPF [23]) и послеоперационных кровотечений в группе ЛПДР [4]. Авторы высказали предположение, что полученный результат обусловлен дефицитом практики формирования технически сложного панкреатодигестивного соустья [4]. Гибридная техника, когда анастомоз с культи ПЖ выполняют из минилапаротомного доступа, может выступить полезной альтернативой на этапе накопления

опыта. В одном из исследований показано преимущество гибридной техники по объему гемотрансфузии, продолжительности госпитализации и операции (ЛПДР 343 мин, ОПДР 410 мин) [3]. Исследование национального канцер-регистра, насчитывавшее 7061 пациента, показало, что 30-дневная послеоперационная летальность при мультивариантном анализе больше в группе МИХТ по сравнению с открытыми вмешательствами (ОШ = 1,87, 95% ДИ 1,25–2,80, $p = 0,002$) [7]. В другом исследовании, основанном на том же регистре, в анализ были включены только клиники с опытом более 10 миниинвазивных ПДР; достоверных различий по летальности не обнаружено [8]. Отдельного внимания заслуживает рандомизированное многоцентровое исследование LEOPARD-2, которое было остановлено досрочно [24]. Причиной тому послужила крайне высокая летальность в группе МИХТ (ЛПДР 10%, ОПДР 2%). Авторы справедливо связывают это с недостатком опыта и низким годовым потоком тематических пациентов в центрах, которые принимали участие в рандомизации [24]. Таким образом, внедрение МИХТ должно проходить в центрах с большим потоком пациентов, обладающих достаточным опытом хирургии ПЖ, при соответствующем уровне мануальных миниинвазивных навыков.

В отношении онкологических результатов большинство работ сообщают о сопоставимых показателях МИХТ и традиционной операции по числу удаленных лимфоузлов и резекций R0. Изучение литературы позволило обнаружить только одно сравнительное исследование, в котором был изучен безрецидивный период [6]. Авторы пришли к выводу, что пациентам из группы МИХТ начинают химиотерапию раньше, они имеют меньшую частоту местных рецидивов, больший безрецидивный период и сопоставимую общую выживаемость. Другие исследователи изучили национальный канцер-регистр, включающий 7967 пациентов за период 2010–2013 гг. Открытая ПДР выполнена 6776 (85,5%) больных, миниинвазивная ПДР – 1191 (14,9%) [9]. Установлено, что число пациентов, получивших химиотерапию, и период до ее начала не отличались между группами. Данные для оценки безрецидивного периода были недоступны. При мультивариантном анализе статистических различий в числе удаленных лимфоузлов и радикальных операций не выявлено. Солидарны с предыдущими исследователями в отношении сроков начала адъювантной химиотерапии и числа пациентов, получивших ее, и другие авторы [10].

Подавляющее большинство работ, отобранных для анализа, рассматривают меньшую продолжительность пребывания в стационаре пациентов после операции в качестве основного преимущества миниинвазивной технологии. Коллеги

считают, что сокращение сроков пребывания в стационаре позволяет уменьшать финансовые затраты на лечение. С другой стороны, статистически значимое увеличение продолжительности операции (в среднем на 2 ч) может привести к удорожанию медицинской помощи. Недостатком этих исследований является отсутствие прямого анализа экономической эффективности каждого из методов (ЛПДР, РПДР, ОДПР). Авторы, опираясь на полученные результаты, высказывают предположения, основанные на логике, но не имеющие математического подтверждения.

В двух наиболее крупных работах, посвященных анализу экономической эффективности МИХТ, авторы утверждают, что ЛПДР ассоциируется с большей стоимостью самой операции (удорожание на 35%, $p < 0,0001$), однако общие расходы на лечение в периоперационном периоде были сопоставимы между ЛПДР и открытой операцией (24 590 и 19 720 долл. США, $p = 0,19$) [25, 26]. РПДР обладает рядом преимуществ — это меньшая продолжительность госпитализации и кривая обучения, меньшая кровопотеря, упрощенный реконструктивный этап, 3D-изображение, эргономика консоли и инструментов. Однако насколько эти достоинства могут компенсировать значительную дороговизну метода, остается не ясным. Общие затраты для выполнения РПДР складываются из стоимости самой установки (1–2,5 млн долл. США), ежегодного обслуживания (>100 тыс. долл. США) и одноразового инструментария [27]. В 2 из 6 отобранных для анализа работ авторы подсчитали цену хирургического вмешательства и пришли к выводу, что стоимость операции в группе РПДР значительно превышает показатель открытых вмешательств. Вместе с тем при учете общих затрат на стационарное лечение, включая время пребывания в стационаре после операции и повторные госпитализации по поводу осложнений, отмечается сопоставимая стоимость лечения одного пациента, перенесшего РПДР, по сравнению с открытой операцией. В других работах также сообщено о сравнимых показателях экономической эффективности — 150 473 долл. США в группе РПДР и 142 149 долл. США в группе открытых вмешательств [17]. Изучая результаты РПДР и ОПДР у 180 пациентов, исследователи пришли к выводу, что применение роботического комплекса увеличивает стоимость лечения в группе РПДР — 19 775 долл. США и 12 110 долл. США для ОПДР [18]. При более тщательном анализе авторы выявили интересную особенность: цена послеоперационной реабилитации была значимо меньше после РПДР, чем после ОПДР — 8 529 и 10 559 долл. США соответственно.

В качестве меры по уменьшению финансовых затрат при миниинвазивной ПДР некоторые

исследователи предлагают исключить рутинный перевод пациента из операционной в отделение интенсивной терапии, заявляя, что такой вариант послеоперационного ведения безопасен и экономичен [28]. Стоит отметить, что анализ экономической целесообразности МИХТ в освещенных нами работах является неполным и не содержит такие показатели, как стоимость одного дня до полного восстановления и индекс QALY (Quality-Adjusted Life Years — добавленные годы жизни с поправкой на качество). Очевидно, что требуются дальнейшие исследования по оценке экономической эффективности МИХТ.

● Заключение

Таким образом, ОПДР по праву остается стандартом хирургического лечения больных раком органов ГПДЗ. Постепенное накопление мирового опыта МИХТ в этом направлении позволяет рассматривать ее в качестве альтернативы традиционному подходу, при учете правильного отбора пациентов в условиях специализированных отделений центров с большим потоком пациентов. Внедрение этих технологий малого доступа следует осуществлять исключительно специалистами, обладающими большим опытом выполнения операций на ПЖ и достаточным уровнем мануальной подготовки в миниинвазивной хирургии. Полностью лапароскопическая ПДР не должна являться самоцелью. Вероятно, уменьшить негативное влияние этапа накопления опыта на результаты лечения возможно применением гибридной техники.

Участие авторов

Хатьков И.Е. — утверждение окончательного варианта статьи.

Цвиркун В.В. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Израилов Р.Е. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Михневич М.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Васнев О.С. — утверждение окончательного варианта статьи.

Ефанов М.Г. — утверждение окончательного варианта статьи.

Тютюнник П.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Байчоров М.Э. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Андрианов А.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Елизарова Н.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Казаков И.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Ванькович А.Н. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Authors participation

Khatkov I.E. — approval of the final version of the article.

Tsvirkun V.V. — editing, approval of the final version of the article.

Izrailov R.E. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Mikhnevich M.V. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Vasnev O.S. — approval of the final version of the article.

Efanov M.G. — approval of the final version of the article.

Tyutyunnik P.S. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Baychorov M.E. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Andrianov A.V. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Elizarova N.I. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Kazakov I.V. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Vankovich A.N. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Список литературы [References]

- Chalikonda S., Aguilar-Saavedra J.R., Walsh R.M. Laparoscopic robotic-assisted pancreaticoduodenectomy: a case-matched comparison with open resection. *Surg. Endosc.* 2012; 26 (9): 2397–2402. <http://doi.org/10.1007/s00464-012-2207-6>.
- Langan R.C., Graham J.A., Chin A.B., Rubinstein A.J., Oza K., Nusbaum J.A., Smirniotopoulos J., Kayser R., Jha R., Haddad N., Al-Kawas F., Carroll J., Hanna J., Parker A., Al-Refaie W.B., Johnson L.B. Laparoscopic-assisted versus open pancreaticoduodenectomy: early favorable physical quality-of-life measures. *Surgery*. 2014; 156 (2): 379–384. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2014.03.018>.
- Wellner U.F., Kusters S., Sick O., Busch C., Bausch D., Bronsert P., Hopt U.T., Karcz K.W., Keck T. Hybrid laparoscopic versus open pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: retrospective matched case comparison in 80 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2014; 399 (7): 849–856. <http://doi.org/10.1007/s00423-014-1236-0>.
- Dokmak S., Fteriche F.S., Aussilhou B., Bensafra Y., Levy P., Ruszniewski P., Belghiti J., Sauvanet A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (5): 831–838. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.052>.
- Song K.B., Kim S.C., Hwang D.W., Lee J.H., Lee D.J., Lee J.W., Park K.M., Lee Y.J. Matched case-control analysis comparing laparoscopic and open pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary tumors. *Ann. Surg.* 2015; 262 (1): 146–155. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001079>.
- Croome K.P., Farnell M.B., Que F.G., Reid-Lombardo K.M., Truty M.J., Nagorney D.M., Kendrick M.L. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Ann. Surg.* 2014; 260 (4): 633–638; discussion 638–640. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000937>.
- Adam M.A., Choudhury K., Dinan M.A., Reed S.D., Scheri R.P., Blazer D.G. 3rd, Roman S.A., Sosa J.A. Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for cancer: practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann. Surg.* 2015; 262 (2): 372–377. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001055>.
- Sharpe S.M., Talamonti M.S., Wang C.E., Prinz R.A., Roggin K.K., Bentrem D.J., Winchester D.J., Marsh R.D., Stocker S.J., Baker M.S. Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: a comparison of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy from the National Cancer Data Base. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 221 (1): 175–184. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.021>.
- Nussbaum D.P., Adam M.A., Youngwirth L.M., Ganapathi A.M., Roman S.A., Tyler D.S., Sosa J.A., Blazer D.G. 3rd. Minimally invasive pancreaticoduodenectomy does not improve use or time to initiation of adjuvant chemotherapy for patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23 (3): 1026–1033. <http://doi.org/10.1245/s10434-015-4937-x>.
- Stauffer J.A., Coppola A., Villacreses D., Mody K., Johnson E., Li Z., Asbun H.J. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: long-term results at a single institution. *Surg. Endosc.* 2017; 31 (5): 2233–2241. <http://doi.org/10.1007/s00464-016-5222-1>.
- Zhao Z., Yin Z., Hang Z., Ji G., Feng Q., Zhao Q. A systemic review and an updated meta-analysis: minimally invasive vs open pancreaticoduodenectomy. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2220. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-02488-4>.
- Palanivelu C., Senthilnathan P., Sabnis S.C., Babu N.S., Srivatsan Gurumurthy S., Anand Vijai N., Nalankilli V.P., Praveen Raj P., Parthasarathy R., Rajapandian S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br. J. Surg.* 2017; 104 (11): 1443–1450. <http://doi.org/10.1002/bjs.10662>.
- Klompmaaker S., van Hilst J., Wellner U.F., Busch O.R., Coratti A., D'Hondt M., Dokmak S., Festen S., Kerem M., Khatkov I., Lips D.J., Lombardo C., Luyer M., Manzoni A., Molenaar I.Q., Rosso E., Saint-Marc O., Vansteenkiste F., Wittel U.A., Bonsing B., Groot Koerkamp B., Abu Hilal M., Fuks D., Poves I., Keck T., Boggi U., Besselink M.G., European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery. Outcomes after minimally-invasive versus open pancreatoduodenectomy: a Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann. Surg.* 2018. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002850>.
- MacKenzie S., Kosari K., Sielaff T., Johnson E. The robotic Whipple: operative strategy and technical considerations. *J. Robot. Surg.* 2011; 5 (1): 3–9. <http://doi.org/10.1007/s11701-010-0216-9>.
- Zhou N.X., Chen J.Z., Liu Q., Zhang X., Wang Z., Ren S., Chen X.F. Outcomes of pancreatoduodenectomy with robotic surgery versus open surgery. *Int. J. Med. Robot.* 2011; 7 (2): 131–137. <http://doi.org/10.1002/rcs.380>.

16. Lai E.C., Yang G.P., Tang C.N. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy – a comparative study. *Int. J. Surg.* 2012; 10 (9): 475–479. <http://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.06.003>.
17. Baker E.H., Ross S.W., Seshadri R., Swan R.Z., Iannitti D.A., Vrochides D., Martinie J.B. Robotic pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: role in 2014 and beyond. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 6 (4): 396–405. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.027>.
18. Chen S., Chen J.Z., Zhan Q., Deng X.X., Shen B.Y., Peng C.H., Li H.W. Robot-assisted laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a prospective, matched, mid-term follow-up study. *Surg. Endosc.* 2015; 29 (12): 3698–3711. <http://doi.org/10.1007/s00464-015-4140-y>.
19. Boggi U., Napoli N., Costa F., Kauffmann E.F., Menonna F., Iacopi S., Vistoli F., Amorese G. Robotic-assisted pancreatic resections. *World J. Surg.* 2016; 40 (10): 2497–2506. <http://doi.org/10.1007/s00268-016-3565-3>.
20. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205–213.
21. Gagner M., Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg. Endosc.* 1994; 8 (5): 408–410.
22. Boggi U., Amorese G., Vistoli F., Caniglia F., De Lio N., Perrone V., Barbarello L., Belluomini M., Signori S., Mosca F. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. *Surg. Endosc.* 2015; 29 (1): 9–23. <http://doi.org/10.1007/s00464-014-3670-z>.
23. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138 (1): 8–13. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001>.
24. van Hilst J., de Rooij T., Bosscha K., Brinkman D.J., van Dieren S., Dijkgraaf M.G., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Karsten T.M., Lips D.J., Luyer M.D., Busch O.R., Festen S., Besselink M.G., Dutch Pancreatic Cancer Group. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4 (3): 199–207. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30004-4](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30004-4).
25. Mesleh M.G., Stauffer J.A., Bowers S.P., Asbun H.J. Cost analysis of open and laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a single institution comparison. *Surg. Endosc.* 2013; 27 (12): 4518–4523. <http://doi.org/10.1007/s00464-013-3101-6>.
26. Speicher P.J., Nussbaum D.P., White R.R., Zani S., Mosca P.J., Blazer D.G. 3rd, Clary B.M., Pappas T.N., Tyler D.S., Perez A. Defining the learning curve for team-based laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (12): 4014–4019. <http://doi.org/10.1245/s10434-014-3839-7>.
27. Barbash G.I., Glied S.A. New technology and health care costs – the case of robot-assisted surgery. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (8): 701–704. <http://doi.org/10.1056/NEJMp1006602>.
28. Cunningham K.E., Zenati M.S., Petrie J.R., Steve J.L., Hogg M.E., Zeh H.J. 3rd, Zureikat A.H. A policy of omitting an intensive care unit stay after robotic pancreaticoduodenectomy is safe and cost-effective. *J. Surg. Res.* 2016; 204 (1): 8–14. <http://doi.org/10.1016/j.jss.2016.04.023>.

Сведения об авторах [Authors info]

Хатьков Игорь Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>. E-mail: i.hatkov@mknc.ru

Цвиркун Виктор Викторович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: v.tsvirkun@mknc.ru

Израилов Роман Евгеньевич – доктор мед. наук, руководитель отдела инновационной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, профессор кафедры факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1935-869X>. E-mail: r.izrailov@mknc.ru

Михневич Михаил Вадимович – хирург-онколог отделения высокотехнологичной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, старший лаборант кафедры факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4543-1811>. E-mail: m.mikhnevich@mknc.ru

Васнев Олег Сергеевич – доктор мед. наук, заведующий отделением высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>. E-mail: o.vasnev@mknc.ru

Ефанов Михаил Германович – доктор мед. наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Тютюнник Павел Станиславович – научный сотрудник отдела инновационной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ассистент кафедры факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6410-7355>. E-mail: p.tutyunnik

Байчоров Магомед Энверович – хирург-онколог Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-6780-9128>. E-mail: m.baychorov@mknc.ru

Андрианов Алексей Владимирович – научный сотрудник отдела инновационной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, старший лаборант кафедры факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8422-5095>. E-mail: a.andrianov@mknc.ru

Елизарова Наталья Ивановна – хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-3527-6878>. E-mail: n.elizarova.ru

Казakov Иван Вячеславович — канд. мед. наук, хирург-онколог, старший научный сотрудник отдела гепатопанкреато-билиарной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ассистент кафедры факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7211-8313>. E-mail: i.kazakov@mknc.ru

Ванькович Андрей Николаевич — канд. мед. наук, хирург, научный сотрудник отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-6240-1588>. E-mail: a.vankovich@mknc.ru

Для корреспонденции*: Михневич Михаил Вадимович — 111399, Москва, ул. Metallургов, д. 38, кв. 9, Российская Федерация. Тел.: +7-909-644-40-33. E-mail: m.mikhnevich@mknc.ru

Igor E. Khatkov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Chief of the Department of Faculty-Based Surgery №2 of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>. E-mail: i.hatkov@mknc.ru

Viktor V. Tsvirkun — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: v.tsvirkun@mknc.ru

Roman E. Izrailov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Innovative Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Professor of the Department of Faculty-Based Surgery №2 of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0002-1935-869X>. E-mail: r.izrailov@mknc.ru

Mikhail V. Mikhnevich — Oncologist of the Department of High-tech Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Senior Laboratory Assistant of the Department of Faculty-Based Surgery №2 of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0002-4543-1811>. E-mail: m.mikhnevich@mknc.ru

Oleg S. Vasnev — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of High-tech Surgery and Surgical Endoscopy of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>. E-mail: o.vasnev@mknc.ru

Mikhail G. Efanov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Pavel S. Tyutyunnik — Research Fellow of the Department of Innovative Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Assistant of the Department of Faculty-Based Surgery №2 of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0002-6410-7355>. E-mail: p.tyutyunnik

Magomet E. Baychorov — Oncologist of the Department of High-tech Surgery and Surgical Endoscopy of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-6780-9128>. E-mail: m.baychorov@mknc.ru

Alexey V. Andrianov — Research Fellow of the Department of Innovative Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Senior Laboratory Assistant of the Department of Faculty-Based Surgery №2 of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0001-8422-5095>. E-mail: a.andrianov@mknc.ru

Natal'ya I. Elizarova — Surgeon of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0003-3527-6878>. E-mail: n.elizarova.ru

Ivan V. Kazakov — Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Senior Research Fellow of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Assistant of the Department of Faculty-Based Surgery №2 of the Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0001-7211-8313>. E-mail: i.kazakov@mknc.ru

Andrey N. Vankovich — Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Research Fellow of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-6240-1588>. E-mail: a.vankovich@mknc.ru

For correspondence*: Mikhail V. Mikhnevich — kv. 9, 38, Metallurgov str., Moscow, 111399, Russian Federation. Phone: +7-909-644-40-33. E-mail: m.mikhnevich@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 23.05.2019.
Received 23 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019365-72

Роль системной терапии при локализованном раке поджелудочной железы (обзор литературы)

Жукова Л.Г. *, Гречухина К.С., Смолин С.А., Бамматов Б.И.

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

Несмотря на все достижения современной клинической и хирургической онкологии, результаты лечения локализованного (раннего) рака поджелудочной железы назвать удовлетворительными сложно. Тем не менее определенных успехов все же удалось добиться и у этой прогностически крайне неблагоприятной группы больных. В статье рассмотрена эволюция системной лекарственной терапии, а также новые концепции в лечении погранично-резектабельного и резектабельного рака поджелудочной железы. Проводимая противоопухолевая терапия позволила значительно улучшить результаты лечения пациентов, при этом обладая приемлемым профилем токсичности. Однако, несмотря на достигнутые результаты, необходимы дальнейшие исследования для повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, рак, адъювантная терапия, неoadъювантная терапия, резектабельность, отдаленные результаты, выживаемость.

Ссылка для цитирования: Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Смолин С.А., Бамматов Б.И. Роль системной терапии при локализованном раке поджелудочной железы (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 65–72. DOI: 10.16931/1995-5464.2019365-72.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of systemic therapy in localized pancreatic cancer (review)

Zhukova L.G. *, Grechukhina K.S., Smolin S.A., Bammатов B.I.

Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare; 86, Enthusiastov shosse, 111123, Moscow, Russian Federation

The results of treatment of localized (early) pancreatic cancer are unsatisfactory despite all achievements of modern clinical and surgical oncology. Nevertheless, certain success was achieved even in these extremely unfavorable patients regarding their prognosis. The authors analyzed evolution of adjuvant therapy, as well as new concepts in the treatment of borderline resectable and resectable pancreatic cancer. Modern anticancer therapy with acceptable toxicity profile significantly improved the outcomes. However, further research is needed to improve the effectiveness of treatment despite favorable current results.

Keywords: pancreas, cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, resectability, long-term results, survival.

For citation: Zhukova L.G., Grechukhina K.S., Smolin S.A., Bammатов B.I. The role of systemic therapy in localized pancreatic cancer (review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 65–72. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019365-72.

There is no conflict of interests.

История адъювантной химиотерапии рака поджелудочной железы (ПЖ) берет начало в 2001 г. в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ESPAC-1, в котором оценивали влияние послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и химиолучевой терапии на выживаемость пациентов после радикальной операции. После проведенной резекции пациенты были рандомизированы на три группы: первая группа получила

химиолучевую терапию (СОД 20 Гр в конкурентном режиме с 5-ФУ), вторая — 5-ФУ в комбинации с фолатом кальция, а третья осталась под активным наблюдением [1]. Медиана общей выживаемости у больных, получивших в адъювантном режиме 5-ФУ, составила 19,7 мес по сравнению с 14 мес у больных группы наблюдения (HR 0,66). Добавление к химиотерапии адъювантной лучевой терапии не привело к увеличению выживаемости: 15,5 мес у больных, получив-

ших послеоперационное лечение, и 16,1 мес — в группе наблюдения (HR 1,18) [2]. Стоит отметить, что это исследование неоднократно подвергали критике в связи с возможным недостаточным контролем качества проведенной лучевой терапии [3]. Однако в итоге исследование ESPAC-1 продемонстрировало преимущества при назначении адъювантной химиотерапии фторпиримидинами, а также неэффективность добавления лучевой терапии к лекарственному послеоперационному лечению.

Следующей вехой в истории адъювантной химиотерапии стало исследование CONCO 001. В этом крупном многоцентровом исследовании III фазы изучали эффективность гемцитабина в адъювантном режиме по сравнению с активным наблюдением за пациентами после радикальной операции. Согласно опубликованным результатам, применение гемцитабина позволило уменьшить относительный риск смерти на 24% (HR 0,76), увеличив медиану общей выживаемости с 20,2 мес в контрольной группе до 22,8 мес [4, 5]. При медиане наблюдения 5 лет абсолютная разница в выживаемости между двумя группами составила 10,3%. Таким образом, именно эти данные и стали отправной точкой пути гемцитабина в качестве стандарта послеоперационной химиотерапии рака ПЖ.

Учитывая эффективность фторпиримидинов по результатам исследования ESPAC-1 и эффективность гемцитабина в монотерапии по данным исследования CONCO 001, логичным представлялось изучение применения гемцитабина в комбинации с фторпиримидинами, что и легло в основу исследования ESPAC-4 (III фаза). По сравнению с ранними исследованиями, допускавшими сравнение с только наблюдением, в исследовании ESPAC-4 обе группы получали лекарственную адъювантную терапию: либо комбинацию капецитабина с гемцитабином, либо монотерапию гемцитабином [6]. Оказалось, что добавление капецитабина к гемцитабину статистически значимо увеличило медиану выживаемости с 25,5 мес в контрольной группе до 28 мес в группе комбинированной терапии ($p < 0,005$), при этом уменьшение относительного риска смерти составило 18% (HR 0,82).

Попытки добавления к гемцитабину эрлотиниба (по сравнению с гемцитабином) не привели к улучшению результатов адъювантной терапии. Согласно исследованию CONCO-005, комбинация препаратов не продемонстрировала эффективности ни в отношении общей, ни в отношении безрецидивной выживаемости в сравнении с контрольной группой монотерапии гемцитабином [7].

До недавнего времени четкого стандарта адъювантной химиотерапии рака ПЖ не существовало. И сейчас возможными вариантами явля-

ются монотерапия гемцитабином или 5-ФУ либо комбинация гемцитабина с капецитабином. Последний также можно применять для монотерапии тем пациентам, которым по какой-либо причине невозможно назначить перечисленные режимы.

После введения в клиническую практику нового перорального фторпиримидина S-1 (тегафур-гимерацил-отерацил) в Японии было проведено изучение его эффективности и в адъювантном режиме при резектабельном раке ПЖ (исследование JASPAC-01) среди пациентов азиатской популяции [8]. Применение S-1 продемонстрировало увеличение медианы общей выживаемости с 25,5 до 46,5 мес.

Недавно опубликованные результаты исследования III фазы PRODIGE24/CCTG (после резекции R0 или R1) изменили представление о лечебных возможностях при раке ПЖ. В этом исследовании сравнивали применение адъювантного лечения модифицированным режимом FOLFIRINOX с гемцитабином [9]. Модификация последнего режима потребовалась ввиду непереносимости переносимости в этой группе пациентов — струйный 5-ФУ был выведен из режима лечения ввиду высокой частоты нейтропении, а доза иринотекана была редуцирована вследствие увеличения частоты диареи. Пациенты были рандомизированы на две группы: в 1-й группе (контрольной) назначали стандартную адъювантную химиотерапию гемцитабином, во второй — mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м², иринотекан 150 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-ФУ 2400 мг/м² в виде 46-часовой продленной инфузии) в количестве 12 курсов (6 мес терапии). Переносимость более интенсивного режима лечения в сравнении с монотерапией гемцитабином ожидаемо оказалась хуже. Тем не менее химиотерапию в режиме mFOLFIRINOX завершили 66% пациентов, а гемцитабин — 79%. Основные проявления токсичности были связаны с диареей (84,4% в группе комбинированного режима). Несмотря на то что частота нежелательных эффектов 3–4-й степени для группы mFOLFIRINOX составила 75,5% в сравнении с 51,1% в контрольной группе, эффект, полученный при интенсификации химиотерапии, поражает. То, что ранее могло считаться общей выживаемостью для пациентов, радикально оперированных по поводу рака ПЖ, сейчас является лишь безрецидивной выживаемостью (рис. 1). Ее медиана составила 21,6 мес в исследуемой группе и 12,8 мес — в контрольной. На момент трехлетнего наблюдения разница в безрецидивной выживаемости составила 18% (39,7% в группе mFOLFIRINOX, 21,4% в контрольной группе). Общая выживаемость составила 54,5 мес в исследуемой группе и 35 мес в контрольной группе, уменьшение

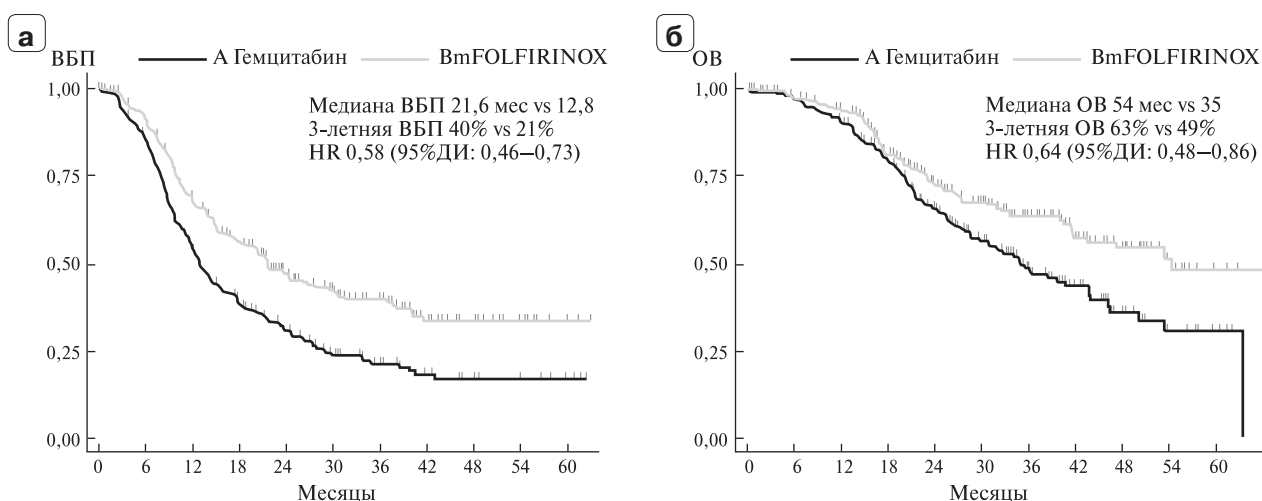


Рис. 1. Диаграмма. Результаты исследования III фазы PRODIGE24/CCTG [9]: а – выживаемость без прогрессирования; б – общая выживаемость.

Fig. 1. Diagram. PRODIGE24/CCTG phase III trial data [9]: а – disease-free survival; б – overall survival.

относительного риска смерти составило 42% (HR 0,58, $p < 0,0001$).

Окончательные сомнения могут быть развеяны воспроизводимыми результатами по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе гемцитабина, поскольку они являются сходными и повторяющимися из исследования в исследование.

Проведенный поданализ безрецидивной выживаемости в заранее запланированных подгруппах демонстрирует преимущество mFOLFIRINOX в адъювантном режиме у всех больных. Вместе с тем несколько лучшие результаты отмечали у пациентов с хорошим соматическим статусом (ECOG 0–1), моложе 70 лет, без серьезных или декомпенсированных сопутствующих заболеваний, а также без серьезных послеоперационных

хирургических осложнений. Таким образом, можно утверждать, что для указанных пациентов именно mFOLFIRINOX является наиболее предпочтительным режимом лечения. Для всех остальных пациентов стандартной адъювантной химиотерапией остается GemCap (гемцитабин и капецитабин) и монокимиотерапия.

Предоперационная (неоадъювантная) химиотерапия (погранично)-резектабельного рака ПЖ

Тактика ведения больных с погранично-резектабельными опухолями долгое время ограничивалась расширенной панкреатодуоденальной резекцией, в том числе и с попытками резекции сосудов. К сожалению, подобный подход не позволил хоть на сколько-нибудь улучшить результаты лечения – напротив, уменьшал продолжительность жизни этих больных. К началу нынешнего столетия стало очевидным, что пациенты с погранично-резектабельными опухолями, которые имеют более высокий риск резекции R1, нуждаются в другом подходе к лечению. Именно это позволило обсуждать такой подход, как предоперационное лечение погранично-резектабельного рака ПЖ.

Одной из целей, которую преследует этот вид лечения, является увеличение частоты резекции R0. Известно, что достижение “чистых” краев резекции является благоприятным прогностическим фактором. Однако не всегда удается добиться абсолютной радикальности, в особенности когда речь идет о погранично-резектабельных опухолях. Группой авторов [10] наглядно продемонстрирована вероятность достижения резекции R0 в зависимости от исходного статуса опухоли и применения неоадъювантной химиотерапии (рис. 2).

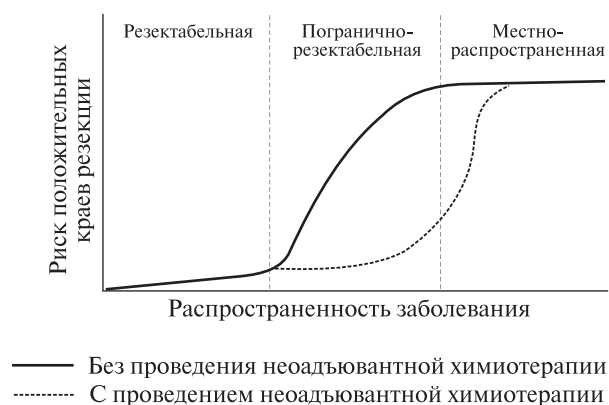


Рис. 2. Диаграмма. Зависимость частоты обнаружения положительного края резекции от распространенности заболевания и проведения неоадъювантной химиотерапии [10].

Fig. 2. Diagram. Correlation of the incidence of positive resection margin, spread of the tumor and neoadjuvant chemotherapy [10].

Таблица. Результаты исследования PREOPANC-1: сравнение частоты R0 и токсичности режимов лечения [13]
Table. PREOPANC-1 trial data: comparison of the incidence of R0-resection and toxicity of treatment modes [13]

Параметр	Операция на первом этапе	Предоперационная химиолучевая терапия	<i>p</i>
Число выполненных резекций, абс. (%)	91 (72)	72 (60)	0,065
Число резекций R0, абс. (%)	28 (31)	45 (63)	<0,001
Частота серьезных нежелательных явлений, абс. (%)	49 (39)	55 (46)	0,28

Другой, не менее важной целью предоперационной терапии является перевод погранично-резектабельных или местнораспространенных опухолей в резектабельные [11], раннее воздействие на микрометастазы. Проведение неоадьювантной терапии позволяет, с одной стороны, оценить чувствительность опухоли к химиотерапии [12], с другой стороны, дает пациенту, имеющему в дебюте заболевания дефицит массы и (или) билиарную гипертензию, время на коррекцию этого состояния (при условии, конечно же, что проводимая предоперационная терапия окажется эффективной) перед выполнением большого хирургического вмешательства. Отсутствие же эффекта или прогрессирование уже на этапе индукционной терапии позволяет избежать “ненужных” хирургических вмешательств, явно не улучшающих прогноз болезни.

Одним из первых исследований, оценивших эффективность предоперационной химиолучевой терапии при погранично-резектабельных и резектабельных опухолях ПЖ, стало исследование PREOPANC-1 [13]. В этом исследовании пациентов рандомизировали на две группы. В первой (контрольной) группе пациентам после операции назначали 6 курсов гемцитабина в адьювантном режиме. Во второй группе проводили 1 курс лечения гемцитабином, затем назначали гемцитабин в радиосенсибилизирующей дозе в конкурентном режиме с лучевой терапией (СОД 36 Гр). Следующим этапом выполняли оперативное лечение, затем назначали оставшийся гемцитабин в адьювантном режиме в объеме 4 курсов. Обе группы были сопоставимы по характеристикам и размеру.

Стоит отметить, что критерии резектабельности и понятие “погранично-резектабельная опухоль” в данном исследовании несколько отличались от общепринятых. Погранично-резектабельная опухоль должна была отвечать минимум одному из следующих условий: опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности верхней брыжеечной артерии, или артерий чревного ствола, или общей печеночной артерии либо контакт опухоли с верхней брыжеечной или воротной веной на $90-270^\circ$ без окклюзии перечисленных вен. Установлено, что проведение химиолучевой терапии на дооперационном этапе позволило удвоить частоту

резекций R0 с 31% в группе контроля до 63%, что является очень важным благоприятным прогностическим признаком [13] (см. таблицу). Также продемонстрировано увеличение как медианы общей выживаемости с 13,7 мес в контрольной группе до 17,1 мес в группе предоперационной терапии, так и безрецидивной выживаемости: 7,9 и 9,9 мес. Токсичность обоих вариантов лечения оказалась сопоставимой (39% в контрольной группе и 46% в исследуемой) и статистически не значимой.

В недавнем исследовании [14] авторы, проанализировав опыт лечения больных с погранично-резектабельными ($n = 123$) и местнораспространенными ($n = 71$) опухолями ПЖ с 2010 по 2017 г., сумели выделить ряд факторов, определяющих послеоперационную летальность и отдаленные результаты. Предоперационное лечение включало химиотерапию с последующей химиолучевой терапией. Наиболее используемым режимом неоадьювантной химиотерапии был FOLFIRINOX, его назначили 165 (85%) больным. В 36 (19%) наблюдениях потребовалось изменение режима химиотерапии до начала химиолучевого лечения. В результате проведенной предоперационной терапии “уменьшить” стадию удалось у 28% больных, резекция сосудов (вен и (или) артерий) была выполнена 125 (65%) пациентам, при этом в 94% наблюдений была выполнена резекция R0. 90-дневная летальность составила 6,7%, медиана времени до прогрессирования — 23,5 мес, общей выживаемости — 58,8 мес. Однолетняя, двух- и трехлетняя безрецидивная (и общая) выживаемость составили 65 (96)%, 48 (78)% и 32 (62)% соответственно. Было показано, что полный метаболический ответ по данным ПЭТ-КТ после окончания химиотерапевтического этапа предоперационного лечения коррелировал с полным патоморфологическим ответом. Лишь три из проанализированных факторов коррелировали с улучшением выживаемости: минимум 6 циклов неоадьювантной химиотерапии, существенное уменьшение уровня СА 19.9 после завершения химиотерапии и патоморфологический ответ. Сочетание всех трех факторов определяло наилучший прогноз.

Результаты этого анализа могут изменить подходы в терапии погранично-резектабельных и в особенности местнораспространенных опу-

холей ПЖ: при сохранении нерезектабельности опухоли после 6 базовых курсов химиотерапии у больных без отдаленных метастазов можно и нужно рекомендовать изменение режима химиотерапии. Подобный подход позволяет увеличить вероятность достижения резектабельности и, при наличии двух других факторов благоприятного прогноза, улучшить выживаемость больных.

Открытым остается вопрос: какова роль неоадьювантной химиотерапии при изначально резектабельных опухолях? Вероятность прогрессирования болезни во время предоперационного лечения всегда сохраняется. Более того, проведение химиотерапии требует обязательной морфологической верификации, что может быть сопряжено с определенными техническими трудностями. Также не стоит забывать о вероятности возникновения в процессе лечения необходимости выполнения “сопутствующих” хирургических операций, например дренирования желчных протоков, что не улучшает прогноз болезни и общее состояние больного.

Этот вопрос был рассмотрен в независимых метаанализах [15, 16]. Исследователи сравнили общую выживаемость пациентов с исходно резектабельной опухолью, получивших неоадьювантную химиотерапию и оперированных, с группой пациентов, оперированных на первом этапе с последующей адьювантной химиотерапией. Результаты общей выживаемости оказались лучше в группе предоперационного лечения — 26 мес, в группе оперативного лечения и адьювантной терапии — 21 мес. В то же время необходимо понимать, что это данные метаанализа, а не прямого сравнения, и заведомо в группу предоперационной системной терапии были включены лишь те больные, которые перенесли бы это лечение.

В недавнем итальянском проспективном исследовании II–III фазы RAST-15x17 также изучена роль предоперационной химиотерапии у пациентов с исходно резектабельным раком ПЖ. Рандомизировали 88 пациентов на три группы. В 1-й группе больные были оперированы и получили в адьювантном режиме 6 курсов гемцитабина. Во 2-й группе пациенты также были оперированы и получили 6 курсов химиотерапии в режиме PEXG (цисплатин 30 мг/м², эпирубицин 30 мг/м², гемцитабин 800 мг/м² 1-й и 15-й дни, капецитабин 1250 мг/м² 1–28-й дни, курс каждые 4 нед). В 3-й группе пациентам назначили 3 курса PEXG на неоадьювантном этапе, затем выполнили оперативное вмешательство и назначили 3 оставшихся курса PEXG после операции. Оказалось, что перемещение химиотерапии в неоадьювантный режим у исходно резектабельных пациентов статистически значимо увеличивало безрецидивную (4,7 мес в группе

“операция — гемцитабин” по сравнению с 12,4 мес в группе “операция — PEXG” и по сравнению с 16,9 мес в группе “PEXG — операция — PEXG”) и общую выживаемость. При медиане наблюдения 55 мес общая выживаемость в группе “операция — гемцитабин” составила 20,4 мес, в группе “операция — PEXG” — 26,4 мес, в группе “PEXG — операция — PEXG” — 38,2 мес [17]. Ни в одном наблюдении после проведения предоперационной химиотерапии не потребовалась резекция сосудов, в то время как в группе послеоперационной химиотерапии резекция сосудов была выполнена 9% больных. Остальные критерии оказались сопоставимыми: тип резекции, частота осложнений по Clavien–Dindo, частота релапаротомии и т.п. По данным ряда авторов [18, 19], частота послеоперационных осложнений после проведения неоадьювантной химиотерапии составляет 4,3% по сравнению с 29% в группе оперированных на первом этапе, вовлечение перипанкреатической клетчатки — 52,2 и 97,8%.

Таким образом, у пациентов с первично резектабельными опухолями проведение предоперационной химиотерапии уменьшает объем хирургического вмешательства, риск послеоперационных осложнений и улучшает выживаемость.

В метаанализе [20] также было продемонстрировано, что проведение неоадьювантной лучевой и химиолучевой терапии при первично резектабельном раке ПЖ, несмотря на более выраженный лечебный патоморфоз в первичной опухоли (ypT0/T1/T2 36 и 21%) и лимфатических узлах (ypN1 35 и 59%), увеличение “чистоты” краев резекции (14 и 21%), никак не отразилось на увеличении общей выживаемости. При этом подобные “успехи” достигаются путем значительного повышения частоты послеоперационных осложнений и смертности (7 и 4% соответственно).

При достижении частичного ответа в результате проведения неоадьювантной терапии у онколога может появиться вопрос: требуется ли операция после химиотерапии с удачным эффектом? Ответ на этот вопрос был дан в исследовании [21]. Медиана общей выживаемости пациентов, перенесших резекцию после неоадьювантной химиотерапии, составила 28,8 мес, после неоадьювантной терапии без хирургического вмешательства — 14,5 мес ($p < 0,001$). Более того, в другом исследовании [22] было показано, что достижения резекции R1 вполне достаточно для значимого улучшения результата, а выполнение ре-резекции для достижения R0 не приведет к улучшению результатов. Медиана общей выживаемости составила 19–29 мес для пациентов, перенесших первичную резекцию R0, 11,9–18 мес — вторичную резекцию R0 и 12–23 мес — первичную резекцию R1.

Перспективы и горизонты

Учитывая позитивное исследование по эффективности комбинации гемцитабина и S-1 в адъюванте, данный режим исследовался также и на этапе предоперационного лечения. Недавно были представлены результаты исследования II–III фазы Prer-02/JSAP-05 [23]. В него включали пациентов с исходно резектабельными опухолями, которые затем были рандомизированы на две группы. В 1-й группе пациентов сначала радикально оперировали, затем назначали адъювантный режим S-1 с гемцитабином, во 2-й группе — на первом этапе комплексного лечения назначали 2 курса неoadъювантной химиотерапии в режиме гемцитабин с S-1, затем оперировали и проводили адъювантную терапию. Оказалось, что предоперационная химиотерапия на основе гемцитабина и перорального фторпиримидина (S-1) увеличивает общую выживаемость с 26 до 36,7 мес, несмотря на сопоставимую в обеих группах частоту резекций, частоту резекций R0 и частоту послеоперационных осложнений.

В настоящее время проходят и другие исследования, в которых сравнивают неoadъювантные и периоперационные режимы химиотерапии на основе таких сочетаний, как FOLFIRINOX, гемцитабин с наб-паклитакселом как самостоятельный вариант терапии или в комбинации со стереотаксической лучевой терапией.

Одним из таких исследований является Alliance [24]. Оно позволит оценить роль лучевой терапии в комбинации с mFOLFIRINOX в предоперационном режиме. Предварительные результаты этого исследования демонстрируют общую выживаемость 21,7 мес с частотой выполненных резекций 68% [25].

Также проходят клинические исследования NEPAFOX (сравнение роли периоперационной химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX и гемцитабина в адъювантном режиме при резектабельном и погранично-резектабельном раке ПЖ), NEONAX (схожий дизайн, сравнение наб-паклитаксела с гемцитабином в периоперационном режиме с гемцитабином в адъювантном).

Таким образом, к настоящему моменту достигнуты значимые успехи в лекарственном лечении локализованного рака ПЖ, однако результаты все еще трудно назвать удовлетворительными. Именно по этой причине проводятся все новые и новые клинические испытания в попытке улучшить результат лечения пациентов со злокачественными опухолями ПЖ.

Участие авторов

Жукова Л.Г. — концепция и дизайн статьи, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Гречухина К.С. — написание литературного обзора.

Смолин С.А. — сбор и обработка материала.

Бамматов Б.И. — сбор и обработка материала.

Authors participation

Zhukova L.G. — concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Grechukhina K.S. — writing text.

Smolin S.A. — collection and analysis of data.

Bammatov B.I. — collection and analysis of data.

Список литературы [References]

1. Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D., Almond J., Link K., Beger H., Bassi C., Falconi M., Pederzoli P., Dervenis C., Fernandez-Cruz L., Lacaine F., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Friess H., Büchler M.W. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001; 358 (9293): 1576–1585. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06651-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06651-X).
2. Crane C.H., Ben-Josef E., Small W. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2713–2715. <http://doi.org/10.1056/NEJM200406243502617>.
3. Koshy M.C., Landry J.C., Cavanaugh S.X., Fuller C.D., Willett C.G., Abrams R.A., Hoffman J.P., Thomas C.R. Jr. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61 (4): 965–966. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.018>.
4. Oettle H., Post S., Neuhaus P., Gellert K., Langrehr J., Ridwelski K., Schramm H., Fahlke J., Zuelke C., Burkart C., Gütterle K., Kettner E., Schmalenberg H., Weigang-Koehler K., Bechstein W.O., Niedergethmann M., Schmidt-Wolf I., Roll L., Doerken B., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297 (3): 267–277. <http://doi.org/10.1001/jama.297.3.267>.
5. Oettle H.I., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013; 310 (14): 1473–1481. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>.
6. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluy O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gillmore R., Anthony A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Cummins S., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T., Ma Y.T., Patel K., Sherriff D., Soomal R., Borg D., Sothi S., Hammel P., Hackert T., Jackson R., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10073): 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
7. Sinn M., Bahra M., Liersch T., Gellert K., Messmann H., Bechstein W., Waldschmidt D., Jacobasch L., Wilhelm M., Rau B.M., Grützmann R., Weinmann A., Maschmeyer G., Pelzer U., Stieler J.M., Striefler J.K., Ghadimi M., Bischoff S., Dörken B., Oettle H., Riess H. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks — a prospective randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (29): 3330–3337. <http://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6463>.

8. Uesaka K., Boku N., Fukutomi A., Okamura Y., Konishi M., Matsumoto I., Kaneoka Y., Shimizu Y., Nakamori S., Sakamoto H., Morinaga S., Kainuma O., Imai K., Sata N., Hishinuma S., Ojima H., Yamaguchi R., Hirano S., Sudo T., Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016; 388 (10041): 248–257. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30583-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30583-9).
9. Thierry C., Pascal H., Mohamed H., Meher B.A., Alice C.W., Jean-Luc R., Laurence C., Eric F., Pascal A., James J.B., Thierry L., Eric A., Roger F., Marc Y., Julien V., Alain S., Claire J.Z., Patrick R.T., Florence C., Jean-Baptiste B. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: LBA4001-LBA4001.
10. Gilbert J.W., Wolpin B., Clancy T., Wang J., Mamon H., Shinagare A.B., Jagannathan J., Rosenthal M. Borderline resectable pancreatic cancer: conceptual evolution and current approach to image-based classification. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (9): 2067–2076. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx180>.
11. Massucco P., Capussotti L., Magnino A., Sperti E., Gatti M., Muratore A., Sgotto E., Gabriele P., Aglietta M. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (9): 1201–1208. <http://doi.org/10.1245/s10434-006-9032-x>.
12. Quiros R.M., Brown K.M., Hoffman J.P. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest.* 2007; 25 (4): 267–273. <http://doi.org/10.1080/07357900701206356>.
13. Versteijne E., van Eijck C.H., Punt C.J., Suker M., Zwinderman A.H., Dohmen M.A., Groothuis K.B., Busch O.R., Besselink M.G., de Hingh I.H., Ten Tije A.J., Patijn G.A., Bonsing B.A., de Vos-Geelen J., Klaase J.M., Festen S., Boerma D., Erdmann J.I., Molenaar I.Q., van der Harst E., van der Kolk M.B., Rasch C.R., van Tienhoven G. Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG). Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (suppl.; abstr. LBA4002).
14. Truty M.J., Kendrick M.L., Nagorney D.M., Smoot R.L., Cleary S.P., Graham R.P., Goenka A.H., Hallemeier C.L., Haddock M.G., Harmsen W.S., Mahipal A., McWilliams R.R., Halfdanarson T.R., Grothey A.F. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 2019. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003284>. [Epub ahead of print].
15. Xu J.Z., Wang W.Q., Zhang S.R., Xu H.X., Wu C.T., Qi Z.H., Gao H.L., Li S., Ni Q.X., Yu X.J., Liu L. Neoadjuvant therapy is essential for resectable pancreatic cancer. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25: 1. <http://doi.org/10.2174/0929867325666180413101722>. [Epub ahead of print].
16. Mokdad A., Minter R., Zhu H. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (5): 515–522. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5081>.
17. Reni M., Balzano G., Zanon S., Zerbi A., Rimassa L., Castoldi R., Pinelli D., Mosconi S., Doglioni C., Chiaravalli M., Pircher C., Arcidiacono P.G., Torri V., Maggiore P., Ceraulo D., Falconi M., Gianni L. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3 (6): 413–423. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30081-5](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30081-5).
18. Barenboim A., Lahat G., Geva R., Nachmany I., Nakache R., Goykhman Y., Brazowski E., Rosen G., Isakov O., Wolf I., Klausner J.M., Lubezky N. Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: An intention to treat analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018; 44 (10): 1619–1623. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.057>.
19. Chapman B.C., Gleisner A., Rigg D., Messersmith W., Panizza A., Meguid C., Gajdos C., McCarter M.D., Schulick R.D., Edil B.H. Perioperative and survival outcomes following neoadjuvant FOLFIRINOX versus gemcitabine abraxane in patients with pancreatic adenocarcinoma. *JOP.* 2018; 19 (2): 75–85. Published online 2018 Mar 30.
20. Mokdad A.A., Minter R.M., Yopp A.C., Porembka M.R., Wang S.C., Zhu H., Augustine M.M., Mansour J.C., Choti M.A., Polanco P.M. Comparison of overall survival between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018; 16 (12): 1468–1475. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7068>.
21. Javed A.A., Wright M.J., Siddique A., Blair A.B., Ding D., Burkhart R.A., Makary M., Cameron J.L., Narang A., Herman J., Zheng L., Laheru D., Weiss M.J., Wolfgang C., He J. Outcome of patients with borderline resectable pancreatic cancer in the contemporary era of neoadjuvant chemotherapy. *J. Gastrointest. Surg.* 2018; 23 (1): 112–121. <http://doi.org/10.1007/s11605-018-3966-821>.
22. Petrucciani N., Nigri G., Debs T., Giannini G., Sborlini E., Antolino L., Aurelio P., D'Angelo F., Gugenheim J., Ramacciato G. Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: Does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. *Pancreatol.* 2016; 16 (6): 1037–1043. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2016.09.004>.
23. Motoi F., Kosuge T., Ueno H., Yamaue H., Satoh S., Shio M., Honda G., Matsumoto I., Wada K., Furuse J., Matsuyama Y., Unno M. Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (suppl. 4; abstr. 189). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02839343>.
24. Katz M.H., Shi Q., Ahmad S.A., Herman J.M., Marsh Rde W., Collisson E., Schwartz L., Frankel W., Martin R., Conway W., Truty M., Kindler H., Lowy A.M., Bekaii-Saab T., Philip P., Talamonti M., Cardin D., LoConte N., Shen P., Hoffman J.P., Venook A.P. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg.* 2016; 151 (8): e161137. <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.1137>.

Сведения об авторах [Authors info]

Жукова Людмила Григорьевна — доктор мед. наук, профессор РАН, заместитель директора по онкологии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>. E-mail: l.zhukova@mknc.ru

Гречухина Катерина Сергеевна — клинический ординатор отделения химиотерапии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0002-0616-5477>. E-mail: kbardovskaya@gmail.com

Смолин Сергей Алексеевич — клинический ординатор отделения химиотерапии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-8887-2660>. E-mail: hsifdaeh@gmail.com

Бамматов Басир Идрисович — клинический ординатор отделения химиотерапии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-0144-5656>. E-mail: bammatovb@yahoo.com

Для корреспонденции*: Жукова Людмила Григорьевна — 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: 8-495-304-30-35, доб. 1292. E-mail: l.zhukova@mknc.ru; zhukova.lyudmila008@mail.ru

Lyudmila G. Zhukova — Doct. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Oncology of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>. E-mail: l.zhukova@mknc.ru

Katerina S. Grechukhina — Resident of the Chemotherapy Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0002-0616-5477>. E-mail: kbardovskaya@gmail.com

Sergey A. Smolin — Resident of the Chemotherapy Department of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <https://orcid.org/0000-0001-8887-2660>. E-mail: hsifdaeh@gmail.com

Basir I. Bammatov — Resident of the Chemotherapy Department of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <https://orcid.org/0000-0002-0144-5656>. E-mail: bammatovb@yahoo.com

For correspondence*: Lyudmila G. Zhukova — Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare; 86, Enthusiastov shosse, 111123, Moscow, Russian Federation. Phone: 8-495-304-30-35, доб. 1292. E-mail: l.zhukova@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 7.05.2019.
Received 7 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86

Внутриартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы

Козлов А.В. *, Гранов Д.А., Таразов П.Г., Павловский А.В., Корытова Л.И.,
Поликарпов А.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения регионарной химиотерапии у больных нерезектабельным и метастатическим раком поджелудочной железы.

Материал и методы. С 2000 по 2015 г. регионарная химиотерапия проведена 329 больным: в виде химиоинфузии в чревный ствол 167 пациентам, химиоэмболизации желудочно-двенадцатиперстной артерии — 52, сочетания этих методов — 72, комбинированной химиолучевой терапии — 38. Рак поджелудочной железы был признан нерезектабельным вследствие артериальной инвазии (опухоль T4 по классификации TNM) у 198 (60,2%) больных или метастазов в печени (IV стадия) — у 131 (39,8%). Химиоэмболизацию и химиолучевую терапию проводили больным без отдаленных метастазов.

Результаты. Наилучшие результаты лечения при нерезектабельном раке поджелудочной железы были получены у 160 больных при сочетании химиоэмболизации с химиоинфузией: частичный ответ был получен в 24,1% наблюдений по сравнению с 8,9 и 13,4% при химиоинфузии или химиоэмболизации в виде монотерапии. Средняя продолжительность жизни составила 15,5 мес по сравнению с 14,6 и 10,6 мес, медиана — 15,6 мес по сравнению с 11,7 и 10,8 мес. В то же время у 131 больного метастатическим раком в большинстве наблюдений отмечено прогрессирование: частичный ответ наблюдали лишь у 2,3% больных и только в группе химиоинфузии. Выживаемость и медиана выживаемости больных, перенесших химиоинфузию и комбинацию химиоэмболизации с химиоинфузией, были одинаковыми — 10,1 (8,3) и 10,9 (7,5) мес. После химиолучевого лечения у 4 пациентов с первоначально нерезектабельным раком поджелудочной железы отмечено уменьшение размеров опухоли на 28% (24–32%), что позволило выполнить радикальные операции. Однолетняя выживаемость при нерезектабельном раке поджелудочной железы была достигнута у 20 (58,8%) из 34 больных. Средняя продолжительность жизни составила 15,4 мес (медиана — 13,8 мес).

Заключение. Регионарная химиотерапия является достаточно безопасным и эффективным методом лечения больных с III и IV стадиями рака поджелудочной железы. Наилучшая выживаемость при нерезектабельном раке была достигнута в результате комбинирования химиоэмболизации и химиоинфузии, а также химиоинфузии и лучевой терапии. При метастазах в печени выявлено некоторое преимущество химиоинфузии. Применение новых схем химиотерапии при внутриартериальном введении требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нерезектабельный рак, печень, метастазы, регионарная химиотерапия, химиоинфузия, химиоэмболизация, лучевая терапия.

Ссылка для цитирования: Козлов А.В., Гранов Д.А., Таразов П.Г., Павловский А.В., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В. Внутриартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 73–86. DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86.

Авторы подтверждают, что явные и потенциальные конфликты интересов, связанные с публикацией настоящей статьи, отсутствуют.

Intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer

Kozlov A.V. *, Granov D.A., Tarazov P.G., Pavlovskij A.V., Korytova L.I.,
Polikarpov A.A., Popov S.A., Rozengauz E.V.

Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation; 70, Leningradskaya str., p. Pesochnyy, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

Objective. To study effectiveness of intra-arterial chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer.

Material and methods. There were 329 patients who underwent regional chemotherapy in 2000 – 2015 (infusion through celiac trunk – 167, chemoembolization of gastroduodenal artery – 52, combination of these methods – 72, combined chemo-radiotherapy – 38). Locally advanced unresectable pancreatic cancer with arterial invasion (T4 grade) was observed in 198 (60.2%) patients, liver metastases (stage IV) – in 131 (39.8%) patients. Chemoembolization or chemoradiation therapy was performed for patients without distant metastases.

Results. The best results for unresectable pancreatic cancer were obtained in 160 patients after chemoembolization combined with infusion. Partial response was obtained in 24.1% of cases compared with 8.9% and 13.4% of cases after infusion or chemoembolization alone. Mean life expectancy was 15.5 months compared with 14.6 and 10.6 months, respectively. Median of life expectancy was 15.6 months compared with 11.7 and 10.8 months, respectively. At the same time, progression of disease was observed in the majority of 131 patients with metastatic cancer. Partial response was noted only in 2.3% of patients only after chemoinfusion. Survival and median survival after chemoinfusion and combination of chemoembolization with chemoinfusion were similar (10.1 (8.3) and 10.9 (7.5) months). Chemo-radiotherapy in 4 patients with initially unresectable pancreatic cancer resulted reduction of tumor dimension by 28% (24–32%). Therefore, radical operations were performed later. One-year survival was achieved in 20 (58.8%) out of 34 patients with unresectable pancreatic cancer. Mean life expectancy was 15.4 months (median 13.8 months).

Conclusion. Intra-arterial chemotherapy is effective treatment in patients with pancreatic cancer stage III and IV. Combination of celiac axis infusion with arterial embolization, as well as infusion with radiotherapy resulted the best survival. Certain advantage of chemoinfusion was found for liver metastases. The use of new chemotherapy modes for intra-arterial infusion requires further study.

Keywords: *pancreas, unresectable cancer, liver, metastases, regional chemotherapy, chemoinfusion, chemoembolization, radiotherapy.*

For citation: Kozlov A.V., Granov D.A., Tarazov P.G., Pavlovskij A.V., Korytova L.I., Polikarpov A.A., Popov S.A., Rozengauz E.V. Intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2019; 24 (3): 73–86. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86.

No conflict of interests to declare.

● Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) выявляют в 3% наблюдений от всех онкологических заболеваний, зарегистрированных в Российской Федерации. Операбельными являются лишь 10–20% больных РПЖ, при этом медиана выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляет 8–18 мес, а пятилетняя выживаемость не превышает 20% [1–3]. К сожалению, РПЖ является достаточно резистентным к системной химиотерапии (СХТ), которая к тому же часто сопровождается осложнениями [4, 5]. Регионарная химиотерапия (РХТ) широко используется при первичном и метастатическом раке печени [6–8]. Химиоинфузию (ХИ) при РПЖ изучали на небольших группах больных в отдельных медицинских учреждениях, и ее клиническое значение до сих пор не определено. Селективная внутриартериальная химиоэмболизация (ХЭ) при нерезектабельном РПЖ разработана и впервые применена в нашем центре в 1999 г. [9–11]. В исследованиях были частично отражены технические аспекты выполнения рентгенэндоваскулярных процедур, показания и противопоказания к подобным вмешательствам, изучены ближайшие результаты.

Считают, что лучевая терапия (ЛТ) недостаточно эффективна при РПЖ, в том числе ввиду низкого общего статуса больных и выраженных побочных эффектов, в первую очередь повреждающего воздействия на соседние органы. Клинические результаты комбинированной химио-лучевой терапии также неутешительные [4, 12].

Цель исследования – увеличение эффективности лечения больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ применением рентгенэндоваскулярных методов.

● Материал и методы

В ретроспективное исследование включены материалы историй болезни 329 больных РПЖ, находившихся на лечении в РНЦ РХТ им. академика А.М. Гранова с 2000 по 2015 г. Мужчин было 161, женщин – 168. РХТ в виде ХИ выполнена 167 больным, ХЭ – 52, сочетание этих методов применено 72, комбинированная химио-лучевая терапия (ХИ + ЛТ) выполнена 38 больным. Гистологическая верификация проведена всем больным. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПЖ) низкой степени дифференцировки выявлена у 128 (38,9%) больных, умеренной – у 135 (41%) и высокой – у 66 (20,1%). Основную группу составили больные с поражением головки ПЖ (79,1%). Большинство пациентов (39%) были в возрасте 60–69 лет. РПЖ был признан нерезектабельным вследствие артериальной инвазии (опухоль T4 по классификации TNM) у 198 (60,2%) больных, при метастазах в печени (IV стадия) – у 131 (39,8%); пациенты были прослежены до их смерти.

Наиболее частыми жалобами были боль в животе различной интенсивности у 280 (85,1%) больных, слабость – у 171 (52%), симптомы механической желтухи – у 178 (54,1%), потеря массы тела – у 168 (51,1%), диспепсические расстройства – у 105 (31,9%), проявления сахарного

диабета — у 63 (19,2%). Для обезболивания в подавляющем большинстве наблюдений требовалось назначение нестероидных противовоспалительных средств и (или) слабых опиоидов: трамадол получали постоянно или нерегулярно 53,4% пациентов. Применение сильных опиоидов (промедол, морфин, фентанил) было необходимо у 18,6% больных. Индекс массы тела (ИМТ) меньше 16 кг/м² (выраженный дефицит) был у 21,8% больных, недостаточная масса или похудание на 5–7 кг от нормы по шкале ИМТ — у 78,2%. Физический статус пациентов оценивали по шкале ECOG: 0 баллов у 27 (9,3%) больных, 1 балл — у 179 (61,5%) и 2 балла — у 85 (29,2%).

Химиоинфузия. ХИ в чревный ствол (ЧС) или общую печеночную артерию провели 167 больным нерезектабельным РПЖ при технической неосуществимости селективной катетеризации опухолевых сосудов. Местнораспространенный опухолевый процесс (III стадия) был у 79 (47,3%) пациентов; опухоль с метастазами в печени (IV стадия) — у 88 (52,7%). ХИ осуществляли гемцитabiном 1000 мг/м² в течение 30 мин. Циклы повторяли 1 раз в месяц. При прогрессировании (увеличении размеров первичной опухоли и внутрипеченочных метастазов) к схеме лечения добавляли оксалиплатин 75 мг/м², который вводили сразу после гемцитабина в течение 120 мин (схема GEMOX).

Химиоэмболизация. Масляную ХЭ (МХЭ) провели 52 пациентам с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов Т3-4N0-1M0. После катетеризации желудочно-двенадцатиперстной артерии (ЖДА) вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: гемцитабин в расчетной дозе 400–800 мг/м² растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% водорастворимого контрастного препарата (ультравист, омнипак). К этому раствору добавляли 3–6 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию встряхиванием шприца в течение 3–5 мин. Циклы проводили с периодичностью 1 раз в месяц.

ХЭ в сочетании с ХИ. Сочетание методов применяли как самостоятельный цикл химиотерапии при РПЖ и метастатическом поражении печени, так и в виде замещения ХЭ на ХИ (при невозможности дальнейшей ХЭ). Комбинированное лечение также повторяли каждые 30 сут. Сочетание ХЭ и ХИ выполнили 72 больным: нерезектабельный РПЖ (III стадия) был выявлен у 29 (40,3%) больных, опухоль с метастазами в печень (IV стадия) — у 43 (59,7%). Добавление ХИ к ХЭ во время одного цикла РХТ осуществляли пациентам с метастатическим поражением печени.

3D конформная лучевая терапия. Комбинацию артериальной ХИ с конформной ЛТ при нерезектабельном РПЖ начали применять с 2008 г.

[13]. Для радиомодификации проводили ХИ в ЧС препаратом гемцитабин 1000 мг/м² в течение 30 мин за 24 ч до начала ЛТ. В протокол лечения включали пациентов с опухолью Т4N0M0 и болевым синдромом. Конформную дистанционную ЛТ проводили на линейном ускорителе Elekta Axesse (Швеция). Применяли многопольное статическое облучение в режиме среднего фракционирования — доза за фракцию составляла 3 Гр, до суммарной очаговой физической дозы (СОД физ) 51 Гр, что эквивалентно 62 Гр традиционного фракционирования. Ритм фракционирования — 5 раз в неделю, лечение проводили за 17 сеансов. Однократный цикл ХИ с гемцитabiном в ЧС провели в качестве радиомодификации за сутки до начала прецизионной конформной ЛТ 38 больным с местнораспространенным РПЖ без отдаленных метастазов.

● Результаты

Химиоинфузия. Летальных исходов, связанных с ХИ, не было. Осложнения химиотерапии по критериям проявления токсичности СТС NCIC наблюдали у 92 (55,1%) пациентов. При поступлении болевой синдром был отмечен у 149 пациентов и составлял 1–2 балла по шкале вербальных оценок (ШВО) на фоне ранее подобранного обезболивания. После проведения ХИ было достигнуто симптоматическое улучшение (0–1 балл) у 58 (34,7%) пациентов, стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) — у 102 (61,1%), усиление (2–3 балла) — у 7 (4,2%) из 167 больных. Исчезновение болевого синдрома наступало в среднем на 2-е сутки (1–5 сут), эффект продолжался в течение 18 сут (8–29 сут), что учитывали при определении сроков повторной госпитализации и выполнении циклов ХИ 1 раз в 30 сут. На фоне проведенного лечения стабилизация или прибавка массы тела отмечена у 131 (78,4%) пациента, масса тела продолжала уменьшаться у 36 (21,6%) больных.

После первого цикла ХИ увеличение показателей онкомаркеров более чем в 2 раза потребовало дополнительного обследования у 64 пациентов. Результаты показали диссеминацию опухоли: множественные метастазы в лимфатические узлы брюшной полости, легкие, кости. Также у 55 больных общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3–4 баллов. В связи с этим после первого цикла из протокола лечения исключили 109 (65,3%) пациентов — их перевели на СХТ или паллиативное лечение. После второго цикла по данным КТ прогрессирование отмечено еще у 24 (14,4%) больных, что также стало основанием для назначения СХТ. Таким образом, 3 и более циклов ХИ удалось провести лишь 34 (20,4%) из 167 больных.

Таблица 1. Зависимость результатов лечения больных III стадией РПЖ от числа циклов химиоинфузии**Table 1.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage III and the number of intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
1	49 (62)	13,9 ± 0,9 (1,6–49,9)	10,4	14 (28,6)
2	13 (16,5)	11,2 ± 0,4 (4,4–18,7)*	10,2	4 (30,8)
≥3	17 (21,5)	17,5 ± 0,6 (6,7–42,7)*	13,3	10 (58,8)
Итого:	79	14,6 ± 0,8 (1,6–49,9)	11,7	28 (35,4)

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).**Таблица 2.** Зависимость результатов лечения больных IV стадией РПЖ от числа циклов химиоинфузии**Table 2.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage IV and the number of intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
1	60 (68,2)	8,8 ± 0,7 (2,6–32,9)^	6,5	14 (23,3)
2	11 (12,5)	10,6 ± 0,6 (5,0–23,9)*	8,5	4 (36,4)
≥3	17 (19,3)	13,4 ± 0,5 (4,4–27,1)^*	12,8	9 (52,9)
Итого:	88	10,1 ± 0,7 (2,6–32,9)	8,3	27 (30,6)

Примечание: ^ — различия достоверны ($p < 0,01$); * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Частичный ответ опухоли на лечение получен при III стадии у 7 (8,9%) больных, стабилизация — у 34 (43,0%), прогрессирование — у 38 (48,1%). При IV стадии эти показатели были хуже: 2 (2,3%), 17 (19,3%) и 69 (78,4%) соответственно (табл. 1, 2). У больных нерезектабельным раком средняя продолжительность жизни (СПЖ) и медиана были больше, чем у пациентов с метастазами: 14,6 и 11,7 по сравнению с 10,1 и 8,3 мес соответственно.

Химиоэмболизация. Летальных исходов, связанных с выполнением ХЭ, не было. Постэмболизационный синдром различной степени интенсивности был отмечен у всех 52 пациентов. Проявления гастроинтестинальной токсичности I степени развились у 44 (84,6%) пациентов, II–III степени — у 8 (15,4%); это потребовало дополнительной лекарственной терапии. Во всех наблюдениях проявления постэмболизационного острого панкреатита относились к легкой стадии по классификации Российского общества хирургов (2014). Не зарегистрировано ни одного наблюдения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Гематологическая токсичность I–II степени по СТС NCIC определена у 19 (36,5%) больных и не требовала дополнительного лечения. Других осложнений не было.

Болевой синдром разной степени интенсивности до лечения выявлен у 39 пациентов. После первого цикла МХЭ его исчезновение или уменьшение (0–1 балл по ШВО) было достиг-

нуто у 15 (38,5%) больных, уменьшение дозы обезболивающих препаратов при той же интенсивности боли — у 20 (51,3%), усиление боли (2–3 балла) отмечено у 4 (10,2%) пациентов. Максимальный эффект наступал в среднем к 5-м суткам (стойкое уменьшение боли у 85% больных) и продолжался в течение 23 сут (12–30 сут), что учитывали при определении сроков повторения циклов ХЭ 1 раз в 30 дней. Прибавка или стабилизация массы тела отмечена у 37 (71,2%) больных, дальнейшее уменьшение — у 15 (28,8%).

В то же время после первого цикла МХЭ общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3–4 баллов у 11 больных, а у 14 выявлены множественные метастазы, что привело к исключению 25 (48,1%) больных из протокола лечения и переводу их на СХТ. По данным КТ после второго цикла прогрессирование отмечено еще у 13 (25%) пациентов, назначена СХТ. Таким образом, три и более циклов оказалось возможным провести только 14 (26,9%) из 52 больных (табл. 3).

ХЭ в сочетании с ХИ. У пациентов с нерезектабельным раком РХТ начали с ХЭ (от 1 до 7). При выявлении во время очередной ангиографии артериальной инвазии, не позволявшей выполнить катетеризацию ЖДА, терапию продолжали в виде ХИ (от 1 до 5). Суммарно было проведено 197 циклов РХТ (от 2 до 9, в среднем 4), три и более циклов удалось выполнить 66,7% пациентов.

Летальных исходов не было. Постэмболизационный синдром развился у всех пациентов на

Таблица 3. Зависимость результатов лечения больных от числа циклов ХЭ**Table 3.** Correlation of treatment results and the number of chemoembolization cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
1	25 (48,1)	$9,1 \pm 1,1$ (3,9–25,2)^	7,2	5 (20)
2	13 (25)	$10,6 \pm 1,4$ (4,0–23,8)*	10	4 (30,8)
≥3	14 (26,9)	$13,5 \pm 0,6$ (10,5–17,4)^*	13,4	9 (64,3)
Итого:	52	$10,6 \pm 0,7$ (3,9–25,2)	10,8	18 (34,6)

Примечание: ^ – различия достоверны ($p < 0,05$); * – различия достоверны ($p < 0,05$).

этапе выполнения МХЭ, а степень его интенсивности была аналогичной группе ХЭ в монорежиме: проявления гастроинтестинальной токсичности I степени отмечены у 65 (90,3%) пациентов, II–III степени – у 7 (9,7%). Острый панкреатит относился также к легкой стадии. Проявления гематологической токсичности I–II степени, не требующие терапии, были отмечены у 42 (58,3%) пациентов. Однако при двух осложнениях III степени 1 больному с анемией потребовалось проведение гемотрансфузии, а другому пациенту с нейтропенией назначен граноцит $150 \text{ мкг/м}^2/\text{сут}$. Других осложнений не было.

При поступлении болевой синдром был у 60 пациентов и составлял 1–2 балла по ШВО. После проведения сочетанного лечения достигнуто улучшение у 24 (40%) больных, стабилизация – у 32 (53,3%), усиление – у 4 (6,7%). Болевой синдром проходил в среднем к 5-м суткам, и этот эффект сохранялся в течение 21 сут (10–27 сут). Циклы ХЭ и (или) ХИ проводили также 1 раз в 30 сут. После лечения отмечена прибавка или стабилизация массы тела у 55 (76,4%)

пациентов, масса тела продолжала уменьшаться у 17 (23,6%) больных.

Результаты лечения больных РПЖ III стадии были ожидаемо лучше, чем при раке IV стадии (табл. 4, 5).

В целом, в группе самостоятельной РХТ ($n = 291$) токсические осложнения III степени по CTC NCIC, которые потребовали дополнительной послеоперационной терапии или пролонгации госпитализации (осложнения рентгенэндоваскулярных вмешательств по классификации CIRSE III степени), развились у 8 (2,8%) пациентов.

Наилучшие результаты лечения нерезектабельного РПЖ ($n = 160$) были получены при сочетании ХЭ с ХИ по сравнению с ХИ или ХЭ в виде монотерапии. Частичный ответ был получен в 24,1% наблюдений по сравнению с 8,9 и 13,4%. СПЖ составила 15,5 мес по сравнению с 14,6 и 10,6 мес, медиана – 15,6 мес по сравнению с 11,7 и 10,8 мес соответственно (табл. 6, 7). В то же время при метастатическом раке ($n = 131$) в большинстве наблюдений отме-

Таблица 4. Зависимость результатов лечения больных РПЖ III стадии от числа циклов ХЭ и ХИ**Table 4.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage III and the number of chemoembolization and intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
<3	6 (20,7)	$7,5 \pm 0,3$ (5,5–10,2)*	6,7	1 (16,7)
≥3	23 (79,3)	$15,8 \pm 0,5$ (6,3–37,6)*	16	14 (60,9)
Итого:	29	$15,5 \pm 0,5$ (6,4–37,6)	15,6	15 (51,7)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 5. Зависимость результатов лечения больных РПЖ IV стадии от числа циклов ХЭ и ХИ**Table 5.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage IV and the number of chemoembolization and intra-arterial infusion cycles

Число циклов	Число больных, абс. (%)	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
<3	19 (44,2)	$5,2 \pm 0,4$ (3,1–7,5)*	5	–
≥3	24 (55,8)	$13,7 \pm 0,7$ (4,4–25,8)*	10,2	8 (34,8)
Итого:	43	$10,9 \pm 0,9$ (3,1–25,8)	7,5	8 (18,6)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 6. Характеристика ответа на лечение у больных РПЖ III стадии**Table 6.** Tumor response in patients with pancreatic cancer stage III

Характеристика	Число наблюдений, абс. (%)			
	ХИ	ХЭ	ХЭ + ХИ	ХИ + ЛТ
Частичный ответ	7 (8,9)*^	7 (13,4)	7 (24,1)*	8 (21)^
Стабилизация	34 (43)	17 (32,7)	10 (34,5)	18 (47,4)
Прогрессирование	38 (48,1)	28 (53,9)**	12 (41,4)	12 (31,6)**
Итого:	79 (100)	52 (100)	29 (100)	38 (100)

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$); ^ – различия достоверны ($p < 0,05$); ** – различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 7. Зависимость результатов лечения больных РПЖ III стадии от метода РХТ**Table 7.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage III and the method of intra-arterial chemotherapy

Метод	Число больных, абс.	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
ХИ	79	14,6 ± 0,8 (1,6–49,9)^	11,7	28 (35,4)
ХЭ	52	10,6 ± 0,7 (3,9–25,2)^*	10,8	18 (34,6)
ХЭ + ХИ	29	15,5 ± 0,5 (6,4–37,6)*	15,6	15 (51,7)

Примечание: ^ – различия достоверны ($p < 0,05$); * – различия достоверны ($p < 0,05$).

чено прогрессирование. Частичный ответ наблюдали всего у 2,3% больных только в группе ХИ. Выживаемость и медиана были одинаковыми как у больных, перенесших ХИ, так и после сочетания двух методов: 10,1 (8,3) и 10,9 (7,5) мес (табл. 8, 9).

Комбинация артериальной ХИ с ЛТ. Летальных исходов, связанных с проведением комбинированной химиолучевой терапии, не было. Гематологическая токсичность I–II степени у 19 (50%) больных не требовала дополнительной терапии. Проявления гастроинтестинальной токсичности I–II степени развились у 24 (63,2%)

пациентов. Деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, требовавших прекращения курса лечения, не было.

До начала лечения болевой синдром был у всех пациентов и составлял в среднем 2 балла по ШВО. После проведения химиолучевой терапии было достигнуто симптоматическое улучшение (до 0–1 баллов) у 29 (76,3%) больных, стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) – у 9 (23,7%). Исчезновение болевого синдрома отмечали в среднем на 5-е сутки (3–9 сут), а эффект сохранялся

Таблица 8. Характеристика ответа на лечение у больных РПЖ IV стадии**Table 8.** Tumor response in patients with pancreatic cancer stage IV

Характеристика	Число наблюдений, абс. (%)	
	ХИ	ХЭ + ХИ
Частичный ответ	2 (2,3)*	—*
Стабилизация	17 (19,3)	9 (20,9)
Прогрессирование	69 (78,4)	34 (79,1)
Итого:	88 (100)	43 (100)

Примечание: * – различия достоверны ($p = 0,05$).

Таблица 9. Зависимость результатов лечения больных РПЖ IV стадии в зависимости от метода РХТ**Table 9.** Correlation of treatment results of patients with pancreatic cancer stage IV and the method of intra-arterial chemotherapy

Метод	Число больных, абс.	Продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Число больных, проживших 1 год, абс. (%)
ХИ	88	10,1 ± 0,7 (2,6–32,9)*	8,3	27 (30,6)
ХЭ + ХИ	43	10,9 ± 0,9 (3,1–25,8)*	7,5	8 (18,6)

Примечание: * – различия недостоверны ($p > 0,1$).

в течение 5,6 (3,4–8,5) мес. Увеличение массы тела отметили 16 (42,1%) пациентов, стабилизацию – 22 (57,9%). После проведения химиолучевой терапии не было выявлено дальнейшей потери массы ни в одном наблюдении.

Частичный ответ опухоли на лечение получен у 8 (21%) больных, стабилизация – у 18 (47,4%), прогрессирование – у 12 (31,6%). После проведения комбинированного лечения у 4 пациентов с первоначально нерезектабельным РПЖ отмечено уменьшение размеров опухоли на 28% (24–32%) и ее распространение на магистральные сосуды, что позволило выполнить радикальные операции: в 1 наблюдении панкреатодуоденальную резекцию, в 3 – корпоркаудальную резекцию ПЖ. Однолетняя выживаемость была достигнута у 20 (58,8%) из 34 больных нерезектабельным РПЖ. СПЖ составила 15,4 мес (медиана – 13,8 мес).

Таким образом, сочетание РХТ с конформной ЛТ было эффективным и безопасным методом лечения больных нерезектабельным РПЖ. Проведение комбинированного лечения позволяло достичь выраженного обезболивающего эффекта.

● Обсуждение

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ остается резекция с проведением последующей адъювантной химиотерапии [2, 3, 6]. Однако большинству больных выполнить радикальную операцию невозможно: у 50% из них имеются отдаленные метастазы, а у 25% – нерезектабельная опухоль с вовлечением ЧС и (или) верхней брыжеечной артерии [1, 14]. В нашем исследовании эти группы оказались почти равны: у 44% пациентов были метастазы в печени, у 56% – инвазия магистральных сосудов.

Известно, что медиана выживаемости больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ без специфической терапии составляет 3–6 мес [4–15]. Стандартом лечения является монокимиотерапия гемцитабином, но при этом частота ответа составляет лишь 5–15%. К сожалению, достижения такой СХТ остаются минимальными, а результаты могут исчисляться сутками. В метаанализе 54 рандомизированных исследований применения монотерапии гемцитабином отмечено увеличение СПЖ с 6,2 до 7,3 мес, а выживаемости после прогрессирования – с 2,9 до 3,6 мес [16]. Попытки комбинировать гемцитабин с другими цитостатиками или таргетными препаратами не показали значительно улучшения результатов: медиана выживаемости больных составила менее 6 мес, а однолетняя выживаемость – менее 18%. Применение новых схем химиотерапии (FOLFIRINOX, гемцитабин в сочетании с наб-паклитакселом) в лечении нерезектабельного и метастатического РПЖ позволило незначительно увеличить выживаемость

при одновременном ухудшении качества жизни пациентов ввиду большого числа токсических проявлений [5, 15, 17].

В последние годы растет число публикаций о применении РХТ у больных РПЖ [18–21]. Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная химиотерапия вызывает меньшую системную токсичность вследствие уменьшения доз химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами по сравнению с внутривенным введением. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение. По данным метаанализа [21], они составили 78 и 71% по сравнению с 29 и 34% при системной химиотерапии. Установлено, что применение РХТ у 895 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ позволило достичь однолетней выживаемости 39% с медианой 8,5 мес (255 сут) [20]. Цитируемые авторы использовали различные химиопрепараты как в виде монотерапии, так и в комбинации.

В группе ХИ мы применяли стандартную катетеризацию ЧС как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ. Варианты артериальной анатомии гепатопанкреатодуоденальной зоны не оказывали влияния на показатели выживаемости. Лечение начинали с 30-минутной инфузии гемцитабина в стандартной для системной терапии дозировке 1000 мг/м². Однако в отличие от внутривенной химиотерапии, при которой гемцитабин вводится 1 раз в неделю, проводили циклы регионарного введения 1 раз в месяц. При прогрессировании к гемцитабину добавляли оксалиплатин.

Пациентам объясняли необходимость регулярного, а не однократного проведения циклов РХТ. Однако пациентам с множественными метастазами в печень и поражением внутрибрюшных лимфатических узлов было необходимо более частое введение химиопрепаратов, поэтому приходилось направлять их на системную химиотерапию. Это объясняет тот факт, что 60% больных был проведен лишь один цикл ХИ.

В доступной литературе обнаружили только два исследования, в которых обобщен опыт РХТ более чем у 50 больных нерезектабельным и местнораспространенным РПЖ [22, 23]. В первом рандомизированном исследовании было 140 больных, получавших регионарную ($n = 70$) и системную химиотерапию ($n = 70$) по схеме FAM (5-фторурацил, адриамицин, митомидин С). Авторы получили лучшие данные при внутриартериальном лечении: ответ опухоли наблюдали у 77% больных по сравнению с 36%, клинический эффект – у 96 и 36% больных соответственно. Медиана выживаемости больных с РХТ была больше, чем при системной химио-

терапии: 13,5 (3–34) и 6,2 (1–13) мес, различия были достоверными. Токсические осложнения также развились у меньшего числа пациентов — 41 и 49% больных. Летальный исход ($n = 1$) и тяжелые гематологические осложнения ($n = 3$) наблюдали только в группе системной химиотерапии. Авторы пришли к выводу, что применение РХТ способно улучшить качество жизни и показатели выживаемости при РПЖ [22].

В другом исследовании проведен анализ результатов ХИ в ЧС по схеме FLEC (5-фторурацил, лейковорин, эпирубицин, карбоплатин) у 211 больных с нерезектабельным РПЖ. Гематологические осложнения II–IV степени отмечены у 24% больных. Один летальный исход был связан с сердечно-сосудистым заболеванием. Ответ на лечение в виде уменьшения или стабилизации роста опухоли получен у 58% пациентов. Медиана выживаемости составила 9,2 мес: 10,5 и 6,6 мес для III и IV стадии соответственно. Таким образом, схема FLEC при внутриартериальном введении была эффективна и хорошо переносилась больными нерезектабельным РПЖ [23].

В то же время другие авторы не обнаружили положительных эффектов ХИ: медиана выживаемости составила всего 4,2–6 мес [24]. Возможно, неудовлетворительные результаты могли быть связаны с гиповаскулярным характером РПЖ. Кроме того, магистральные артерии ПЖ имеют неконцевой тип строения и выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами. Такая особенность кровоснабжения определяет быструю элиминацию химиопрепарата из региона после внутриартериального введения.

В обсуждаемом исследовании СПЖ группы ХИ составила 11,7 и 8,3 мес у больных с нерезектабельным и метастатическим раком соответственно. Токсические реакции были не более I–II степени и легко устранялись. Лишь в 1 наблюдении развилась кардиотоксичность III степени, потребовавшая лечения в условиях отделения реанимации. В целом выживаемость в обсуждаемом исследовании оказалась сравнимой с результатами других авторов [23].

Показатели продолжительности жизни, полученные в обсуждаемом исследовании артериальной ХИ, конечно, оставляют желать лучшего. С другой стороны, полностью разделяем точку зрения Ю.И. Патютко и соавт. (2015): если лечение недостаточно эффективно, то оно должно быть, по крайней мере, максимально комфортным для больного [25].

С этой точки зрения ХИ в ЧС имеет серьезные преимущества перед системной химиотерапией: высокая частота симптоматического улучшения, малая системная токсичность, не ухудшающая качество жизни, возможность введения препарата в 4 раза реже (и в сумме в 4 раза мень-

ше по дозе). Технически катетеризация ЧС — несложная процедура, не сопровождающаяся серьезными осложнениями, не требующая специальной квалификации врача, выполняющего эндоваскулярные вмешательства, суперсовременного рентгеновского аппарата и дорогостоящих инструментов. Считаем, что все эти преимущества перевешивают недостаток, связанный с необходимостью 2–3-дневной госпитализации.

Исследование показало, что выживаемость достоверно улучшается, если пациенту проведено не менее трех циклов ХИ, то есть она являлась основным методом противоопухолевого лечения. Это возможно лишь в ситуации, когда на первый цикл терапии получен частичный ответ или стабилизация, сопровождающиеся клинической ремиссией. Поэтому следует, вероятно, разделять группы больных, получивших один и несколько циклов терапии. К сожалению, пока не обнаружили факторов прогноза результативного лечения. В этом смысле первый цикл внутриартериальной терапии можно рассматривать именно как прогностический фактор: при достигнутом эффекте ХИ следует продолжать, при прогрессировании — переходить на системное или симптоматическое лечение. Если использовать такой алгоритм, то результаты артериальной ХИ выглядят вполне удовлетворительно: в группе из 17 пациентов с III стадией, получивших 3 и более циклов лечения, СПЖ составила 17,5 мес, медиана — 13,3 мес, однолетняя выживаемость — 58,8%, при IV стадии — 13,4 мес, 12,8 мес, 52,9% соответственно.

Считаем, что дальнейшего улучшения результатов выживаемости в группе ХИ можно ожидать от разработок новых схем регионарной полихимиотерапии, в частности FOLFIRINOX, применения наб-паклитаксела в комбинации с гемцитабином, а также более широкого применения комбинации GEMOX.

В последние годы был сделан ряд предложений, направленных на увеличение интенсивности РХТ. Для уменьшения системного воздействия химиопрепарата инфузию в ЧС сочетали с гемофильтрацией. Перекрытие кровотока к нецелевым сосудам с помощью баллонных катетеров, перераспределительную эмболизацию артерий ПЖ (кроме каудальной) использовали для замедления элиминации химиопрепаратов [20].

В литературе обнаружили 1 наблюдение применения ХЭ с адриамицином и частицами желатиновой губки при низкодифференцированной местнораспространенной опухоли ПЖ IV стадии. После эндоваскулярного лечения пациентке провели 6 циклов системной химиотерапии с 5-фторурацилом и цисплатином и еще 14 циклов с метотрексатом и 5-фторурацилом; она прожила 24 мес [26].

Новым способом лечения нерезектабельного РПЖ является МХЭ артерий ПЖ, которая была предложена и внедрена в РНЦ РХТ в 1999 г. [9–11]. Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли в результате селективной эмболизации ее артерий смесью гемцитабина с липиодолом. Введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит его диффузия в ткани. Таким образом, создается масляная химиоинфильтрация новообразования. Это обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата и способствует усилению противоопухолевого эффекта. МХЭ позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер: длительной окклюзии артерий, питающих ПЖ, не происходит. Это обеспечивает безопасность проведения РХТ и не вызывает ишемического панкреатита.

Проведено 109 циклов МХЭ ЖДА 52 пациентам с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов. В целом пациенты переносили МХЭ удовлетворительно. Токсические проявления включали болевой синдром разной интенсивности и гастроинтестинальные расстройства. Однако все эти симптомы были устранены в течение первых суток с помощью консервативной терапии. Гематологические осложнения I–II степени отмечены у 19 (36,5%) больных и не требовали дополнительного лечения. Не зарегистрировано ни одного наблюдения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клинический эффект терапии в виде увеличения массы тела и уменьшения боли был достигнут после двух циклов у большинства пациентов: 71,2 и 89,8% соответственно. СПЖ составила 10,6 мес (медиана 10,8 мес). У 14 больных, получивших три и более цикла, эти показатели были лучше: 13,5 и 13,4 мес.

К сожалению, в нашем исследовании ответ на проведение МХЭ был получен не у всех больных. Связываем неоднозначные результаты с тем, что у большинства пациентов были поздние формы РПЖ с инвазией в магистральные артерии, механической желтухой и пограничным статусом ECOG ближе к 3. Однако при достижении стабилизации после первых двух циклов регионарной химиотерапии частота симптоматического улучшения и показатели выживаемости были заметно лучше. Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности МХЭ.

МХЭ при РПЖ стали применять и другие авторы. Похожие результаты лечения получены

у 15 больных, которым была выполнена ХЭ с гемцитабином 400 мг/м²: стабилизация опухолевого процесса достигнута у 3 (20%) больных, частичный ответ — у 6 (40%), при этом СПЖ составила 13,7 мес [27]. Другие авторы применили оригинальный способ, сочетая ХИ с ХЭ. После установки микрокатетера в ЖДА авторы выполняли регионарную ХИ гемцитабином 600 мг/м² в течение 60–80 мин. Затем выполняли ХЭ с использованием перераспределительной техники. Сначала в ЖДА устанавливали спираль, блокирующую кровоток в дистальных отделах артерии. После этого вводили суспензию гемцитабина 400 мг/м² в 5 мл сверхжидкого липиодола (1 : 3). Процедуру заканчивали окклюзированием проксимального сегмента ЖДА спиралью для предотвращения быстрой элиминации препарата. При контрольных КТ и УЗИ (каждые 3, 6 и 12 мес после вмешательства) ни у одного из 16 больных прогрессирования не отмечено, наблюдалось четкое отграничение опухоли от окружающих тканей. Частичный ответ зафиксирован у 12 пациентов (опухоль уменьшилась на 50%). Больные живы 5–16 мес, качество жизни по шкале Карновского 70–90% [19].

Перспективным представляется применение МХЭ ПЖ в неоадьювантном и интраоперационном режимах. Предоперационная РХТ в ряде наблюдений позволяет уменьшить размеры новообразования и увеличить выживаемость. По данным исследования, выполненного в нашем центре, комбинация неоадьювантной МХЭ опухоли головки ПЖ, гастропанкреатодуоденальной резекции и адьювантной РХТ гемцитабином позволила достигнуть СПЖ 22,3 мес, а также однолетней, двух- и трехлетней выживаемости 80, 59 и 43%. Эти показатели были достоверно лучше, чем после гастропанкреатодуоденальной резекции без регионарной терапии: СПЖ 8,4 мес, а однолетняя, двух- и трехлетняя выживаемость — 71, 20 и 13% соответственно ($p < 0,05$) [28]. Метод эмболизации ЖДА во время операции обеспечивает абластику радикального хирургического лечения за счет избирательного пролонгированного химиотерапевтического воздействия на регионарные микрометастазы опухоли [29].

Сравнительный анализ показателей выживаемости свидетельствует о том, что сочетание циклов ХЭ и ХИ оказалось наиболее эффективным способом внутриартериальной терапии у больных с нерезектабельным РПЖ: медиана составила 15,6 мес по сравнению с 11,7 и 10,8 мес при ХИ и ХЭ. При комбинированной химиотерапии лечение начинали с ХЭ, а в дальнейшем продолжали по методике ХИ. Это происходило вследствие прогрессирования сосудистой инвазии и невозможности последующей катетеризации ЖДА. Следует отметить, что хорошие результаты

были получены в группе, в которой число циклов химиотерапии было 3 и больше. Связываем эти данные с течением основного заболевания: прогрессирование развивалось только в первичной опухоли без отдаленного метастазирования, что увеличивало продолжительность жизни.

Одномоментную ХЭ с ХИ выполняли больным с IV стадией заболевания. В первую очередь пролонгированный эффект эмболизации был направлен на лечение метастатического поражения печени, а ХИ в ЧС дополняла местное воздействие на первичную опухоль и зону регионарных лимфоузлов. Результаты РХТ у пациентов с метастатическим раком оказались примерно одинаковыми как при использовании одной ХИ, так и при комбинации ХЭ с ХИ: СПЖ и медиана составили 10,1 и 8,3 мес по сравнению с 10,9 и 7,5 мес. Эти данные не отличаются от результатов современных схем системной химиотерапии, однако токсичность лечения при внутриартериальном введении была меньше. Обобщая данные литературы и собственные результаты, можно заключить, что РХТ не следует применять рутинно для лечения метастатического РПЖ [20, 21, 30]. Решение о применении ХИ и ХЭ у этих больных следует принимать с учетом возможности назначения СХТ, а в некоторых ситуациях — остановиться на поддерживающей терапии.

По данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении СПЖ пациентов больше, чем при использовании только одного из этих методов [4, 12]. В литературе встречаются лишь отдельные работы, описывающие сочетание РХТ с облучением [31–33].

Мы провели комбинированное химиолучевое лечение 38 больным с нерезектабельным РПЖ без отдаленных метастазов. К настоящему времени это самый большой материал в мире. Удалось установить, что сочетание ЛТ с радиомодификацией ХИ гемцитабином в ЧС сопровождалось токсичностью не более I–II степени. Не было осложнений, в первую очередь гематологических, потребовавших прекращения облучения. Считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает возможностью регулировать объем области ионизирующего излучения и соответственно минимальным воздействием на соседние органы и ткани. Небольшое число побочных реакций мы также связываем с применением РОД 3 Гр, что позволяет усилить противоопухолевый эффект и сократить число фракций облучения с 30 до 17. Сравнительный анализ болевого синдрома в разных группах РХТ показал, что наиболее выраженный и продолжительный результат был достигнут именно при комбинированном химиолучевом лечении: уменьшение интенсивности

боли наступало в среднем на 5-е сутки и сохранялось в течение 6 мес.

● Заключение

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность рентгенэндоваскулярных методов у больных РПЖ. Наилучшие результаты выживаемости при нерезектабельном раке были достигнуты при комбинировании ХЭ и ХИ, а также ХИ и ЛТ. При метастазах в печени выявлено некоторое преимущество ХИ. Применение новых схем химиотерапии при внутриартериальном введении требует дальнейшего изучения.

Участие авторов

Козлов А.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Гранов Д.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Таразов П.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Павловский А.В. — редактирование.

Корытова Л.И. — редактирование.

Поликарпов А.А. — редактирование.

Попов С.А. — редактирование.

Розенгауз Е.В. — редактирование.

Authors' participation

Kozlov A.V. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Granov D.A. — editing, approval of the final version of the article.

Tarazov P.G. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Pavlovskij A.V. — editing.

Korytova L.I. — editing.

Polikarpov A.A. — editing.

Popov S.A. — editing.

Rozengauz E.V. — editing.

● Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 236 с.
2. Патютко Ю.И., Абгарян М.Г., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Резекция чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы у больных с выраженным болевым синдромом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 11: 8–18.
3. Mirkin K.A., Hollenbeak C.S., Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a prospective cohort study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int. J. Surg.* 2016; 34 (10): 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.08.523>.

4. Базин И.С., Покатаев И.А., Попова А.С., Базина И.В., Чихарева Я.Е. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2016; 21 (4): 68–74.
5. Terashima T., Yamashita T., Sakai A., Ohta H., Hinoue Y., Toya D., Kawai H., Yonejima M., Urabe T., Noda Y., Mizukoshi E., Kaneko S. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: a region-wide analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2018; 48 (11): 966–973. <https://doi.org/10.1093/jco/hyy132>.
6. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии. СПб.: Фолиант, 2013. 560 с.
7. Chen H., Zhang J., Cao G., Liu P., Xu H., Wang X., Zhu X., Gao S., Guo J., Zhu L., Zhang P. Target hepatic artery regional chemotherapy and bevacizumab perfusion in liver metastatic colorectal cancer after failure of first-line or second-line systemic chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2016; 27 (2): 118–126. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000290>.
8. Muchmore J.H., Wanebo H.J. Regional chemotherapy: overview. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 17 (4): 709–730.
9. Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2003; 49 (5): 579–584.
10. Павловский А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы: пат. 2156137 Рос. Федерация: МПК 7 А61К38/31, А61М5/00; заявитель и правообладатель Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт — № 99120658/14; заявл. 05.10.99; опубл. 20.09.00. Бюл. № 33.
11. Tarazov P.G., Pavlovskij A.V., Granov D.A. Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2001; 24 (6): 424–426.
12. Shaikh T., Wang L.S., Egleston B., Burki M., Hoffman J.P., Cohen S.J., Meyer J.E. Predictors of hematologic toxicity and chemotherapy dose intensity in patients undergoing chemoradiation for pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2018; 41 (1): 59–64. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000227>.
13. Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Васильев Г.Л., Попов С.А. Способ лечения местнораспространенного неоперабельного рака поджелудочной железы: пат. 2528881 Рос. Федерация: МПК 7 А61К31/198, А61К31/282, А61Р35/00, А61Н5/00; заявитель и правообладатель Российский научный центр радиологии и хирургических технологий № 2013121081/15; заявл. 07.05.13; опубл. 20.09.14. Бюл. № 26.
14. Balaban E.P., Mangu P.B., Yee N.S. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J. Oncol. Pract.* 2017; 13 (4): 265–269. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017376>.
15. Spadi R., Brusa F., Ponzetti A., Chiappino I., Birocco N., Ciuffreda L., Satolli M.A. Current therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: A review for clinicians. *World J. Clin. Oncol.* 2016; 7 (1): 27–43. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.27>.
16. Kasuga A., Hamamoto Y., Takeuchi A., Kawasaki K., Suzuki T., Hirata K., Sukawa Y., Takaishi H., Kanai T. Positive relationship between subsequent chemotherapy and overall survival in pancreatic cancer: meta-analysis of postprogression survival for first-line chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017; 79 (3): 595–602. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3263-3>.
17. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., гл. ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2017. 688 с.
18. Бондарь Г.В., Ищенко Р.В., Сидюк А.В., Пивоваров Н.Н. Непосредственные результаты регионарной химиотерапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2012; 13 (3): 321–323.
19. Каримов Ш.И., Боровский С.П., Хакимов М.Ш., Адылходжаев А.А. Регионарная химиотерапия в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2010; 15 (3): 105–109.
20. Davis J.L., Pandalai P.K., Ripley R.T., Langan R.C., Avital I. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: The role of regional chemotherapy. *Pancreas*. 2012; 41 (5): 678–684.
21. Liu F., Tang Y., Sun J., Yuan Z., Li S., Sheng J., Ren H., Hao J. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40847. PMID: 22815840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040847>.
22. Han G.H., Yin Z.H., Meng X.J., He C.Y., Zhang H.B., Sun A.H., Wu K.C., Ding J., Fan D.M. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chin. J. Dig. Dis.* 2006; 7 (1): 45–48.
23. Mambrini A., Sangunetti F., Pacetti P., Caudana R., Iacono C., Guglielmi A., Guadagni S., Del Frio A., Fiorentini G., Cantore M. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: Result of a ten-year experience. *In Vivo*. 2006; 20 (6A): 751–756.
24. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9297–9316. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9297>.
25. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кудашкин Н.Е. Современные подходы к лечению больных резектабельным протоковым раком поджелудочной железы. В сборнике Научно-практической конференции “Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны”. Санкт-Петербург, 18–19 сентября 2015. С. 94–95.
26. Kiba T., Numata K., Kirikoshi H., Kamijo S., Nakatani Y., Sekihara H. A long-term survival case of pancreatic poorly differentiated adenocarcinoma with transcatheter arterial embolization and combination chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2001; 41 (48): 1499–1503.
27. Яковлев В.Н., Араблинский А.В., Хайрутдинов Е.Р., Цуркан В.А., Фомин В.Н., Алексеев В.Г. Возможности эндоваскулярной эмболизации, химиоэмболизации и химиоиммунотерапии в условиях многопрофильной больницы. Клиническая медицина. 2012; 12: 65–69.
28. Поликарпов А.А., Павловский А.В., Гуло А.С., Попов С.А., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Отдаленные результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Вестник хирургии. 2013; 122 (4): 40–43.
29. Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Лебединский И.Н., Ходателев К.А., Багательян З.А. Пути улучшения результатов панкреатодуоденальной резекции у больных с опухолями перипанкреатической зоны. Анналы хирургической гепатологии. 2006; 11 (4): 69–76.
30. Таразов П.Г. Регионарная химиотерапия при раке поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2003; 49 (2): 139–151.

31. Liu X., Chen J., Yao W. Arterial infusion chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for local advanced pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1999; 21 (5): 369–370. (In Chinese with English abstract)
32. Tanaka T., Sakaguchi H., Anai H., Yamamoto K., Morimoto K., Tamamoto T., Kichikawa K. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: Results from a pilot study. *Am. J. Roentgenol*. 2007; 189 (2): 421–428.
33. Tanaka T., Nishiofuku H., Tamamoto T., Sho M., Anai H., Sueyoshi S., Sakaguchi H., Hasegawa M., Nakajima Y., Kichikawa K. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31 (11): 3909–3912.

References

1. *Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2014 godu*. [State of oncological care for the population of Russia in 2014]. Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen branch of FGBU “NIIRTs” of the Ministry of Health of Russia, 2015. 236 p. (In Russian)
2. Patyutko Yu.I., Abgaryan M.G., Kudashkin N.E., Kotelnikov A.G. Celiac trunk resection in patients with pancreatic cancer and severe pain syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2016; 11: 8–18. (In Russian)
3. Mirkin K.A., Hollenbeak C.S., Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a prospective cohort study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int. J. Surg*. 2016; 34 (10): 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.523>.
4. Bazin I.S., Pokataev I.A., Popova A.S., Bazina I.V., Chikharova Ya.E. The role of chemotherapy in the treatment of localized pancreatic cancer. *Zlokachestvennye opuholi*. 2016; 21 (4): 68–74. (In Russian)
5. Terashima T., Yamashita T., Sakai A., Ohta H., Hinoue Y., Toya D., Kawai H., Yonejima M., Urabe T., Noda Y., Mizukoshi E., Kaneko S. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: a region-wide analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2018; 48 (11): 966–973. <https://doi.org/10.1093/jco/hyy132>.
6. Granov A.M., Davydov M.I. *Intervencionnaya radiologiya v onkologii* [Interventional radiology in oncology]. Saint-Petersburg: Foliant, 2013. 560 p. (In Russian)
7. Chen H., Zhang J., Cao G., Liu P., Xu H., Wang X., Zhu X., Gao S., Guo J., Zhu L., Zhang P. Target hepatic artery regional chemotherapy and bevacizumab perfusion in liver metastatic colorectal cancer after failure of first-line or second-line systemic chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2016; 27 (2): 118–126. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000290>.
8. Muchmore J.H., Wanebo H.J. Regional chemotherapy: overview. *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. 2008; 17 (4): 709–730.
9. Granov D.A., Pavlovskiy A.V., Tarazov P.G. Oil arterial chemoembolization: a new approach to the treatment of pancreatic cancer. *Voprosi onkologii*. 2003; 49 (5): 579–584. (In Russian)
10. Pavlovskiy A.V., Tarazov P.G., Granov D.A. *Sposob lecheniya zlokachestvennyh opuholej podzheludochnoj zhelezy* [Method of treatment of pancreatic malignancies]: patent 2156137 of the Russian Federation: MPK 7 A61K38/31, A61M5/00; applicant and copyright holder Central Research Institute of Roentge-

- nology and Radiology – № 99120658/14; declared 05.10.99; published 20.09.00. Bulletin № 33. (In Russian)
11. Tarazov P.G., Pavlovskiy A.V., Granov D.A. Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2001; 24 (6): 424–426.
12. Shaikh T., Wang L.S., Egleston B., Burki M., Hoffman J.P., Cohen S.J., Meyer J.E. Predictors of hematologic toxicity and chemotherapy dose intensity in patients undergoing chemoradiation for pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Oncol*. 2018; 41 (1): 59–64. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000227>.
13. Kozlov A.V., Tarazov P.G., Korytova L.I., Polikarpov A.A., Vasiliev G.L., Popov S.A. *Sposob lecheniya mestnorasprostranennogo neoperabel'nogo raka podzheludochnoj zhelezy* [Method of treatment of locally advanced inoperable pancreatic cancer]: patent 2528881 Russian Federation: MPK 7 A61K31/198, A61K31/282, A61R35/00, A61N5/00; applicant and copyright holder Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. № 2013121081/15; declared 07.05.13; published 20.09.14. Bulletin № 26. (In Russian)
14. Balaban E.P., Mangu P.B., Yee N.S. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J. Oncol. Pract*. 2017; 13 (4): 265–269. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017376>.
15. Spadi R., Brusa F., Ponzetti A., Chiappino I., Birocco N., Ciuffreda L., Satolli M.A. Current therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: A review for clinicians. *World J. Clin. Oncol*. 2016; 7 (1): 27–43. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.27>.
16. Kasuga A., Hamamoto Y., Takeuchi A., Kawasaki K., Suzuki T., Hirata K., Sukawa Y., Takaishi H., Kanai T. Positive relationship between subsequent chemotherapy and overall survival in pancreatic cancer: meta-analysis of postprogression survival for first-line chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2017; 79 (3): 595–602. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3263-3>.
17. Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. *Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij* [Guidelines for chemotherapy of tumors]. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2017. 688 p. (In Russian)
18. Bondar G.V., Ischenko R.V., Sidyuk A.V., Pivovarov N.N. Immediate results of regional chemotherapy for locally advanced cancer of the pancreatic head. *Vestnik neotloznoj i vosstanovitel'noj mediciny*. 2012; 13 (3): 321–323. (In Russian)
19. Karimov Sh.I., Borovskiy S.P., Khakimov M.Sh., Adylkhodzhaev A.A. Regional chemotherapy in the treatment of non-resectable pancreatic tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2010; 15 (3): 105–109. (In Russian)
20. Davis J.L., Pandalai P.K., Ripley R.T., Langan R.C., Avital I. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: The role of regional chemotherapy. *Pancreas*. 2012; 41 (5): 678–684.
21. Liu F., Tang Y., Sun J., Yuan Z., Li S., Sheng J., Ren H., Hao J. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40847. PMID: 22815840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040847>.
22. Han G.H., Yin Z.H., Meng X.J., He C.Y., Zhang H.B., Sun A.H., Wu K.C., Ding J., Fan D.M. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chin. J. Dig. Dis*. 2006; 7 (1): 45–48.
23. Mambrini A., Sangunetti F., Pacetti P., Caudana R., Iacono C., Guglielmi A., Guadagni S., Del Frio A., Fiorentini G., Cantore M. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin,

- epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: Result of a ten-year experience. *In Vivo*. 2006; 20 (6A): 751–756.
24. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (31): 9297–9316. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9297>.
 25. Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Kudashkin N.E. *Sovremennye podhody k lecheniju bol'nyh rezektabil'nym protokovym rakom podzheludochnoj zhelezy* [Modern approaches to the treatment of patients with resectable pancreatic ductal cancer]. In the collection of Scientific and practical conference “Current state of diagnosis and treatment of pancreatoduodenal tumors”. Saint-Petersburg, 18–19 September 2015. P. 94–95. (In Russian)
 26. Kiba T., Numata K., Kirikoshi H., Kamijo S., Nakatani Y., Sekihara H. A long-term survival case of pancreatic poorly differentiated adenocarcinoma with transcatheter arterial embolization and combination chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2001; 41 (48): 1499–1503.
 27. Yakovlev V.N., Arablinskiy A.V., Khairutdinov E.R., Tsurkan V.A., Fomin V.N., Alekseev V.G. Endovascular embolization, chemoembolization and chemoimmunembolisation in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaja medicina*. 2012; 12: 65–69. (In Russian)
 28. Polikarpov A.A., Pavlovskiy A.V., Gulo A.S., Popov S.A., Tarazov P.G., Granov D.A. Long-term results of combined endovascular and surgical treatment of patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Vestnik khirurgii*. 2013; 122 (4): 40–43. (In Russian)
 29. Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Lebedinskiy I.N., Khodatelev K.A., Bagateliya Z.A. Ways to improve the results of pancreatoduodenectomy in patients with periampullar tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2006; 11 (4): 69–76. (In Russian)
 30. Tarazov P.G. Regional chemotherapy for pancreatic cancer. *Voprosy onkologii*. 2003; 49 (2): 139–151. (In Russian)
 31. Liu X., Chen J., Yao W. Arterial infusion chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for local advanced pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 1999; 21 (5): 369–370. (In Chinese with English abstract)
 32. Tanaka T., Sakaguchi H., Anai H., Yamamoto K., Morimoto K., Tamamoto T., Kichikawa K. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: Results from a pilot study. *Am. J. Roentgenol*. 2007; 189 (2): 421–428.
 33. Tanaka T., Nishiofuku H., Tamamoto T., Sho M., Anai H., Sueyoshi S., Sakaguchi H., Hasegawa M., Nakajima Y., Kichikawa K. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31 (11): 3909–3912.

Сведения об авторах [Authors info]

Козлов Алексей Владимирович — канд. мед. наук, врач по рентгеноэндovasкулярным диагностике и лечению отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-6878-6762>. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, научный руководитель ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Таразов Павел Гадельгараевич — доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением ангиографии, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Павловский Александр Васильевич — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-3994-1329>. E-mail: Prof_pavlovs@mail.ru

Корытова Луиза Ибрагимовна — доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-0182-4856>. E-mail: prof-korytova@mail.ru

Поликарпов Алексей Александрович — доктор мед. наук, заслуженный врач РФ, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России, врач отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Попов Сергей Александрович — канд. мед. наук, заведующий 2-м хирургическим отделением ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-9567-3376>. E-mail: spsergey27@mail.ru

Розенгауз Евгений Владимирович — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-1742-7783>. E-mail: rozengauz@yandex.ru

Для корреспонденции*: Козлов Алексей Владимирович — ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России, 197758, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70. Тел.: 8-921-921-55-71. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Alexey V. Kozlov — Cand. of Sci. (Med.), Specialist for Endovascular Diagnosis and Treatment of the Department of Angiography and Interventional Radiology, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-6878-6762>. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Dmitriy A. Granov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Science Supervisor of the Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Pavel G. Tarazov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Angiography and Interventional Radiology, Chief Research Fellow of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Alexandr V. Pavlovskiy – Doct. of Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-3994-1329>. E-mail: Prof_pavlovs@mail.ru

Luisa I. Korytova – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Fellow of the Department of Radiotherapy and Combined Treatment, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-0182-4856>. E-mail: prof-korytova@mail.ru

Alexey A. Polikarpov – Doct. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Chair of Radiology, Surgery and Oncology, Staff of the Department of Angiography and Interventional Radiology, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol11110@mail.ru

Sergey A. Popov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No. 2, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-9567-3376>. E-mail: spsergey27@mail.ru

Evgeny V. Rozengauz – Doct. of Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Department of Radiology, Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-1742-7783>. E-mail: rozengauz@yandex.ru

For correspondence*: Alexey V. Kozlov – 70, Leningradskaya str., p. Pesochnyii, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: 8-921-921-55-72. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 07.04.2019.
Received 7 April 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019387-98

Применение миниинвазивных технологий для абляции злокачественных опухолей поджелудочной железы

Ветшев П.С.¹, Чжао А.В.², Ионкин Д.А.^{2*}, Степанова Ю.А.², Жаворонкова О.И.²,
Кулезнева Ю.В.³, Мелехина О.В.^{3*}, Панченков Д.Н.^{4,5}, Астахов Д.А.^{4,5*},
Иванов Ю.В.^{4,5}, Бруслик С.В.¹, Свиридова Т.И.^{1*}

¹ ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова” Минздрава России; 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация

² ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России; 115093, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

³ ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ; 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28, Российская Федерация

Применение миниинвазивных абляционных технологий представляется перспективным направлением в лечении ряда онкологических больных, в том числе и при раке поджелудочной железы. Криодеструкция, радиочастотная абляция, необратимая электропорация и ультразвуковая абляция демонстрируют обнадеживающие результаты в плане возможности деструкции опухолевой ткани, циторедукции, имеют малое число осложнений, достаточно легко переносятся пациентами. Однако единого подхода к их применению в комплексном лечении этой сложной категории больных пока нет. Во многих специализированных клиниках мира, в том числе и отечественных, продолжается накопление материала, проводится сравнительный анализ результатов применения методов абляции опухолей. В статье представлены краткие сведения о механизмах воздействия указанных технологий на опухолевую ткань, приведены данные литературы и собственный опыт авторов в лечении больных раком поджелудочной железы. Необходимо дальнейшее проведение рандомизированных проспективных исследований для определения места методов абляции в комплексном лечении опухолей паренхиматозных органов, в том числе и рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, опухоль, рак, криоабляция, криодеструкция, местнораспространенный, радиочастотная абляция, необратимая электропорация, ультразвуковая абляция.

Ссылка для цитирования: Ветшев П.С., Чжао А.В., Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Жаворонкова О.И., Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Панченков Д.Н., Астахов Д.А., Иванов Ю.В., Бруслик С.В., Свиридова Т.И. Применение миниинвазивных технологий для абляции злокачественных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 87–98. DOI: 10.16931/1995-5464.2019387-98.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Minimally invasive technologies for ablation of pancreatic malignancies

Vetshev P.S.¹, Chzhao A.V.², Ionkin D.A.^{2*}, Stepanova Yu.A.², Zhavoronkova O.I.²,
Kulezneva Yu.V.³, Melekhina O.V.^{3*}, Panchenkov D.N.^{4,5}, Astakhov D.A.^{4,5*},
Ivanov Yu.V.^{4,5}, Bruslik S.V.¹, Sviridova T.I.^{1*}

¹ Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Health of Russia; 70, Lower Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation

² Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, 27, B. Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86, Highway Enthusiastov, Moscow, 111123, Russian Federation

⁴ *Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation*

⁵ *Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency; 28, Orekhovy Boulevard str., Moscow, 115682, Russian Federation*

Minimally invasive ablative technologies is a promising direction in the treatment of some cancer patients including pancreatic cancer. Cryodestruction, radiofrequency ablation, irreversible electroporation and ultrasound ablation show encouraging results regarding destruction of tumor tissue, cytoreduction. These methods are associated with small number of complications and relatively easy to tolerate by patients. However, there is no single approach to their use in the complex treatment of these patients. Accumulation of data followed by comparative analysis of various ablation techniques is being carried out in many specialized clinics of the world including national hospitals. Ablation mechanisms of technologies, literature data and the authors' own experience in the treatment of pancreatic cancer are reported in the article. Further randomized prospective trials are required to determine the role of ablation methods in the complex treatment of tumors of parenchymal organs including pancreatic cancer.

Keywords: *pancreas, tumor, cancer, cryoablation, cryodestruction, locally advanced pancreatic cancer, radiofrequency ablation, irreversible electroporation, ultrasound ablation.*

For citation: Vetshev P.S., Chzhao A.V., Ionkin D.A., Stepanova Yu.A., Zhavoronkova O.I., Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Panchenkov D.N., Astakhov D.A., Ivanov Yu.V., Bruslik S.V., Sviridova T.I. Minimally invasive technologies for ablation of pancreatic malignancies. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 87–98. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019387-98.

There is no conflict of interests.

● Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) составляет 3% среди всех онкологических заболеваний, порядка 20% среди опухолей пищеварительной системы и сопровождается неуклонным увеличением заболеваемости. В 2015 г. в РФ заболеваемость составила 11,8 на 100 тыс. человек, в 2017 г. — 13,3 на 100 тыс. Прогноз при РПЖ признается малоутешительным. К сожалению, диагноз при этом грозном заболевании часто устанавливают уже при развитии местнораспространенной формы (LAPC) рака и (или) выявлении отдаленных метастазов. Только порядка 20% пациентов с РПЖ подлежат радикальной операции на момент установления клинического диагноза. Таким образом, сохраняется большая группа больных, которым невозможно выполнить радикальное вмешательство. Им требуется комплексное паллиативное лечение с учетом современных возможностей клинической медицины: системная химиотерапия в разных режимах (гемцитабин, FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX) и в исследованиях (NEPAFOX, NEOMAX), в адъювантном и неoadъювантном вариантах, лучевая терапия. Применяют также эндоваскулярные и миниинвазивные абляционные технологии — радиочастотную абляцию (РЧА), криодеструкцию (КД), необратимую электропорацию (НЭ), ультразвуковую абляцию (УЗА или HIFU-терапия) и различные комбинации названных методов.

Указанные технологии демонстрируют обнадеживающие результаты, малую инвазивность, не сопровождаются выраженным хирургическим стрессом и имеют небольшое число осложнений. Однако единого подхода к применению абляционных технологий в комплексном лечении этой сложной категории больных пока не выработано.

В специализированных центрах и клиниках разных стран, в том числе российских, продолжается накопление материала, проводится сравнительный анализ результатов применения методов абляции опухолей.

В работе над статьей приняли участие специалисты ведущих центров. Кратко изложены возможности КД (Чжао А.В., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И.), РЧА (Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В.), НЭ (Панченков Д.Н., Астахов Д.А., Иванов Ю.В.) и УЗА (Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И.) с учетом данных литературы и собственного опыта.

1. Криодеструкция

Рак поджелудочной железы в настоящее время становится одним из лидирующих онкологических заболеваний в большинстве развитых стран, в том числе и в России. В мире ежегодно регистрируется до 200 тыс. новых пациентов [1–3]. Несмотря на расширение диагностических возможностей, совершенствование техники хирургических вмешательств, других методов неоперативного лечения и интенсивной терапии, не удается добиться кардинального улучшения исходов заболевания. Среди всех наблюдений диагностированного РПЖ пятилетняя выживаемость не превышает 1% [1, 2, 4, 5]. Следует подчеркнуть важность терапии боли. Болевой синдром часто является наиболее тяжелым и изнуряющим проявлением заболевания. При этом медикаментозная терапия, как правило, оказывается недостаточно эффективной [1, 4].

О применении холода для лечения рака впервые было доложено James Arnott в Англии в 1850 г. [6]. Развитие криохирургии в СССР в 80-е гг. прошлого столетия началось с работ по изуче-

нию криовоздействия на печень и поджелудочную железу (ПЖ) в эксперименте, позже это было внедрено в клиническую практику [2, 4, 6]. Еще в 1967–1969 гг. исследователи изучали влияние криодеструкции на ткань ПЖ, которую осуществляли устройством, работающим на жидком азоте и создающим температуру рабочей части -180°C [6].

Возможность мониторингирования криовоздействия при помощи интраоперационного УЗИ стимулировала внедрение КД в клиническую практику [7]. Пионерами в этом направлении считаются Б.И. Альперович и его ученики [2, 6]. Новый этап развития криохирургии начался в 90-х гг. за счет распространения современных методов лучевой диагностики и появления новых моделей криогенной аппаратуры, в том числе и для чрескожного применения [6, 7].

С начала развития криохирургии представители отечественной хирургической школы традиционно применяют жидкий азот во время оперативного вмешательства, используя отечественные криоустановки. При этом достигается минимально возможная температура воздействия ($-181...-186^{\circ}\text{C}$), которая, согласно современным исследованиям, позволяет активировать собственный противоопухолевый иммунный ответ организма.

За рубежом (КНР, США, Германия) акцент делается на тонких криозондах для чрескожного введения, чаще под КТ-наведением. В этих криоустановках используется не жидкий азот, а инертные газы. В результате температура воздействия на опухоль недостаточно низкая, чтобы добиться адекватного ответа как с позиции разрушения опухолевого узла, так и стимуляции защитных сил всего организма. Причем число осложнений оказывается не меньше, чем при применении отечественных криоаппликаторов. Именно отсутствие эффективного результата воздействия на саму опухоль, значительное число различных осложнений являются основными причинами настороженного отношения к применению криодеструкции нерезектабельного РПЖ.

В нашей стране наибольший опыт использования криодеструкции при злокачественном поражении ПЖ накоплен в Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург), НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского (Москва), НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). За рубежом значительный опыт криолечения РПЖ накоплен в FUDA CANCER HOSPITAL (Гуанчжоу, Китай), в клинике профессора Корпана Н.Н. (Вена, Австрия).

Материал и методы

КД выполняли при помощи отечественных криоаппаратов: с 2007 г. применяли аппарат “Крио-МТ” (“БИОМЕДСТАНДАРТ”, Москва),

с 2012 г. — криохирургический аппарат “КРИО-01” “ЕЛАМЕД” (Елатьма), с 2013 г. — губчатые пористо-проницаемые аппликаторы из никелида титана (Томск). Показаниями к криохирургии РПЖ считали нерезектабельную опухоль, общие противопоказания к проведению хирургической операции (тяжелое соматическое состояние больного, коагулопатия и т.д.). Противопоказаниями к криодеструкции при РПЖ считали прорастание (тесный контакт) магистрального сосуда, петли кишки, желчного пузыря, стенки желудка на значительном протяжении, диссеминацию опухоли. Криодеструкция выполнена 48 больным по поводу местнораспространенного РПЖ. В 36 наблюдениях опухоль локализовалась в головке ПЖ, в 12 — в теле железы. Средний возраст больных составил 49 ± 2 года. Размеры образований в ПЖ варьировали от 2,5 до 10 см. У 38 больных диагностирован РПЖ IV стадии, у 10 — III стадии.

Техника КД у всех больных, независимо от локализации опухоли в ПЖ, существенных отличий не имела и сводилась к следующему. Выполняли верхнесрединную лапаротомию, вскрывали салниковую сумку, освобождали переднюю поверхность новообразования. Аппликатор криохирургической установки накладывали таким образом, чтобы охлаждающая поверхность его плотно прилегала к органу. Размер криогенного аппликатора подбирали в зависимости от размера и формы опухоли с учетом предполагаемой зоны деструкции. В течение 3–5 мин температуру аппликатора снижали до целевой (обычно $-180...-187^{\circ}\text{C}$) и фиксировали ее на протяжении 1–7 мин. Затем аппликатор отогревали, отнимали от опухолевой ткани. Дальнейший отогрев зоны деструкции происходил самопроизвольно. Если объем оперативного вмешательства ограничивался криогенной деструкцией, то подвели к месту деструкции дренажную трубку, после чего послойно ушивали брюшную полость наглухо. Вмешательство выполняли под контролем УЗИ. Если требовались дополнительные хирургические вмешательства, сразу после удаления криохирургического аппликатора с опухолевой поверхности ее укрывали салфеткой, чтобы предотвратить примерзание окружающих тканей, особенно кишечника к мерзлому опухолевому конгломерату, и формировали необходимые соустья. За время формирования анастомозов происходил полный отогрев зоны деструкции, после чего устанавливали дренажи к месту деструкции и к анастомозам с дальнейшим послойным ушиванием брюшной полости.

Существующие на наш взгляд преимущества КД лапаротомным доступом в сравнении с чрескожным представлены в таблице.

Из 48 операций в 28 (58,3%) наблюдениях в связи с механической желтухой и проявления-

Таблица. Преимущества выполнения КД лапаротомным доступом в сравнении с миниинвазивным вмешательством**Table.** Advantages of cryodestruction through laparotomic approach in comparison with minimally invasive intervention

Категория	Критерии сравнения	Лапаротомия	Миниинвазивное вмешательство
Преимущества	Точное позиционирование	+	—
	Формирование обходных анастомозов (ГЭА, БДА)	+	—
	Обработка опухоли 5–10 см	+	+/-
Недостатки	Наличие большой послеоперационной раны и возможные осложнения	+	—
	Продолжительность пребывания в стационаре	+	+/-

ми высокой непроходимости одновременно формировали билиодигестивные соустья и (или) гастроэнтероанастомоз. При необходимости эндоскопическое ретроградное стентирование желчных протоков было выполнено 16 (33,3%) пациентам: в 10 (20,8%) наблюдениях до основного лапаротомного этапа и в 6 (12,5%) — после него.

Для оценки эффективности выполняли МРТ в первые 24 ч после выполнения криодеструкции, УЗИ — через 1, 3, 6 дней, а затем — через 2, 4, 6, 8 мес.

Результаты

После выполнения КД летальных исходов не было. В ближайшем послеоперационном периоде были отмечены 17 (35,4%) осложнений. Согласно классификации Clavien–Dindo были выявлены следующие осложнения. Из осложнений I степени асцит, устраненный консервативно, развился в 14,5% наблюдений, правосторонний гидроторакс, также устраненный консервативно, — в 4,2%. Осложнения II степени — наружный панкреатический свищ (4,2%), нагноение послеоперационной раны (2,1%). Осложнение III степени — желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее эндоскопического вмешательства, отмеченное в 4,2% наблюдений. Осложнения IV степени — внутрибрюшное кровотечение из места биопсии, потребовавшее релапаротомии (2,1%), внутрибрюшное кровотечение, развившееся через 8 ч по краю криодеструкции и потребовавшее релапаротомии (2,1%), панкреонекроз, потребовавший релапаротомии (2,1%). Таким образом, тяжелые осложнения были отмечены у 10,4% пациентов после криодеструкции по поводу нерезектабельного РПЖ.

Полное исчезновение боли после КД отмечено у 52,1% больных, значительное уменьшение боли — у 26%. Всем больным в дальнейшем была проведена адъювантная химиотерапия, в 6 наблюдениях дополненная регионарной химиоэмболизацией. Максимальный срок наблюдения составил 42 мес. Выживаемость больных РПЖ по Каплану–Майеру: 6 мес — 56%, 12 мес — 32%, 24 мес — 17%, 28 мес — 4,3%.

Заключение

Мультидисциплинарный подход 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. Неудовлетворительные показатели выживаемости связаны не с проявлением недостаточной эффективности КД, а с общим состоянием проблемы опухолевого поражения ПЖ. КД при РПЖ у нерезектабельных больных является вмешательством, 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.

При КД, помимо гибели клеток тканей, происходит максимальная активизация всей системы саморегуляции организма — иммунной системы, обменно-эндокринных и нейропсихических сфер, стимуляция функционального резерва. Это направление является перспективным с точки зрения развития медицинской науки в нашей стране.

2. Радиочастотная абляция

Данные литературы позволяют сделать вывод, что РЧА нерезектабельных опухолей ПЖ может использоваться в качестве циторедукции после системной или регионарной химиотерапии. Это позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатическим РПЖ.

Радиочастотная абляция — наиболее распространенный миниинвазивный метод локальной деструкции, который широко применяют для лечения солидных опухолей печени, почек и легких. Исследования показали, что РЧА, помимо термической деструкции опухолевых клеток, оказывает воздействие на противоопухолевый иммунитет организма за счет различных механизмов: активации специфических Т-лимфоцитов и вследствие индуцирования экспрессии белка теплового шока 70 [8]. Эксперименты на

животных моделях продемонстрировали, что некроз, вызванный РЧА, обуславливает высвобождение опухоль-специфических антигенов, усиливающих специфическую реакцию “свой—чужой”, и действует как некая “эндогенная вакцина” за счет активации антиген-презентирующих клеток в окружающих тканях [9].

Технически РЧА опухолей ПЖ может быть выполнена под контролем чрескожного УЗИ, эндо-УЗИ и интраоперационного УЗИ во время лапаротомии. Впервые РЧА ПЖ под контролем эндо-УЗИ выполнили у животных в 1999 г., однако, вследствие забрюшинного расположения, близости желчного протока и крупных сосудистых структур, а также тесной связи с полыми органами, метод не получил в те годы широкого распространения [10]. Основными осложнениями манипуляции являлись желудочно-кишечное кровотечение, панкреатический свищ, желчеистечение, тромбоз воротной вены, формирование псевдокисты и септические осложнения.

Принципы термокинетического воздействия на паренхиму ПЖ помогли понять эксперименты, проведенные так называемой Манчестерской группой в 2005 г. [11]. Было показано, что оптимальной температурой абляции аденокарциномы ПЖ является 90 °С. Также было рекомендовано соблюдать расстояние от электрода до двенадцатиперстной кишки (ДПК) и порто-мезентериальных сосудов в 10 мм, а также осуществлять непрерывное охлаждение ДПК с помощью инфузии физиологического раствора 100 мл/мин с температурой 5 °С. Абляция при раке дистальных отделов ПЖ может быть выполнена без охлаждения ДПК, поскольку желчные протоки находятся на некотором расстоянии.

Результаты

В настоящее время в мире относительно использования РЧА опухолей ПЖ у людей представлен небольшой опыт отдельных центров. Хорошие результаты получены при кистозных и нейроэндокринных опухолях с уровнем осложнений 10% [12]. В отдельных работах показано увеличение продолжительности жизни при РЧА протоковой аденокарциномы у “паллиативных” больных [13]. Эффект может быть усилен с помощью сочетания РЧА с трансартериальной химиоэмболизацией ПЖ: по данным исследователей, медиана продолжительности жизни составила 11 мес у 71 пациента, при этом однолетняя выживаемость достигла 32,4% для всех пациентов и 25,5% для пациентов с метастазами в печень [14].

В настоящее время наибольшим опытом выполнения РЧА протоковой аденокарциномы ПЖ во время лапаротомии обладают специалисты из Италии. По последней публикации от 2015 г., их опыт составлял 100 последовательных пациентов

с местнораспространенным РПЖ [15]. У всех больных при ревизии брюшной полости подтверждали отсутствие канцероматоза, а после мобилизации ПЖ — местное распространение опухоли. В ДПК устанавливали зонд и проводили инфузию охлажденного до 5 °С физиологического раствора. Зону абляции обкладывали влажной холодной марлей. При механической желтухе или дуоденальной непроходимости формировали обходные анастомозы. В результате анализа были сделаны выводы, что температура выше 90 °С сопровождается двойным риском термической травмы (тромбоз воротной и (или) брыжеечных вен, язва и кровотечение из ДПК) и что следует избегать абляции всей опухоли, чтобы избежать повреждения окружающих тканей. По данным этих авторов, основным осложнением РЧА ПЖ является травма ДПК, которая проявляется бессимптомным ожогом слизистой оболочки, требующим консервативного лечения и эндоскопического мониторинга на 7 и 30 дней, и проникающей язвой с массивным вторичным кровотечением при инвазии опухоли в кишку. Интраоперационное охлаждение ДПК и желудочное шунтирование могут помочь предотвратить эти осложнения. Уровень осложнений составил 24%, из них связанных с РЧА — 15%. Тяжелый панкреатит развился у 3 (3%) пациентов, панкреатические свищи сформировались у 3 (3%) пациентов, тромбоз воротной вены выявлен у 4 (4%) пациентов, пенетрирующие дуоденальные язвы — у 2 (2%). Послеоперационная летальность составила 3%. Медиана общей продолжительности жизни и медиана безрецидивной выживаемости оказались 20 и 23 мес соответственно. Однако у пациентов, не получавших химиотерапию до РЧА, отмечено раннее прогрессирование заболевания — до 3 мес. Авторы делают вывод, что пациентам с нерезектабельной опухолью ПЖ целесообразно на первом этапе проводить системную химиотерапию. При отсутствии ответа на нее целесообразности выполнения каких-либо других мероприятий нет. Если же через 3 мес после химиотерапии у больных с местнораспространенным РПЖ наступает стабилизация состояния, можно рассматривать возможность осуществления им РЧА опухоли для циторедукции и повышения иммунного ответа.

В России опыта выполнения РЧА аденокарциномы ПЖ на настоящий момент нет.

Заключение

Таким образом, учитывая неблагоприятный прогноз заболевания при местнораспространенной протоковой аденокарциноме ПЖ, выполнение циторедуктивной РЧА этих опухолей представляется перспективным направлением онкологии. Публикации мировой литературы последних лет свидетельствуют о целесообразности

ности рассмотрения этой технологии, поскольку при соблюдении техники выполнения она позволяет увеличить продолжительность жизни при малой частоте развития осложнений. Необходимо проведение рандомизированных мультицентровых исследований для разработки аргументированных рекомендаций по ее применению.

3. Необратимая электропорация

Необратимая электропорация — это технология, в которой короткие высоковольтные импульсы воздействуют на ткани и приводят к пермеабилзации клеточной мембраны. НЭ является нетепловым методом воздействия и может применяться вблизи жизненно важных структур, таких как уретра, крупные кровеносные сосуды, нервы, и вызывать абляцию опухоли без повреждения указанных структур [16]. В Российской Федерации впервые метод необратимой нетепловой электропорации при РПЖ применен профессором Д.Н. Панченковым и соавт. в хирургической клинике ФНКЦ ФМБА России в 2012 г. [17, 18]. Процедура хорошо переносится и сопровождается быстрым разрешением воспалительных изменений в ПЖ при сохранении сосудистых структур.

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 по достижении критического порогового уровня, который зависит от типа клетки и обычно находится в диапазоне 200–300 мВ/см. Мощность импульса и его продолжительность, превосходящая пороговый уровень устойчивости клеточной мембраны, приводят к формированию множественных нанопор. Сформировавшиеся в мембране под воздействием электрического поля нанопоры остаются постоянно открытыми. Отмеченные изменения ведут к клеточной гибели ввиду неспособности мембраны вернуться к исходному гомеостатическому состоянию. Клетки высоко компартментализованы билипидными плазматическими мембранами, обеспечивающими регуляцию внутри- и внеклеточного транспорта растворенных веществ. Когда внешнее электрическое поле воздействует на клетку, оно распространяется вокруг клетки. 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, обеспечивающих пассивный входящий ионный поток. В связи с тем что мембрана становится проницаемой,

в клетке возрастают энергетические потребности для поддержания разности трансмембранной концентрации ионов. Проводимость плазматической мембраны резко возрастает, и, если АТФ-зависимые ионные насосы не способны 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.

Некоторые авторы 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 обусловлена в данном случае апоптозом, индуцируемым митохондриями, и связана с высвобождением кальция из эндоплазматической сети и повреждением ДНК [19]. Прецизионные механизмы клеточной гибели при НЭ до сих пор являются предметом дебатов. Однако считают, что оба механизма — и некроз, и апоптоз — могут играть роль в клеточной деструкции. Последние данные указывают на возрастание маркеров апоптоза в зоне тканей, подвергшихся НЭ. Апоптоз инициирует врожденную клеточную регенерацию. В результате требуется меньше времени для восстановления тканей, чем при некрозе. При апоптозе в меньшей степени обнаруживаются фиброзные изменения в областях, подвергшихся абляции, чем при некрозе, что предотвращает дальнейшее повреждение органов, подвергшихся абляции, и подтверждается экспериментальными данными.

Материал и методы

В исследование было включено 58 пациентов, из которых 23 пациента получали химиотерапию и НЭ; 35 пациентам проводилась стандартная химиотерапия. Пациенты были равномерно распределены по локальной распространенности РПЖ, локализованного в головке и теле, с аналогичным общим размером поражения, измеренном в осевом, переднезаднем и краниокаудальном направлениях. Предварительная системная химиотерапия варьировала между широким применением гемцитабина, иринотекана, оксалиплатина, капецитабина и их комбинаций. Большинство пациентов получали комбинированную химиотерапию препаратами гемцитабин, капецитабин, оксалиплатин. Всем пациентам выполнено клинично-инструментальное и лабораторное обследование. В качестве профилактики послеоперационного острого панкреатита всем пациентам назначали синтетические аналоги соматостатина (Октреотид) 100 мкг подкожно

до операции, затем 25–50 мкг/ч внутривенно капельно в течение 3–5 дней.

Результаты

На момент постановки диагноза у 30–35% пациентов РПЖ 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 РПЖ. Установлено, что 30% пациентов умерли от локальных деструктивных процессов, сопровождающих прогрессирование болезни без признаков отдаленного метастазирования. Имеющиеся результаты исследований по применению химиолучевой терапии с использованием режимов на основе гемцитабина остаются малоэффективными и не удовлетворяют потребностям по ведению пациентов с местнораспространенным РПЖ. Поэтому существует настоятельная 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 РПЖ. В настоящем исследовании представлены результаты, подтверждающие преимущества сочетания системной терапии с НЭ, увеличивающие период до прогрессирования заболевания и общей выживаемости в сравнении со стандартными методами химиотерапии, что также соотносится с данными литературы. Таким образом, мнение о том, что пациентам с местным распространением опухоли хирургическое лечение не показано, считаем малообоснованным и рекомендуем более углубленное обследование с тем, чтобы выделить группу пациентов с потенциально резектабельными новообразованиями. С той же целью считаем необходимым повторные углубленные обследования пациентов с первично нерезектабельным местнораспространенным РПЖ каждые 3 мес на фоне проводимого лечения для уточнения резектабельности.

Применение любого типа абляции при опухолях ПЖ имеет ряд потенциальных специфических осложнений. ПЖ окружена жизненно важными структурами, такими как общий желчный проток, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия и вена, воротная вена, желудок и ДПК. Однако при ясном понимании всех потенциальных осложнений не наблюдали ни одного, сопряженного с повреждением трубчатых структур при НЭ.

Понятно, что 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. Кроме того, группа пациентов, в которой применяли стандартную химиотерапию, не прошла окончательную лапароскопическую диагностику. Таким образом, полностью не исключена мелкая диссеминация по брюшине, недоступная КТ, МРТ, УЗИ, что в целом могло отразиться на оценке выживаемости пациентов при включении их в анализируемую группу.

Заключение

Метод нетепловой НЭ местнораспространенного РПЖ безопасен. Рекомендованный срок применения метода после проведения стандартной химиотерапии — в течение минимум 4 мес. Пациенты, которым проведена необратимая электропорация в сочетании со стандартной химиотерапией, имеют лучший локорегионарный контроль над течением заболевания и улучшение показателя общей выживаемости по сравнению с группой стандартной химиотерапии. Необходимо дальнейшая оценка результатов нашей работы в проспективном рандомизированном исследовании для подтверждения этих первоначальных обнадеживающих результатов.

4. Ультразвуковая абляция

Большим технологическим успехом в плане возможности осуществления дистанционного воздействия на опухоль печени стало появление нового неинвазивного метода гипертермической локальной деструкции — ультразвуковой абляции (High-Intensity Focused Ultrasound — HIFU). Метод также известен как HIFU-терапия, ультразвуковая абляция, фокусированная ультразвуковая хирургия. Но чаще в мировой клинической практике используют термин “ультразвуковая абляция”.

Принцип действия лечебного высокоинтенсивного фокусированного ультразвука такой же, как и в диагностике, и основан на способности ультразвуковой волны проходить сквозь ткани, не повреждая их. При прохождении ткани часть энергии переходит в тепло, однако в обычных обстоятельствах это тепло быстро рассеивается. При HIFU-терапии температура возрастает очень быстро (в течение 1 с) до уровня минимум 56 °C, что создает цитотоксический эффект, вызывая необратимые изменения в тканях — коагуляционный некроз. Во время воздействия HIFU температура может подниматься выше 80 °C, что эффективно разрушает опухолевую ткань. Поэтому в точном определении температуры в очаге нет необходимости. Фокусировка ультразвуковой волны с помощью специальной

линзы приводит к существенному повышению температуры и развитию локального тканевого коагуляционного некроза, при этом поверхностные и окружающие очаг ткани остаются интактными.

Первая работа, посвященная потенциальным возможностям высокоинтенсивного фокусированного ультразвука, появилась еще в 1942 г., а в 50-е гг. прошлого столетия получила развитие в исследованиях W. Fray, который в экспериментах установил способность дистанционного фокусированного ультразвука создавать очаги деструкции ткани глубоко в головном мозге [20, 21].

Первая демонстрация применения ультразвуковой абляции в онкологии и гинекологии произошла на Европейском конгрессе онкологов, проходившем в Милане в 2008 г. К настоящему времени наибольший опыт применения ультразвуковой абляции для лечения новообразований различной локализации накоплен в Китае, странах Юго-Восточной Азии (Япония, Южная Корея) [22]. С 2009 г. метод дистанционной локальной деструкции появился в России [23, 24] и ряде стран Европы (Италия, Франция, Германия, Болгария и т.д.). К настоящему времени в мире выполнено более 80 000 операций.

С 2009 г. в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России накоплен наибольший опыт применения технологии HIFU в России. Всего выполнены 993 ультразвуковые абляции: при миоме матки — 757, доброкачественных и злокачественных опухолях печени — 207, поджелудочной железы — 19, при опухолях других локализаций (почки, молочная железа, надпочечник) — отдельные наблюдения [25–27].

Материал и методы

С 2009 по 2017 г. выполнено 19 ультразвуковых абляций 17 пациентам с нерезектабельной опухолью ПЖ, осложненной в 9 (53%) наблюдениях механической желтухой и у всех пациентов — болевым синдромом. Согласно 7-му изданию классификации TNM, HIFU-абляция была выполнена пациентам только с III и IV стадией заболевания.

Результаты и обсуждение

До ультразвуковой абляции в 9 (53%) наблюдениях при локализации опухоли в головке ПЖ и механической желтухе выполнили ряд мининвазивных вмешательств — чрескожную чреспеченочную наружную или наружновнутреннюю холангиостомию, биопсию для верификации диагноза, стентирование желчных протоков, что позволило в дальнейшем четко дифференцировать стенки внепеченочных желчных протоков и избежать их повреждения.

Интраоперационно (на экране монитора) успешность абляции выражалась в виде серо-

шальных изменений, появляющихся в опухолевой ткани, чаще всего в виде повышения эхогенности образования. При УЗИ через 3 мес выявляли изменение структуры опухоли, контуры ее становились более четкими. Объем опухоли уменьшился во всех 17 наблюдениях в 1,5 раза. Через 18 мес в 2 наблюдениях при динамическом УЗИ и КТ в зоне воздействия было выявлено жидкостное образование с достаточно четкой капсулой. Произошла так называемая кистозная трансформация опухолевой ткани. Просвет установленного в общий желчный проток стента был проходим на всем протяжении. Из опыта наблюдения пациентов с нерезектабельными опухолями ПЖ, которым выполнили ультразвуковую абляцию, в 16 наблюдениях отметили уменьшение объема опухоли. У 1 пациента произошло практически полное исчезновение опухоли: через месяц после абляции в структуре опухоли отмечены зоны, не накапливавшие контрастное вещество, в дальнейшем размеры опухоли значительно уменьшились, но образование было отчетливо видно. При контрольном обследовании через 2 года выявить опухоль не удалось, признаков метастазирования не выявлено.

Метод HIFU имеет некоторые ограничения. Они связаны в основном с отсутствием акустического окна для безопасного выполнения ультразвуковой абляции опухоли. Это может быть связано с конституциональными особенностями, рубцами на передней брюшной стенке, с выведенной в зоне интереса стомой, подпаянными к передней брюшной стенке петлями кишок, ранее выполненными операциями. Инвазия образования в стенку желудка и ДПК не позволяет выполнить деструкцию опухоли в полном объеме, поскольку это чревато осложнениями в виде перфорации этих органов. Механическая желтуха по сути является относительным ограничением, которое требует предварительного применения этапов мининвазивных вмешательств и увеличивает время до выполнения ультразвуковой абляции.

Из осложнений, развившихся после ультразвуковой абляции, гипертермия отмечена у 5 больных, ожог кожи III степени — у 1, реактивный панкреатит — у 2, перфорация ДПК — у 1. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

В течение 3–24 мес из 17 больных умерло 7 (41,2%). Летальный исход был связан с генерализацией опухолевого процесса у 4 (23,5%) пациентов, с желудочно-кишечным кровотечением через 3 мес — у 1 пациента, с тонкокишечной непроходимостью — у 2 (11,8%) больных через 6 мес после выполнения ультразвуковой абляции. В 12 (72%) наблюдениях после операции отмечено исчезновение болевого синдрома, у 5 (29,4%) пациентов — его уменьшение. При

длительном наблюдении у 8 (66,6%) пациентов из тех 12, 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 HIFU показало ее эффективность и безопасность при локальной деструкции вторичных опухолей печени, нерезектабельных опухолей ПЖ. Учитывая возможности метода, представляется целесообразным его применение и при первичных опухолях, при которых хирургическое лечение противопоказано, и для уменьшения хирургического риска при центральном расположении опухоли вблизи крупных сосудов. Операция ультразвуковой абляции легко переносится пациентами, не сопровождается выраженными интра- и послеоперационными осложнениями. Ее применение показано при невозможности радикального хирургического лечения и в качестве этапа комбинированного лечения с целью увеличения его общей эффективности.

Участие авторов

Ветшев П.С. — концепция и дизайн статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Чжао А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Ионкин Д.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Степанова Ю.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Жаворонкова О.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Бруслик С.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта раздела “Ультразвуковая абляция”.

Свиридова Т.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Authors participation

Vetshev P.S. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Chzhao A.V. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Ionkin D.A. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing.

Stepanova Yu.A. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Zhavoronkova O.A. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Bruslik S.V. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the section “Ultrasonic ablation”.

Sviridova T.I. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing.

Список литературы

К разделу “Криодеструкция”

1. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003. 386 с.
2. 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.
3. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. “World Scientific”. 2012. 903 p.
4. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. СПб.: “Аграф+”, 2011. 228 с.
5. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag; 2001. 325 p.
6. Ревшвили А.Ш., Чжао А.В., Ионкин Д.А. Криохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 376 с.
7. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67.

К разделу “Радиочастотная абляция”

8. Teng L.S., Jin K.T., Han N., Cao J. Radiofrequency ablation, heat shock protein 70 and potential anti-tumor immunity in hepatic and pancreatic cancers: a minireview. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010; 9 (4): 361–365. PMID: 20688598.
9. Dromi S.A., Walsh M.P., Herby S., Traugher B., Xie J., Sharma K.V., Sekhar K.P., Luk A., Liewehr D.J., Dreher M.R., Fry T.J., Wood B.J. Radiofrequency ablation induces antigen presenting cell infiltration and amplification of weak tumour induced immunity. *Radiology.* 2009; 251 (1): 58–66. <http://doi.org/10.1148/radiol.2511072175>. Epub 2009 Feb 27.
10. Goldberg S.N., Mallery S., Gazelle G.S., Brugge W.R. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 50 (3): 392–401. PMID: 10462663. <http://doi.org/10.1053/ge.1999.v50.98847>.
11. Date R.S., Biggins J., Paterson I., Denton J., McMahon R.F., Siriwardena A.K. Development and validation of an experimental model for the assessment of radiofrequency ablation of pancreatic parenchyma. *Pancreas.* 2005; 30 (3): 266–271. PMID: 15782106.
12. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Парнова В.А., Васильев И.А., Казмин Л.Д., Цой Л., Юриченко Ю.Ю. Чрескожная микроволновая абляция инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 12: 107–110. <http://doi.org/10.17116/hirurgia201512107-110>.
13. Cantore M., Girelli R., Mambrini A., Frigerio I., Boz G., Salvia R., Giardino A., Orlandi M., Auriemma A., Bassi C. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (8): 1083–1088. PMID: 22648697. <http://doi.org/10.1002/BJS.8789>.
14. Huang Z.M., Pan C.C., Wu P.H., Zhao M., Li W., Huang Z.L., Yi R.Y. Efficacy of minimally invasive therapies on unresectable pancreatic cancer. *Chin. J. Cancer.* 2013; 32 (6): 334–341. PMID: 22958741. <http://doi.org/10.5732/cjc.012.10093>.
15. Girelli R., Frigerio I., Giardino A., Regi P., Gobbo S., Malleo G., Salvia R., Bassi C. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III

ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.* 2013; 398 (1): 63–69. PMID: 23053459.
<http://doi.org/10.1007/s00423-012-1011-z>.

К разделу “Необратимая электропорация”

16. 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.
<http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001441>.
17. 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): 361–9. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021>.
18. 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 “NANO KNIFE”. Клиническая практика. 2013; 13 (1): 37–42.
19. 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.

К разделу “Ультразвуковая абляция”

20. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J., Miller A.G. A new method for the generation and use of focus end ultrasound in experimental biology. *J. Gen. Physiol.* 1942; (2): 179–193.
21. Fray W.J., Barnard J.W., Fray F.J., Krumins R.F., Brennan J.F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science*. 1955; 122 (3168): 517–518.
22. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Zou J.Z., Bai J., Zhu H., Li K.Q., Xie F.L., Jin C.B., Su H.B., Gao G.W. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30 (2): 245–260.
23. 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.
24. 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: 321–337.
25. 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.
26. 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; 11 (1): 37–41.
27. 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): 50–59.

References

1. Cryodestruction

1. Kubyshkin V.A., Vishnevskiy V.A. *Rak podzheludchnoy zhelezy* [Pancreatic cancer]. Moscow: Medpraktika-M; 2003. 386 p. (In Russian)
2. Al'perovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B. *Kriokhirurgicheskie operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheludchnoy zhelezy* [Cryosurgical procedures for liver and pancreatic diseases]. Al'perovich B.I., red. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 240 p. (In Russian)
3. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. “World Scientific”. 2012. 903 p.
4. Khanovich M.D., Manikhas G.M. *Kriokhirurgiya raka podzheludchnoy zhelezy* [Cryosurgery for pancreatic cancer]. S-Peterburg: Agraf+; 2011. 228 p. (In Russian)
5. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag; 2001. 325 p.
6. Revishvili A.Sh., Chzhao A.V., Ionkin D.A. *Kriokhirurgiya* [Cryosurgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 376 p. (In Russian)
7. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67.

2. Radiofrequency ablation

8. Teng L.S., Jin K.T., Han N., Cao J. Radiofrequency ablation, heat shock protein 70 and potential anti-tumor immunity in hepatic and pancreatic cancers: a minireview. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010; 9 (4): 361–365. PMID: 20688598.
9. Dromi S.A., Walsh M.P., Herby S., Traugher B., Xie J., Sharma K.V., Sekhar K.P., Luk A., Liewehr D.J., Dreher M.R., Fry T.J., Wood B.J. Radiofrequency ablation induces antigen presenting cell infiltration and amplification of weak tumour induced immunity. *Radiology*. 2009; 251 (1): 58–66.
<http://doi.org/10.1148/radiol.2511072175>. Epub 2009 Feb 27.
10. Goldberg S.N., Mallery S., Gazelle G.S., Brugge W.R. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 50 (3): 392–401. PMID: 10462663. <http://doi.org/10.1053/ge.1999.v50.98847>.
11. Date R.S., Biggins J., Paterson I., Denton J., McMahon R.F., Siriwardena A.K. Development and validation of an experimental model for the assessment of radiofrequency ablation of pancreatic parenchyma. *Pancreas*. 2005; 30 (3): 266–271. PMID: 15782106.
12. Chernousov A.F., Egorov A.V., Musayev G.Kh., Parnova V.A., Vasiliev I.A., Kazmin L.D., Tsoy L., Yurichenko Y.Y. Ultrasound-assisted percutaneous ablation of insulin-producing pancreatic tumor. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2015; 12: 107–110.
<http://doi.org/10.17116/hirurgia201512107-110>. (In Russian)
13. Cantore M., Girelli R., Mambrini A., Frigerio I., Boz G., Salvia R., Giardino A., Orlandi M., Auriemma A., Bassi C. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (8): 1083–1088. PMID: 22648697. <http://doi.org/10.1002/BJS.8789>.
14. Huang Z.M., Pan C.C., Wu P.H., Zhao M., Li W., Huang Z.L., Yi R.Y. Efficacy of minimally invasive therapies on unresectable pancreatic cancer. *Chin. J. Cancer*. 2013; 32 (6): 334–341. PMID: 22958741. <http://doi.org/10.5732/cjc.012.10093>.
15. Girelli R., Frigerio I., Giardino A., Regi P., Gobbo S., Malleo G., Salvia R., Bassi C. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.* 2013; 398 (1):

63–69. PMID: 23053459.

<http://doi.org/10.1007/s00423-012-1011-z>.

3. Irreversible electroporation

16. 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. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001441>.
17. 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): 361–9. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021>.
18. Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Pikunov D.Yu., Zabozaev F.G., Nechunayev A.A., Kochieva M.P., Aleksanyan G.B. Irreversible electroporation of colorectal liver metastases using “NANO KNIFE” system. *Klinicheskaya praktika*. 2013; 13 (1): 37–42. (In Russian)
19. Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Soloviev N.A., Astakhov D.A., Nechunayev A.A. Irreversible electroporation using “NanoKnife” system in management of pancreatic cancer (case report). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2014; 19 (1): 50–54. (In Russian)

4. Ultrasound ablation

20. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J., Miller A.G. A new method for the generation and use of focus end ultrasound in experimental biology. *J. Gen. Physiol.* 1942; (2): 179–193.
21. Fray W.J., Barnard J.W., Fray F.J., Krumins R.F., Brennan J.F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science*. 1955; 122 (3168): 517–518.
22. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Zou J.Z., Bai J., Zhu H., Li K.Q., Xie F.L., Jin C.B., Su H.B., Gao G.W. Extracorporeal

focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30 (2): 245–260.

23. Karpov O.E., Vetshev P.S., Zhivotov V.A., Bruslik S.V. Ultrasonic ablation of tumors – state and prospects. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2008; 3 (2): 77–82. (In Russian)
24. 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 opuholevykh obrazovaniy: vozmozhnosti HIFU-tehnologii. Avtomatizatsiya processov, cifrovye i informacionnye tekhnologii v upravlenii i klinicheskoy praktike lechnogo uchrezhdeniya: nauchnye trudy* [Innovative methods in the treatment of tumors: the possibilities of HIFU-technology. Automation of processes, digital and information technologies in management and clinical practice of medical institution: scientific works]. Under the editorship of O.E. Karpov. Moscow: Delovoy ehkspres; 2016. P. 321–337. (In Russian)
25. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Levchuk A.L., Sarzhnevskiy V.O., Sudilovskaya V.V. Ultrasonic ablation (HIFU) in the treatment of non-resectable pancreatic tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2015; 20 (3): 17–23. DOI: 10.16931/1995-5464. (In Russian)
26. 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 gastroenterologii*. 2015; 11 (1): 37–41. (In Russian)
27. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Levchuk A.L., Sarzhnevskiy V.O., Bruslik D.S. Ultrasonic ablation of liver metastases and non-resectable pancreatic tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2018; 23 (2): 50–59. DOI: 10.16931/1995-5464.2018250-58. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Ветшев Петр Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, советник по клинической и научной работе ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Заслуженный врач РФ, председатель координационного совета “Миниинвазивные технологии под контролем УЗИ и РТВ” Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.

<https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>. E-mail: p.vetshev@mail.ru

Чжао Алексей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: alexeyzhao@gmail.com

Ионкин Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: ionkin@ixv.ru

Степанова Юлия Александровна — доктор мед. наук, ученый секретарь ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Жаворонкова Ольга Ивановна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>. E-mail: zhavoronkovaio@iyandex.ru

Кулезнева Юлия Валерьевна — доктор мед. наук, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения МХНЦ им. А.С. Логинова. <https://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Мелехина Ольга Вячеславовна — канд. мед. наук, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МХНЦ им. А.С. Логинова. <https://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: melekhina530@gmail.com

Панченков Дмитрий Николаевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Астахов Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Врач-онколог, отделение онкологии ФНЦ ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-8776-944X>. E-mail: astakhovd@mail.ru

Иванов Юрий Викторович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии №1 ФНКЦ ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Бруслик Сергей Владимирович — канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением УЗ- и РХМ-диагностики и лечения ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3865-3704>. E-mail: drbruslik@mail.ru

Свиридова Татьяна Ивановна — канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения УЗ- и РХМ-диагностики и лечения ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2984-9505>. E-mail: drsviridova@mail.ru

Для корреспонденции к разделам:*

1. “Криодеструкция”: Ионкин Дмитрий Анатольевич — 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: +7-916-654-84-83. E-mail: Ionkin@ixv.ru

2. “Радиочастотная абляция”: Мелехина Ольга Вячеславовна — 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: 8-926-185-34-87. E-mail: melekhina530@gmail.com

3. “Необратимая электропорация”: Астахов Дмитрий Анатольевич — 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, каб. 734, Российская Федерация. Тел.: 8-926-014-13-65. E-mail: astakhovd@mail.ru

4. “Ультразвуковая абляция”: Свиридова Татьяна Ивановна — 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: 8-499-464-30-43 (раб.), 8-915-4-436-29-22 (моб.). E-mail: drsviridova@mail.ru

Peter S. Vetshev — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief for Medical and Scientific Work of the Pirogov National Medical Surgical Center, Honored Doctor of Russian Federation, Chairman of the Coordination Council “Minimally Invasive Technologies under Ultrasound and X-ray Assistance” of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS Countries. <https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>. E-mail: p.vetshev@mail.ru

Aleksey V. Chzhao — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: alexeyzhao@gmail.com

Dmitriy A. Ionkin — Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Liver and Pancreatic Surgery of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: ionkin@ixv.ru

Yulia A. Stepanova — Doct. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Olga I. Zhavoronkova — Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Roentgenology and Magnetic Resonance Imaging with Ultrasound Diagnosis Room of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>. E-mail: zhavoronkovai@iyandex.ru

Yulia V. Kulezneva — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Radiology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Olga V. Melekhina — Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Interventional Radiology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: melekhina530@gmail.com

Dmitry N. Panchenkov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Dmitry A. Astakhov — Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Oncologist of the Department of Oncology, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency. <https://orcid.org/0000-0002-8776-944X>. E-mail: astakhovd@mail.ru

Yury V. Ivanov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery № 1, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency. <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Sergey V. Bruslik — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Ultrasonic and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Pirogov National Medical Surgical Center. <https://orcid.org/0000-0003-3865-3704>. E-mail: drbruslik@mail.ru

Tatiana I. Sviridova — Cand. of Sci. (Med.), Specialist for Ultrasound Diagnosis of the Department of Ultrasonic and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Pirogov National Medical Surgical Center. <https://orcid.org/0000-0002-2984-9505>. E-mail: drsviridova@mail.ru

For correspondence:*

1. “Cryodestruction”: Dmitry A. Ionkin — 27, B. Serpuhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: +7-916-654-84-83. E-mail: ionkin@ixv.ru

2. “Radiofrequency ablation”: Olga V. Melekhina — 86, Highway Enthusiastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Phone: +7-926-185-34-87. E-mail: melekhina530@gmail.com

3. “Irreversible electroporation”: Dmitry A. Astakhov — 28, Orekhovy Boulevard str., apt. 734, Moscow, 115682, Russian Federation. Phone: +7-926-014-13-65. E-mail: astakhovd@mail.ru

4. “Ultrasound ablation”: 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 25.05.2019.
Received 25 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

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

DOI: 10.16931/1995-5464.2019399-109

Границы операбельности при раке поджелудочной железы: что лимитирует?

Субботин В.В. *, Душин И.Н., Забалуев Д.А., Камнев С.А.,
Климов А.А., Малахова А.А., Осокин Я.А.

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

Предоперационная диагностика сопутствующих заболеваний необходима для выявления лимитирующих факторов в периоперационном периоде и правильной оценки возможностей пациента перенести предстоящее вмешательство. При наличии выраженных сопутствующих и фоновых заболеваний и, как следствие, высокой вероятности развития неблагоприятных событий необходимо разработать стратегию подготовки пациента к оперативному вмешательству и реализовать ее. Такая подготовка должна включать как медикаментозную, так и хирургическую коррекцию сопутствующих заболеваний для уменьшения возможных рисков. Таким образом, взвешенный, командный, мультидисциплинарный подход в периоперационном периоде позволяет значительно уменьшить риски и летальность у пациентов, оперируемых по поводу рака поджелудочной железы. Если мультидисциплинарной команде удастся распознать и нейтрализовать лимитирующие факторы, то операбельность приближается к абсолютной, но если улучшения состояния пациента достичь не получается, то от операции следует воздержаться и применить другие методы лечения.

Ключевые слова: поджелудочная железа, рак, хирургическое вмешательство, предоперационная подготовка, факторы риска, сопутствующие заболевания, осложнения, летальность.

Ссылка для цитирования: Субботин В.В., Душин И.Н., Забалуев Д.А., Камнев С.А., Климов А.А., Малахова А.А., Осокин Я.А. Границы операбельности при раке поджелудочной железы: что лимитирует? *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 99–109. DOI: 10.16931/1995-5464.2019399-109.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Operability boundaries in pancreatic cancer: what is the limit?

Subbotin V.V. *, Dushin I.N., Zabaluev D.A., Kamnev S.A.,
Klimov A.A., Malakhova A.A., Osokin Ya.A.

Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare; Moscow, 86, Shosse
Entuzhastov, Moscow, 111123, Russian Federation

Preoperative diagnosis of comorbidities is essential for identifying the limiting factors in perioperative period and correct assessment of patient's ability to undergo surgery. Severe concomitant diseases followed by advanced risk of adverse events require development and implementation of the strategy of preoperative preparation of patient. These measures should include both medicamentous and surgical correction of concomitant diseases in order to reduce perioperative risks. Thus, multidisciplinary perioperative approach makes it possible to reduce significantly the risks and mortality in patients undergoing surgery for pancreatic cancer. Diagnosis and correction of limiting factors approach operability to absolute one. However, operation should be avoided or alternative approaches should be preferred if co-morbidities are significant and failed to be corrected.

Keywords: pancreas, cancer, surgical intervention, preoperative preparation, risk factors, concomitant diseases, complications, mortality.

For citation: Subbotin V.V., Dushin I.N., Zabaluev D.A., Kamnev S.A., Klimov A.A., Malakhova A.A., Osokin Ya.A. Operability boundaries in pancreatic cancer: what is the limit? *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 99–109. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019399-109.

No conflict of interests to declare.

Число и объем оперативных вмешательств растут год от года. По мнению экспертов, в 2010 г. было выполнено 321,5 млн хирургических процедур. Учитывая рост населения, этот показатель будет увеличиваться [1]. Немаловажную роль в этом будут играть достижения в области анестезиологии. В метаанализе 87 исследований, посвященных периоперационным осложнениям и охватывающих 21,4 млн пациентов, установлено, что смертность, связанная исключительно с анестезией, со временем уменьшилась. До 70-х гг. она составляла 357 на 1 млн (95% ДИ 324–394), в 70–80-х гг. — 52 на 1 млн (42–64), в 90-е и 2000-е гг. — 34 на 1 млн (29–39) ($p < 0,00001$). И это происходит несмотря на то, что физический статус пациентов, поступающих для оперативного лечения, из года в год ухудшается, а периоперационные риски развития осложнений растут [2].

Стоит признать, что в настоящее время периоперационные осложнения и летальность наиболее часто отмечают у пациентов высокого риска [3], к которым, как правило, относят людей с выраженными сопутствующими заболеваниями. В проведенных с 1952 по 2005 г. исследованиях было установлено, что периоперационная летальность в первую очередь связана с сопутствующими заболеваниями пациента, во вторую — со сложностью оперативного вмешательства и лишь в третью — с анестезиологическим пособием [4–7]. Исходя из этого можно предположить, что распознавание пациентов с высоким риском, предоперационная подготовка и специализированное интра- и послеоперационное ведение облегчают принятие хирургических решений и потенциально способны улучшить результаты лечения [8, 9].

К основным заболеваниям, ограничивающим хирургическое лечение пациентов с поражением поджелудочной железы (ПЖ), следует отнести сердечную недостаточность (СН), ишемическую болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма и проводимости миокарда, атеросклеротическое поражение сосудов, заболевания легких, хроническую болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет (СД). СН является одним из самых распространенных заболеваний. Частота СН в развитых странах составляет 1–2%, однако достигает $\geq 10\%$ среди пациентов 70 лет и старше. Этот тезис подтверждают данные крупного регистра, включившего 160 000 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которым были выполнены медицинские вмешательства: СН наблюдалась у 18% больных [10, 11].

СН — хорошо известный предиктор развития периоперационных неблагоприятных кардиальных событий и важный фактор, включенный в большинство используемых шкал прогнозирования риска [12–14]. В первую очередь это связано с тем, что риск 30-дневной периоперацион-

ной летальности у больных СН в 2–4 раза больше, чем у пациентов с изолированной ИБС, и превышает 8,5%, даже после операций с низким кардиологическим риском [15]. Помимо этого, у пациентов с ИБС и признаками СН по сравнению с пациентами с ИБС без СН наблюдается увеличение риска периоперационной летальности на 63% и увеличение риска повторной госпитализации по любым причинам в течение 30 сут на 51% [11]. Большое влияние на прогноз оказывает функциональное состояние левого желудочка. Было показано, что уменьшение фракции выброса левого желудочка $\leq 35\%$ является сильным предиктором кардиальных осложнений после сосудистых хирургических вмешательств [16].

Другим, не менее важным заболеванием, приводящим к развитию периоперационных осложнений и летальности, является ИБС. Частота развития этих неблагоприятных событий при ИБС после некардиохирургических операций варьирует от 1 до 5%. Немаловажным является тот факт, что на момент развития острого коронарного синдрома ИБС остается недиагностированной у 40% мужчин и 65% женщин. Несмотря на то что в настоящее время нарушения ритма в периоперационном периоде не являются самостоятельным фактором риска инфаркта миокарда или смерти, будь то единичные или множественные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) или даже “пробежки” желудочковой тахикардии, их наличие требует полноценного обследования пациента [17].

Частые гемодинамически незначимые ЖЭС (>60 в минуту) встречаются у 1–4% здоровых людей и протекают благоприятно [18]. Однако у кандидатов на хирургическое лечение рака ПЖ едва ли можно надеяться на такой вариант. Частота ЖЭС растет по мере развития сердечно-сосудистого заболевания и может достигать 90% при ИБС и дилатационной кардиомиопатии [19]. ЖЭС могут быть признаком не только заболеваний сердечно-сосудистой системы, но также метаболических и водно-электролитных нарушений, токсического действия препаратов [17]. Фибрилляция предсердий (ФП), самая частая тахикардия, сама по себе не является препятствием на пути к радикальному хирургическому лечению, но требует как непрерывной антиаритмической, так и адекватной антикоагулянтной терапии [17]. Наличие ФП у пациента обязывает обратить внимание на клапанный аппарат сердца и оценить степень развития у пациента ИБС.

Распространенность атеросклероза сонных артерий среди пациентов в возрасте старше 65 лет составляет 75% у мужчин и 62% у женщин. При этом двухлетний риск развития периоперационного инсульта при стенозе более 70% со-

ставляет 26%, что однозначно является неприемлемым [20]. Проблема мезентериального атеросклероза не менее остра, чем проблема атеросклероза сонных артерий. Доля атеросклероза мезентериальных артерий в структуре ишемии кишечника составляет порядка 5%. Распространенность бессимптомного поражения мезентериальных артерий в популяции, к сожалению, изучена недостаточно [20]. Однако общепризнано, что наличие стеноза чревного ствола ухудшает прогноз и течение после резекции ПЖ, однако сам стеноз часто может клинически не проявляться ввиду наличия коллатералей с верхней брыжеечной артерией [21, 22].

Такие заболевания, как острые респираторные инфекции, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, пневмосклероз, интерстициальные болезни легких и другие состояния, также оказывают значительное влияние на периоперационный риск. В большей степени это выражается в увеличении частоты послеоперационных легочных осложнений, которые увеличивают показатели заболеваемости и смертности. После серьезной внесердечной операции легочные осложнения встречаются так же часто, как и сердечные. На основании данных, полученных при проведении Национальной программы улучшения качества хирургии (NSQIP), было установлено, что послеоперационные легочные осложнения были у 6% из 165 196 пациентов, перенесших серьезные абдоминальные операции [23]. Кроме этого, установлено, что послеоперационные легочные осложнения достоверно связаны с повышением ранней (в течение 7 дней) послеоперационной летальности — 2,3% у пациентов с осложнениями и 0% у пациентов без них [24].

Особого внимания среди всех пациентов с заболеваниями легких требуют больные ХОБЛ и легочной гипертензией, поскольку именно эти состояния чаще остальных ассоциированы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что в свою очередь еще больше увеличивает риск периоперационных осложнений и летальность. Распространенность ХОБЛ в Европе среди взрослого населения составляет 4–10%. Легочная гипертензия (ЛАГ) — это гемодинамическое и патофизиологическое понятие, главным признаком которого является повышение среднего давления в легочной артерии >25 мм рт.ст. ЛАГ ассоциирована с увеличенной частотой послеоперационных осложнений, включая правожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда и послеоперационную гипоксию. Ассоциированная частота сердечно-легочных периоперационных осложнений и летальность при этом заболевании составляют 38 и 7% соответственно [10].

Хроническая болезнь почек в настоящее время является одним из самых распространен-

ных неинфекционных заболеваний. В США ХБП 4-й и 5-й стадии выявляют у 0,6% населения, а ХБП любой стадии — у 33,2% населения в возрасте ≥ 60 лет. Риск госпитализации, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти растет при переходе на каждую следующую стадию ХБП [25]. При этом, например, ХБП 4-й или 5-й стадии приводит практически к десятикратному увеличению затрат на лечение пациента по любому поводу [26]. Известно, что ХБП является важным фактором риска неблагоприятного исхода крупных хирургических вмешательств. Пациенты с уровнем креатинина сыворотки >160 мкмоль/л после резекции ПЖ существенно чаще страдают послеоперационным острым повреждением почек и требуют проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Такой уровень креатинина также является независимым фактором риска любых послеоперационных осложнений, в том числе дыхательной недостаточности и повторной интубации [27]. Пациенты с терминальной ХБП чаще подвержены развитию сепсиса и септического шока, кровотечения, требующего трансфузии. Они существенно больше времени проводят в стационаре после гемигепатэктомии и панкреатодуоденальной резекции [28, 29]. Летальность среди пациентов с ХБП может быть почти в 10 раз больше, чем у прочих [29].

Сахарный диабет — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [30]. В мире СД страдают 3–4% взрослых людей, среди которых 95% — это больные СД 2 типа. Каждый второй пациент с СД в течение жизни нуждается в оперативном лечении и анестезии. Главным фактором риска у пациентов с СД, подвергающихся хирургическому лечению, является поражение органов-мишеней, характерных для диабета: заболевания сердечно-сосудистой системы, почечная недостаточность, заболевания соединительной ткани (ограничение разгибания шеи, плохое заживление ран), неадекватный гранулоцитопоз и нейропатии. Заболевание характеризуется множеством гормонально-индуцированных метаболических расстройств и диффузным повреждением микроциркуляторного русла. Инфекции у больных СД составляют порядка 2/3 послеоперационных осложнений и являются причиной послеоперационных смертельных исходов приблизительно в 20% наблюдений. Пациенты с СД чаще страдают инфекциями “чистых” ран, чем больные без диабета. В обзорном исследовании 23 649 хирургических пациентов частота раневой инфекции “чистых” разрезов составила 10,7% у пациентов с СД и 1,8% у больных без СД [30, 31].

Кроме перечисленных сопутствующих заболеваний немаловажными факторами, лимитирующими оперативное лечение больных раком ПЖ, являются старческая астения, или хрупкость, и недоедание. Старческая астения – это возрастное прогрессирующее уменьшение множества физиологических резервов, приводящее к потере адаптационной способности и повышенной уязвимости к стрессовым воздействиям. Распространенность астении больше среди женщин, увеличивается с возрастом и отмечена у 40% пациентов в возрасте ≥ 80 лет по сравнению с 10% у людей в возрасте 65–75 лет [32]. Для оценки старческой астении и связанных с ней рисков разработано несколько шкал (Шкала Эдмонта Фрайля, Clinical Frailty Scale и др.), на основании которых было установлено, что при увеличении значения астении (хрупкости) возрастает число осложнений и летальность в разных областях хирургии [33–35].

Другим независимым предиктором высокой периоперационной летальности, продолжительности пребывания в стационаре и частоты повторных госпитализаций является недоедание. Основным критерием недоедания является индекс массы тела (ИМТ) $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ [36]. Однако для пациентов пожилого возраста целесообразно использовать более высокую “отсечку” ИМТ как критерия недоедания. Проведенные исследования показывают, что риск смерти от всех причин начинает возрастать при ИМТ от 24 кг/м^2 у пожилых и удваивается при ИМТ $< 22 \text{ кг/м}^2$ у мужчин и $< 20 \text{ кг/м}^2$ у женщин [37]. Уровень сывороточного альбумина $< 30 \text{ г/л}$ также является показателем недоедания, и, хотя его применение в качестве критерия подвергается критике, лучшего маркера для периоперационного нутритивного скрининга пока нет [38].

Таким образом, с учетом старения населения, коморбидность в хирургической практике будет встречаться все чаще, что требует периоперационной стратификации риска и принятия различных мер по уменьшению частоты осложнений и летальности у этой категории пациентов. Все пациенты должны проходить стандартное предоперационное обследование, позволяющее выявить значимые сопутствующие заболевания и возможности их коррекции. Важнейшими вехами в комплексе диагностики являются правильный сбор анамнеза, оценка физического статуса и выявление имеющихся заболеваний [39].

При наличии сердечно-сосудистых заболеваний обязательно выполняют ЭКГ, ЭхоКГ, а при необходимости – нагрузочные пробы (тест с 6-минутной ходьбой, тредмил-тест, велоэргометрию, стресс-ЭхоКГ и перфузионную сцинтиграфию). В наиболее сложных клинических ситуациях необходимо выполнить коронарографию или мультиспиральную КТ-коронаро-

графию для оценки проходимости венечных артерий. Пациентам с сердечной недостаточностью необходима трансторакальная ЭхоКГ и определение натрийуретических пептидов (BNP или NT proBNP), строго коррелирующих с уровнем пери- и послеоперационной заболеваемости и летальности [10, 40].

Для верификации болезней легких необходима оценка функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких и, как следствие, выявление уровня дыхательной недостаточности. Кроме того, больным ожирением необходима полисомнография или STOP-BANG-опрос [39].

При наличии выраженного атеросклероза сосудов с признаками нарушения мозгового кровообращения или без них различные авторы рекомендуют выполнять УЗИ брахиоцефальных сосудов для уточнения степени сужения. По мнению исследователей, инсульт – наиболее частая причина смерти после операций на легких. Соответствующих данных по летальности в хирургии ПЖ не обнаружили, однако считаем, что заключение можно экстраполировать и сделать вывод, что УЗИ брахиоцефальных сосудов должно быть рутинным методом диагностики перед операцией на ПЖ [41, 42].

При подозрении или наличии ХБП рекомендуют выполнять биохимический анализ крови на содержание креатинина и мочевины с расчетом индекса клубочковой фильтрации [39].

Если у пациента есть сахарный диабет, то крайне важно установить степень его компенсации на основании уровня гликированного гемоглобина и текущих значений уровня глюкозы [43].

Учитывая изложенное, можно констатировать, что предоперационная диагностика позволяет выявить пациентов высокого риска и принять меры по устранению лимитирующих хирургическое лечение факторов. Данный тезис хорошо иллюстрирует модель “черного ящика” для индексов риска. Она гласит, что “при определении индекса риска частоту осложнений у пациентов с определенным фактором риска, перенесших операцию, принимают равной (p). Если анестезиолог осведомлен о существенности данного фактора риска и может изменить периоперационную тактику анестезии, чтобы уменьшить этот риск ($p/2$), то этот фактор риска может потерять свою значимость. Однако если фактор риска игнорируется, у пациентов группы риска могут снова случаться осложнения” [44].

Тактику лечения больных СН III или IV функционального класса перед проведением общей анестезии согласовывают с кардиологом. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению острой и хронической СН представлены убедительные доказательства необходимости применения ингибиторов ангио-

тезинпревращающего фермента в оптимально переносимых дозах, β -блокаторов и антагонистов альдостерона в качестве препаратов первого выбора [10]. При этом следует учитывать, что у пациентов с впервые диагностированной тяжелой систолической СН внесердечная операция должна быть отложена минимум на 3 мес, чтобы дать возможность новым лекарственным препаратам и лечебным вмешательствам благоприятно повлиять на систолическую функцию левого желудочка и ремоделирование [10]. Отсутствие положительной динамики следует рассматривать как ситуацию, требующую крайне взвешенного подхода к тактике ведения пациента.

При наличии ИБС предоперационная подготовка может включать медикаментозную коррекцию, хирургическую коррекцию путем открытой операции на сердце или эндоваскулярное вмешательство. В исследовании CASS летальность среди пациентов с ИБС, перенесших некардиохирургическую операцию, составила 2,4% без предоперационной реваскуляризации миокарда и 0,9% после предоперационной реваскуляризации методом коронарного шунтирования. Это существенное уменьшение, но ценой летальности во время кардиохирургической операции — 1,4%. Мультивариантный анализ показал, что наибольшей пользой предоперационная реваскуляризация сопровождалась у пациентов с ранее перенесенным инфарктом, диабетом и средней и тяжелой ишемией по данным нагрузочных тестов [44]. Авторы оценили эффективность стентирования перед некардиохирургической операцией: эффект отмечали у пациентов, перенесших реваскуляризацию за 90 дней до операции, что в контексте основного онкологического заболевания достаточно большой срок. При выполнении операции в более ранние сроки после стентирования уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений не наблюдали [44].

В другом исследовании оценили эффективность предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС без стволового поражения и с относительно сохранной фракцией выброса. Согласно опубликованным результатам, летальность через 2,7 года после рандомизации и частота послеоперационных кардиальных осложнений не различались.

Таким образом, вырисовывается характерная клиническая картина пациента, у которого реваскуляризация миокарда перед операцией окажет наибольшую пользу. Это пациент с тяжелой нестабильной ИБС, перенесший инфаркт миокарда, с диабетом. У него выявляют ишемические изменения на стресс-тестах и при коронарографии определяют стволовое поражение или его эквиваленты. Возможно значительное уменьшение фракции выброса на ЭхоКГ [44].

Все пациенты с симптомными аритмиями и нарушениями проводимости нуждаются в проведении полноценной терапии в предоперационном периоде, в том числе радиочастотной абляции и имплантации электрокардиостимуляторов или кардиовертер-дефибрилляторов по показаниям после консультации аритмологов. При этом наличие имплантированных устройств контроля ритма не является затруднением в периоперационном периоде. Тем не менее при подготовке пациентов с такими устройствами к операции следует иметь исчерпывающую документацию к устройству и сопровождающие документы из учреждения, осуществляющего ведение пациента.

Сами по себе нарушения ритма не сдвигают пределы операбельности больных раком ПЖ. Они являются важным тревожным сигналом при дооперационном обследовании пациента, поскольку нередко имеют под собой достаточно серьезные нарушения физиологии. Многие из них обратимы при адекватной предоперационной подготовке [45].

Каротидную эндартерэктомию (КЭАЭ) выполняют, если в будущем по основному заболеванию пациенту планируется оперативное вмешательство и у него высокий риск развития сосудистой церебральной катастрофы. Отечественные клинические рекомендации указывают на то, что симптомным пациентам (клиника транзиторных ишемических атак, острое нарушение мозгового кровообращения, головокружения с потерей сознания) со стенозом $>60\%$ и бессимптомным пациентам со стенозом $>75\%$ необходимо выполнить первым этапом КЭАЭ либо стентирование сонных артерий [41]. Кроме того, таким пациентам, по данным исследователей, показано применение статинов, поскольку они улучшают исход лечения пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ, не лечившихся до диагностики рака статинами, а также у пациентов с хроническим панкреатитом [46].

Стратегия лечения пациентов с заболеваниями легких перед операцией включает оптимизацию функции легких за счет проведения образовательных школ для пациентов, заблаговременное информирование пациента об отказе от курения (оптимально — не менее чем за 2 мес до операции), обучение принципам дыхательной гимнастики, тренировку дыхательной мускулатуры. Терапия β -агонистами и антихолинергическими средствами должна быть продолжена вплоть до дня операции у всех симптомных пациентов с ХОБЛ и признаками гиперреактивности бронхов. В отдельных наблюдениях может рассматриваться системная и (или) ингаляционная терапия стероидными гормонами. Пациенты с признаками сопутствующей правожелудочковой недостаточности должны получать соот-

ветствующее лечение. При наличии признаков активной респираторной инфекции следует назначать антибиотикотерапию продолжительностью минимум 10 сут и при возможности хирургическое лечение должно быть отложено [47].

У пациентов с легочной гипертензией следует принимать во внимание потенциальную возможность развития острой правожелудочковой недостаточности и декомпенсации легочной гипертензии во время анестезии и самой операции, поэтому хирургические вмешательства следует выполнять только в случае крайней необходимости.

Обеспеченность населения заместительной почечной терапией в РФ неуклонно растет, опережая среднемировые показатели, и продолжительность жизни пациентов с ХБП увеличивается [48]. Почечная недостаточность — это лишь вершина айсберга, с которой можно успешно справиться. С одной стороны, проведение ЗПТ в послеоперационном периоде позволяет устранить все угрожающие жизни проблемы ХБП как таковой (гиперкалиемия и азотемия). С другой стороны, это не сможет уберечь пациентов от других сопутствующих заболеваний, например ИБС, которая является основной причиной смерти пациентов с ХБП [49]. Таким образом, хирургическое лечение рака ПЖ у пациентов с любой стадией ХБП, в том числе терминальной, несомненно, возможно и в некоторых клинических ситуациях успешно проводится [27–29]. Но неблагоприятный прогноз для таких пациентов как по основному заболеванию (с учетом, например, трудностей при проведении даже паллиативной химиотерапии) [50], так и по другим сопутствующим заболеваниям, в частности ИБС, требует взвешенного решения мультидисциплинарной комиссии с участием хирурга, онколога, нефролога, кардиолога и анестезиолога.

Наличие СД 1 и 2 типов само по себе не является противопоказанием к проведению операций на ПЖ. Однако большое значение имеет степень компенсации заболевания и, как следствие, уровень глюкозы крови. Во всех руководствах рекомендовано придерживаться следующих целевых концентраций глюкозы: до операции — 7,8–10 ммоль/л, во время операции — 6,7–11,2 ммоль/л. Целевой уровень гликированного гемоглобина должен быть <7%. Если гликированный гемоглобин >8,5%, операцию следует отложить для дальнейшей подготовки [51], поскольку уровень гликированного гемоглобина является независимым предиктором фатального и нефатального инфаркта миокарда. Каждое повышение уровня гликированного гемоглобина на 1% больше нормы увеличивает риск внезапной коронарной смерти на 11% [52].

В отношении старческой астении и значимого недоедания можно рекомендовать оптимизацию

питания, коррекцию метаболических нарушений и увеличение ежедневной функциональной активности [53], что, при возможности выполнения, может способствовать уменьшению частоты неблагоприятных исходов в лечении онкологического пациента. Однако при отсутствии положительной динамики от оперативного вмешательства лучше воздержаться.

На основании изложенного можно заключить, что возможность выполнения онкологической операции, ее целесообразность, а также целесообразность альтернативных методов лечения не должны оценивать исключительно хирурги или анестезиологи. Это требует проведения многопрофильного консилиума с активным привлечением смежных специалистов: кардиолога, пульмонолога, эндокринолога, сердечно-сосудистого хирурга, в том числе и специалиста по эндоваскулярным методам диагностики и лечения, нутрициолога и др.

Предоперационная диагностика сопутствующих заболеваний имеет первостепенную задачу выявления лимитирующих факторов в периоперационном периоде и правильной оценки возможностей организма перенести это вмешательство. При наличии выраженного морбидного фона и, как следствие, высокой вероятности развития неблагоприятных событий необходима разработка стратегии и реализация подготовки пациента к оперативному вмешательству. Такая подготовка должна включать как медикаментозную, так и хирургическую коррекцию сопутствующих заболеваний для уменьшения возможных рисков.

Другими словами, взвешенный, командный, мультидисциплинарный подход в периоперационном периоде дает возможность значимо уменьшить риски и вероятность летального исхода у пациентов, оперируемых по поводу рака ПЖ. Однако дуализм ситуации заключается в следующем: если мультидисциплинарной команде удастся распознать и нейтрализовать лимитирующие факторы, то операбельность приближается к абсолютной, но если улучшения состояния пациента достичь не получается, несмотря на все предпринятые действия, то от операции следует воздержаться и предложить пациенту другие методы лечения.

Участие авторов

Субботин В.В. — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Душин И.Н. — написание текста, редактирование.

Забалуев Д.А. — написание текста, редактирование.

Камнев С.А. — написание текста, редактирование.

Климов А.А. — написание текста, редактирование.

Малахова А.А. — написание текста, редактирование.

Осокин Я.А. — написание текста, редактирование.

Authors participation

Subbotin V.V. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article.

Dushin I.N. — writing text, editing.

Zabaluev D.A. — writing text, editing.

Kamnev S.A. — writing text, editing.

Klimov A.A. — writing text, editing.

Malakhova A.A. — writing text, editing.

Osokin J.A. — writing text, editing.

Список литературы

- Rose J., Weiser T.G., Hider P., Wilson L., Gruen R.L., Bickler S.W. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob. Health*. 2015; 3, Suppl 2: S13–S20. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70087-2](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70087-2).
- Bainbridge D., Martin J., Arango M., Cheng D. Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380 (9847): 1075–1081. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.084>.
- Pearse R.M., Harrison D.A., James P., Watson D., Hinds C., Rhodes A., Grounds R.M., Bennett E.D. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit. Care*. 2006; 10 (3): R81. <http://doi.org/10.1186/cc4928>.
- Clifton B.S., Hotten W.I. Deaths associated with anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1963; 35: 250–259.
- Marx G.F., Mateo C.V., Orkin L.R. Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology*. 1973; 39 (1): 54–58.
- Cohen M.M., Duncan P.G., Pope W.D.B., Wolkenstein C. A survey of 112,000 anesthetics at one teaching hospital (1975–1983). *Can. Anaesth. Soc. J.* 1986; 33 (1): 22–31.
- Monk T.G., Saini V., Weldon B.C., Sigl J.C. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (1): 4–10. <http://doi.org/10.1213/01.ANE.0000147519.82841.5E>.
- Moonesinghe S.R., Mythen M.G., Das P., Rowan K.M., Grocott M.P. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2013; 119 (4): 959–981. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a4e94d>.
- Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmiecik T.E., Ko C.Y., Cohen M.E. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (5): 833–842.e1-3. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385>.
- Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H.E., De Hert S., Ford I., Gonzalez Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luescher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Uva M.S., Voudris V., Funck-Brentano C. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA guidelines on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (10): 517–573. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>.
- Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., O'Connor C.M., Jollis J.G., Schulman K.A., Hernandez A.F. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (4): 559–567. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816725ef>.
- Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., Southwick F.S., Krogstad D., Murray B., Burke D.S., O'Malley T.A., Goroll A.H., Caplan C.H., Nolan J., Carabello B., Slater E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.* 1977; 20; 297 (16): 845–850.
- Detsky A.S., Abrams H.B., Forbath N., Scott J.G., Hilliard J.R. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (11): 2131–2134.
- Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100 (10): 1043–1049.
- van Diepen S., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011; 124 (3): 289–296. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130>.
- Kazmers A., Cerqueira M.D., Zierler R.E. Peri-operative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J. Vasc. Surg.* 1988; 8 (3): 307–315.
- Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., Barnason S.A., Beckman J.A., Bozkurt B., Davila-Roman V.G., Gerhard-Herman M.D., Holly T.A., Kane G.C., Marine J.E., Nelson M.T., Spencer C.C., Thompson A., Ting H.H., Uretsky B.F., Wijeyundera D.N. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (22): e77–e137. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.944>.
- Kennedy H.L., Whitlock J.A., Sprague M.K., Kennedy L.J., Buckingham T.A., Goldberg R.J. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312 (4): 193–197.
- Perez-Silva A., Luis Merino J. Frequent ventricular extrasystoles: significance, prognosis and treatment. *J. ESC Coun. Cardiol. Pract.* 2011; 9 (17).
- Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J.P., Cremonesi A., De Carlo M., Erbel R., Fowkes F.G., Heras M., Kownator S., Minar E., Ostergren J., Poldermans D., Rimbaut V., Roffi M., Röther J., Sievert H., van Sambeek M., Zeller T. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* 2011; 32 (22): 2851–2906. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>. Epub 2011 Aug 26.
- Giovanardi F., Lai Q., Garofalo M., Arroyo Murillo G.A., Choppin de Janvry E., Hassan R., Larghi Laureiro Z., Consolo A., Melandro F., Berloco P.B. Collaterals management during pancreatoduodenectomy in patients with celiac axis stenosis: A systematic review of the literature. *Pancreatol.* 2018; pii: S1424-3903(18)30087-5. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.003>.

22. Nara S., Sakamoto Y., Shimada K., Sano T., Kosuge T., Takahashi Y., Onaya H., Yamamoto J. Arterial reconstruction during pancreatoduodenectomy in patients with celiac axis stenosis –utility of doppler ultrasonography. *World J. Surg.* 2005; 29 (7): 885–889. <http://doi.org/10.1007/s00268-005-7878-x>.
23. Yang C.K., Teng A., Lee D.Y., Rose K. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J. Surg. Res.* 2015; 198 (2): 441–449. <http://doi.org/10.1016/j.jss.2015.03.028>.
24. Fernandez-Bustamante A., Frendl G., Sprung J., Kor D.J., Subramaniam B., Martinez Ruiz R., Lee J.W., Henderson W.G., Moss A., Mehdiratna N., Colwell M.M., Bartels K., Kolodzie K., Giquel J., Vidal Melo M.F. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following non-cardiothoracic surgery: a multicenter study by the perioperative research network investigators. *JAMA Surg.* 2017; 152 (2): 157–166. <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4065>.
25. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (10): e146–e603. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
26. Golestaneh L., Alvarez P.J., Reaven N.L., Funk S.E., McGaughey K.J., Romero A., Brenner M.S., Onuigbo M. All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *Am. J. Manag. Care.* 2017; 23 (10 Suppl): S163–S172.
27. Squires M.H. 3rd, Mehta V.V., Fisher S.B., Lad N.L., Kooby D.A., Sarmiento J.M., Cardona K., Russell M.C., Staley C.A. 3rd, Maithel S.K. Effect of preoperative renal insufficiency on postoperative outcomes after pancreatic resection: a single institution experience of 1,061 consecutive patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218 (1): 92–101. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.012>.
28. Barbas A.S., Speicher P.J., Clary B.M. Hepatic and pancreatic resection in patients with end-stage renal disease: a propensity analysis. *HPB (Oxford).* 2014; 16 (11): 1016–1022. <http://doi.org/10.1111/hpb.12281>.
29. Norman K.S., Domingo S.R., Wong L.L. Pancreatic resections in renal failure patients: is it worth the risk? *HPB Surg.* 2014; 2014: 938251. <http://doi.org/10.1155/2014/938251>.
30. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 2: 104–112.
31. Cruse P.J., Foord R. A 5-year prospective study of 23649 surgical wounds. *Arch. Surg.* 1973; 107 (2): 206–210.
32. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–1492. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>.
33. Robinson T.N., Wu D.S., Sauaia A., Dunn C.L., Stevens-Lapsley J.E., Moss M., Stiegmann G.V., Gajdos C., Cleveland J.C. Jr., Inouye S.K. Slower walking speed forecasts increased postoperative morbidity and one year mortality across surgical specialties. *Ann. Surg.* 2013; 258 (4): 582–588; discussion 588–590. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a4e96c>.
34. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005; 173 (5): 489–495.
35. Hewitt J., Carter B., McCarthy K., Pearce L., Law J., Wilson F.V., Tay H.S., McCormack C., Stechman M.J., Moug S.J., Myint P.K. Frailty predicts mortality in all emergency surgical admissions regardless of age. An observational study. *Age Ageing.* 2019. pii: afy217. <http://doi.org/10.1093/ageing/afy217>.
36. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D.L., Bischoff S.C., Singer P. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (3): 623–650. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>.
37. Sergi G., Perissinotto E., Pisent C., Buja A., Maggi S., Coin A., Grigoletto F., Enzi G., ILSA Working Group. An adequate threshold for body mass index to detect underweight condition in elderly persons: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60 (7): 866–871.
38. Nelson C.L., Elkassabany N.M., Kamath A.F., Liu J. Low albumin levels, more than morbid obesity, are associated with complications after TKA. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015; 473 (10): 3163–3172. <http://doi.org/10.1007/s11999-015-4333-7>.
39. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407–465. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
40. Bose S., Talmor D. Who is a high-risk surgical patient? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018; 24 (6): 547–553. <http://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000556>.
41. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 19: 73.
42. Shoji F., Takeo S., Yamazaki K., Miura N., Katsura M., Oku Y., Shimokawa M. Impact of preoperative ultrasonography screening for carotid artery stenosis in lung cancer patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 106 (4): 1047–1054. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2018.04.072>.
43. Клинические рекомендации “Периоперационное ведение пациентов с сопутствующим сахарным диабетом”. Общероссийская общественная организация “Федерация анестезиологов и реаниматологов”, 2017. 55 с.
44. Miller R.D., Cohen N.H., Eriksson L.I., Fleisher L.A., Wiener-Kronish J.P., Young W.L. Eighth edition. 2015. 1071 p.
45. Клинические рекомендации “Желудочковые аритмии”. Общероссийская общественная организация “Федерация анестезиологов и реаниматологов”, 2018. 47 с.
46. Jeon C.Y., Pandol S.J., Wu B., Cook-Wiens G., Gottlieb R.A., Merz C.N., Goodman M.T. The association of statin use after cancer diagnosis with survival in pancreatic cancer patients: A SEER-Medicare analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0121783. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0121783>.
47. Edrich T., Sadovnikoff N. Anesthesia for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010; 23: 18–24. <http://doi.org/10.1097/ACO.0b013e318328331ea5b>.
48. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Нефрология и диализ. 2017; 19 (4): 93 с. Приложение.

49. Thompson S., James M., Wiebe N., Hemmelgarn B., Manns B., Klarenbach S., Tonelli M.; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26 (10): 2504–2511. <http://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>.
 50. Funakoshi T., Horimatsu T., Nakamura M., Shiroshita K., Suyama K., Mukoyama M., Mizukami T., Sakurada T., Baba E., Tsuruya K., Nozaki A., Yahata K., Ozaki Y., Ubara Y., Yasui H., Yoshimoto A., Fukuma S., Kondo N., Matsubara T., Matsubara K., Fukuhara S., Yanagita M., Muto M. Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. *ESMO Open.* 2018; 3 (2): e000301. <http://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000301>.
 51. Standard of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Clin. Diabetes.* 2017; 35 (1): 5–26. <http://doi.org/10.2337/cd16-0067>.
 52. Abadal A.C., Flores J.S. The significance of hyperglycemia in acute coronary syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61 (5): 447–450. [http://doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60156-5](http://doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60156-5).
 53. Arrieta H., Astrugue C., Regueme S., Durrieu J., Maillard A., Rieger A., Terrebbonne E., Laurent C., Maget B., Servent V., Lavau-Denès S., Dauba J., Fonck M., Thiébaud R., Bourdel-Marchasson I. Effects of a physical activity programme to prevent physical performance decline in onco-geriatric patients: a randomized multicentre trial. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019; 10 (2): 287–297. <http://doi.org/10.1002/jcsm.12382>.
- **References**
1. Rose J., Weiser T.G., Hider P., Wilson L., Gruen R.L., Bickler S.W. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob. Health.* 2015; 3, Suppl 2: S13–S20. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70087-2](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70087-2).
 2. Bainbridge D., Martin J., Arango M., Cheng D. Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 380 (9847): 1075–1081. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.084>.
 3. Pearse R.M., Harrison D.A., James P., Watson D., Hinds C., Rhodes A., Grounds R.M., Bennett E.D. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit. Care.* 2006; 10 (3): R81. <http://doi.org/10.1186/cc4928>.
 4. Clifton B.S., Hotten W.I. Deaths associated with anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1963; 35: 250–259.
 5. Marx G.F., Mateo C.V., Orkin L.R. Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology.* 1973; 39 (1): 54–58.
 6. Cohen M.M., Duncan P.G., Pope W.D.B., Wolkenstein C. A survey of 112,000 anesthetics at one teaching hospital (1975–1983). *Can. Anaesth. Soc. J.* 1986; 33 (1): 22–31.
 7. Monk T.G., Saini V., Weldon B.C., Sigl J.C. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (1): 4–10. <http://doi.org/10.1213/01.ANE.0000147519.82841.5E>.
 8. Moonesinghe S.R., Mythen M.G., Das P., Rowan K.M., Grocott M.P. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2013; 119 (4): 959–981. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a4e94d>.
 9. Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmiecik T.E., Ko C.Y., Cohen M.E. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (5): 833–842. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385>.
 10. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., De Hert S., Ford I., Gonzalez Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luescher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Uva M.S., Voudris V., Funck-Brentano C. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA guidelines on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (10): 517–573. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>.
 11. Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., O'Connor C.M., Jollis J.G., Schulman K.A., Hernandez A.F. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008; 108 (4): 559–567. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816725ef>.
 12. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., Southwick F.S., Krogstad D., Murray B., Burke D.S., O'Malley T.A., Goroll A.H., Caplan C.H., Nolan J., Carabello B., Slater E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.* 1977; 20; 297 (16): 845–850.
 13. Detsky A.S., Abrams H.B., Forbath N., Scott J.G., Hilliard J.R. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (11): 2131–2134.
 14. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100 (10): 1043–1049.
 15. van Diepen S., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation.* 2011; 124 (3): 289–296. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130>.
 16. Kazmers A., Cerqueira M.D., Zierler R.E. Peri-operative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J. Vasc. Surg.* 1988; 8 (3): 307–315.
 17. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., Barnason S.A., Beckman J.A., Bozkurt B., Davila-Roman V.G., Gerhard-Herman M.D., Holly T.A., Kane G.C., Marine J.E., Nelson M.T., Spencer C.C., Thompson A., Ting H.H., Uretsky B.F., Wijeyundera D.N. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (22): e77–e137. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.944>.
 18. Kennedy H.L., Whitlock J.A., Sprague M.K., Kennedy L.J., Buckingham T.A., Goldberg R.J. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312 (4): 193–197.
 19. Perez-Silva A., Luis Merino J. Frequent ventricular extrasystoles: significance, prognosis and treatment. *J. ESC Coun. Cardiol. Pract.* 2011; 9 (17).
 20. Tendra M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J.P., Cremonesi A., De Carlo M., Erbel R., Fowkes F.G., Heras M., Kownator S., Minar E., Ostergren J., Poldermans D., Riambau V., Roffi M., Röther J., Sievert H.,

- van Sambeek M., Zeller T. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* 2011; 32 (22): 2851–2906. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>. Epub 2011 Aug 26.
21. Giovanardi F., Lai Q., Garofalo M., Arroyo Murillo G.A., Choppin de Janvry E., Hassan R., Larghi Laureiro Z., Consolo A., Melandro F., Berloco P.B. Collaterals management during pancreatoduodenectomy in patients with celiac axis stenosis: A systematic review of the literature. *Pancreatol.* 2018; pii: S1424-3903(18)30087-5. <http://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.003>.
 22. Nara S., Sakamoto Y., Shimada K., Sano T., Kosuge T., Takahashi Y., Onaya H., Yamamoto J. Arterial reconstruction during pancreatoduodenectomy in patients with celiac axis stenosis –utility of doppler ultrasonography. *World J. Surg.* 2005; 29 (7): 885–889. <http://doi.org/10.1007/s00268-005-7878-x>.
 23. Yang C.K., Teng A., Lee D.Y., Rose K. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J. Surg. Res.* 2015; 198 (2): 441–449. <http://doi.org/10.1016/j.jss.2015.03.028>.
 24. Fernandez-Bustamante A., Frendl G., Sprung J., Kor D.J., Subramaniam B., Martinez Ruiz R., Lee J.W., Henderson W.G., Moss A., Mehdiratta N., Colwell M.M., Bartels K., Kolodzie K., Giquel J., Vidal Melo M.F. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following non-cardiothoracic surgery: a multicenter study by the perioperative research network investigators. *JAMA Surg.* 2017; 152 (2): 157–166. <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4065>.
 25. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (10): e146–e603. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
 26. Golestaneh L., Alvarez P.J., Reaven N.L., Funk S.E., McGaughey K.J., Romero A., Brenner M.S., Onuigbo M. All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *Am. J. Manag. Care.* 2017; 23 (10 Suppl): S163–S172.
 27. Squires M.H. 3rd, Mehta V.V., Fisher S.B., Lad N.L., Kooby D.A., Sarmiento J.M., Cardona K., Russell M.C., Staley C.A. 3rd, Maithel S.K. Effect of preoperative renal insufficiency on postoperative outcomes after pancreatic resection: a single institution experience of 1,061 consecutive patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218 (1): 92–101. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.012>.
 28. Barbas A.S., Speicher P.J., Clary B.M. Hepatic and pancreatic resection in patients with end-stage renal disease: a propensity analysis. *HPB (Oxford).* 2014; 16 (11): 1016–1022. <http://doi.org/10.1111/hpb.12281>.
 29. Norman K.S., Domingo S.R., Wong L.L. Pancreatic resections in renal failure patients: is it worth the risk? *HPB Surg.* 2014; 2014: 938251. <http://doi.org/10.1155/2014/938251>.
 30. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of diabetes mellitus type 2 in adult population of Russia (NATION study). *Saharnyyi diabet.* 2016; 2: 104–112. (In Russian)
 31. Cruse P.J., Foord R. A 5-year prospective study of 23649 surgical wounds. *Arch. Surg.* 1973; 107 (2): 206–210.
 32. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–1492. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>.
 33. Robinson T.N., Wu D.S., Sauaia A., Dunn C.L., Stevens-Lapsley J.E., Moss M., Stieglmann G.V., Gajdos C., Cleveland J.C. Jr., Inouye S.K. Slower walking speed forecasts increased postoperative morbidity and one year mortality across surgical specialties. *Ann. Surg.* 2013; 258 (4): 582–588; discussion 588–590. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a4e96c>.
 34. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005; 173 (5): 489–495.
 35. Hewitt J., Carter B., McCarthy K., Pearce L., Law J., Wilson F.V., Tay H.S., McCormack C., Stechman M.J., Moug S.J., Myint P.K. Frailty predicts mortality in all emergency surgical admissions regardless of age. An observational study. *Age Ageing.* 2019. pii: afy217. <http://doi.org/10.1093/ageing/afy217>.
 36. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D.L., Bischoff S.C., Singer P. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (3): 623–650. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>.
 37. Sergi G., Perissinotto E., Pisent C., Buja A., Maggi S., Coin A., Grigoletto F., Enzi G., ILSA Working Group. An adequate threshold for body mass index to detect underweight condition in elderly persons: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60 (7): 866–871.
 38. Nelson C.L., Elkassabany N.M., Kamath A.F., Liu J. Low albumin levels, more than morbid obesity, are associated with complications after TKA. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015; 473 (10): 3163–3172. <http://doi.org/10.1007/s11999-015-4333-7>.
 39. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407–465. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
 40. Bose S., Talmor D. Who is a high-risk surgical patient? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018; 24 (6): 547–553. <http://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000556>.
 41. *Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s zabolevaniyami brachiocefal'nyh arterij* [National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2013; 19: 73. (In Russian)
 42. Shoji F., Takeo S., Yamazaki K., Miura N., Katsura M., Oku Y., Shimokawa M. Impact of preoperative ultrasonography screening for carotid artery stenosis in lung cancer patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 106 (4): 1047–1054. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.072>.
 43. *Klinicheskie rekomendacii "Perioperacionnoe vedenie pacientov s soputstvuyushchim saharnym diabetom". Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizaciya "Federaciya anesteziologov i reanimatologov"* [Clinical guidelines. Perioperative management

- of patients with diabetes mellitus. Federation of anesthesiologists and reanimatologists]. 2017. 55 p. (In Russian)
44. Miller R.D., Cohen N.H., Eriksson L.I., Fleisher L.A., Wiener-Kronish J.P., Young W.L. Eighth edition. 2015. 1071 p.
 45. *Klinicheskie rekomendacii "Zheludochkovye aritmii". Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya "Federatsiya anesteziologov i reanimatologov"* [Clinical guidelines "Ventricular arrhythmias". Federation of anesthesiologists and reanimatologists]. 2018. 47 p. (In Russian)
 46. Jeon C.Y., Pandol S.J., Wu B., Cook-Wiens G., Gottlieb R.A., Merz C.N., Goodman M.T. The association of statin use after cancer diagnosis with survival in pancreatic cancer patients: A SEER-Medicare analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0121783. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0121783>.
 47. Edrich T., Sadovnikoff N. Anesthesia for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2010; 23: 18–24. <http://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328331ea5b>.
 48. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. *Nefrologiya i dializ*. 2017; 19 (4): 93 p. Supplement. (In Russian)
 49. Thompson S., James M., Wiebe N., Hemmelgarn B., Manns B., Klarenbach S., Tonelli M.; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2015; 26 (10): 2504–2511. <http://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>.
 50. Funakoshi T., Horimatsu T., Nakamura M., Shiroshita K., Suyama K., Mukoyama M., Mizukami T., Sakurada T., Baba E., Tsuruya K., Nozaki A., Yahata K., Ozaki Y., Ubara Y., Yasui H., Yoshimoto A., Fukuma S., Kondo N., Matsubara T., Matsubara K., Fukuhara S., Yanagita M., Muto M. Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. *ESMO Open*. 2018; 3 (2): e000301. <http://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000301>.
 51. Standard of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Clin. Diabetes*. 2017; 35 (1): 5–26. <http://doi.org/10.2337/cd16-0067>.
 52. Abadal A.C., Flores J.S. The significance of hyperglycemia in acute coronary syndrome. *Rev. Esp. Cardiol*. 2008; 61 (5): 447–450. [http://doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60156-5](http://doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60156-5).
 53. Arrieta H., Astrugue C., Regueme S., Durrieu J., Maillard A., Rieger A., Terrebonne E., Laurent C., Maget B., Servent V., Lavau-Denès S., Dauba J., Fonck M., Thiébaud R., Bourdel-Marchasson I. Effects of a physical activity programme to prevent physical performance decline in onco-geriatric patients: a randomized multicentre trial. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10 (2): 287–297. <http://doi.org/10.1002/jcsm.12382>.

Сведения об авторах [Authors info]

Субботин Валерий Вячеславович — доктор мед. наук, заведующий центром анестезиологии-реаниматологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0002-0921-7199>. E-mail: v.subbotin@mknc.ru

Душин Иван Николаевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации №1 ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0002-5857-2998>. E-mail: ivan-dushin@mail.ru

Забалуев Денис Алексеевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации №1 ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0003-4887-1166>. E-mail: d.zabaluev@mknc.ru

Камнев Сергей Анатольевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации №1 ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-4230-4796>. E-mail: korium1605@gmail.com

Климов Андрей Андреевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации №1 ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0001-7633-6852>. E-mail: an.an.klimov@gmail.com

Малахова Анна Анатольевна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации №1 ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0002-2918-5091>. E-mail: an.an.malahova@yandex.ru

Осокин Яков Александрович — клинический ординатор отделения анестезиологии-реанимации №1 ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0003-4013-4970>. E-mail: jamnstuff@gmail.com

Для корреспонденции*: Субботин Валерий Вячеславович — 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: +7-916-612-25-04. E-mail: v.subbotin@mknc.ru

Valeriy V. Subbotin — Doct. of Sci. (Med.), Head of the ICU Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0002-0921-7199>. E-mail: v.subbotin@mknc.ru

Ivan N. Dushin — ICU-physician of the ICU Department №1, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0002-5857-2998>. E-mail: ivan-dushin@mail.ru

Denis A. Zabaluev — ICU-physician of the ICU Department №1, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0003-4887-1166>. E-mail: d.zabaluev@mknc.ru

Sergey A. Kamnev — ICU-physician of the ICU Department №1, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0002-4230-4796>. E-mail: korium1605@gmail.com

Andrey A. Klimov — ICU-physician of the ICU Department №1, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0001-7633-6852>. E-mail: an.an.klimov@gmail.com

Anna A. Malakhova — ICU-physician of the ICU Department №1, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0002-2918-5091>. E-mail: an.an.malahova@yandex.ru

Yakov A. Osokin — Resident of the ICU Department №1, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Healthcare. <http://orcid.org/0000-0003-4013-4970>. E-mail: jamnstuff@gmail.com

For correspondence*: Valeriy V. Subbotin — Anesthesiology and ICU Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow, 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Phone: +7-916-612-25-04. E-mail: v.subbotin@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 6.05.2019.
Received 6 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы Cancer council for pancreatic cancer

Стратегия лечения рака поджелудочной железы на современном этапе

Хатков И.Е.

Modern treatment strategy for pancreatic cancer

Khatkov I.E.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний. Мировая онкологическая статистика свидетельствует о том, что РПЖ по заболеваемости занимает 12-е место для обоих полов, в абсолютных цифрах в 2018 г. диагностировано 458 918 вновь заболевших [1]. Пятилетняя выживаемость больных раком ПЖ составляет в среднем 2,5–15%, при этом неоперабельные больные составляют более 85% [2]. В структуре смертности от злокачественных новообразований в мире РПЖ занимает 7-е место, в 2018 г., по данным GLOBOCAN 2018, он стал причиной смерти 432 242 пациентов [1].

Несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний в последние десятилетия, прогресс в лечении РПЖ сложно назвать выдающимся. В то время как продолжительность жизни пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки, предстательной железы, легких, кожи и многих других локализаций выросла в несколько раз, успехи в лечении РПЖ менее значимы [2]. В 2019 г. знаменательным

событием общества по лечению РПЖ стала публикация отчета, по данным которого пятилетняя выживаемость пациентов возросла на 3% за последние 8 лет [3].

Московская статистика отражает общемировые тенденции в структуре заболеваемости и смертности при этом заболевании. По данным московского городского канцер-регистра, число зарегистрированных пациентов выросло почти на 50% — с 1007 в 2000 г. до 1500 в 2018 г., число умерших за это же время возросло более чем на 70% — с 1074 до 1867 человек. При этом однодневная летальность снизилась за тот же период с 74,8 до 63,99%, что обусловлено улучшением диагностики заболевания на ранних стадиях и лучшими результатами хирургического лечения. Однако пятилетняя выживаемость не имеет стойкой тенденции к увеличению в последние годы.

История лечения РПЖ неразрывно связана с успехами в развитии хирургической техники, анестезиологии и реанимации. Двадцатый век — век хирургического лечения РПЖ и попыток улучшить его результаты. Несмотря на то что первую успешную серию из 37 операций по поводу рака головки поджелудочной железы представил Аллен Уиппл еще в 30-е годы с послеоперационной летальностью 31% [4], в течение сорока последующих лет попытки улучшить результаты были безуспешны. Летальность оставалась на уровне 20–40%, частота осложнений достигала 60%, а пятилетняя выживаемость была 5–6% [5].

Ключ к снижению летальности после панкреатодуоденальной резекции был найден коллективом хирургов под руководством профессора Джона Кэмерона из клиники Джона Хопкинса, США [6]. Увеличив долю панкреатодуоденальных резекций, выполняемых в клинике, от всего объема подобных операций штата Мэриленд с 21 до 59% в течение 10 лет, коллективу удалось выполнить около полутора тысяч операций. Это привело к снижению летальности до 1% к 1995 г., в то время как в других клиниках штата этот показатель оставался на уровне 12–19%. Этот пример

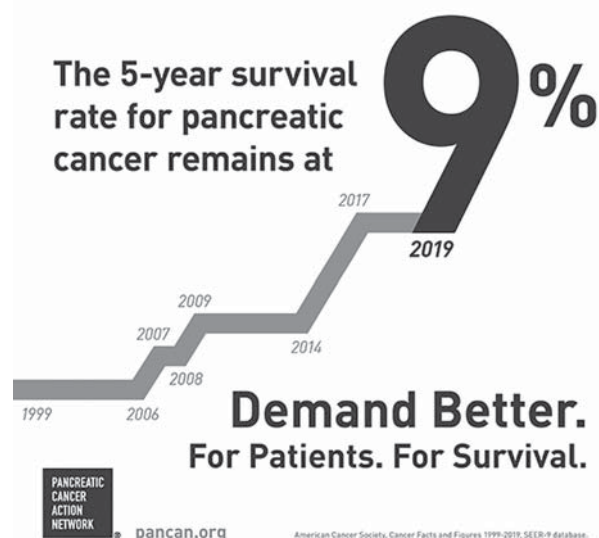


Рисунок. Пятилетняя выживаемость при РПЖ [3].
Fig. The 5-year survival rate for pancreatic cancer [3].

является одним из самых успешных, свидетельствующих о важности централизации пациентов в высокопоточковых центрах [7].

Несмотря на достигнутые успехи в хирургическом лечении рака, отдаленные онкологические результаты оставались на прежнем низком уровне. На фоне массового внедрения химиотерапевтического лечения в онкологии эта тенденция не обошла стороной и РПЖ. В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ESPAC-1 [8], проведенном в 2001 г., оценивалась роль послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и химиолучевой терапии в выживаемости пациентов после радикальной операции. Медиана общей выживаемости больных, получивших в адъювантном режиме 5-ФУ, составила 19,7 мес по сравнению с 14 мес в контрольной группе. При этом использование лучевой терапии не улучшило результаты.

Дальнейшие успехи в поисках оптимальной схемы химиотерапии связаны с исследованием CONCO 001 [9], в котором было установлено, что применение гемцитабина позволяет снизить относительный риск смерти на 24% (HR 0,76), увеличивая медиану общей выживаемости с 20,2 мес в контрольной группе до 22,8 мес. При медиане наблюдения 5 лет абсолютная разница в выживаемости между двумя группами составила 10,3%.

Результаты этих двух исследований легли в основу ESPAC-4, в котором было выявлено увеличение пятилетней выживаемости пациентов после радикального лечения РПЖ с 25,5 до 28 мес при комбинированном приеме гемцитабина и капецитабина.

Наконец, наиболее значимые улучшения в безрецидивной выживаемости после оперативного лечения были продемонстрированы в недавнем исследовании PRODIGE24/CCTG (после R0- или R1-резекции) [11]. У пациентов, получивших адъювантную химиотерапию (АХТ) по схеме mFOLFIRINOX, общая выживаемость составила 54,5 мес в сравнении с 35 мес в контрольной группе получивших гемцитабин.

Результаты успешного применения АХТ привели к пересмотру роли хирургии в лечении РПЖ, она перестала рассматриваться как единственный и безальтернативный метод. Задача хирургии сводилась к достижению резекции уровня R0 с минимумом послеоперационных осложнений для скорейшего начала химиотерапии [12].

Если результаты хирургического лечения в высокопоточковых клиниках признавались удовлетворительными, то частота нерадикальных резекций оставалась по-прежнему высокой и достигала в начале 2000-х 30–60% по данным разных авторов [13–16].

Поиски путей уменьшения частоты нерадикальных резекций привели к выделению группы пациентов с высокой вероятностью резекции R1. У таких больных опухоль контактировала с верхней брыжеечной артерией или веной, а также с общей печеночной артерией. Несмотря на выполнимость резекции указанных сосудов, вероятность нерадикальной резекции оставалась высокой. Это привело к возникновению концепции погранично-резектабельного рака — опухоли с высокой вероятностью R1-резекции в случае хирургического лечения на первом этапе [17].

Ряд исследований был направлен на изучение способов повышения R0-резекций у пациентов с погранично-резектабельным РПЖ. Было установлено, что использование неоадъювантной химиотерапии на предоперационном этапе позволяет повысить вероятность радикальной резекции до уровня первично-резектабельного рака. Так, в японском мультицентровом проспективном рандомизированном исследовании с участием 884 пациентов с погранично-резектабельным раком головки поджелудочной железы проведение неоадъювантной химиотерапии на предоперационном этапе позволило увеличить частоту R0-резекций с 71,9 до 88,3%. Это отразилось на отдаленных результатах. В основной группе медиана выживаемости составила 25,9 мес, в контрольной — 19 мес. [18].

Если несколько лет назад выбор первичного метода лечения пациента с погранично-резектабельным РПЖ был прерогативой хирурга или онкологического консилиума, то рекомендации последнего года требуют проведения неоадъювантной химиотерапии на первом этапе в обязательном порядке.

Изучив положительное влияние на отдаленные результаты лечения адъювантной и неоадъювантной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным раком, усилия исследователей в настоящее время направлены на определение роли химиотерапии у пациентов с резектабельными опухолями. Опубликованы результаты исследования II–III фазы Prep-02/JSAP-05 [20], в котором было изучено влияние неоадъювантной терапии на общую выживаемость у пациентов с резектабельным РПЖ. Было установлено, что предоперационная химиотерапия на основе гемцитабина и перорального фторпиримидина (S-1) увеличивает общую выживаемость с 26 до 36,7 мес.

Среди продолжающихся стоит выделить исследование II фазы SWOGS1505, первичный этап которого — двухлетняя выживаемость пациентов с первично-резектабельным раком. В основной группе пациенты получают неоадъювантную терапию в течение 12 нед по схеме mFOLFIRINOX или гемцитабин/наб-паклитаксел перед операцией и после операции. В кон-

трольной группе — только адъювантное лечение. Результаты ожидаются в 2020 г.

Возвращаясь к основной концепции хирургии РПЖ — радикальное лечение с минимумом осложнений для скорейшего начала химиотерапии — основные усилия направлены на внедрение миниинвазивного способа выполнения операции. Лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы стала методом выбора лечения рака тела и хвоста поджелудочной железы, продемонстрировав в ряде крупных исследований преимущества в виде быстрого восстановления после операции, сопоставимой частоты R0-резекций и количества удаленных лимфоузлов [22].

Единая позиция по лапароскопической панкреатодуоденальной резекции до сих пор не определена. Несмотря на ряд крупных ретроспективных исследований, доказавших онкологическую эффективность и безопасность лапароскопической панкреатодуоденальной резекции, несколько проспективных рандомизированных одноцентровых исследований (PADULAP и PLOT) [23, 24], подтвердивших их результаты, единственное проспективное многоцентровое исследование LEOPARD2 [25] было остановлено в связи с высокой летальностью в группе лапароскопических операций. Критики исследования заявляют о недостаточном качестве подготовки хирургов, участвовавших в исследовании. Согласно программе исследования, в него вошли четверо хирургов с опытом более 50 открытых операций и 20 лапароскопических, работающих в центрах, выполняющих не менее 20 панкреатодуоденальных резекций в год.

Сторонники и противники лапароскопической ПДР сходятся во мнении, что этот способ — прерогатива крупных высокопоточковых центров [26]. Этот вывод опирается на исследование М.А. Adam и соавт. [27], рассчитавших пороговое число лапароскопических панкреатодуоденальных резекций в год, необходимое для безопасного их выполнения в клинике. Эта цифра составила 22 операции в год.

В анализе регистра пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция в 2010–2015 гг., опубликованном в 2018 г., выявлен рост доли лапароскопических вмешательств с 12,2% в 2010 г. до 21,4% в 2015 г., а рост числа центров, выполняющих эту операцию миниинвазивным способом, составил 73,8% [28]. При этом было отмечено большое число центров с малым числом операций, а анализ девяностодневной летальности выявил двукратное превышение показателя в госпиталях, где выполняется менее 10 панкреатодуоденальных резекций в год.

Это исследование, как и ряд других, демонстрирует преимущества специализированных вы-

сокопоточковых центров в лечении РПЖ в сравнении с клиниками общего профиля. Помимо снижения летальности, улучшение результатов лечения РПЖ достигалось за счет уменьшения частоты осложнений, прямо влияющих на продолжительность хирургического этапа лечения и задерживающих начало химиотерапии. Анализ онкологического регистра выявил также, что частота выбора миниинвазивного доступа для выполнения ПДР на 73% больше в академических центрах, частота осложнений меньше на 23% [29]. В другом исследовании, проведенном в Голландии, было установлено, что частота прохождения химиотерапии после хирургического лечения варьировала от 26 до 74% и была больше в специализированных академических клиниках [30]. В целом доля пациентов, получающих АХТ, не превышала 60%, сопоставимая цифра также приведена для исследований, проведенных в США и Японии. Анализ причин отказа от проведения химиотерапии выявил, что частота проведения химиотерапии была достоверно ниже у пациентов с опухолью T1, в возрасте старше 75 лет, а также у тех, у кого этап хирургического лечения занимал более 8 нед в связи с осложненным течением послеоперационного периода [31]. Авторы подчеркивали, что положительный эффект от АХТ имелся и у пациентов с T1 опухолями, так как факторами, влияющими на продолжительность жизни, являются не размер опухоли, а ее N-статус и наличие лимфоваскулярной или периневральной инвазии [32]. Изучение других факторов выявило позитивный эффект вне зависимости от возраста пациента и времени начала химиотерапии.

Резюмируя изложенное, в настоящее время можно выделить несколько ключевых принципов лечения РПЖ:

1. Широкое использование неoadъювантной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным РПЖ. Тенденция к расширению показаний к использованию неoadъювантной химиотерапии при первично-резектабельном РПЖ.

2. Достижение уровня радикальности R0 с минимальным числом послеоперационных осложнений с целью скорейшего создания условий для начала АХТ как основная задача хирургического лечения.

3. Проведение АХТ у всех пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

Поиск маркеров для ранней диагностики и мишеней для индивидуализации лекарственного лечения являются основными направлениями научного поиска, целью которого служат улучшение результатов лечения и снижение смертности от РПЖ.

Список литературы [References]

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <http://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69 (1): 7–34. <http://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Society A.A.C. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2019.
- Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann. Surg.* 1935; 102 (4): 763–779.
- Griffin J.F., Poruk K.E., Wolfgang C.L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin. J. Cancer Res.* 2015; 27 (4): 332–348. <http://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07>.
- Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann. Surg.* 2006; 244 (1): 10–15.
- Meguid R.A., Ahuja N., Chang D.C. What constitutes a “high-volume” hospital for pancreatic resection? *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206 (4): 622. e1–9. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007>.
- Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., Bassi C., Dunn J.A., Hickey H., Beger H., Fernandez-Cruz L., Dervenis C., Lacaine F., Falconi M., Pederzoli P., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Büchler M.W. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (12): 1200–1210.
- Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1473–1481. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>.
- Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluy O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gillmore R., Anthony A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Cummins S., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T., Ma Y.T., Patel K., Sherriif D., Soomal R., Borg D., Sothi S., Hammel P., Hackert T., Jackson R., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10073): 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
- Conroy T. et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (18_suppl): LBA4001-LBA4001.
- Howard T.J., Krug J.E., Yu J., Zyromski N.J., Schmidt C.M., Jacobson L.E., Madura J.A., Wiebke E.A., Lillemoe K.D. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10 (10): 1338–1345; discussion 1345–1346.
- Benassai G., Mastroianni M., Quarto G., Cappiello A., Giani U., Mosella G. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir. Ital.* 2000; 52 (3): 263–270.
- Millikan K.W. et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. (0003–1348 (Print)).
- Sohn T., Yeo C.J., Cameron J.L., Koniaris L., Kaushal S., Abrams R.A., Sauter P.K., Coleman J., Hruban R.H., Lillemoe K.D. Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J. Gastrointest. Surg.* 2000; 4 (6): 567–579.
- Richter A., Niedergethmann M., Sturm J.W., Lorenz D., Post S., Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-Year Experience. *World J. Surg.* 2003; 27 (3): 324–329.
- Varadhachary G.R., Tamm E.P., Abbruzzese J.L., Xiong H.Q., Crane C.H., Wang H., Lee J.E., Pisters P.W., Evans D.B., Wolff R.A. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (8): 1035–1046.
- Nagakawa Y., Nagakawa Y., Sahara Y., Hosokawa Y., Murakami Y., Yamaue H., Satoi S., Unno M., Isaji S., Endo I., Sho M., Fujii T., Takishita C., Hijikata Y., Suzuki S., Kawachi S., Katsumata K., Ohta T., Nagakawa T., Tsuchida A. Clinical impact of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: analysis of 884 patients at facilities specializing in pancreatic surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26 (6): 1629–1636. <http://doi.org/10.1245/s10434-018-07131-8>.
- Tempero M.A., Malafa M.P., Chiorean E.G., Czito B., Scaife C., Narang A.K., Fountzilas C., Wolpin B.M., Al-Hawary M., Asbun H., Behrman S.W., Benson A.B., Binder E., Cardin D.B., Cha C., Chung V., Dillhoff M., Dotan E., Ferrone C.R., Fisher G., Hardacre J., Hawkins W.G., Ko A.H., LoConte N., Lowy A.M., Moravek C., Nakakura E.K., O'Reilly E.M., Obando J., Reddy S., Thayer S., Wolff R.A., Burns J.L., Zuccarino-Catania G. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019; 17 (3): 202–210. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0014>.
- Unno M. et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (4_suppl): 189–189.
- Sohal D. et al. SWOG S1505: Initial findings on eligibility and neoadjuvant chemotherapy experience with mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37(4_suppl): 414–414.
- Mesleh M.G., Stauffer J.A., Asbun H.J. Minimally invasive surgical techniques for pancreatic cancer: ready for prime time? *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2013; 20 (6): 578–582.
- Palanivelu C., Senthilnathan P., Sabnis S.C., Babu N.S., Srivatsan Gurumurthy S., Anand Vijai N., Nalankilli V.P., Praveen Raj P., Parthasarathy R., Rajapandian S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br. J. Surg.* 2017; 104 (11): 1443–1450. <http://doi.org/10.1002/bjs.10662>.
- Poves I., Burdío F., Morató O., Iglesias M., Radosevic A., Ilzarbe L., Visa L., Grande L. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for

- pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.* 2018; 268 (5): 731–739. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002893>.
25. van Hilst J., de Rooij T., Bosscha K., Brinkman D.J., van Dieren S., Dijkgraaf M.G., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Karsten T.M., Lips D.J., Luyer M.D., Busch O.R., Festen S., Besselink M.G. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4 (3): 199–207. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30004-4](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30004-4).
26. Strobel O., Büchler M.W. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: safety concerns and no benefits. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4 (3): 186–187.
27. Adam M.A., Thomas S., Youngwirth L., Pappas T., Roman S.A., Sosa J.A. Defining a hospital volume threshold for minimally invasive pancreaticoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg.* 2017; 152 (4): 336–342. <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4753>.
28. Torphy R.J., Friedman C., Halpern A., Chapman B.C., Ahrendt S.S., McCarter M.M., Edil B.H., Schulick R.D., Gleisner A. Comparing short-term and oncologic outcomes of minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy across low and high volume centers. *Ann. Surg.* 2018. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002810>.
29. Mirkin K.A., Greenleaf E.K., Hollenbeak C.S., Wong J. Minimally invasive surgical approaches offer earlier time to adjuvant chemotherapy but not improved survival in resected pancreatic cancer. *Surg. Endosc.* 2018; 32 (5): 2387–2396. <http://doi.org/10.1007/s00464-017-5937-7>.
30. Bakens M.J., van der Geest L.G., van Putten M., van Laarhoven H.W., Creemers G.J., Besselink M.G., Lemmens V.E., de Hingh I.H. The use of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer varies widely between hospitals: a nationwide population-based analysis. *Cancer Med.* 2016; 5 (10): 2825–2831. <http://doi.org/10.1002/cam4.921>.
31. Wu W., He J., Cameron J.L., Makary M., Soares K., Ahuja N., Rezaee N., Herman J., Zheng L., Laheru D., Choti M.A., Hruban R.H., Pawlik T.M., Wolfgang C.L., Weiss M.J. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (9): 2873–2881. <http://doi.org/10.1245/s10434-014-3722-6>.
32. Chen J.W., Bhandari M., Astill D.S., Wilson T.G., Kow L., Brooke-Smith M., Toouli J., Padbury R.T. Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion. *HPB (Oxford)*. 2010; 12 (2): 101–108. <http://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00140.x>.

Организация онкологической службы / Organization of oncological care

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

DOI: 10.16931/1995-5464.20193115-123

Десятилетний опыт Пироговского Центра в организации онкологической службы в многопрофильном стационаре

Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Саржевский В.О., Фатеев С.А. *,
Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Мельниченко В.Я.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация

Представлены организационно-методические аспекты оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, онкологической медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Приведен десятилетний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – Пироговский Центр) по оптимизации лечения больных онкологического профиля. Сделан предварительный вывод об эффективности представленной в работе организации онкологической службы многопрофильного стационара, важности мультидисциплинарного подхода с целью выбора персонифицированной программы онкологического лечения этой сложной категории больных. Отмечена необходимость дальнейшего поиска путей улучшения диагностики и лечения онкологических больных путем накопления и анализа большого клинического материала.

Ключевые слова: онкология, организация онкологической помощи, мультидисциплинарный подход, многопрофильный стационар, онкологический консилиум, онкологическая комиссия.

Ссылка для цитирования: Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Саржевский В.О., Фатеев С.А., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Мельниченко В.Я. Десятилетний опыт Пироговского Центра в организации онкологической службы в многопрофильном стационаре. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 115–123. DOI: 10.16931/1995-5464.20193115-123.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ten-year experience of the Pirogov Center in the organization of oncological care in a multi-field hospital

Shevchenko Yu.L., Karpov O.E., Sarzhevskiy V.O., Fateev S.A. *,
Vetshev P.S., Stoyko Yu.M., Melnichenko V.Ya.

Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation

Organizational aspects of specialized including high-tech oncological medical care in a multi-field hospital are shown. A 10-year experience of the Pirogov National Medical and Surgical Center regarding optimization of the treatment of cancer patients is reported. Effectiveness of oncological care organization in a multi-field hospital is preliminary concluded. It is emphasized that multidisciplinary approach is essential for selecting a personalized program of cancer treatment in these patients. The need for further searching for ways to improve the diagnosis and treatment of cancer patients by accumulating and analyzing large clinical material is marked.

Keywords: oncology, organization of oncological medical care, multidisciplinary approach, multi-field hospital, oncological council, oncological commission.

For citation: Shevchenko Yu.L., Karpov O.E., Sarzhevskiy V.O., Fateev S.A., Vetshev P.S., Stoyko Yu.M., Melnichenko V.Ya. Ten-year experience of the Pirogov Center in the organization of oncological care in a multi-field hospital. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 115–123. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20193115-123.

No conflict of interests to declare.

● Введение

По данным ВОЗ, онкологические заболевания являются второй из основных причин смерти на Земле. В 2018 г. в мире от рака умерло 9,6 млн человек. Каждая шестая смерть в мире происходит из-за злокачественного новообразования (ЗНО). Рак легких стал причиной смерти 1,76 млн человек, рак толстой и прямой кишки — 881 тыс., рак желудка — 783 тыс., рак печени — 782 тыс., рак молочной железы — 627 тыс., рак пищевода — 509 тыс., рак поджелудочной железы — 432 тыс. Согласно данным отчета “GLOBOCAN 2018” IARC (Международного агентства по исследованию рака ВОЗ), Россия по итогам 2018 г. заняла 5-е место в мире по числу смертей онкологических больных — 314,6 тыс. в год (Китай — 2,86 млн, Индия — 784,8 тыс., США — 616,7 тыс., Япония — 409,3 тыс.)¹. Также стоит отметить, что в РФ 21,7% умерших больных со злокачественными новообразованиями в 2018 г. умерли от неонкологических заболеваний [1].

По прогнозам экспертов ВОЗ, заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний будут, к сожалению, неуклонно расти и к 2030 г. расчетная смертность может достигнуть 12 млн человек в год.

К концу 2018 г. контингент больных ЗНО в РФ составил 3,8 млн человек — это 2,6% населения страны. Отмечается рост заболеваемости онкологической патологией на 1% в год в среднем. При этом в структуре больных, состоящих на учете в конце 2018 г., пациенты со злокачественными новообразованиями печени и внутрипеченочных желчных протоков составляют 0,2% (25-е место), поджелудочной железы — 0,5% (21-е место), тогда как в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире ЗНО этой локализации занимают 4-е и 7-е место соответственно. Это объясняется сложностью диагностирования этой группы ЗНО. В 2018 г. в РФ доля больных раком печени, внутрипеченочных желчных протоков и поджелудочной железы с опухолевым процессом IV стадии составила 59% от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков или поджелудочной железы составила 65,6 и 66,9% соответственно [1].

Если анализировать возрастную структуру онкологических пациентов всех локализаций опухолевого процесса, то 62,5% больных — это пациенты старше трудоспособного возраста, причем доля этой категории пациентов имеет тенденцию к увеличению [1, 2].

Согласно данным ООН, старение населения является одной из насущных мировых проблем современности. В 2017 г. численность жителей планеты в возрасте 60 лет и старше достигла 962 млн человек, что составляло 13% мирового населения. При этом скорость прироста числа людей преклонного возраста составляет 3% в год. Процессы старения ускоряются во всех регионах мира. Ожидается, что к 2050 г. эта группа будет составлять 25% населения всех регионов (за исключением Африки). Мировая численность лиц пожилого возраста достигнет примерно 1,4 млрд человек к 2030 г., 2,1 млрд — к 2050 г. и 3,1 млрд — к 2100 г.²

Эксперты ВОЗ отмечают, что порядка 30–50% смертей от рака можно предотвратить. При этом имеется в виду, что оптимальная организация профилактических и лечебных мероприятий, соответствующих современным требованиям онкологической науки и практики, предоставляет шанс на излечение или значимое продление жизни почти трети обреченных больных с различными ЗНО. Таким образом, подчеркивается огромная социальная значимость организации мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и лечение злокачественных опухолей, настойчивого поиска путей улучшения результатов лечения этой тяжелой и обширной категории больных.

● Организация онкологической помощи в России

Борьба с онкологическими заболеваниями является одной из основных задач современной системы здравоохранения как национального, так и международного уровня. Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 “О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года” разработка и реализация программы борьбы с онкологическими заболеваниями определена как задача, требующая решения к 2024 г. Минздравом России во исполнение этого Указа был подготовлен национальный проект “Здравоохранение”, в структуре которого предусмотрено 8 федеральных проектов. Одним из них является проект “Борьба с онкологическими заболеваниями”. Ключевые цели и задачи отрасли определены Указом Президента от 06.06.2019 № 254 “О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года”. В этом же Указе установлено значение норматива показателя смертности от новообразований, в том числе злокачественных, которого нужно достичь к 2025 г., — не

¹ CANCER TODAY [https://gco.iarc.fr]. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019 [обновлено 2019 г.; процитировано 20 мая 2019 г.]. Доступно: https://gco.iarc.fr/today/home.

² Старение [https://www.un.org]. Организация Объединенных Наций; 2018 [процитировано 20 мая 2019 г.] Доступно: https://www.un.org/ru/sections/issues-depth/ageing/index.html

более 185 на 100 тыс. человек (по данным за 2017 г. показатель составил 200,6 на 100 тыс.).

Современная организация онкологической службы в России берет свое начало с 50-х гг. XX века, когда постановлением СНК СССР от 30.04.1945 № 935 “О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению” было предусмотрено создание сети и иерархии онкологических учреждений в СССР. В послевоенные годы в стране появилась сеть из республиканских, краевых, областных, городских (крупные районные и областные центры), межрайонных диспансеров, которая сохранилась практически в прежнем виде до наших дней. Помимо онкологических диспансеров в эту сеть входят специализированные онкологические отделения в лечебных учреждениях общего профиля и федеральных медицинских центрах, оказывающих лечебную помощь больным онкологического профиля. Научно-методическую, организационно-методическую и лечебно-профилактическую работу ведут научно-исследовательские институты онкологии и радиологии, находящиеся в ведомстве Минздрава России или РАМН [3, 4].

Напомним, что современный порядок оказания медицинской помощи населению РФ с онкологическими заболеваниями определен приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 915н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “онкология”. Маршрутизация онкологического пациента включает этапы первичной медико-санитарной помощи, скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи и, в случае их неэффективности, паллиативной медицинской помощи. Оказание плановой первичной медико-санитарной помощи организуется в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения на основе взаимодействия врачей первичного звена здравоохранения: участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-хирургов и врачей-онкологов.

При подозрении или выявлении ЗНО пациента направляют в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи. При этом консультация должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог в течение одного дня с момента установления предварительного диагноза ЗНО организует взятие биопсийного (операционного) материала и направление его в патоло-

гоанатомическое бюро (отделение), а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая определение распространенности онкологического процесса и стадии заболевания. Если медицинская организация не располагает такими возможностями, то пациента направляют непосредственно в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

Порядок четко регламентирует и срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации ЗНО, который не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подтверждении диагноза врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи либо первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения медицинской организации направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза и определения последующей тактики ведения пациента с целью оказания ему специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь больным с онкологическими заболеваниями оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями. Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию больного.

Подчеркнем некоторые особенности. Значительная часть онкологической медицинской помощи в России по профилю “онкология” осуществляется в узкопрофильных учреждениях, специализирующихся только в области онкологии. Но при этом существует ряд высококвалифицированных медицинских организаций с более широкой медицинской направленностью, в которых также имеются возможности проведения специализированного лечения онкологического больного. Например, согласно приказу Минздрава России от 27.08.2018 № 560н “Об утверждении перечня федеральных государственных учреждений, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования, гражданам Российской Федерации, на 2019 год”, высокотехнологичную медицинскую помощь, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования, оказывают 138 федеральных медицинских учреждений. По профилю “онкология” высокотехнологичную медицинскую помощь, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования, оказывают 57 медицинских учреждений, из них 86% не являются узкопрофилированными в плане онкологии. Понятно, что общий список российских многопрофильных учреждений, проводящих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь в рамках обязательного медицинского страхования по профилю “онкология”, более широкий.

● Организация онкологической помощи в многопрофильном стационаре

Нормативной базой для организации специализированной, в том числе высокотехнологичной, онкологической медицинской помощи в многопрофильном стационаре является уже упомянутый приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 915н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “онкология” (далее — Порядок). Приказ регламентирует деятельность медицинских учреждений по профилю “онкология”, как монопрофильных, например онкологических диспансеров, так и многопрофильных лечебных учреждений, имеющих в своем составе отделения, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологичную, онкологическую медицинскую помощь. Такими “иными” организациями в части оказания высокотехнологичной медицинской помощи, не включенной в базовую программу обязательного медицинского страхования, являются указанные выше учреждения, не являющиеся узкопрофилированными в плане онкологии.

Оказание медицинской помощи онкологическим больным требует особой ответственности. Их судьба, как правило, полна драматизма, а порой и безысходности, требует особого комплексного мультидисциплинарного подхода, с учетом необходимости обеспечения базовых принципов: адекватности, целостности и преемственности в лечении. Только возможности многопрофильного медицинского учреждения могут обеспечить в полной мере пациент-ориентированный (персонифицированный) комплексный подход к лечению этой тяжелой категории пациентов, характеризующейся тенденцией к старению и зачастую имеющей выраженную коморбидность — множественную сочетанную патологию и сниженные функциональные резервы организма.

В Пироговском Центре специализированную, в том числе высокотехнологичную, онкологическую медицинскую помощь ежегодно получают около 6 000 больных. При этом порядка 50% пациентов с ЗНО, которым оказывается медицинская помощь в Пироговском Центре, относятся к категории больных старше трудоспособного возраста, имеющей отягощенный коморбидный фон (наличие конкурирующих, сочетанных, сопутствующих и фоновых заболеваний) и требующей выработки оптимального комплексного пациент-ориентированного (персонализированного) подхода к определению тактики лечения и реабилитации.

Основными нозологическими единицами, по поводу которых оказывается медицинская помощь онкологическим больным, являются следующие (в порядке убывания, по данным за 2018 г.): ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей — 28%, ЗНО молочной железы — 23%, ЗНО органов пищеварения — 22% (в том числе колоректальный рак — 13,9%, рак поджелудочной железы — 3,3%, рак желудка — 3,1%, рак печени и внутрипеченочных желчных протоков — 0,6%), ЗНО органов дыхания и грудной клетки — 5%, ЗНО щитовидной и других эндокринных желез — 5%, меланома и другие ЗНО кожи — 3% и др. (рис. 1).

Еще в 2011 г. в Пироговском Центре в целях упорядочения, повышения эффективности, обеспечения мультидисциплинарности и преемственности был издан приказ, регламентирующий оказание медицинской помощи онкологическим больным. Приказ предусматривает использование “Инструкции по оказанию медицинской помощи онкологическому больному в Центре” (далее — Инструкция) и утверждает положение “О комиссии (консилиуме) по отбору пациентов для оказания медицинской помощи больным онкологического профиля”. Согласно разработанной Инструкции, больные с солидными новообразованиями разделяются

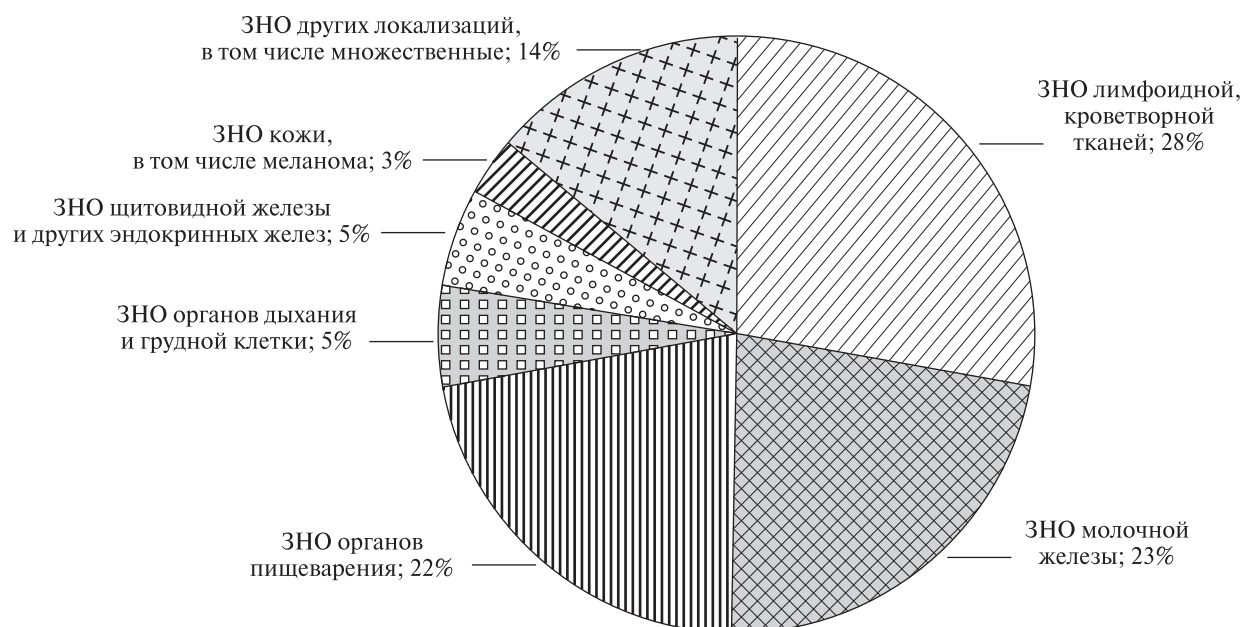


Рис. 1. Диаграмма. Структура злокачественных новообразований, по поводу которых осуществляется специализированная, в том числе высокотехнологичная, онкологическая медицинская помощь в Пироговском Центре.

Fig. 1. Diagram. The structure of malignancies requiring specialized including high-tech oncological medical assistance in the Pirogov Center.

на категории, предусматривающие отличия в тактике ведения пациента (таблица).

Остановимся несколько подробнее на характеристике выделенных категорий пациентов.

Категория А. Впервые выявленный онкологический больной при плановой госпитализации. К этой категории относятся больные, у которых диагноз “злокачественное новообразование” был верифицирован впервые при проведении обследования в Пироговском Центре. Решение о тактике ведения такого больного принимается индивидуально в зависимости от диагностических и лечебных возможностей Пироговского Центра, согласования со страховой компанией, желания пациента, его доверенных лиц и др. Предварительное решение принимается совместно заведующим отделением и врачом-онкологом. В случае принятия предварительного решения об оказании онкологической помощи на базе Пироговского Центра, пациент представляется в Комиссию (консилиум) по отбору пациентов для оказания медицинской помощи больным онкологического профиля (далее — Онкоконсилиум).

Категория Б. Впервые выявленный онкологический больной при экстренной госпитализации. В указанную категорию входят больные, поступающие в Пироговский Центр при экстренной госпитализации, с предварительным неонкологическим диагнозом, у которых при обследовании или в процессе экстренного оперативного вмешательства выявляется ЗНО (например, больной с диагнозом направления “острая кишечная непроходимость”, у которого при экстренном оперативном вмешательстве диагностируют стенозирующий рак толстой кишки). В этих случаях и при необходимости проведения экстренного оперативного вмешательства дежурный хирург докладывает клиническую ситуацию администрации Пироговского Центра и согласовывает последующие действия с врачом-онкологом соответствующего направления. В последующем в плановом порядке (не позднее 3 сут после поступления в стационар) пациент представляется на Онкоконсилиум для определения плана дальнейшей диагностической и лечебной тактики.

Таблица. Категории пациентов с онкологическими заболеваниями

Table. Categories of patients with cancer

Категория	Определение категории
А	Впервые выявленный онкологический больной при плановой госпитализации
Б	Впервые выявленный онкологический больной при экстренной госпитализации
В	Больной с диагнозом “злокачественное новообразование” в анамнезе
Г	Больной с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, направленный для прохождения первичного лечения (или продолжения лечения) в Пироговский Центр

Категория В. Больной с диагнозом “злокачественное новообразование” в анамнезе. Если у пациента с диагнозом “злокачественное новообразование” в анамнезе по результатам проведенного обследования нет признаков рецидива онкозаболевания и больной состоит под наблюдением врача-онколога по месту жительства, то такой больной врачом-онкологом не осматривается и на Онкоконсилиум не представляется.

Категория Г. Больной с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, направленный для прохождения первичного лечения (или продолжения лечения) в Пироговский Центр. Пациенты с морфологически верифицированным диагнозом ЗНО, направленные для прохождения первичного лечения (или продолжения лечения), представляются на Онкоконсилиум с заранее подготовленной медицинской документацией, обязательно отражающей морфологический диагноз и стадию заболевания. Каждое представленное клиническое наблюдение подлежит детальному коллегиальному обсуждению с использованием современных классификаций ЗНО, протоколов обследования и лечения онкологических больных, принятых в России и за рубежом.

Онкоконсилиум является основным экспертным органом Пироговского Центра. В его состав на постоянной основе входят врачи-онкологи (химиотерапевты, хирурги), врачи-радиотерапевты, а его структура представлена председателем комиссии, членами комиссии, секретарем. Также по мере необходимости к коллегиальному решению привлекаются и другие врачи-специалисты Пироговского Центра. Основными задачами Онкоконсилиума являются:

- рассмотрение медицинских документов пациентов, направленных в стационар для оказания помощи по поводу ЗНО, с оценкой полноты проведенного обследования, наличия морфологической верификации диагноза, необходимости проведения дополнительных обследований и их алгоритма;

- принятие решений о возможности и целесообразности оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, онкологической медицинской помощи (индивидуально по каждому пациенту) на базе Пироговского Центра или необходимости направления пациента в другое специализированное ЛПУ;

- коллегиальное, с обязательным участием соответствующих профильных специалистов, принятие решения о последовательности и адекватности соблюдения всех принципов и компонентов лечения (хирургического, лекарственного, лучевой терапии или других методов и реабилитации);

- мониторинг и анализ количественных и качественных показателей оказания онкологической медицинской помощи;

- рекомендации по внедрению новых лечебно-диагностических технологий;

- разработка и внедрение в клиническую практику организационно-методических документов онкологической направленности [5].

В рамках комплексного коллегиального подхода в определении тактики ведения онкологических пациентов, а также в соответствии с существующим Порядком, в Онкоконсилиум введен врач-радиотерапевт. По каждому пациенту врач-радиотерапевт делает заключение о необходимости проведения лучевой терапии. Если лучевая терапия показана, определяется очередность ее выполнения в ряду этапов онкологической помощи. Этап лучевой терапии реализуется в учреждениях, располагающих всеобъемлющей возможностью лучевого лечения.

Пациенты, которым показано проведение химиотерапии, проходят соответствующее лечение на базе Пироговского Центра в условиях онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии.

Указанная структура организации онкологической медицинской помощи в многопрофильном стационаре позволяет обеспечить индивидуальный (пациент-ориентированный) и мультидисциплинарный подход к лечению каждого онкологического больного. В случае принятия решения об оказании медицинской помощи на базе Пироговского Центра, обсуждается программа лечения конкретного пациента, для реализации которой привлекаются необходимые ресурсы, а в некоторых случаях приглашаются для консультации ведущие российские специалисты в области онкологии. Реализация лечебных программ проводится с использованием опыта российской онкологической школы, нормативных документов Минздрава России, Европейских и Североамериканских рекомендаций по клинической онкологии³.

Следует подчеркнуть, что внедрение в клиническую практику изложенных подходов позволило исключить единоличное принятие решений и реализацию субъективной лечебной программы, не соответствующих современным подходам в онкологии. Возможности многопрофильного стационара в полной мере обеспечили реализацию коллегиального подхода, позволили привлечь к диагностическому и лечебному процессу высококвалифицированных врачей раз-

³ Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Россия, 2019. Доступно: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), USA, 2019. Доступно: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

ESMO Clinical Practice Guidelines, Europe, 2019. Доступно: <https://www.esmo.org/Guidelines>.



Рис. 2. Диаграмма. Число онкологических больных, которым была оказана помощь в Пироговском Центре с 2008 по 2018 г.

Fig. 2. Diagram. The number of treated cancer patients in the Pirogov Center (2008–2018).



Рис. 3. Диаграмма. Средняя продолжительность лечения онкологических больных в Пироговском Центре (2008–2018 гг.).

Fig. 3. Diagram. Mean duration of treatment of cancer patients in the Pirogov Center (2008–2018).



Рис. 4. Больничная летальность среди онкологических пациентов в Пироговском Центре (2008–2018 гг.).

Fig. 4. In-hospital mortality rate among cancer patients in the Pirogov Center (2008–2018).

личных специальностей (онкологов, радиотерапевтов, хирургов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, гематологов и др.), в необходимых случаях выполнить симультанные операции совместно с торакальными, сердечно-сосудистыми и челюстно-лицевыми хирургами, урологами, гинекологами и другими специалистами. Важно отметить, что в Пироговском Центре для лечения этой категории

больных применяется весь современный спектр хирургических технологий (в том числе инновационных) и их сочетания: традиционные оперативные вмешательства (“открытые” операции), лапароскопические, торакоскопические, мини-инвазивные с ультразвуковой навигацией, эндоскопические, эндоваскулярные операции, более 10 лет используется роботизированный хирургический комплекс “da Vinci”, HIFU-технология. Оперативное лечение проводится сертифицированными врачами-онкологами — докторами и кандидатами медицинских наук, имеющими большой опыт в соответствующих разделах хирургии и прошедшими специализацию по соответствующим разделам хирургической онкологии. Поскольку большинство пациентов с онкологическими заболеваниями имеют сочетанные и сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистой и нервной системы, заболевания органов дыхания, органов пищеварения, мочеполовой системы и др.), то возможности многопрофильного лечебного учреждения обеспечивают своевременную, комплексную и персонализированную медицинскую помощь с учетом всех имеющихся индивидуальных особенностей пациентов. Таким образом, на основе действующих клинических рекомендаций, стандартов и протоколов реализуется одно из наиболее важных направлений оказания медицинской помощи — мультидисциплинарный пациент-ориентированный подход [6].

За последние 10 лет в Пироговском Центре было пролечено более 32 тыс. онкологических больных с неуклонной тенденцией к увеличению ежегодного числа госпитализированных пациентов (рис. 2). Если в 2008 г. было пролечено 1 717 онкологических пациентов, то в 2018 г. таких пациентов было 5 963. Средняя продолжительность лечения пациентов с онкологическими заболеваниями сократилась с 9,8 койко-дней до 3,7 койко-дней в 2008 и 2018 гг. соответственно (рис. 3). Это позволило оказать качественную медицинскую помощь в 3,5 раза большему числу пациентов, без увеличения имеющихся мощностей и ресурсов. За период действия приказа, регламентирующего оказание медицинской помощи онкологическим больным, уменьшилась и больничная летальность у этой категории пациентов — до 0,15% в 2018 г. (рис. 4).

Эти факты, отражающие тенденцию к улучшению показателей больничной летальности, по нашему мнению, объясняются в том числе адекватностью и своевременностью коллегиального выбора программы лечения после комплексной оценки клинической ситуации и осмысления индивидуальных функциональных резервов и рисков лечения конкретного больного, то есть обеспечением персонализированного подхода.

● Заключение

Категория онкологических больных является одной из самых тяжелых и драматичных в медицинской практике. В большинстве клинических ситуаций успех лечения онкологического пациента зависит от врачей различных специальностей и их эффективного взаимодействия. Его обеспечение реалистично в медицинских учреждениях, не являющихся узкопрофилированными в области онкологии. Накопленный в Пироговском Центре десятилетний опыт организации мультидисциплинарного пациент-ориентированного подхода, основанного на соблюдении принципов современной онкологии, позволяет оптимизировать и персонифицировать оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, онкологической медицинской помощи в многопрофильном стационаре, обладающем широким спектром диагностических и лечебных возможностей.

Участие авторов

Шевченко Ю.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Карпов О.Э. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Саржевский В.О. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Фатеев С.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Ветшев П.С. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Стойко Ю.М. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Мельниченко В.Я. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Authors participation

Shevchenko Yu.L. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Karpov O.E. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Sarzhvskiy V.O. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Fateev S.A. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Vetshev P.S. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article.

Stoyko Yu.M. — concept and design of the study, editing.

Melnichenko V.Ya. — concept and design of the study, editing.

● Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2019. 236 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2018. 250 с.
3. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2007. Часть 2, 663 с.
4. Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: МИА, 2008. 840 с.
5. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Мельниченко В.Я., Саржевский В.О., Теплых Б.А. Организация онкологической службы в многопрофильном стационаре: опыт Пироговского Центра. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2012; 7 (2): 31–35.
6. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Левчук А.Л., Шимкович С.С. Становление пациент-ориентированной хирургии в многопрофильном федеральном лечебном учреждении. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017; 12 (1): 10–14.

● References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* [State of oncological care in Russia in 2018]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii”, 2019. 236 p. (In Russian)
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii”, 2018. 250 p. (In Russian)
3. Chissov V.I., Starinsky V.V., Kovalev B.N. *Organizatsiya onkologicheskoy sluzhby v Rossii (metodicheskiye rekomendatsii, posobiya dlya vrachey)* [Organization of oncological care in Russia (methodical recommendations, manuals for doctors)]. Moscow: FGU MNIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii, 2007. Part 2, 663 p. (In Russian)
4. Chissov V.I., Daryalova S.L. *Rukovodstvo po onkologii* [Oncology Guide]. Moscow: MIA, 2008. 840 p. (In Russian)
5. Shevchenko Yu.L., Karpov O.E., Vetshev P.S., Stoyko Yu.M., Zamyatin M.N., Melnichenko V.Ya., Sarzhvskiy V.O., Teplykh B.A. Organization of oncological care in a multi-field hospital: experience of the Pirogov Center. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of the Pirogov Center]. 2012; 7 (2): 31–35. (In Russian)
6. Karpov O.E., Vetshev P.S., Levchuk A.L., Shimkovich S.S. Formation of patient-oriented surgery in a multi-field federal medical institution. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of the Pirogov Center]. 2017; 12 (1): 10–14. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Шевченко Юрий Леонидович — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, президент ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ. <https://orcid.org/0000-0001-7473-7572>. E-mail: ShevchenkoUL@pirogov-center.ru

Карпов Олег Эдуардович — доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Заслуженный врач РФ. <http://orcid.org/0000-0002-5227-0657>. E-mail: karpov@pirogov-center.ru

Саржевский Владислав Олегович — доктор мед. наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>. E-mail: SarzhevskiyVO@pirogov-center.ru

Фатеев Сергей Анатольевич — начальник медицинского информационно-аналитического центра ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1945-1712>. E-mail: FateevSA@pirogov-center.ru

Ветшев Петр Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, советник по клинической и научной работе ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Заслуженный врач РФ, председатель координационного совета “Минималноинвазивные технологии под контролем УЗИ и РТВ” Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. <http://orcid.org/0000-0001-8489-2568>. E-mail: VetshevPS@pirogov-center.ru

Стойко Юрий Михайлович — доктор мед. наук, профессор, врач-хирург (главный специалист) ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ. <https://orcid.org/0000-0001-9843-8956>. E-mail: StoykoUM@pirogov-center.ru

Мельниченко Владимир Ярославович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением гематологии, химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>. E-mail: MelnichenkoVY@pirogov-center.ru

Для корреспонденции*: Фатеев Сергей Анатольевич — 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: 8-906-772-88-83. E-mail: fateevsa@pirogov-center.ru

Yury L. Shevchenko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, President of the Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7473-7572>. E-mail: ShevchenkoUL@pirogov-center.ru

Oleg E. Karpov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of RAS, Chief Executive Officer of the Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-5227-0657>. E-mail: karpov@pirogov-center.ru

Vladislav O. Sarzhevskiy — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology of the Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>. E-mail: SarzhevskiyVO@pirogov-center.ru

Sergey A. Fateev — Head of Medical Information and Analytical Center of the Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1945-1712>. E-mail: FateevSA@pirogov-center.ru

Petr S. Vetshev — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Executive Officer for Medical and Scientific Work of the Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of Russian Federation, Chairman of the Coordination Council “Minimally invasive technologies under ultrasound and X-ray control” of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries. <https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>. E-mail: vetshevPS@pirogov-center.ru

Yury M. Stoyko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Surgeon (Chief Specialist) of the Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-9843-8956>. E-mail: StoykoUM@pirogov-center.ru

Vladimir Y. Melnichenko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department for Hematology, Chemotherapy and Autologous Marrow Transplantation of the Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>. E-mail: MelnichenkoVY@pirogov-center.ru

For correspondence*: Sergey A. Fateev — 70, Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation. Phone: +7-906-772-88-83. E-mail: fateevsa@pirogov-center.ru

Статья поступила в редакцию журнала 25.05.2019.
Received 25 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.

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

DOI: 10.16931/1995-5464.20193124-131

Тактика хирургического лечения альвеококкоза печени

Бебезов Б.Х., Бебезов Х.С., Уметалиев Т.М. *, Мамашев Н.Д.,
Белекбаев Т.М., Суров Э.А., Эсенкулов Ч.Т., Рыспеков Б.З.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кыргызско-Российский Славянский университет; 720001, Бишкек, ул. Киевская, д. 44, Кыргызская Республика

Цель. Улучшение результатов диагностики и хирургического лечения альвеококкоза печени.

Материал и методы. Анализировали результаты хирургического лечения 415 больных альвеококкозом печени с 2009 по 2018 г. Резекция печени выполнена 364 больным. У 7 больных выявлены метастазы в головной мозг, у 3 — в легкие, еще у 3 — в мягкие ткани. В 2 наблюдениях выявлен печеночно-бронхиальный свищ. Средний возраст пациентов составил $41 \pm 2,3$ года. Мужчин было 128 (30,8%), женщин — 287 (69,2%).

Результаты. Обширная резекция печени выполнена 187 пациентам, атипичная резекция — 177. Резекция R0 выполнена в 62,4% наблюдений, R1–2 — в 37,6%, диагностическая лапаротомия — в 4,4%. В раннем послеоперационном периоде отмечено 4 летальных исхода.

Заключение. Окончательное решение о резектабельности можно принять после интраоперационной ревизии, ИОУЗИ, УЗДГ и мобилизации печени. Резекция печени при распространенном альвеококкозе отличается обширностью, необходимостью выполнять резекцию и протезирование крупных сосудов, а также реконструкцию желчных протоков. Радикальным методом лечения остается резекция печени R0 при отсутствии отдаленных метастазов. При альвеококкозе печени оправдано выполнение повторных операций.

Ключевые слова: печень, альвеококкоз, резекция, протезирование сосудов, метастазы, трансплантационные технологии.

Ссылка для цитирования: Бебезов Б.Х., Бебезов Х.С., Уметалиев Т.М., Мамашев Н.Д., Белекбаев Т.М., Суров Э.А., Эсенкулов Ч.Т., Рыспеков Б.З. Тактика хирургического лечения альвеококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 124–131. DOI: 10.16931/1995-5464.20193124-131.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Surgical treatment of liver alveococcosis

Bebezov B.Kh., Bebezov Kh.S., Umetaliev T.M. *, Mamashev N.D.,
Belekbaev T.M., Surov E.A., Esengulov Ch.T., Ryspekov B.Z.

Kyrgyz-Russian Slavic University; 44, Kievskaya str., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720001

Aim. To improve the results of diagnosis and surgical treatment of liver alveococcosis.

Material and methods. There were 415 patients with liver alveococcosis for the period 2009–2018. Liver resection was performed in 364 patients. Metastases in the brain were detected in 7 patients, lungs — in 3 cases, soft tissues involvement — in another 3 ones. Hepatic-bronchial fistula occurred in 2 cases. Mean age of patients was 41 ± 2.3 years. There were 128 (30.8%) men and 287 (69.2%) women.

Results. Advanced liver resection was performed in 187 patients, atypical resection — in 177 cases. R₀-resection was carried out in 62.4% of cases, R_{1–2} procedures — in 37.6%, diagnostic laparotomy — in 4.4%. Four patients died in early postoperative period.

Conclusion. The final decision about resectability may be made after intraoperative assessment, intraoperative ultrasound, Doppler sonography and liver mobilization. Liver resection for advanced alveococcosis is extensive, needs for resection and replacement of great vessels, as well as bile ducts repair. Radical treatment is R₀-resection if distant metastases are absent. Redo surgery is advisable for liver alveococcosis.

Keywords: liver, alveococcosis, resection, vascular replacement, metastases, transplantation technologies.

For citation: Bebezov B.Kh., Bebezov Kh.S., Umetaliev T.M., Mamashev N.D., Belekbaev T.M., Surov E.A., Esengulov Ch.T., Ryspekov B.Z. Surgical treatment of liver alveococcosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 124–131. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20193124-131.

There is no conflict of interests.

● Введение

Альвеококкоз печени — потенциально смертельное паразитарное заболевание, распространенное в некоторых странах Европы (Швейцария, Турция, Франция) и Японии, на Аляске и в Канаде [1–4]. В России к эндемичным регионам относят Башкортостан, Краснодарский край, Кировскую область, Западную Сибирь, Якутию, Камчатку и Чукотку [3]. На Тибете описаны гиперэндемичные районы с очень высокой распространенностью заболевания — более 80 на 100 тыс. населения [5]. В последнее время появились свидетельства растущей распространенности альвеококкоза в ряде европейских стран, включая Швейцарию, Польшу, Австрию и Литву [5–7]. Тип роста альвеококковой “опухоли” идентичен раку печени. Альвеококковая “опухоль” прорастает в окружающие органы и трубчатые структуры печени, обладает способностью к рецидиву, метастазирует как по кровеносным, так и по лимфатическим сосудам. Отличие от злокачественных новообразований печени заключается лишь в скорости развития процесса — альвеококковая “опухоль” растет значительно медленнее [8, 9]. Альвеококкоз — природно-очаговое заболевание, географически ограниченное северными широтами в эндемичных районах за счет циркуляции в природе среди промежуточных (мелкие грызуны) и окончательных хозяев (в основном лисицы). Несмотря на то что лисицы, как известно, являются высокоинтенсивными хозяевами в Кыргызстане, увеличение популяции домашних собак способствует росту заболеваемости. В эндемичных регионах с пастбищным животноводством домашние собаки служат окончательными хозяевами и, таким образом, зараженность альвеококкозом оказывается высокой среди людей [10]. В Кыргызстане наибольшая заболеваемость альвеококкозом отмечена в высокогорных районах Нарынской области. Также существует и гиперэндемичный очаг в Ошской области с предполагаемой распространенностью до 15 на 100 тыс. населения [11, 12].

Единственным радикальным методом лечения является резекция печени R0, в том числе расширенная резекция с протезированием магистральных сосудов; также применяют трансплантационные технологии и трансплантацию печени, поскольку не существует препаратов, обладающих абсолютным антипаразитарным действием [13–19]. Альвеококкоз часто диагностируют на поздних стадиях, когда радикальная резекция печени невыполнима [20]. Учитывая эндемичный характер заболевания, хирургическую помощь оказывают в неспециализированных и непрофильных хирургических учреждениях, при этом в основном ограничиваются паллиативными и циторедуктивными вмешательствами [17].

Паллиативная резекция печени с криодеструкцией приводит к продолжительной ремиссии и позволяет продлить жизнь пациентов на 10–12 лет [21].

Цель исследования: улучшение диагностики и хирургического лечения альвеококкоза печени.

● Материал и методы

В 2011 и 2012 гг. выездными научными экспедициями в отдаленные районы Ошской области проведено УЗИ органов брюшной полости более чем 2000 человек. Выявлено более 125 больных альвеококкозом печени. В 2013 г. во время экспедиции в Нарынскую область Кыргызской Республики обследовано более 800 человек, обнаружено более 45 больных альвеококкозом печени. Именно такое обследование жителей отдаленных высокогорных районов Республики обнажило проблему паразитарных заболеваний в эндемичных районах. Выявленным пациентам проводили обследование, включавшее доплерографию крупных сосудов печени, при подозрении на инвазию в магистральные сосуды (нижнюю полую вену (НПВ), собственные печеночные вены, воротную вену (ВВ) и печеночную артерию) — КТ с болюсным контрастированием. При выявлении признаков поражения магистральных сосудов выполняли КТ грудной клетки и МРТ головного мозга.

Изучены результаты обследования и хирургического лечения 415 пациентов с альвеококкозом печени в период с 2009 по 2018 г. Мужчин было 128, женщин — 287. Возраст больных варьировал от 9 до 73 лет (средний возраст — $41 \pm 2,3$ года). Продолжительность госпитализации составила $16,2 \pm 3,9$ дня.

● Результаты

Оперативные вмешательства различного объема выполнены 380 больным: у 187 произведены обширные анатомические резекции печени (правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ), расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (РПГГЭ), левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ), расширенная левосторонняя гемигепатэктомия (РЛГГЭ)), у 177 — атипичные резекции (табл. 1). 16 больным выполнена диагностическая лапаротомия. Резектабельность составила 88%.

Таблица 1. Характеристика выполненных операций на печени

Table 1. Characteristics of liver surgeries

Операция	Число наблюдений, абс. (%)					всего
	ПГГЭ	РПГГЭ	ЛГГЭ	РЛГГЭ	АР	
R ₀	70	11	19	7	120	227 (62,4)
R ₁	11	30	6	12	43	102 (28,0)
R ₂	6	8	3	4	14	35 (9,6)

Примечание: АР — атипичная резекция.

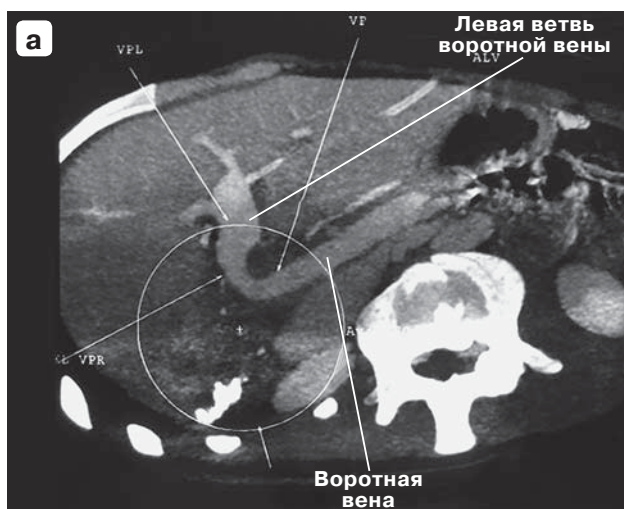


Рис. 1. Альвеококкоз печени. Прорастание конfluence ВВ и устья левой ветви ВВ, правой ветви воротной вены: а – компьютерная томограмма; б – интраоперационное фото.

Fig. 1. Liver alveococcosis. Alveococcosis germination of the portal vein, the mouth of the left branch of the portal vein and right branch of the portal vein: a – CT-scan, b – intraoperative image.

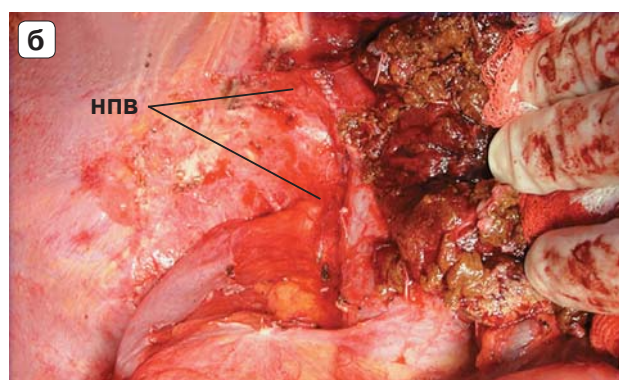


Рис. 2. Интраоперационное фото. Состояние после правосторонней гемигепатэктомии с краевой резекцией НПВ.

Fig. 2. Intraoperative image. State after right-sided hemihepatectomy with tangential resection of the inferior vena cava.

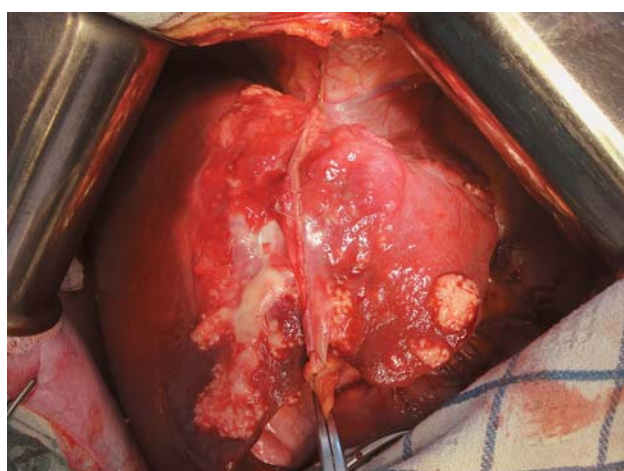


Рис. 3. Интраоперационное фото. Альвеококкоз левой доли печени.

Fig. 3. Intraoperative image. Alveococcosis of the left liver lobe.

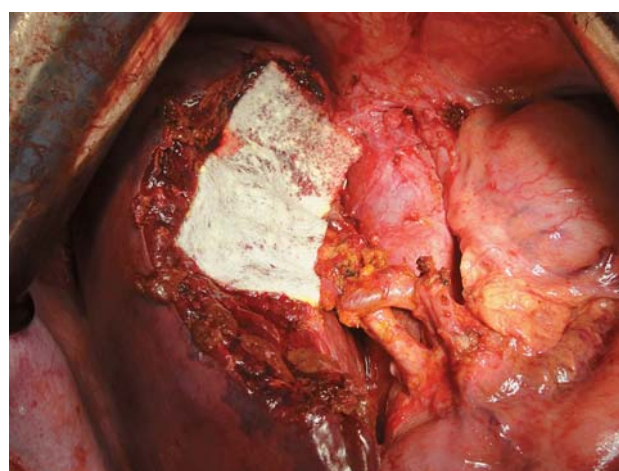


Рис. 4. Интраоперационное фото. Состояние после левосторонней гемигепатэктомии. Видна гемостатическая губка.

Fig. 4. Intraoperative image. State after left-sided hemihepatectomy. Hemostatic sponge is visible.

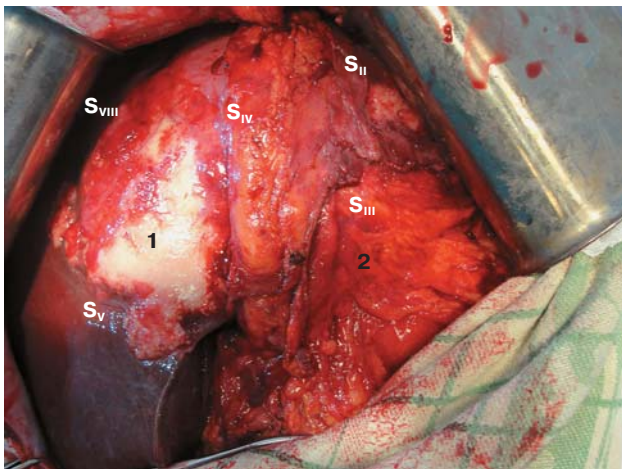


Рис. 5. Интраоперационное фото. Альвеококкоз печени с поражением II, III, IV, V и VIII сегментов. 1 – паразитарная опухоль, 2 – прядь большого сальника.

Fig. 5. Intraoperative image. Liver alveococcosis involving segments II, III, IV, V and VIII. 1 – parasitic tumor, 2 – greater omentum.



Рис. 7. Компьютерная томограмма. Альвеококкоз печени. Прорастание и сужение просвета НПВ (желтые стрелки).

Fig. 7. CT-scan. Liver alveococcosis. Germination and narrowing of inferior vena cava (yellow arrows).

ПГГЭ выполнена 87 (22,9%) пациентам: с резекцией и реконструкцией ВВ – 15 (рис. 1), с нижней лобэктомией правого легкого – 2, с резекцией и реконструкцией внепеченочных желчных протоков и гепатикоеюноанастомозом – 5, с краевой резекцией НПВ – 8 (рис. 2). ЛГГЭ осуществлена в 28 (7,4%) наблюдениях (рис. 3, 4): с резекцией и реконструкцией ВВ – в 4, с резекцией и реконструкцией внепеченочных желчных протоков с гепатикоеюноанастомозом – в 2. РЛГГЭ выполнена 23 (6%) больным:

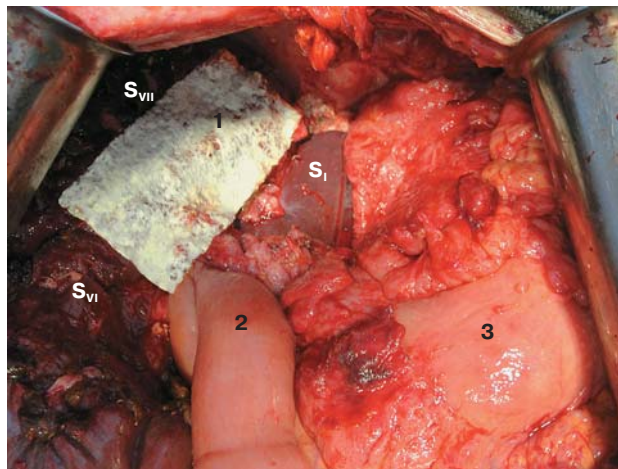


Рис. 6. Интраоперационное фото. Вид после расширенной левосторонней гемигепатэктомии с гепатикоеюноанастомозом на выключенной по Ру петле тонкой кишки. 1 – гемостатическая губка, 2 – петля тонкой кишки, 3 – желудок.

Fig. 6. Intraoperative image. State after advanced left-sided hemihepatectomy with Roux-en-Y hepaticojunctionostomy. 1 – hemostatic sponge, 2 – jejunum, 3 – stomach.

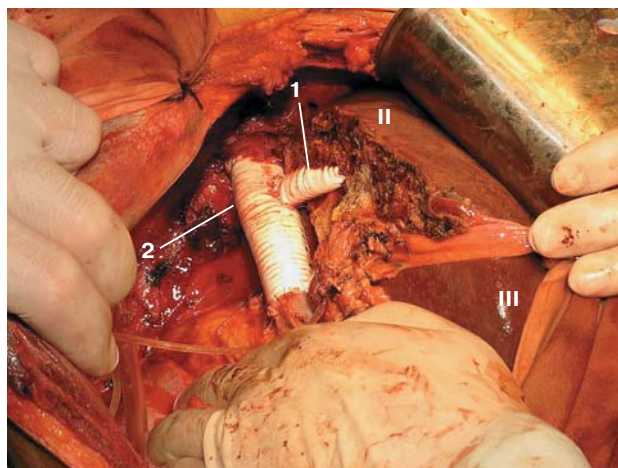


Рис. 8. Интраоперационное фото. Этап расширенной правосторонней гемигепатэктомии. Резецированы и протезированы НПВ (2) и устье левой печеночной вены (1). Римскими цифрами указаны соответствующие сегменты печени.

Fig. 8. Intraoperative image. Stage of advanced right-sided hemihepatectomy. Resection and replacement of inferior vena cava (2) and the mouth of left hepatic vein (1). II and III – liver segments.

с резекцией и реконструкцией ВВ – 4, с резекцией и реконструкцией внепеченочных желчных протоков с гепатикоеюноанастомозом – 1 (рис. 5, 6). РПГГЭ (рис. 7, 8) выполнена 49 (12,9%) больным: с резекцией и протезированием НПВ и левой печеночной вены – 1 пациенту, с резекцией и реконструкцией ВВ – 7, с резекцией и реконструкцией внепеченочных желчных протоков и гепатикоеюноанастомозом на выключенной по Ру петле тонкой кишки – 3, с билиобилиарным анастомозом – 4, с наруж-

Таблица 2. Продолжительность обширных вмешательств и объем кровопотери**Table 2.** Duration of surgery and intraoperative blood loss

Операция	Объем потери крови, мл	Продолжительность операции, мин
ПГГЭ	1210 ± 154	228 ± 54
РПГГЭ	2315 ± 183	335 ± 91
ЛГГЭ	965 ± 123	165 ± 41
РЛГГЭ	1941 ± 197	287 ± 32

ным дренированием желчного протока — 1, с краевой резекцией НПВ — 3, оставлена паразитарная пластина на НПВ — 8.

Больные с механической желтухой получали двухэтапное лечение. Первым этапом выполняли декомпрессию желчевыводящих протоков — ЧЧХГ и холангиостомию, вторым — резекцию печени. Восемь больных из группы паллиативных вмешательств направлены в Приволжский окружной медицинский центр, в котором им выполнили радикальные вмешательства с применением трансплантационных технологий. В 16 (4,2%) наблюдениях по результатам интраоперационной ревизии и интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) ограничились диагностической лапаротомией. Выявлено сочетанное поражение печеночной артерии, собственных печеночных вен и НПВ.

Продолжительность анатомических резекций печени и объем кровопотери представлены в табл. 2. В период освоения техники резекции печени (2009–2012) объем кровопотери составил 2812 ± 205 мл, за следующий период (2013–2017) — 1725 ± 198 мл ($p < 0,05$).

Продолжительность госпитализации составила $16,2 \pm 3,9$ дня (минимум 7 дней, максимум — 27); при атипичных резекциях — $12,4 \pm 1,6$ дня, при обширных анатомических резекциях — $15,4 \pm 1,1$ дня.

Характеристика послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo представлена в табл. 3. Выявленное желчеистечение ни в одном наблю-

дении не потребовало релапаротомии. В раннем послеоперационном периоде умерло 4 (1,1%) из 364 оперированных больных.

В течение 1–7 лет после резекции R0 было обследовано 227 больных. Рецидив альвеококкоза развился у 3 (1,3%), все были повторно оперированы: больной после атипичной резекции II и VI–VII сегментов печени через 1 год произведена атипичная резекция VIII сегмента печени, больной после РПГГЭ через 4 года выполнена атипичная резекция II–III сегментов печени, пациентке через 8 лет после ПГГЭ удален альвеолярный узел из забрюшинного пространства.

Обсуждение

Единственным радикальным методом лечения при альвеококкозе печени является резекция. Учитывая эндемичную природу заболевания, наиболее эффективным считаем раннюю диагностику (ежегодное УЗИ), особенно у школьников, поскольку продолжительное бессимптомное течение болезни приводит к распространенным и нерезектабельным формам альвеококкоза. Результаты многих авторов подтверждают, что резекция R0 является стандартом при альвеококкозе, что достигается расширенной резекцией печени, соседних органов и магистральных сосудов. При ранней диагностике атипичная резекция является органосохраняющим, менее травматичным вмешательством и сопровождается оптимальным результатом с позиций экономической эффективности [13, 16]. Одной из главных проблем в лечении альвеококкоза печени считаем оперативные вмешательства, выполняемые в неспециализированных лечебных учреждениях, в которых нередко выполняют неадекватный объем оперативных вмешательств. Выполнение паллиативных резекций в дальнейшем приводит к диссеминации паразита в брюшной полости и затрудняет выполнение радикальной операции в специализированных центрах [17]. Окончательную резектабельность при альвеококкозе печени уточняют интраоперационно после полной ревизии, применения ИОУЗИ

Таблица 3. Характеристика послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo**Table 3.** Postoperative complications according to Clavien–Dindo classification

Класс	Число наблюдений	Осложнение
I	17	Реактивный плеврит
	1	Двусторонняя пневмония
II	21	Желчеистечение
IIIb	1	Тромбоз воротной вены
IVa	16	Печеночная недостаточность
V	1	На 1-е сутки после операции от острого инфаркта миокарда
	2	На 3-и и 4-е сутки после операции в результате нарастающей печеночной недостаточности
	1	На 7-е сутки после операции от профузного желудочно-кишечного кровотечения

и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). При этом вовлечение магистральных сосудов и воротных структур печени не является противопоказанием к выполнению радикальной резекции печени. Благодаря трансплантационным технологиям (резекция и протезирование магистральных сосудов) таким тяжелым больным возможно выполнить вмешательство R0. Трупная или родственная трансплантация печени остается вариантом выбора при местнораспространенном альвеококкозе печени.

● Заключение

Окончательное решение о резектабельности можно принять после интраоперационной ревизии, ИОУЗИ, УЗДГ и мобилизации печени. Резекция печени при распространенном альвеококкозе отличается обширностью, необходимостью выполнять резекцию и протезирование крупных сосудов, а также реконструкцию желчных протоков. Радикальным методом лечения остается резекция печени R0 при отсутствии отдаленных метастазов. При альвеококкозе печени оправдано выполнение повторных операций.

Участие авторов

Безов Б.Х. — автор концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Безов Х.С. — автор концепции и дизайна исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Уметалиев Т.М. — автор концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Мамашев Н.Д. — статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Белекбаев Т.М. — сбор и обработка материала.

Суров Э.А. — статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Эсенкулов Ч.Т. — сбор и обработка материала.

Рысбеков Б.З. — сбор и обработка материала.

Authors' participation

Bebezov B.Kh. — author of the concept and design of the study, statistical analysis, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Bebezov Kh.S. — author of the concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Umetaliyev T.M. — author of the concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version

of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Mamashev N.D. — statistical analysis, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Belekbaev T.M. — collection and analysis of data.

Surov E.A. — statistical analysis, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Esenkulov Ch.T. — collection and analysis of data.

Ryspekov B.Z. — collection and analysis of data.

● Список литературы

1. Kawamura N., Kamiyama T., Sato N., Nakanishi K., Yokoo H., Kamachi H., Tahara M., Yamaga S., Matsushita M., Todo S. Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience. *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 212 (5): 804–812.
<http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.007>
2. Kern P., Menezes da Silva A., Akhan O., Müllhaupt B., Vizcaychipi K.A., Budke C., Vuitton D.A. The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv. Parasitol.* 2017; 96: 259–369.
<http://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.09.006>
3. Скипенко О.Г., Шатверян Г.А., Багмет Н.Н., Чекунов Д.А., Беджания А.Л., Ратникова Н.П., Завойкин В.Д. Альвеококкоз печени: ретроспективный анализ лечения 51 больного. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012; 12: 4–13.
4. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull. World Health Organ.* 1996; 74 (3): 231–242. PMID: PMC2486920
5. Torgerson P.R., Schweiger A., Deplazes P., Pohar M., Reichen J., Ammann R.W., Tarr P.E., Halkik N., Müllhaupt B. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J. Hepatol.* 2008; 49 (1): 72–77.
<http://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.03.023>
6. Craig P.S. Echinococcosis Working Group in China. Epidemiology of human alveolar echinococcosis in China. *Parasitol. Int.* 2006; 55 (Suppl.): S221–225.
<http://doi.org/10.1016/j.parint.2005.11.034>
7. Torgerson P.R. The emergence of echinococcosis in central Asia. *Parasitology.* 2013; 140 (13): 1667–1673.
<http://doi.org/10.1017/S0031182013000516>
8. Кривохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Под ред. проф. Б.И. Альперовича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.
9. Степанова Ю.А., Ионкин Д.А., Ашивкина О.И., Жаворонкова О.И., Чжао А.В., Вишневецкий В.А. Альвеококкоз печени: возможности ультразвукового исследования на этапах комбинированного хирургического лечения. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2016; 118 (1): 74–79.
10. Ziadinov I., Deplazes P., Mathis A., Mutunova B., Abdykerimov K., Nurgaziev R., Torgerson P.R. Frequency distribution of Echinococcus multilocularis and other helminths of foxes in Kyrgyzstan. *Vet. Parasitol.* 2010; 171 (3–4): 286–292.
<http://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.04.006>
11. Usualieva J., Minbaeva G., Ziadinov I., Deplazes P., Torgerson P.R. Human alveolar echinococcosis in Kyrgyzstan. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19 (7): 1095–1097.
<http://doi.org/10.3201/eid1907.121405>
12. Bebezov B., Mamashev N., Umetaliyev T., Ziadinov I., Craig P.S., Joekel D.E., Torgerson P.R. Intense focus of alveolar echino-

- coccosis, South Kyrgyzstan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24 (6): 1119–1122. <https://doi.org/10.3201/eid2406.161641>
13. Бебезов Х.С., Бебезов Б.Х., Мамашев Н.Д., Уметалиев Т.М., Белекбаев Т.М. Хирургическое лечение осложненных форм альвеококкоза печени. Вестник КазНМУ. 2012; 4: 49–50.
 14. Журавлев В.А., Русинов В.М., Сухоруков В.П., Булдаков В.В., Попырин И.А., Южанин В.Б. Радикальное лечение альвеококкоза с вовлечением магистральных сосудов и нижней полой вены. Сборник материалов XVII Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. Уфа, 2010. С. 263–264. <http://hepatoassociation.ru/congress/work>
 15. Бебезов Х.С., Бебезов Б.Х., Мамашев Н.Д., Буларкиев А.Б., Уметалиев Т.М., Туркбаев А.Б. Обширные резекции печени воротным способом. Здравоохранение Кыргызстана. 2010; 1: 31–33. http://www.zdrav.kg/uploads/archive_file/9a4b431595da051e31a496cbc1a948a1.pdf
 16. Kern P., Bardonnnet K., Renner E., Auer H., Pawlowski Z., Ammann R.W., Vuitton D.A. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (3): 343–349. <http://doi.org/10.3201/eid0903.020341>
 17. Загайнов В.Е., Киселев Н.М., Горохов Г.Г., Васенин С.А., Бельский В.А., Шалапуда В.И., Рыхтик П.И. Современные методы хирургического лечения распространенного альвеококкоза печени. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (1): 44–52. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016144-52>
 18. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Чучуев Е.С., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Щербин В.В. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (2): 25–31.
 19. Поршеников И.А. Техники правосторонних резекций печени при распространенном альвеококкозе с сосудистой инвазией. Современные технологии в медицине. 2017; 9 (1): 44–55. <http://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.05>
 20. Buttenschoen K., Gruener B., Buttenschoen D.C., Reuter S., Henne-Bruns D., Kern P. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394 (1): 199–204. <http://doi.org/10.1007/s00423-008-0367-6>
 21. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Сало В.Н., Зайцев И.С. Роль и место повторных операций при альвеококкозе. Сборник материалов XIX Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ “Актуальные проблемы хирургической гепатологии”. Иркутск, 19–21 сентября 2012. С. 87. <http://hepatoassociation.ru/congress/work>
 3. Skipenko O.G., Shatveryan G.A., Bagmet N.N., Chekunov D.A., Bedzhanyan A.L., Ratnikova N.P., Zavoykin V.D. Liver alveococcosis: a retrospective analysis of the treatment of 51 patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2012; 12: 4–13. (In Russian)
 4. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull. World Health Organ.* 1996; 74 (3): 231–242. PMID: PMC2486920
 5. Torgerson P.R., Schweiger A., Deplazes P., Pohar M., Reichen J., Ammann R.W., Tarr P.E., Halkik N., Müllhaupt B. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J. Hepatol.* 2008; 49 (1): 72–77. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.03.023>
 6. Craig P.S. Echinococcosis Working Group in China. Epidemiology of human alveolar echinococcosis in China. *Parasitol. Int.* 2006; 55 (Suppl.): S221–225. <http://doi.org/10.1016/j.parint.2005.11.034>
 7. Torgerson P.R. The emergence of echinococcosis in central Asia. *Parasitology.* 2013; 140 (13): 1667–1673. <http://doi.org/10.1017/S0031182013000516>
 8. *Kriokhirurgicheskiye operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheludochnoy zhelezy* [Cryosurgery for liver and pancreatic diseases]. Pod red. prof. B.I. Al'perovicha. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 p. (In Russian)
 9. Stepanova Yu.A., Ionkin D.A., Ashivkina O.I., Zhavoronkova O.I., Chzhao A.V., Vishnevsky V.A. Liver alveococcosis: the possibilities of ultrasound at the stages of combined surgical treatment. *Doktor.Ru. Gastroenterologiya.* 2016; 118 (1): 74–79. (In Russian)
 10. Ziadinov I., Deplazes P., Mathis A., Mutunova B., Abdykerimov K., Nurgaziev R., Torgerson P.R. Frequency distribution of Echinococcus multilocularis and other helminths of foxes in Kyrgyzstan. *Vet. Parasitol.* 2010; 171 (3–4): 286–292. <http://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.04.006>
 11. Usubalieva J., Minbaeva G., Ziadinov I., Deplazes P., Torgerson P.R. Human alveolar echinococcosis in Kyrgyzstan. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19 (7): 1095–1097. <http://doi.org/10.3201/eid1907.121405>
 12. Bebezov B., Mamashev N., Umetaliyev T., Ziadinov I., Craig P.S., Joekel D.E., Torgerson P.R. Intense focus of alveolar echinococcosis, South Kyrgyzstan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24 (6): 1119–1122. <https://doi.org/10.3201/eid2406.161641>
 13. Bebezov Kh.S., Bebezov B.Kh., Mamashev N.D., Umetaliyev T.M., Belekbaev T.M. Surgical treatment of complicated forms of liver alveococcosis. *Vestnik KazNMU.* 2012; 4: 49–50. (In Russian)
 14. Zhuravlev V.A., Rusinov V.M., Sukhorukov V.P., Buldakov V.V., Popyrin I.A., Yuzhanin V.B. *Radikal'noye lecheniye al'veokokkoza s вовлечением magistal'nykh sosudov i nizhney poloy veny* [Radical treatment of alveococcosis involving great vessels and inferior vena cava]. Collection of materials of the XVII International Congress of Surgeons and Hepatologists of Russia and the CIS countries. Ufa, 2010, 263–264. <http://hepatoassociation.ru/congress/work> (In Russian)
 15. Bebezov Kh.S., Bebezov B.Kh., Mamashev N.D., Bularkiyev A.B., Umetaliyev T.M., Turkbayev A.B. Advanced liver resection by the portal method. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana.* 2010; 1: 11–33. (In Russian) http://www.zdrav.kg/uploads/archive_file/9a4b431595da051e31a496cbc1a948a1.pdf
 16. Kern P., Bardonnnet K., Renner E., Auer H., Pawlowski Z., Ammann R.W., Vuitton D.A. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerg.*

References

1. Kawamura N., Kamiyama T., Sato N., Nakanishi K., Yokoo H., Kamachi H., Tahara M., Yamaga S., Matsushita M., Todo S. Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience. *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 212 (5): 804–812. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.007>
2. Kern P., Menezes da Silva A., Akhan O., Müllhaupt B., Vizcaychipi K.A., Budke C., Vuitton D.A. The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease. *Adv. Parasitol.* 2017; 96: 259–369. <http://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.09.006>

- Infect. Dis.* 2003; 9 (3): 343–349.
<http://doi.org/10.3201/eid0903.020341>
17. Zagaynov V.E., Kiselev N.M., Gorokhov G.G., Vasenin S.A., Belskiy V.A., Shalapuda V.I., Rykhtik P.I. Modern methods of surgical treatment of diffuse liver alveococcosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2016; 21 (1): 44–52. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016144-52> (In Russian)
 18. Voskanyan S.E., Artemiev A.I., Naydenov E.V., Zabezhiy D.A., Chuchuev E.S., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Shcherbin V.V. Transplantation technologies for surgical treatment of locally advanced liver alveococcosis with great vessels invasion. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2016; 21 (2): 25–31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016225-31>. (In Russian)
 19. Porshennikov I.A. Right-sided liver resection techniques for alveolar echinococcosis with vascular invasion. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2017; 9 (1): 44–55. <http://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.05> (In Russian)
 20. Buttenschoen K., Gruener B., Buttenschoen D.C., Reuter S., Henne-Bruns D., Kern P. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394 (1): 199–204. <http://doi.org/10.1007/s00423-008-0367-6>.
 21. Alperovich B.I., Merzlikin N.V., Salo V.N., Zaytsev I.S. *Rol' i mesto povtornykh operatsiy pri al'veokokkoze* [The role and the place of redo surgery for alveococcosis.] Collection of materials of the XIX International Congress of Hepatology Surgeons of Russia and CIS countries "Actual problems of surgical hepatology". Irkutsk, 19–21 september, 2012. P. 87. <http://heptoassociation.ru/congress/work>. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Беззев Бахадыр Хакимович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0002-0724-1849>. E-mail: bahadirmed@mail.ru

Беззев Хаким Сулейманович — доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0001-6191-3397>. E-mail: hospsakmamntov@mail.ru

Уметалиев Тилек Маратович — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0001-9168-3211>. E-mail: tilmed@mail.ru

Мамашев Нурлан Джурабаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0003-0175-8385>. E-mail: Mnd103@mail.ru

Белекбаев Талантбек Маматосмонович — заочный аспирант кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0002-8877-5358>. E-mail: hospmamashev@mail.ru

Суров Эдир Арбудуевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0001-8544-3473>. E-mail: surovedir@gmail.ru

Эсенгулов Чынгыз Таштемирович — заочный аспирант кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0001-7333-2127>. E-mail: medium-86@mail.ru

Рыспеков Болот Замирович — заочный аспирант кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет». <https://orcid.org/0000-0002-5235-8771>. E-mail: hozin103@gmail.com

Для корреспонденции*: Уметалиев Тилек Маратович — 720001, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Тел.: +99-670-092-39-49. E-mail: tilmed@mail.ru

Bakhadyr Kh. Bebezov — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0002-0724-1849>. E-mail: bahadirmed@mail.ru

Khakim S. Bebezov — Doct. of Med. Sci., Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0001-6191-3397>. E-mail: hospsakmamntov@mail.ru

Tilek M. Umetaliev — Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0001-9168-3211>. E-mail: tilmed@mail.ru

Nurlan D. Mamashev — Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0003-0175-8385>. E-mail: Mnd103@mail.ru

Talantbek M. Belekbaev — Postgraduate Student of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0002-8877-5358>. E-mail: hospmamashev@mail.ru

Edir A. Surov — Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0001-8544-3473>. E-mail: surovedir@gmail.ru

Chyngyz T. Esengulov — Postgraduate Student of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0001-7333-2127>. E-mail: medium-86@mail.ru

Bolot Z. Ryspekov — Postgraduate Student of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University. <https://orcid.org/0000-0002-5235-8771>. E-mail: hozin103@gmail.com

For correspondence*: Tilek M. Umetaliev — 44, str. Kievskay, Bishkek, 720001, Kyrgyz Republic. Phone: +99-670-092-39-49. E-mail: tilmed@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 26.11.2018.
 Received 26 November 2018.

Принята к публикации 18.12.2018.
 Accepted for publication 18 December 2018.

Клиническое наблюдение / Case report

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

DOI: 10.16931/1995-5464.20193132-138

Спонтанный разрыв печени у беременной на фоне HELLP-синдрома

Бунятов Т.М., Козлов И.А., Гурмиков Б.Н., Степанова Ю.А.,
Широков В.С., Вишневецкий В.А.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневецкого»
Минздрава России, 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Спонтанный разрыв печени — редкое и крайне опасное, жизнеугрожающее состояние, развивающееся у 1–2% беременных женщин с преэклампсией или эклампсией. В литературе описано более 100 подобных наблюдений. Считается, что причиной разрыва печени является HELLP-синдром, одно из проявлений преэклампсии. Результаты хирургического лечения все еще остаются неудовлетворительными. Ввиду редкости состояния отсутствует единство в выборе методов лечения. Приведено клиническое наблюдение пациентки со спонтанным разрывом печени на фоне HELLP-синдрома, которой была выполнена перигепатическая тампонада, рентгенэндоваскулярная окклюзия правой печеночной артерии, в дальнейшем — правосторонняя гемигепатэктомия.

Ключевые слова: печень, преэклампсия, HELLP-синдром, спонтанный разрыв, тампонада, эмболизация, гемигепатэктомия.

Ссылка для цитирования: Бунятов Т.М., Козлов И.А., Гурмиков Б.Н., Степанова Ю.А., Широков В.С., Вишневецкий В.А. Спонтанный разрыв печени у беременной на фоне HELLP-синдрома. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 132–138. DOI: 10.16931/1995-5464.20193132-138.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Spontaneous liver rupture in a pregnant woman associated with HELLP syndrome

Bunyatov T.M., Kozlov I.A., Gurmikov B.N., Stepanova Yu.A.,
Shirokov V.S., Vishnevskiy V.A.*

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

Spontaneous liver rupture is rare and highly dangerous, life-threatening condition occurring in 1–2% of pregnant women with preeclampsia and eclampsia. There are more than 100 similar case reports in the literature. It is believed that liver rupture is caused by HELLP syndrome as one of the signs of preeclampsia. The results of surgical treatment is still unsatisfactory. Appropriate treatment strategy is absent because of rareness of this condition. It is presented case report of a woman with spontaneous liver rupture associated with HELLP syndrome. Patient underwent perihepatic tamponade, endovascular embolization of right hepatic artery followed by right-sided hemihepatectomy.

Keywords: liver, preeclampsia, HELLP syndrome, spontaneous rupture, tamponade, embolization, hemihepatectomy.

For citation: Bunyatov T.M., Kozlov I.A., Gurmikov B.N., Stepanova Yu.A., Shirokov V.S., Vishnevskiy V.A. Spontaneous liver rupture in a pregnant woman associated with HELLP syndrome. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 132–138. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20193132-138.

There is no conflict of interests.

Спонтанный разрыв печени — редкое состояние, развивающееся при беременности и представляющее угрозу для жизни. Причиной этого состояния является преэклампсия или эклампсия, а именно HELLP-синдром. Спонтанный разрыв печени происходит у 1–2% беременных с преэклампсией [1]. В свою очередь преэклампсия — также достаточно редкое осложнение беременности и развивается у 8% беременных [2].

У почти 93% беременных, у которых развился спонтанный разрыв печени, был зафиксирован HELLP-синдром. HELLP-синдром является одной из форм преэклампсии. Аббревиатура расшифровывается как Hemolysis (гемолиз), Elevated Liver enzymes (повышение активности ферментов печени АсАТ, АлАТ), Low Platelets (низкий уровень тромбоцитов — менее $100 \times 10^9/\text{л}$) [3].

В середине XX столетия смертность при спонтанном разрыве печени на фоне беременности достигала 80%. В последней декаде прошлого века она составляла 33,9%. Бурное развитие реаниматологии и интенсивной терапии привело к значительному уменьшению смертности от спонтанного разрыва печени, и в период с 2000 по 2010 г. она составила 16,6% [1].

Хирурги нередко упускают из вида это состояние ввиду его редкости. Более привычным для общего хирурга является разрыв печени на фоне другого заболевания органа, например, спонтанный разрыв аденомы печени, гепатоцеллюлярного рака, гемангиомы, метастазов в печень, разрывы печени при коагулопатии [4–7].

Приводим клиническое наблюдение.

Беременная 27 лет с анамнезом преэклампсии во время текущей беременности (повышение АД до 150 и 90 мм рт.ст. после 20-й недели беременности, а также протеинурия и отеки ног) на 37-й неделе отметила сильную резкую колющую боль в правом подреберье, эпигастрии. Небольшое облегчение наступало при наклоне туловища вперед. Экстренно госпитализирована в областной стационар. В общем анализе крови лейкоцитов $8,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 10^2 г/л, гематокритное число 32,7%, тромбоцитов $163 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов 63,1%, эозинофилов 0,8%, моноцитов 5%, лимфоцитов 28,7%, СОЭ 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 62,2 г/л, мочевины 3,4 ммоль/л, креатинин 59 мкмоль/л, активность АлАТ 126 ЕД/л, АсАТ 164 ЕД/л, билирубин общий 22,7 мкмоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л. Выполнено УЗИ брюшной полости, обнаружена неоднородная плотность правой доли печени, а также эхопозитивный участок без четких контуров, расцененный как гематома, 55×65 мм. Также выявлена свободная жидкость в брюшной полости и незначительный гидроторакс с обеих сторон. В связи с клинической картиной внутрибрюшного кровотечения выполнена лапаротомия, предпринято кесарево сечение в связи с гипоксией плода. Родился живой мальчик.

Интраоперационно был выявлен разрыв печени, расцененный как гемангиома больших размеров с перфорацией. Рана печени ушита, выполнена перигепатическая тампонада. В этот же день была осуществлена рентгенэндоваскулярная окклюзия правой печеночной артерии. С августа по сентябрь 2018 г. выполнено 6 санационных релапаротомий с интервалом 48 ч в связи с перфорацией тонкой кишки и распространенным фибринозно-гнойным перитонитом. После стабилизации состояния пациентка была направлена в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского. По месту проживания 10.09.2018 выполнена МСКТ. Паренхима VI–VIII сегментов печени неоднородной структуры с фокусами повышенного накопления контрастного вещества. На уровне границы непораженной паренхимы печени и описанных изменений определяются контрастирующиеся гетерогенные жидкостные образования неправильной формы с гиперваскулярными участками, локализованные близко друг к другу, — нельзя исключить лакунарно контрастирующиеся участки гемангиомы, материал для тампонады кровотечения (рис. 1). При госпитализации состояние удовлетворительное, анализы крови в пределах допустимых значений. Выполнена МСКТ (09.10.2018). Состояние после 6 санационных релапаротомий. В правой плевральной полости значительное количество жидкости (до 1,5 л), нижняя и частично средняя доли коллабированы. В левой плевральной полости до 450 мл жидкости. Под печенью с распространением по правому латеральному каналу — небольшое количество свободной жидкости. Печень увеличена, левая доля занимает левое поддиафрагмальное пространство, размеры $11 \times 4,8 \times 5,7$ см, краниально-каудальный размер правой доли 16 см. Подкапсульно в области VI, частично VII сегментов обнаружено жидкостное скопление, плотность до 25 ед.Н, с геморрагическим компонентом, замещающее указанные сегменты, с неровными, нечеткими контурами, обращенными к здоровой паренхиме печени. В структуре жидкостного скопления на уровне дистального сегмента дренажной трубки — включения воздушной плотности, которые близко распо-

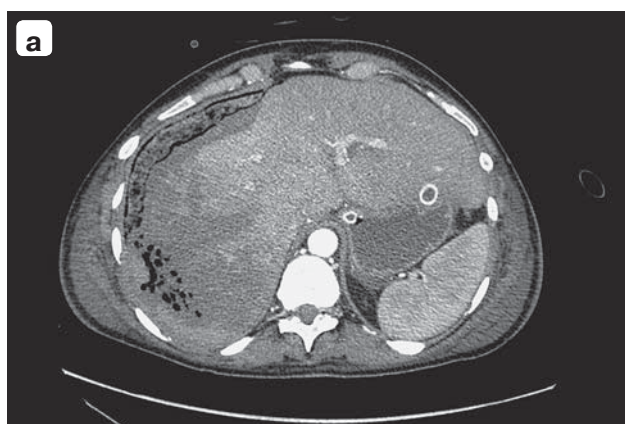


Рис. 1. Компьютерные томограммы — последовательные аксиальные изображения брюшной полости, артериальная фаза. Пояснение в тексте.

Fig. 1. CT-scans — consequent axial images of abdominal organs, arterial phase. Explanations in text.

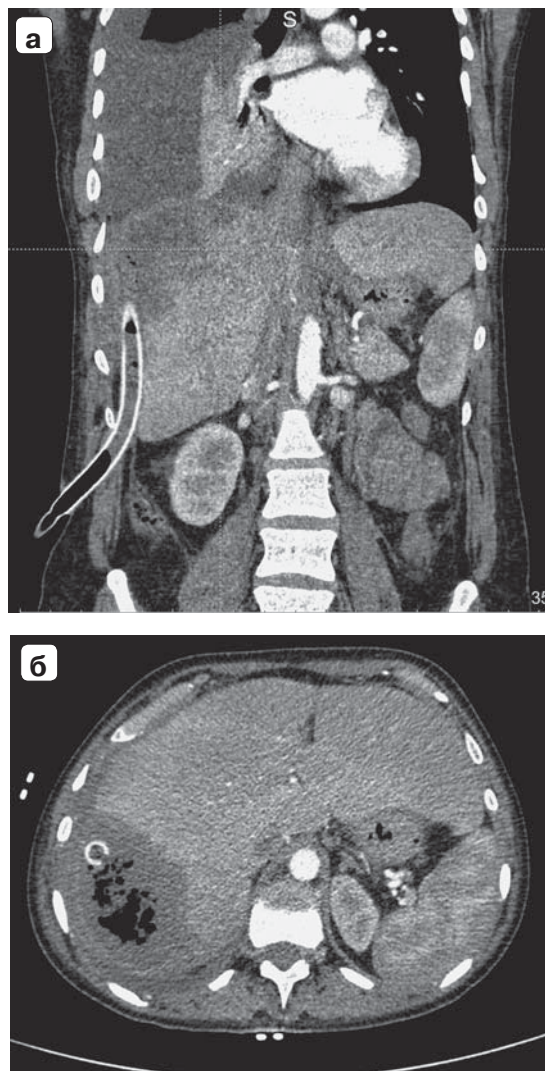


Рис. 2. Компьютерная томограмма, артериальная фаза. Состояние при госпитализации пациентки в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского: а — фронтальная проекция; б — аксиальная проекция. Объяснение в тексте.

Fig. 2. CT-scan, arterial phase. State at admission to the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery: а — frontal plane; б — axial plane. Explanations in text.



Рис. 3. Макрофото. Препарат удаленной правой доли печени.

Fig. 3. Macroscopic photo. Excised right liver lobe.

жены друг к другу и связаны между собой. Видна дренажная трубка, установленная в 10-м межреберье справа, проксимальный сегмент которой расположен в зоне скопления, в просвете трубки — отделяемое. В правой печеночной артерии определяется эмболизирующий материал (рис. 2). При фронтальной реконструкции прослеживается неоднородность контрастирования в зоне печеночного дефекта — складывалось впечатление, что гиперконтрастное образование имеет форму полулуния, открытого в описанную зону послеоперационных изменений, диаметр 5 см (рис. 2а). Сделано заключение: гепатоцеллюлярная аденома, примыкающая к зоне воспалительных изменений, сниженный кровоток в правой доле вследствие эмболизации; жидкостное скопление с геморрагическим компонентом в зоне VI–VII сегментов. Скопления воздуха в структуре соответствуют, вероятно, хирургическим салфеткам, которыми выполняли тампонаду печени. Гепатоспленомегалия. Правосторонний субтотальный гидроторакс, компрессионный ателектаз нижней и частично средней доли правого легкого. Сопутствующий плевральный выпот справа был пунктирован под контролем УЗИ и дренирован. Пункцию осуществляли дважды с интервалом в несколько дней, удалено 1500 и 1000 мл. В результате проведенного обследования диагностирована гепатоцеллюлярная аденома с разрывом, состояние после рентгенэндоваскулярной окклюзии правой печеночной артерии, 6 санационных релапаротомий. Пациентка оперирована 16.10.2018 — через 46 дней после спонтанного разрыва печени. Осуществлен J-образный доступ. В брюшной полости выраженный спаечный процесс. Мобилизована правая доля печени, практически вся в состоянии некроза. На диафрагмальной поверхности (VI–VII сегменты) определяется зона разрыва 16 × 11 см, прикрытая фибрином. Объем оперативного вмешательства определяли исходя из объема некроза правой доли, который, вероятно, наступил в результате неселективной эмболизации правой печеночной артерии. Выполнена некрэктомия. Левая доля печени увеличена. Холцистэктомия. В воротах печени перевязаны трубчатые структуры: правая воротная вена, проток правой доли печени и правая печеночная артерия. После надсечения глиссоновой капсулы электроножом по намеченной границе с помощью биполярного пинцета выполнено разделение паренхимы печени. Трубчатые структуры в плоскости резекции перевязаны и пересечены. Дважды перевязана и пересечена правая печеночная вена. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия (рис. 3). Брюшная полость промыта, дренирована. Прием Прингла применяли дважды, продолжительность окклюзии печеночного кровотока составила 7 и 5 мин. Кровопотеря составила 1000 мл, для коррекции было введено 3 дозы свежзамороженной плазмы и 1 доза эритроцитарной массы. При гистологическом исследовании элементов опухоли не выявлено. В резецированном фрагменте ткани печени участок стенки полости с грануляциями и фибро-

зом, с реактивными изменениями окружающей паренхимы печени. Крупные участки некротизированной ткани печени. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписана в удовлетворительном состоянии через 30 дней после оперативного вмешательства.

Впервые спонтанный разрыв печени у беременной был описан шотландским врачом J. Abercrombie в 1844 г. [8]. К настоящему времени опубликовано немногим более 100 клинических наблюдений [9]. Мы наблюдали два подобных случая [10], один из которых приведен выше.

Это осложнение диагностируют специалисты, которые знают о возможности спонтанного разрыва печени при беременности. Пациентки жалуются на сильную резкую боль в правом подреберье, которая иррадирует в правую руку, правую лопатку. Также развивается гипотония и анемия. Все эти симптомы у беременной с преэклампсией или эклампсией, осложненной HELLP-синдромом, характерны для спонтанного разрыва печени. В свою очередь преэклампсия – это триада симптомов Цангенмейстера: гипертония после 20-й недели беременности, протеинурия, отеки [11].

Патогенез этого состояния до сих пор недостаточно изучен. Однако был выдвинут ряд теорий. Согласно наиболее популярной теории, пациентки с преэклампсией имеют повышенную чувствительность к вазопрессорам, что ведет к резкому вазоспазму, повреждающему эндотелий. Это в свою очередь приводит к образованию микротромбов, инфаркту печеночной ткани с кровоизлиянием в печень. Образуется подкапсульная гематома, которая способна достигать больших размеров и может осложниться разрывом [12].

Чаше всего поражается правая доля печени – 75%. Наименее вероятен спонтанный разрыв левой доли – 11%. В 14% наблюдений может произойти разрыв обеих долей печени [13], что приводит к массивному внутрибрюшному кровотечению, которое тяжело остановить.

Для подтверждения разрыва печени беременной с преэклампсией или эклампсией, осложненной HELLP-синдромом, выполняют УЗИ, МСКТ и МРТ [14, 15]. При УЗИ гематому определяют как зону пониженной эхогенности с неровными и иногда нечеткими контурами. Также может быть выявлена какая-то небольшая часть паренхимы с гипоехогенным ореолом. Кровоток в зоне поражения определяться не будет. Следует отметить, что гематомы имеют определенную динамику, связанную со временем существования новообразования и с возможным повторяющимся поступлением свежей крови. В более поздние сроки начинаются процессы организации гематомы, которые при УЗИ проявляются

как неравномерное повышение эхогенности ее полости с появлением в ней сгустков и нитей фибрина в виде образований смешанной и повышенной эхогенности и перегородок [16–18]. МСКТ позволяет обнаружить такие изменения в паренхиме печени, как кровотечение, разрыв, субкапсулярная гематома или инфаркт печени. И хотя УЗИ можно выполнить быстрее, МСКТ позволяет более четко верифицировать внутрипеченочные изменения как гематому и определить объем поражения [15]. При продолжающемся кровотечении возможно контрастирование отдельных фрагментов образования, а также экстравазация контрастного препарата [18]. Следует отметить, что радиолог должен обсудить с акушером риск лучевой нагрузки для плода. Также с целью диагностики разрыва печени применяют ангиографию, которая может стать и лечебно-диагностической [19].

В представленном клиническом наблюдении, благодаря результату гистологического исследования, обзору литературы по данной проблеме, а затем и более тщательно собранному анамнезу, удалось установить истинную причину спонтанного разрыва печени у пациентки. Версии хирургов и специалистов по лучевой диагностике областной больницы, которые трактовали образование как гемангиому, и версия лучевых диагностов, описывавших опухоль как гепатоцеллюлярную аденому, были противоречивыми. Наиболее вероятно, ошибочный диагноз по данным КТ был поставлен в связи со сложностью анализа полученных результатов на фоне 6 ранее проведенных санационных релапаротомий.

Ввиду редкости этого состояния не существует определенного алгоритма лечения. Были предложены самые разнообразные методы лечения [10, 13, 20–21]: динамическое наблюдение, перигепатическая тампонада с дренированием, лигирование печеночной артерии, эмболизация ветвей печеночной артерии, коллагеновые губки, абсорбирующие сетки, фибриновый клей, аргонная коагуляция, ушивание разрыва, лобэктомия, трансплантация печени. Критериями динамического наблюдения и консервативного лечения считают гемодинамическую стабильность пациентки, интактную капсулу печени по данным УЗИ или МСКТ [10, 20]. Патогенетического лечения преэклампсии или эклампсии, кроме как родоразрешение, как известно, не существует. Родоразрешение следует проводить как можно скорее путем кесарева сечения, поскольку родовые потуги могут спровоцировать разрыв подкапсульной гематомы.

Выбор того или иного метода лечения осуществляют индивидуально. L.G. Smith и соавт. показали, что перигепатическая тампонада с дренированием сопровождаются гораздо лучшими



Рис. 4. Алгоритм ведения пациенток при подозрении на разрыв печени (по L.G. Smith et al., 1991 [14]).

Fig. 4. Management algorithm for patients with suspected liver rupture (by L.G. Smith et al., 1991 [14]).

результатами, чем лобэктомия (82 и 25% выживших соответственно). Авторы рекомендуют оставить более агрессивные хирургические методы для рефрактерных случаев: “Единственным показанием к резекции печени является полный разрыв сегмента/доли при невозможности остановить жизнеугрожающее кровотечение”. Также ими предложен алгоритм ведения пациенток с подозрением на спонтанный разрыв печени (рис. 4) [20]. Однако в этом алгоритме нет алгоритма лечения пациенток со спонтанной подкапсульной гематомой печени. На основании опыта нашего Центра, при остановившемся кровотечении, стабильной гемодинамике и интактной капсуле печени предлагаем выполнять пункцию с наружным дренированием напряженных гематом под контролем УЗИ для профилактики разрыва гематомы или ее нагноения [10].

Большую проблему представляют собой билобарные разрывы печени с необратимой потерей паренхимы. Первая успешная попытка лечения подобной пациентки принадлежит американскому хирургу S.K. Hunter. В 1995 г. им описана пациентка на 36-й неделе беременности с билобарным разрывом печени, массивным кровотечением, полной потерей паренхимы печени, которой в качестве меры отчаяния была выполнена гепатэктомия с формированием портокавального анастомоза “конец в бок”. Пациентка была внесена в трансплантационный реестр США как срочно нуждающаяся в донор-

ской печени. Через 8 ч подходящий донор был найден, а через 13 ч асептического состояния пациентке была пересажена печень. Без особых осложнений пациентка была выписана домой на 41-е сутки [13]. Впоследствии до 2000 г. было описано еще 4 наблюдения трансплантации печени пациенткам со спонтанным разрывом печени на фоне беременности. Из 5 пациенток 4 выжили. С 2000 по 2010 г. было выполнено еще 8 трансплантаций печени по поводу этого осложнения, все больные выжили [20].

Опухоли печени нередко осложняются разрывами, однако у беременных возможен спонтанный разрыв здоровой печени на фоне HELLP-синдрома. Более широкая осведомленность хирургов и акушеров-гинекологов о риске такого осложнения позволила бы своевременно выявлять подобных больных и дифференцированно подходить к выбору консервативной терапии (при наблюдении за динамикой процесса и стабильном состоянии пациентки) или различных хирургических вмешательств (чрескожное дренирование гематомы, перигепатическая тампонада, резекция сегментов или доли и даже трансплантация печени). Подобный мультидисциплинарный подход позволил бы значительно уменьшить число летальных исходов.

Необходимо знать, что одним из важных способов предупреждения разрывов печени у пациенток с HELLP-синдромом является кесарево сечение.

Участие авторов

Бунятов Т.М. — сбор и обработка материала, написание статьи.

Козлов И.А. — редактирование.

Гурмиков Б.Н. — редактирование.

Степанова Ю.А. — написание раздела диагностики.

Широков В.С. — написание раздела КТ-диагностики.

Вишневский В.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Bunyatov T.M. — collection and processing of data, writing text.

Kozlov I.A. — editing.

Gurmikov B.N. — editing.

Stepanova Yu.A. — writing diagnostic part of the article.

Shirokov V.S. — writing CT diagnostic part.

Vishnevskiy V.A. — editing, approval of the final version of the article.

Список литературы

1. Wicke C., Pereira P.L., Neeser E., Flesch I., Rodegerdts E.A., Becker H.D. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options — a unicenter study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190 (1): 106–112.
2. Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int. J. Gynecol. Obst.* 2009; 104 (2): 90–94. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.09.014>.
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142 (2): 159–167.
4. Ong G.B., Taw J.L. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br. Med. J.* 1972; 4 (5833): 146–149.
5. Chearanai O., Plengvanit U., Asavanich C., Damrongsak D., Sindhvananda K. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. *Cancer.* 1983; 51 (8): 1532–1536.
6. Andersson R., Tranberg K.G., Bengmark S. Hemoperitoneum after spontaneous rupture of liver tumor: results of surgical treatment. *HPB Surgery.* 1988; 1 (1): 81–83.
7. Cozzi P.J., Morris D.L. Two cases of spontaneous liver rupture and literature review. *HPB Surgery.* 1996; 9 (4): 257–260.
8. Abercrombie J. Hemorrhage of the liver. *Lond. Med. Gaz.* 1844; 34: 792–794.
9. Vigil-De G.P., Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int. J. Gynecol. Obst.* 2012; 118 (3): 186–189. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.042>.
10. Ионкин Д.А., Икрамов Р.З., Вишневский В.А., Кабанова Т.И., Жаворонкова О.И., Коваленко З.А. Спонтанная подкапсульная гематома печени на фоне HELLP синдрома. *Анналы хирургической гепатологии.* 2011; 16 (3): 106–109.
11. Zangemeister W. Die Lehre von der Eklampsie auf Grund eigener Untersuchungen dargestellt. Verlag: S. Hirzel, Leipzig, 1926; 44 p.
12. Nelson E.W., Archibald L., Albo D. Spontaneous hepatic rupture in pregnancy. *Am. J. Surg.* 1977; 134 (6): 817–820.
13. Hunter S.K., Martin M., Benda J.A., Zlantic F.J. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85 (5 Pt. 2): 819–822.
14. Mascarenhas R., Mathias J., Varadarajan R., Geoghegan J., Traynor M.O. Spontaneous hepatic rupture: a report of five

cases. *HPB (Oxford).* 2002; 4 (4): 167–170.

<http://doi.org/10.1080/13651820260503819>.

15. Nunes J.O., Turner M.-A., Fulcher A.S. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: A 10-year retrospective review. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185 (5): 1205–1210. <http://doi.org/10.2214/AJR.04.0817>.
16. Suarez B., Alves K., Senat M.V., Fromageot J., Fischer C., Rosenberg P., Ville Y. Abdominal pain and preeclampsia: sonographic findings in the maternal liver. *J. Ultrasound. Med.* 2002; 21 (10): 1077–1083.
17. Степанова Ю.А., Борсуков А.В., Панченков Д.Н. Чрескожные вмешательства на органах гепатопанкреатобилиарной зоны и селезенке под контролем ультразвука. Часть I. Чрескожные вмешательства на печени. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2009; 3 (1): 55–77.
18. Domadia N., Bheda H., Modiya S., Raychaudhari C. Role of CT scan in diagnosis of HELLP syndrome: Radiologist's perspective. *IAIM.* 2017; 4 (2): 60–63.
19. Yagmurdu M.C., Agalar F., Daphan C.E. Spontaneous hepatic rupture in pregnancy. *Eur. J. Emerg. Med.* 2000; 7 (1): 75–76.
20. Smith L.G., Moise K.J., Dildy G.A., Carpenter R.J. Spontaneous rupture of liver during pregnancy: Current therapy. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77 (2): 171–175.
21. Gutovich J.M., Van Allan R.J. Hepatic artery embolization for hepatic rupture in HELLP syndrome. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 27 (12): 1931–1933. <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.08.003>.

References

1. Wicke C., Pereira P.L., Neeser E., Flesch I., Rodegerdts E.A., Becker H.D. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options — a unicenter study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190 (1): 106–112.
2. Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int. J. Gynecol. Obst.* 2009; 104 (2): 90–94. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.09.014>.
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142 (2): 159–167.
4. Ong G.B., Taw J.L. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br. Med. J.* 1972; 4 (5833): 146–149.
5. Chearanai O., Plengvanit U., Asavanich C., Damrongsak D., Sindhvananda K. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. *Cancer.* 1983; 51 (8): 1532–1536.
6. Andersson R., Tranberg K.G., Bengmark S. Hemoperitoneum after spontaneous rupture of liver tumor: results of surgical treatment. *HPB Surgery.* 1988; 1 (1): 81–83.
7. Cozzi P.J., Morris D.L. Two cases of spontaneous liver rupture and literature review. *HPB Surgery.* 1996; 9 (4): 257–260.
8. Abercrombie J. Hemorrhage of the liver. *Lond. Med. Gaz.* 1844; 34: 792–794.
9. Vigil-De G.P., Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int. J. Gynecol. Obst.* 2012; 118 (3): 186–189. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.042>.
10. Ionkin D.A., Ikramov R.Z., Vishnevskiy V.A., Kabanova T.I., Zhavoronkova O.I., Kovalenko Z.A. A Spontaneous subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome patient. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2011; 16 (3): 106–109. (In Russian)
11. Zangemeister W. Die Lehre von der Eklampsie auf Grund eigener Untersuchungen dargestellt. Verlag: S. Hirzel, Leipzig, 1926; 44 p.

12. Nelson E.W., Archibald L., Albo D. Spontaneous hepatic rupture in pregnancy. *Am. J. Surg.* 1977; 134 (6): 817–820.
13. Hunter S.K., Martin M., Benda J.A., Zlantik F.J. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85 (5 Pt. 2): 819–822.
14. Mascarenhas R., Mathias J., Varadarajan R., Geoghegan J., Traynor M.O. Spontaneous hepatic rupture: a report of five cases. *HPB (Oxford)*. 2002; 4 (4): 167–170.
<http://doi.org/10.1080/13651820260503819>.
15. Nunes J.O., Turner M.-A., Fulcher A.S. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: A 10-year retrospective review. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185 (5): 1205–1210.
<http://doi.org/10.2214/AJR.04.0817>.
16. Suarez B., Alves K., Senat M.V., Fromageot J., Fischer C., Rosenberg P., Ville Y. Abdominal pain and preeclampsia: sonographic findings in the maternal liver. *J. Ultrasound. Med.* 2002; 21 (10): 1077–1083.
17. Stepanova Yu.A., Borsukov A.V., Panchenkov D.N. Ultrasound-assisted percutaneous hepatopancreatobiliary and splenic interventions. Part I. Percutaneous interventions on the liver. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2009; 3 (1): 55–77. (In Russian)
18. Domadia N., Bheda H., Modiya S., Raychaudhari C. Role of CT scan in diagnosis of HELLP syndrome: Radiologist's perspective. *IAIM*. 2017; 4 (2): 60–63.
19. Yagmurdu M.C., Agalar F., Daphan C.E. Spontaneous hepatic rupture in pregnancy. *Eur. J. Emerg. Med.* 2000; 7 (1): 75–76.
20. Smith L.G., Moise K.J., Dildy G.A., Carpenter R.J. Spontaneous rupture of liver during pregnancy: Current therapy. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77 (2): 171–175.
21. Gutovich J.M., Van Allan R.J. Hepatic artery embolization for hepatic rupture in HELLP syndrome. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 27 (12): 1931–1933.
<http://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.08.003>.

Сведения об авторах [Authors info]

Бунятов Тимур Мусаевич — ординатор по специальности “хирургия” ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6608-6535>. E-mail: aktim_11@mail.ru

Козлов Илья Анатольевич — доктор мед. наук, и.о. заведующего онкологическим отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-9126-616X>. E-mail: kozlov@ixv.ru

Гурмиков Беслан Нуралиевич — канд. мед. наук, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>. E-mail: Gurmikov@mail.ru

Степанова Юлия Александровна — доктор мед. наук, ученый секретарь ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Широков Вадим Сергеевич — старший научный сотрудник отделения рентгенологии и МР-исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>. E-mail: vadimshirokov@mail.ru

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор, советник директора ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>. E-mail: va.vishnevsky@mail.ru

Для корреспонденции*: Вишневский Владимир Александрович — 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. Тел.: +7-985-762-35-09. E-mail: v-vishnevskii@mail.ru

Timur M. Bunyatov — General Surgery Resident in the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6608-6535>. E-mail: aktim_11@mail.ru

Ilya A. Kozlov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Oncology and Chemotherapy of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9126-616X>. E-mail: kozlov@ixv.ru

Beslan N. Gurmikov — Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Surgical Oncology and Chemotherapy of Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>. E-mail: Gurmikov@mail.ru

Yulia A. Stepanova — Doct. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Vadim S. Shirokov — Senior Research Fellow of the Department of Radiology and MRI of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>. E-mail: vadimshirokov@mail.ru

Vladimir A. Vishnevsky — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Advisor of Director of Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>. E-mail: va.vishnevsky@mail.ru

For correspondence*: Vladimir A. Vishnevsky — 27, Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery. Phone: +7-985-762-35. E-mail: v-vishnevskii@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 18.12.2018.
Received 18 December 2018.

Принята к публикации 19.02.2019
Accepted for publication 19 February 2019

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

DOI: 10.16931/1995-5464.20193139-143

Рефераты иностранных журналов

Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г.

Abstracts of Current Foreign Publications

Akhaladze G.G., Akhaladze D.G.

*Am. J. Gastroenterol. 2017; 112 (4): 537–554.
doi: 10.1038/ajg.2016.610. Epub 2017 Jan 31.*

A multidisciplinary approach to pancreas cancer in 2016: a review

Мультидисциплинарный подход к раку поджелудочной железы в 2016 году: обзор

Fogel E.L., Shahda S., Sandrasegaran K., DeWitt J., Easler J.J., Agarwal D.M., Eagleson M., Zyromski N.J., House M.G., Ellsworth S., El Hajj I., O'Neil B.H., Nakeeb A., Sherman S.

Протоковый рак поджелудочной железы (ПРПЖ) занимает в США четвертое место среди ведущих причин смерти, связанных со злокачественным заболеванием, и второе — после колоректального рака — среди опухолей желудочно-кишечного тракта. В статье представлен наш мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с ПРПЖ. Рассмотрены эпидемиология, диагностика и стадирование, способы билиарного дренирования, методика отбора пациентов для проведения радикального хирургического лечения, химиотерапии, лучевой терапии, а также варианты паллиативных вмешательств. Проанализированы перспективы научных исследований и области, в которых возможности достижения успеха ограничены. Хирургическое вмешательство является единственным радикальным методом лечения. К сожалению, ввиду позднего обращения лишь у 15–20% пациентов оно может стать эффективным, однако даже после полноценной резекции прогноз остается плохим. Пятилетняя выживаемость после панкреатодуоденальной резекции не превышает 10% при выявленных метастазах в лимфатических узлах и достигает 25–30% при их отсутствии. С другой стороны, совершенствование диагностики (рентгенологической и эндо-УЗИ) увеличивает вероятность обнаружения и улучшает возможности стадирования ПРПЖ, что позволяет выделить пациентов с резектабельной опухолью. У большинства больных перспективы лечения ограничены сложностью улучшения качества жизни и ее продления.

NICE Guideline, No. 85. National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Feb

Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management

Рак поджелудочной железы у взрослых: диагностика и лечение

Может ли направление пациента с подозрением на рак поджелудочной железы (РПЖ) к мультидисциплинарной команде (МДК) специалистов улучшить результаты лечения? В настоящее время МДК является ведущим звеном противораковых служб Великобритании. Лечение больного РПЖ до внедрения этого организационного подхода врач зачастую занимался в одиночку. Лечебные мероприятия не были стандартизированы, а в различных клиниках применялись неравноценные лечебные программы. Запоздалое начало лечения приводило к неудовлетворительным результатам. Мультидисциплинарный подход впервые был применен в 2000 г. в рамках реализации “Английского противоракового плана” и сразу распространился по всей Великобритании. С 2004 г. его включили в национальный стандарт. Это означало, что больной с впервые установленным диагнозом рака должен быть обсужден на собрании МДК. С 2015 г. такая стратегия в Англии считается “золотым стандартом” ведения больных РПЖ. С учетом понимания, какие сложности могут возникнуть в процессе работы подобных команд, разработана стратегия повышения эффективности их деятельности. Следует заметить, что адекватно оценить эффективность МДК в сложной структуре британского здравоохранения пока что затруднительно. При некоторых разновидностях рака принятие решения такой командой вообще имеет ограничения. При этом очевидной является необходимость создания клинического руководства по ведению больных РПЖ, базирующегося на опыте работы МДК.

Khirurgiia (Sofia). 2009; (6): 8–15.

Pancreatic cancer — multidisciplinary approach and possibilities for surgical treatment

Рак поджелудочной железы — мультидисциплинарный подход и возможности хирургического лечения

Vladov N., Takorov I., Katzarov K., Mutafchiyski V., Sergeev S., Vasilevski I., Michaylov V.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является тяжелым заболеванием и в структуре онкологической патологии относится к числу наиболее распространенных в Болгарии. Быстрое прогрессирование РПЖ предопределяет сложности хирургического и консервативного лечения, чем бросает специалистам серьезный вызов. Проанализированы результаты лечения 196 больных, которым с сентября 2003 г. по февраль 2008 г. в нашей клинике выполнено 106 радикальных резекций поджелудочной железы (ПЖ) и 90 паллиативных вмешательств. Для установления диагноза РПЖ использовали стандартный мультидисциплинарный протокол. Критериями резектабельности опухоли считали отсутствие отдаленных метастазов, а также поражения чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Резектабельность составила 54,1%. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) в варианте Whipple выполнена 35 больным, ПДР с сохранением привратника по Traverso-Longmire — 35, дистальная резекция ПЖ — 15, папиллэктомию — 7 больным. В 28 наблюдениях резекцию ПЖ сочетали с резекцией сосудов. В 17 наблюдениях выполнены расширенные резекции. После радикальных операций у 39 (36,8%) пациентов развились осложнения, летальность составила 5,6% (6 больных). Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции — 16,1 дня. Медиана выживаемости после радикальных вмешательств — 16,2 мес. Резекция ПЖ является единственным вариантом радикального хирургического пособия при РПЖ и периампулярном раке. Благодаря совершенствованию хирургических технологий и периоперационного обеспечения показания к ПДР за последние 10 лет расширились. Улучшению результатов лечения способствует выполнение подобных операций в специализированных учреждениях.

Targeted oncology, Published Online: May 24, 2018

Multidisciplinary approaches to pancreatic adenocarcinoma

Мультидисциплинарный подход к аденокарциноме поджелудочной железы

Marshall J.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является весьма сложным для лечения заболеванием и, по моему личному мнению, требует совместных

усилий специализированной команды. В ее состав должны входить опытные хирурги, оперирующие каждодневно, и опытные онкологи, хорошо разбирающиеся в различных режимах и современных программах химиотерапии. Команде нужен очень хороший онколог-радиолог, а также специалист по клиническому питанию для обеспечения адекватной нутритивной поддержки. Члены команды должны работать сообща. Если у вас такой команды нет, пациента лучше отправить в специализированный центр, располагающий подобными возможностями. В поле зрения врача больные РПЖ попадают различными путями. Например, пациент может поступить в гастроэнтерологическое отделение с характерными проявлениями заболевания, или в отделение неотложной хирургии, или к онкологу. Независимо от этого члены команды должны быть привлечены к ведению пациента в кратчайшие сроки. Мультидисциплинарный подход позволяет принимать безотлагательное решение о лечебной тактике. В лечебном учреждении клинический разбор онкологических больных должен проводиться еженедельно. Мнение о результатах рентгенологического исследования представляет рентгенолог, о морфологических результатах — морфолог, а каждый присутствующий специалист должен высказать суждение по поводу оптимальной лечебной тактики у данного больного. Такой мультидисциплинарный подход очень важен и для пациента, которого интересует мнение специалистов о возможностях лечения опухоли. При этом пациент, со своей стороны, может ошибочно думать о некой “волшебной” таблетке, которая его вылечит. Задача мультидисциплинарной команды заключается в терпеливом разъяснении пациенту современных возможностей диагностики и лечения, сложностей проведения лечебных мероприятий, вызванных развитием опухоли и сопутствующими заболеваниями. Фактически больной получает уникальную рекомендацию, сформулированную командой специалистов.

Cancer Treat. Rev. 2018 Jul; 68: 124–135.

doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.006. Epub 2018 Jun 13.

Borderline resectable pancreatic cancer. Challenges and controversies

Погранично-резектабельный рак поджелудочной железы. Вызовы и противоречия

Sabater L., Muñoz E., Roselló S., Dorcaratto D., Garcés-Albir M., Huerta M., Roda D., Gómez-Mateo M.C., Ferrández-Izquierdo A., Darder A., Cervantes A.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является тяжелой болезнью, и в последние годы его выявляют все чаще. Несмотря на то что большинство больных не подлежит радикальному хирур-

гическому лечению, некоторые из них могут составить подгруппу с так называемым погранично-резектабельным РПЖ. Последовательное применение у них неоадьювантной химиотерапии и хирургической операции может способствовать улучшению исходов. Мультидисциплинарный подход и хирургическая операция являются обязательными условиями успешного лечения таких пациентов. Однако отсутствие единого мнения о лечебной тактике не позволяет верно интерпретировать результаты лечения и сформулировать заключение. Авторами проведен обзор публикаций, посвященных погранично-резектабельному РПЖ, проанализированы сложности и противоречия в его лечении, сформулирована необходимость дальнейших исследований и международной кооперации в разработке и принятии консенсуса по поводу лечения этого сложного вида рака.

*JAMA Oncol. 2018; 4 (7): 963–969.
doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0329.*

Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial

Тотальная неоадьювантная терапия по схеме FOLFIRINOX с последующей индивидуальной химиолучевой терапией при погранично резектабельной аденокарциноме поджелудочной железы: 2-я фаза клинического исследования

Murphy J.E., Wo J.Y., Ryan D.P., Jiang W., Yeap B.Y., Drapek L.C., Blaszkowsky L.S., Kwak E.L., Allen J.N., Clark J.W., Faris J.E., Zhu A.X., Goyal L., Lillemoe K.D., DeLaney T.F., Fernández-DelCastillo C., Ferrone C.R., Hong T.S.

Известно, что хирургическое лечение и адьювантная химиотерапия у пациентов с погранично-резектабельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (ПЖ) сопровождаются плохими результатами. Целью исследования стало изучение частоты осуществимости радикальных (R0) резекций при погранично-резектабельной протоковой аденокарциноме ПЖ после неоадьювантной терапии, проведенной по протоколу FOLFIRINOX (5-фторурацил, иринотекан, оксалиплатин), и индивидуализации химиолучевого лечения. С 3 августа 2012 г. по 31 августа 2016 г. в крупной академической клинике, имеющей опыт хирургии ПЖ, проведена 2-я фаза одноэтапного клинического исследования, в которое включили 48 пациентов с недавно диагностированным, ранее не подвергавшимся лечению, локализованным раком ПЖ, признанным на междисциплинарном консилиуме погранично-резектабельным. У больных установлен уровень функционального состояния по шкале

ECOG со значениями 0–1 баллов, адекватные гематологические показатели, а также удовлетворительная функция почек и печени. У 30 пациентов, которые на момент завершения исследования были живы, медиана наблюдения составила 18,0 мес. Пациентам назначали 8 циклов терапии по схеме FOLFIRINOX. После рестадирования больным с сосудистой инвазией проводили кратковременную химиолучевую терапию (5 Гр × 5 с протонами, капецитабин). Пациентам с сохраняющимся поражением сосудов осуществляли длительную химиолучевую терапию фторурацилом или капецитабином. Первичным результатом считали осуществимость резекции R0, рассчитывали медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) и медиану общей выживаемости (ОВ). Среди 48 пациентов, отвечавших критериям исследования, мужчин было 27, женщин – 21, средний возраст составил 62 года (46–74). Из 43 пациентов, которым планировали проведение 8 курсов предоперационной химиотерапии, 34 (79%) их удалось провести полностью; 27 (56%) больных подвергли сокращенным курсам химиотерапии, а еще 17 (35%) – длительным курсам химиолучевого лечения. Резекцию R0 удалось выполнить 31 из 48 пациентов (65%; 95% CI, 49–78%). У 32 пациентов, перенесших резекцию, частота осуществимости резекции R0 составила 97% ($n = 31$). Медиана ВБП у всех включенных пациентов составила 14,7 мес (95% CI, 10,5 – не достигнута), с двухлетней ВБП 43%. Медиана ОВ составляла 37,7 мес (95% CI, 19,4 – не достигнута), с двухлетней ОВ 56%. Среди пациентов, перенесших резекцию, медиана ВБП составила 48,6 мес (95% CI, 14,4 – не достигнута), а медиана ОВ не была достигнута, с двухлетней ВБП 55% и двухлетней ОВ 72%. Таким образом, предоперационная терапия FOLFIRINOX с последующей индивидуальной химиолучевой терапией при погранично-резектабельном раке ПЖ приводит к высокой частоте осуществимости резекции R0 и продолжительной средней ВБП и средней ОВ.

*Pancreatology. 2018; 18 (4): 446–457.
doi: 10.1016/j.pan.2018.04.008. Epub 2018 Apr 22.*

Pain in pancreatic ductal adenocarcinoma: a multidisciplinary, international guideline for optimized management

Боль при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы: мультидисциплинарное международное руководство по оптимальному лечению

Drewes A.M., Campbell C.M., Ceyhan G.O., Delhaye M., Garg P.K., van Goor H., Laquente B., Morlion B., Olesen S.S., Singh V.K., Sjogren P., Szigethy E., Windsor J.A., Salvetti M.G., Talukdar R.

Абдоминальный болевой синдром является характерным проявлением у большинства паци-

ентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (ПАПЖ). Адекватная редукция боли зачастую невозможна ввиду ограниченных вариантов лечения и значительных различий в подходах к анальгезии в различных клиниках, что подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода. Настоящий обзор свидетельствует о том, что улучшение контроля болевого синдрома при ПАПЖ будет результатом разработки оптимальной тактики анальгезии на основе анализа мировых данных. Для повышения клинической значимости полученные данные были оценены в соответствии с принципами GRADE-группы международных экспертов. Представлен алгоритм, который объединяет все доступные в настоящее время варианты лечения. Боль у большинства пациентов лучше всего лечить опиоидными анальгетиками на ранних стадиях, а необходимость проведения нейролитических мероприятий возникает, как правило, в более поздних стадиях заболевания. Невролиз чревного сплетения обеспечивает непродолжительный эффект у значительного числа пациентов, но доступны и другие процедуры, например спланхнэктомия. Паллиативная химиотерапия в качестве побочного эффекта также обеспечивает уменьшение боли. Подчеркивается, что при оценке боли необходимо учитывать более широкий перечень других физических и психологических признаков. Некоторым пациентам может потребоваться дополнительное лечение боли, депрессии и тревоги, а также лучевая терапия, эндоскопические вмешательства и нейромодуляция. Существует несколько сравнительных исследований, которые помогут определить, какую комбинацию и порядок этих вариантов лечения следует применять. Появляются новые методы лечения боли, которые могут быть нацелены, например, на нейронную передачу. Тем не менее до тех пор, пока не появятся лучшие методы, лечение боли должно быть индивидуализировано междисциплинарной командой.

*J. Hematol. Oncol. 2018; 11 (1): 14.
doi: 10.1186/s13045-017-0551-7.*

Novel agents for pancreatic ductal adenocarcinoma: emerging therapeutics and future directions

Новые средства для лечения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: появляющиеся возможности терапии и будущие направления

*Zhang Y., Yang C., Cheng H., Fan Z., Huang Q.,
Lu Y., Fan K., Luo G., Jin K., Wang Z., Liu C., Yu X.*

В последние три десятилетия прогноз выживаемости при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (ПАПЖ), ассоциированной с химиорезистентностью, продолжает оставаться

плохим. Мультидисциплинарная диагностика с последующим хирургическим и химиолучевым лечением лежат в основе тактики ведения. Терапия гемцитабином и 5-фторурацилом не продемонстрировала удовлетворительных результатов. Предлагаются новые режимы терапии с использованием таргетных препаратов, воздействующих на клетки опухоли поджелудочной железы, микроциркуляцию в опухоли и иммуносупрессию. В результате доклинических и клинических исследований установлены биомаркеры для оценки результатов лечения и критерии отбора пациентов для того или иного варианта терапии. Применение классических химиотерапевтических препаратов в сочетании с новыми средствами или новые комбинации дают надежду на улучшение прогноза при ПАПЖ.

J. Geriatr. Oncol. 2018; 9 (4): 373–381.

doi: 10.1016/j.jgo.2018.03.007. Epub 2018 Jun 9.

An onco-geriatric approach to select older patients for optimal treatments of pancreatic adenocarcinoma

Онкогериатрический подход к отбору пациентов старшего возраста для проведения оптимального лечения при аденокарциноме поджелудочной железы

*Castel-Kremer E., De Talhouet S., Charlois A.L.,
Graillot E., Chopin-Laly X., Adham M., Comte B.,
Lombard-Bohas C., Walter T., Boschetti G.*

Аденокарцинома поджелудочной железы (ПЖ) поражает, как правило, пожилых пациентов. Хирургическое лечение показано при локализованных формах, в то время как химиотерапия целесообразна при местнораспространенном или метастатическом варианте болезни. Цели: исследовать стандарты лечения у пациентов старшей возрастной группы, изучить возможности прогнозирования способности пациентов переносить рекомендованное лечение, выявить гериатрические прогностические факторы. В исследование включены пациенты старше 70 лет с гистологически подтвержденным раком ПЖ за период с 2007 по 2014 г. С использованием метода Сох-а проанализированы независимые факторы, ассоциированные с летальностью от любых причин. В проспективное исследование включены 73 пациента (средний возраст 77,9 лет). Хирургические вмешательства выполнены 42 больным. Из 31 пациента, у которых от оперативного лечения было решено воздержаться, химиотерапия применена 22, симптоматическое лечение — 9. Адывантную химиотерапию получили 62% оперированных больных. Неоперированным пациентам проведено в среднем 9 циклов паллиативной химиотерапии. Средняя общая выживаемость составила 21,3 мес в группе оперированных пациентов и 6,1 мес в паллиативной группе

($p = 0,0001$). Установлено, что большинство онкологических параметров являются независимыми прогностическими факторами выживаемости. Возраст не был ассоциирован с выживаемостью, но влияние на нее оказывали такие факторы, как показатель инструментальной активности в повседневной жизни (Lawton's Instrumental Activities of Daily Living, IADL) <4 ($HR = 5,0$, $p = 0,047$), кумулятивный индекс коморбидности (Cumulative Index Rating Scale-Geriatric, CIRS-G) ≥ 2 ($HR = 19$, $p = 0,035$) и потеря массы тела $>10\%$ ($HR = 4,6$, $p = 0,03$). Согласно данным мультивариантного анализа, хирургическое вмешательство оказалось единственным независимым фактором, влияющим на выживаемость ($p < 0,001$). Почти 90% отобранных пожилых больных раком ПЖ (64 из 73) могут получать те же стандартные методы лечения, что и более молодые пациенты. Нарушение IADL, CIRS-G ≥ 2 и потеря массы тела $>10\%$ представляют собой прогностические факторы выживаемости, которые должны быть добавлены к онкологическим критериям в процессе принятия решения о тактике лечения.

*World J. Gastroenterol. 2018; 24 (18): 1978–1988.
doi: 10.3748/wjg.v24.i18.1978.*

Laparoscopic gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with unresectable hepatopancreatobiliary cancers: A personal series and systematic review of the literature

Лапароскопическая гастроеюностомия при обструкции антрального отдела желудка у пациентов с нерезектабельными опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны: собственные наблюдения и систематический обзор литературы

Manuel-Vázquez A., Latorre-Fragua R., Ramiro-Pérez C., López-Marciano A., la Plaza-Llamas R., Ramia J.M.

Характерными симптомами “запущенных” опухолей печени, поджелудочной железы и жел-

чевыводящих путей являются обструкция, боль и нарушение эвакуации из желудка. Существует множество нерешенных вопросов, касающихся лечения пациентов с подобными осложнениями. Неясной остается роль хирургических методов устранения боли. Наконец, не существует консенсуса специалистов о выборе способа устранения нарушений эвакуации из желудка. Эндоскопическое дуоденальное стентирование отличается более короткой продолжительностью госпитализации и быстрым возобновлением энтерального питания, но сопровождается частым рецидивированием обструкции. Хирургическая гастроеюностомия обеспечивает лучшие отдаленные результаты и меньшую частоту повторных вмешательств, однако опубликованных данных о лапароскопическом выполнении этой операции немного. Проведен систематический обзор литературы на основании рекомендаций PRISM Aguidelines для поиска статей, посвященных лапароскопической гастроеюностомии при лечении нарушения эвакуации из желудка. Также проанализированы результаты собственного опыта таких операций с 2009 по 2017 г. Обзор литературы демонстрирует отсутствие рекомендаций по хирургическому пособию или стандартизированным результатам лечения. Большинство исследований представляют собой серии наблюдений с низким уровнем доказательности. При принятии решения необходимо руководствоваться клинической ситуацией, нутритивным статусом пациента, качеством жизни и прогнозируемой продолжительностью жизни. Для выбора оптимального подхода необходима объективная оценка клинического статуса пациента и решение мультидисциплинарной команды. С учетом ограниченного числа публикаций и сложности проведения проспективных контролируемых исследований, в настоящее время ни одна работа не способна разрешить сложности при злокачественной обструкции выходного отдела желудка. Необходимо продолжать исследования и накапливать результаты.

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. Логанова 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



Валерий Алексеевич Кубышкин К 75-летию со дня рождения

**Valeri A. Kubishkin
To 75th anniversary**

25 мая 2019 г. исполнилось 75 лет академику РАН, профессору Валерию Алексеевичу Кубышкину.

В 1968 г. выпускник 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова В.А. Кубышкин был принят в клиническую ординатуру, а затем в аспирантуру кафедры факультетской хирургии. Его наставником и учителем стал профессор, а позднее академик РАМН и РАН В.С. Савельев. Более 20 лет в стенах этой клиники шаг за шагом совершенствовалось мастерство Валерия Алексеевича как хирурга, ученого, педагога. Уже в первые годы работы Валерий Алексеевич проявил себя как талантливый клиницист, исследователь-новатор, умеющий определять самые актуальные задачи и находить пути их решения. В 1973 г. В.А. Кубышкин успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему “Лечение острого аппендицита и аппендикулярного перитонита”, а в 1985 г. — докторскую диссертацию “Панкреонекроз. Диагностика и лечение”.

В.А. Кубышкин — один из ведущих специалистов в области абдоминальной хирургии, и в частности хирургической панкреатологии. Работа Валерия Алексеевича в этом направлении заложила основу диагностической и лечебной тактики, во многом определила успехи в лечении тяжелейших заболеваний. Его вклад в решение проблем хирургии гнойного перитонита и панкреонекроза был отмечен присуждением в 1989 г. Государственной премии РФ.

С 1991 г. В.А. Кубышкин возглавляет крупное подразделение Института хирургии им. А.В. Виш-

невского РАМН — отдел абдоминальной хирургии. С первых дней Валерий Алексеевич уделяет большое внимание изучению и разработке современных хирургических технологий и инструментальных методик. Под его руководством внедрены антирефлюксные операции на желудке, обоснована тактика органосохраняющих и реконструктивных вмешательств при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Валерий Алексеевич — один из тех, кто способствовал становлению и развитию эндоскопической хирургии в нашей стране. Благодаря его работе в повседневную практику вошли мини-инвазивные операции не только при желчно-каменной болезни, но и при заболеваниях селезенки, печени, поджелудочной железы, других органов желудочно-кишечного тракта. Профессор В.А. Кубышкин — признанный авторитет в области хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Одним из первых он обосновал современные принципы диагностики, показания к лапароскопическим вмешательствам на пищеводно-желудочном переходе и диафрагме и технику их выполнения. Монография “Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь” (1998), основанная на опыте коллектива, привлекла внимание к этой проблеме отечественных исследователей и практических врачей, для многих стала руководством к действию. Валерий Алексеевич активно участвовал в создании и становлении Российской ассоциации эндоскопической хирургии, представляет отечественную эндохимию за рубежом.

Валерий Алексеевич — ученый-практик с очень широким кругом интересов. Как высококвалифицированный хирург с большим опытом сложнейших оперативных вмешательств, он имеет собственный взгляд на многие проблемы современной хирургической гастроэнтерологии, обладает способностью выделять самые важные их аспекты, находить верное решение. Много лет коллективом отдела Института хирургии им. А.В. Вишневского проводятся исследования, связанные с диагностикой и лечением хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы. Возможности прогнозирования радикальности хирургического вмешательства, применение различных оперативных методик в зависимости от стадии заболевания и степени морфологической дифференцировки опухоли, повышение эффективности лечения путем внедрения расширенных операций обоснованы в монографии “Рак поджелудочной железы” (2003). Под руководством ученого разрабатываются также новые направления в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей, неорганных забрюшинных новообразований, кист и опухолей селезенки. При непосредственном участии Валерия Алексеевича были разработаны новые направления хирургической гепатологии. Уникальные технологии для лечения больных злокачественными новообразованиями печени и печеночных протоков отмечены премией Правительства РФ (2002). В 2003 г. вышло в свет фундаментальное научное издание “Операции на печени”.

С 2000 г. В.А. Кубышкин — член-корреспондент Российской академии медицинских наук, с 2011 г. — действительный член (академик). Он вице-президент Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Российского отделения Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов, заместитель председателя Проблемной комиссии по хирургии органов брюшной полости РАМН, ученый секретарь секции Комиссии Президента РФ по государственным премиям в области науки и техники, национальный представитель в Европейской ассоциации эндоскопических хирургов, член правления Российской ассоциации эндоскопических хирургов, член ред-

коллегий авторитетных медицинских журналов “Хирургия”, “Эндоскопическая хирургия”, “Анналы хирургической гепатологии”, несколько лет возглавлял Хирургическое общество Москвы и Московской области. С 2003 г. является заместителем директора по научной работе Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. Заслуги Валерия Алексеевича перед отечественной медициной отмечены орденом “Знак Почета”.

С 2007 по 2011 г. В.А. Кубышкин возглавлял кафедру общей хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

В 2011 г. Валерий Алексеевич Кубышкин был назначен директором Института хирургии им. А.В. Вишневского. С его возвращением в Институт, наряду с продолжением уже ведущихся научно-клинических разработок, стали развиваться новые направления хирургической деятельности, такие как урология, травматология и ортопедия.

С 2011 г. В.А. Кубышкин возглавляет кафедру хирургии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

В.А. Кубышкин — автор 8 монографий, 6 глав в национальных руководствах по хирургии и более 300 научных работ. Под его руководством защищены 12 докторских и 18 кандидатских диссертаций.

В.А. Кубышкин — талантливый хирург, способный организатор, внимательный педагог. Валерий Алексеевич обладает не только авторитетом профессионала. Своими удивительными человеческими качествами он заслужил искреннюю любовь сотрудников, учеников, пациентов. Интеллигентность, порядочность, душевная щедрость сочетаются в нем с принципиальностью, верностью своим убеждениям. Валерий Алексеевич — активный, творческий человек, яркий и интересный собеседник, надежный друг. Свой день рождения он встречает полным энергии, планов, новых идей. Рядом с ним сотрудники, единомышленники, друзья, которые от души желают ему здоровья, благополучия, осуществления всех замыслов и надежд.

Сотрудники НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, сотрудники кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ и редколлегия журнала “Анналы хирургической гепатологии” от всей души поздравляют Валерия Алексеевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых творческих успехов.



Владимир Иванович Лупальцов К 80-летию со дня рождения

**Vladimir I. Lupaltsov
To 80th anniversary**

8 сентября 2019 г. исполнилось 80 лет со дня рождения, 55 лет научно-педагогической и практической деятельности выдающегося украинского хирурга и яркого представителя харьковской хирургической школы, заведующего кафедрой хирургии №3 Харьковского национального медицинского университета, члена-корреспондента НАМН Украины, академика АН высшей школы Украины, заслуженного деятеля науки и техники Украины, лауреата Государственной премии Украины, почетного гражданина г. Харькова, доктора медицинских наук, профессора Владимира Ивановича Лупальцова.

В.И. Лупальцов родился 8 сентября 1939 г. в Харькове. Во время Великой Отечественной войны его семья переехала в с. Алексеевка Харьковской области. В это трудное время, оставшись без отца, Владимир Иванович узнал цену тяжелого сельского труда, помогая матери по хозяйству и одновременно учась в школе. Успешно окончив Алексеевскую среднюю школу, Владимир Иванович в 1957 г. начал свой трудовой путь на Харьковском тракторном заводе, работая формовщиком чугуно-литейного цеха. В 1958 г. поступил в Харьковский медицинский институт. Будучи ленинским стипендиатом, активно участвовал в общественной жизни молодежи и работе студенческого научного общества. Свободное от учебы время посвящал спорту, в частности борьбе. После окончания в 1964 г. Харьковского медицинского института В.И. Лупальцов был направлен на работу в Орельскую участковую больницу Лозовского района Харьковской области. За три года молодой хирург приобрел большой опыт и уверенные умения по выполне-

нию оперативных вмешательств при неотложных хирургических заболеваниях органов брюшной полости, различных гинекологических заболеваниях, а также различных травматических повреждениях костно-мышечной системы. Несмотря на загруженность, уже тогда В.И. Лупальцов не ограничивал себя только хирургической работой. Он стремился к более глубоким научным знаниям о хирургических заболеваниях и методах их оперативной коррекции. Он принимал активное участие в выездных заседаниях Харьковского областного хирургического общества.

Жажда знаний и научной деятельности, стремление к постоянному повышению своего профессионального уровня привели Владимира Ивановича в 1967 г. в аспирантуру Харьковского научно-исследовательского института общей и неотложной хирургии. Под руководством профессора А.А. Шалимова в 1970 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Функциональное состояние и пути коррекции нарушений внешнего дыхания и гемодинамики малого круга кровообращения в ранней стадии ожоговой болезни». Это была первая, но далеко не последняя ступенька на длительном научно-педагогическом и хирургическом пути.

В 1970 г. В.И. Лупальцов был избран на должность ассистента кафедры госпитальной хирургии Харьковского медицинского института. В течение шести лет на этой должности он под руководством хирургов-новаторов А.А. Шалимова, В.Т. Зайцева овладевал широким диапазоном оперативных вмешательств на органах брюшной и грудной полости, сосудах, в гнойной

хирургии. Плодотворную работу в клинике Владимир Иванович совмещал с постоянным самосовершенствованием и самообразованием, активной общественной деятельностью.

С 1976 по 1983 г. В.И. Лупальцов в должности доцента кафедры госпитальной хирургии успешно проводил лечебно-консультативную работу в отделении патологии печени и поджелудочной железы Харьковского института общей и неотложной хирургии, которая была базой кафедры. Тяга к новому и желание выяснить причины неудовлетворительных результатов лечения острого панкреатита побудили Владимира Ивановича к углубленным научным изысканиям в этом направлении. Работая над этой проблематикой, он провел фундаментальное клинико-экспериментальное исследование по изучению патогенетической сути острого панкреатита, путей совершенствования методов его профилактики и лечения. Научный поиск, аналитическая обработка накопленного интересного материала и его новаторская интерпретация получили логическое завершение в виде докторской диссертации “Острый послеоперационный панкреатит” (1982). В этой работе на большом клиническом материале впервые были четко проанализированы клинические проявления этого тяжелого осложнения, предложены оригинальные методы диагностики и лечения.

В 1983 г. В.И. Лупальцов возглавил кафедру хирургических болезней Харьковского медицинского института, которая разместилась на базе 31-й городской клинической больницы. Именно на этой должности полностью раскрылись лучшие качества В.И. Лупальцова как хирурга, наставника, ученого, преподавателя. Блестящий талант хирурга позволил профессору В.И. Лупальцову внедрить в клиническую практику органосохраняющие операции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатодуоденальную резекцию, радикальные и реконструктивные вмешательства на желчных протоках, пищеводе, поджелудочной железе, кишечнике и др. В клиническую практику внедрены миниинвазивные методы лечения заболеваний органов брюшной полости. В настоящее время сотрудники кафедры хирургии №3 Харьковского национального медицинского университета постоянно расширяют диапазон своих научных исследований, продолжают научный поиск, достойно решая практические задачи с коллективом хирургической клиники.

Научные исследования В.И. Лупальцова имеют прямое отношение к проблемам диагностики и лечения острого панкреатита и его осложнений. В 1989 г. за разработку проблем лечения больных острым панкреатитом и активное внедрение новейших технологий в диагностику и лечение профессору В.И. Лупальцову вместе с его

коллегами была присуждена Государственная премия УССР. Монография “Острый послеоперационный панкреатит” (1988) стала настольной книгой для хирургов разного возраста.

В 1995 г. за значительный личный вклад в развитие здравоохранения страны и высокое профессиональное мастерство В.И. Лупальцову присвоено звание “Заслуженный деятель науки и техники Украины”. В 2001 г. В.И. Лупальцов был избран академиком Академии наук высшего образования Украины, а в 2003 г. — членом-корреспондентом Национальной академии медицинских наук Украины.

В багаже ученого — более 600 научных публикаций, в том числе 11 монографий, 12 авторских свидетельств и патентов. Под его руководством защищены 4 докторские и 11 кандидатских диссертаций. Им написаны разделы в монографиях “Неотложная хирургия брюшной полости” и “Клиническая фармакология”, изданы монографии и учебные пособия. В 1993 г. опубликована монография “Острый аппендицит”, а в 1999 г. он с группой авторов опубликовал руководство для студентов медицинских вузов “Элементы общего ухода за больными в хирургическом стационаре” для студентов младших курсов медицинских вузов. В 2003 г. выпущена монография “Перфоративная гастродуоденальная язва”, в 2004 г. — монография “Раны, раневая инфекция и особенности течения раневого процесса в условиях радиации”, в 2009 г. — монография “Осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: хирургическое лечение”.

В течение последующих лет издано несколько монографий и учебных пособий. Учебник “Хирургия” напечатан в 2010 г., в 2014 г. вышло учебное пособие “Методы и способы оказания неотложной медицинской помощи при острой хирургической патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства”. В 2018 г. оно было переиздано и посвящено 100-летию со дня рождения академика А.А. Шалимова.

Профессор В.И. Лупальцов занимает активную жизненную позицию, является признанным авторитетом среди специалистов-хирургов не только на Украине, но и в странах СНГ. Он активно участвует в работе международных конгрессов хирургов, конференциях, симпозиумах, хирургических съездах Украины и стран СНГ, является членом президиума правления Ассоциации хирургов Украины, членом Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова, Международной ассоциации фондов Мира и Украины. На протяжении долгих лет был председателем Харьковского областного отделения Фонда Мира, является членом редакционного совета журналов “Клиническая хирургия”, “Анналы хирургической гепатологии”, “Украинский

журнал хирургии”, “Хирургия Украины”, “Харьковская хирургическая школа” и др.

Награжден медалью “За доблестный труд”, орденом Президента Украины “За заслуги” III и II степени, Почетной грамотой Кабинета министров Украины, золотой медалью Фонда Мира “За укрепление мира”. Дважды был лауреатом академического рейтинга “Золотая фортуна” (2000–2001) с вручением ордена “За трудовые достижения” IV степени. Лауреат звания Почетного хирурга Ассоциации хирургов Республики Молдова (2011).

В 2009 г. В.И. Лупальцов награжден Почетным отличием Харьковского областного совета “Слобожанская слава”.

За весомый личный вклад в развитие науки отмечен наградой АН высшей школы Украины –

орденом Ярослава Мудрого, памятной медалью Института хирургии имени А.В. Вишневского РАМН, наградой Харьковского городского головы “За усердие” в честь 350-летия основания Харькова. За весомый вклад в хирургию печени и желчных протоков, поджелудочной железы в 2014 г. награжден медалью Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ “За заслуги в развитии гепатопанкреатобилиарной хирургии”. Является почетным профессором Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского (2012).

Владимир Иванович Лупальцов – почетный гражданин г. Харькова, г. Первомайска и Первомайского района Харьковской области.

Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, редколлегия журнала “Анналы хирургической гепатологии”, коллектив кафедры хирургии №3 Харьковского национального медицинского университета, многочисленные коллеги и друзья сердечно поздравляют Владимира Ивановича с юбилеем и желают ему счастья, благополучия, многих плодотворных лет служения медицине.

Правила для авторов

Журнал принимает к публикации оригинальные статьи, обзоры литературы, описания клинических случаев, результаты экспериментальных исследований. В журнале публикуются резолюции всероссийских съездов, конгрессов и конференций, посвященных гепатопанкреатобилиарной хирургии.

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в редакции других журналов.

Рукопись статьи направляется в редакцию через online форму <https://hepato.elpub.ru/jour/index>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

Схема построения статьи

Титульная страница статьи на русском и английском языках включает:

- **название статьи,**
- **фамилию, имя, отчество автора(ов),** фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.; Ivanov P.S., Petrov S.I., Sidorov I.P.).
- **аффилиация** включает в себя следующие данные: полное официальное название организации, полный почтовый адрес (включая индекс, город и страну).
- **сведения об авторах:** перечисляются ученая степень, звание, должность, иные регалии, место работы, ORCID, E-mail.
- **для корреспонденции:** полностью фамилия имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием адреса (с почтовым индексом), телефона, E-mail.

Реферат оригинальной статьи должен содержать 200–250 слов, структурирован (должен содержать разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение). Реферат обзора литературы и клинических наблюдений: 150–200 слов без структурирования. В реферате не следует употреблять аббревиатуру. Подробно с примерами можно посмотреть на сайте журнала <https://hepato.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

Ключевые слова: 5–7 слов по теме статьи.

Благодарности: указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее соавторами.

Конфликт интересов: авторы должны сообщить об отсутствии/наличии конфликта интересов

Оригинальная статья должна включать следующие разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, список литературы.

Обзор литературы должен содержать анализ литературы 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.

Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических

случаев, не более 4000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов.

Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы следует помещать в тексте статьи, они должны иметь заголовки на русском и английском языках. Ссылки на таблицы в тексте обязательны и оформляются следующим образом: “В табл. 3 указано, что ...” или “Указано, что ... (см. табл. 3)”.

Подписи к рисункам (иллюстрациям) состоят из названия рисунка (не более 15 слов) и “легенды” (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей) на русском и английском языках. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения. Подписи к рисункам необходимо помещать в единый со статьей файл после списка литературы.

Рисунки с порядковым номером помещаются в единый со статьей файл после подписей к рисункам или загружаются на сайт отдельно как дополнительные файлы.

Ссылки на рисунки в тексте обязательны и оформляются следующим образом: “На рис. 3 указано, что ...” или “Указано, что ... (см. рис. 3)”.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее упоминание источников в списке литературы в порядке упоминания.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах – до 60 источников. Желательно цитировать современные источники, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

В список литературы включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте статьи. При описании источника следует указывать его DOI. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи в общественно-политических газетах, на сайтах и в блогах.

В описании каждого источника должны быть представлены все авторы. В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

Необходим перевод списка литературы на английский язык. После описания русскоязычного источника в конце ссылки после перевода на англ.яз. следует ставить указание на язык источника: (In Russian). Подробно с примерами можно ознакомиться на сайте журнала <https://hepato.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

Участие авторов: Необходимо указывать доленое участие авторов (Contribution) в написании статьи, то есть в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, ре-

дактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных

документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо с места работы авторов** с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех авторов. В случае проведения исследований с участием животных необходимо загрузить файл с **разрешением Этического комитета** организации.

Полная версия “Правил для авторов” размещена на сайте журнала
<https://hepato.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

Author Guidelines

The journal “Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery” accepts for publication original articles, reviews, descriptions of clinical cases, results of experimental studies. The journal publishes the resolutions of national, regional and world HPB Congresses.

The manuscript of the article must be sent to the editor via online form <https://hepato.elpub.ru/jour/index>. The file with the article that is uploaded to the system should be presented in Microsoft Word format (having the extension *.doc, *.docx, *.rtf).

Structure of the article

The title page in Russian and in English includes:

- **Article title,**
- **Name(s) of author (s).** The surname of authors of the article should be indicated before the initials of the name. (Ivanov P.S., Petrov S.I., Sidorov I.P.),
- **Author affiliation.** Affiliation includes the following data: full official name of the organisation, full postal address (including postcode, city and country),
- **Information about author(s).** This section lists academic degree, title, position and other honorifics, place of work, ORCID, E-mail,
- **For correspondence** – sign full surname, name of the author, which will be the correspondence address (with postcode), telephone, E-mail.

Abstract. The recommended volume of the structured annotation is 250–300 words. The abstract should contain the following sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. The abstract should not include terms introduced for the first time, abbreviations (except for generally well-known) or references to literature.

Keywords should consist of five to seven terms relevant to the topic of the article. It is desirable that the keywords supplement the abstract and title of the article.

Acknowledgments. This section indicates all sources of research funding, as well as acknowledging people who participated in the work on the article, but are not its authors.

Conflict of interest. Author are obliged to notify the editor about any real or potential conflict of interest by including information on the conflict of interests in the relevant section of the article.

Original article should contain the following sections: introduction; materials and methods; results; discussion; conclusion.

The review should contain the analysis of literature with the presentation of modern sources (mainly for the last 5 years).

Case report should be well illustrated (reflect the essence of the problem) and contain a discussion using the literature data.

The full text of the manuscript (original research, lectures, reviews), including tables and references, should not exceed 6000 words. The volume of case reports should be no more than 4000 words; short messages and letters to the editor – within 1500 words.

Articles are accepted in the following format: doc, docx, rtf. Font – Times New Roman, size 12, inter-line spacing 1.5. All the pages should be numbered.

Tables should be placed in the text of the article, they should have a numbered title and clearly marked columns, convenient and understandable for reading. These tables should correspond to the figures in the text. References to the tables are made as follows: “Table 3 indicates that ...” or “It is indicated that ... (Table 3)”.

Figure captions consist of its name (no more than 15 words) and “legend” (explanations of parts of the figure, symbols, arrows and other details). Legends to photomicrographs should indicate the magnification level. Figure captions should be placed in a single file with the article after the list of references.

Figures provided should be of good quality and at a resolution suitable for printing.

Figures are to be numbered in Arabic numerals according to the order in which they appear in the text. If there is only one figure in the text, then it is not numbered.

References to the drawings are made as follows: “Figure 3 indicates that ...” or “It is indicated that ... (Figure 3)”. References to figures in the text are obligatory.

Bibliography

The journal uses the Vancouver citation format, according to which the source is referred to square brackets; subsequent reference to sources in the bibliography is made in the order in which they were mentioned in the text.

The number of references: in original articles and lectures is allowed up to 30, in reviews – up to 60 sources. It is desirable to cite modern sources published within the last 5–7 years.

The bibliography should only include peer-reviewed sources (i.e. articles from scientific journals and monographs) mentioned in the text of the article. Abstracts of dissertations, dissertations, textbooks, teaching aids, methodological aids, abstracts, collections of scientific papers, GOSTs, information from sites, statistical reports, articles in socio-political newspapers and on websites and blogs should not be included in the bibliography. If it is desired to refer to such information, this should be done via a footnote.

When describing a source, its DOI should be specified if available.

When making reference to journal articles, the publication year, volume and issue number as well as relevant page numbers must be indicated.

It is necessary to translate / transliterate the bibliography into English. Following the description of the Russian-language source at the end of the reference after the English translation, the source language should be indicated: (In Russ.).

You can find the examples on <https://hepato.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

The participation of the authors. It is necessary to specify the share of authors (Contribution) in the writing of the article, in which of the stages of creation of the article each of its authors participated: the concept and design of the study, collection and processing of material,

statistical data processing, writing, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Accompanying forms. When submitting a manuscript to the editorial office of the journal, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of completed and certified supporting documents (in the format *.pdf). The accompanying documents include a cover letter from the place of work of the authors with the seal and signature of the head of the organization, as well as signatures of all co-authors (for each specified in the manuscript of the organization must provide a separate cover letter). In case of studies with animals, it is necessary to download a file with the **permission of the Ethical Committee** of the organization.

You can find the full version of Author Guidelines on
<https://hepato.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

Информация / Information**Плата за публикацию**

Глубокоуважаемые коллеги! С 1 июля 2019 года публикация статей в журнале “Анналы хирургической гепатологии” производится после уплаты редакционно-издательского сбора в размере 10000 рублей за одну статью. Оплата сбора производится после прохождения рецензирования и принятия статьи к публикации редколлегией журнала. Оплата производится путем перечисления средств на расчетный счет издательства в Сбербанке.

Для оплаты от предприятия:

Получатель: ООО «Видар»

ИНН 7705604526

Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК, г.Москва;

БИК 044525225

р/с 40702810238000140865;

Корр.счет 30101810400000000225

Назначение платежа: За публикацию статьи ...[название]...в журнале АХГ

Publication fee

Dear colleagues! The articles are published in the journal “Annals of HPB Surgery” after payment of editorial-publishing fee of 10,000 rubles per article since July 1, 2019. Payment is made after reviewing and acceptance of the article for publication by the editorial board of the journal. Payment is carried out by transferring funds to the settlement account of the publisher in Sberbank.

For payment from the company:

Beneficiary: Vidar LLC

TIN 7705604526

Beneficiary Bank: SBERBANK PJSC, Moscow;

BIC 044525225

Current account 40702810238000140865;

Corresponding account 30101810400000000225

Purpose of payment: for publication of the article ...[title]...in the journal ASH

Sample of receipt for payment from an individual

Образец квитанции для оплаты от физического лица

Извещение Кассир	Форма № ПД-4	
	ООО "Видар" КПП 770501001	
	(наименование получателя платежа)	
	7 7 0 5 6 0 4 5 2 6	4 0 7 0 2 8 1 0 2 3 8 0 0 0 1 4 0 8 6 5
	(ИНН получателя платежа)	(номер счета получателя платежа)
	ПАО Сбербанк, г.Москва	БИК 0 4 4 5 2 5 2 2 5
	(наименование банка получателя платежа)	
	Номер кор./сч. банка получателя платежа	
	за публикацию статьи ...	
	... в журнале АХГ	
(наименование платежа)		
(номер лицевого счета (код) плательщика)		
Ф.И.О. плательщика		
Адрес плательщика		
Сумма платежа 10000 руб. 00 коп. Сумма платы за услуги руб. коп.		
Итого руб. коп. « » 20 г.		
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.		

(см. <https://hepato.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-4>).