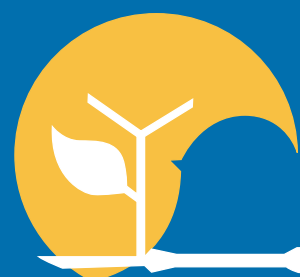


ISSN 1995-5464 (Print)
ISSN 2408-9524 (Online)

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2019 Том 24 №4

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2019 Vol. 24 N4



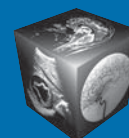
МЕЖДУНАРОДНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ им. А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНЗДРАВА РОССИИ

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

A.V. VISHNEVSKY NATIONAL
MEDICAL RESEARCH CENTER
OF SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
JOURNAL



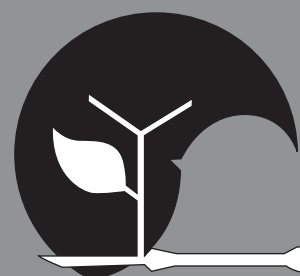
**ВИДАР
VIDAR**

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

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2019, Том 24, №4

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2019, Vol. 24, №4



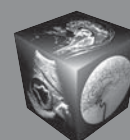
МЕЖДУНАРОДНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ им. А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНЗДРАВА РОССИИ

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

A.V. VISHNEVSKY NATIONAL
MEDICAL RESEARCH CENTER
OF SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
JOURNAL



ВИДАР
VIDAR

АННАЛЫ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ГЕПАТОЛОГИИANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY© МЕЖДУНАРОДНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «АССОЦИАЦИЯ ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
им. А.В. ВИШНЕВСКОГО» МИНЗДРАВА РОССИИ

2019, Том 24, № 4

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 им. 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 им. 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 им. 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 им. 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 им. 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 им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия, генеральный секретарь Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов», Москва, Россия. <https://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 им. 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 им. Сызганова, Алматы, Республика Казахстан. <http://orcid.org/0000-0003-0049-5886>

Бурнев 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 им. 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 им. 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 им. 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 им. А.И. Евдокимова, главный врач Больницы Центросоюза РФ, Москва, Россия.

Йенпруксаван 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 (заместитель главного редактора — распорядительный директор) — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. 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 им. 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 им. 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 им. 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 им. 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 им. Б.В. Петровского, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-8064-1964>

Назыров Феруз Гафурович — доктор мед. наук, профессор, директор Республиканского специализированного центра хирургии им. 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 им. Н.Н. Блохина”, Москва, Россия. <http://orcid.org/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.

Хатковский Игорь Евгеньевич — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, директор Московского клинического научного центра им. 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 Владиславович (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>

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

Шабунин Алексей Васильевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. 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 им. 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 им. 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 им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>

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

Безезов 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>

Безуришвили 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 им. 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 им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Заривчацкий Михаил Фелорович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 с курсом гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. 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>

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

Полужтов 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 им. 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 им. 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 им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Тимербулатов 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

Принято решение о включении журнала в библиографическую и реферативную базу данных Scopus

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 16.12.2019 г.



ANNALS OF HPB SURGERY

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ© INTERNATIONAL PUBLIC ORGANIZATION "HEPATO-PANCREATO-BILIARY ASSOCIATION
OF COMMONWEALTH OF INDEPENDENT STATES"
A.V. VISHNEVSKY NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF SURGERY

2019, V. 24, N 4

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. <http://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. Akhaldze – 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 Yiengpruksawan – Director of the Institute of Robotic and Minimally Invasive Surgery of the Valley Clinic, New Jersey, USA, Member of the American College of Surgeons, Honorary Member of the Royal College of Surgeons of Thailand. <https://orcid.org/0000-0002-9439-958X>

Grigory G. Karmazanovsky (deputy editor in chief – executive director) – 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. Patyutko – 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. Soltsov – 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
 It was decided to include the journal in the Scopus bibliographic and abstract database

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: 16.12.2019

СОДЕРЖАНИЕ

Читателям журнала

“Анналы хирургической гепатологии”

Обращение А.Ш. Ревшвили 8

Обращение П.С. Ветшева 9

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКАДмитрий Анатольевич Гранов —
редактор раздела 10

От редактора раздела 11

Морфологические и молекулярные особенности
метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень
Раскин Г.А., Иванова А.К.,
Мухина М.С., Орлова Р.В. 12Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ
в дифференциальной диагностике метастазов
колоректального рака в печень
Глостанова М.С., Долбов А.Л.,
Станжевский А.А. 18Выбор метода локальной деструкции
метастазов колоректального рака в печени
Чжао А.В., Вишневецкий В.А., Ионкин Д.А.,
Олифир А.А., Айвазян Х.А., Коваленко Ю.А.,
Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А.,
Карельская Н.А. 30Метастазы колоректального рака в печени,
не контролируемые системной химиотерапией:
роль внутриартериальной химиотерапии
Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Кагачева Т.И.,
Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А. 37Выживаемость после лапароскопических
и открытых резекций печени по поводу метастазов
колоректального рака. Сравнительный анализ
с использованием псевдорандомизации
Ефанов М.Г., Гранов Д.А., Алиханов Р.Б.,
Руткин И.О., Цвиркун В.В., Казаков И.В.,
Ванькович А.Н., Бекетов М.А., Королева А.А.,
Коваленко Д.Е., Елизарова Н.И.,
Куликова Н.Д., Читадзе А.А. 45Повторные резекции печени у больных
колоректальным раком с метастазами
Патютко Ю.И., Иванов А.А.,
Подлужный Д.В., Котельников А.Г.,
Поляков А.Н., Магомедов М.М. 56

ПЕЧЕНЬ

Междисциплинарный подход в лечении пациентов
с прогрессированием гепатоцеллюлярной карциномы
после трансплантации печени: первый опыт в РоссииОлисов О.Д., Джанян И.А., Новрузбеков М.С.,
Бредер В.В., Ильинский М.Е., Зимица Л.Н.,
Мороз Е.А., Лактионов К.К., Гуляев В.А.,
Луцык К.Н., Магомедов К.М. 65Эндо-УЗИ в дифференциальной диагностике
новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоныПархисенко Ю.А., Жданов А.И.,
Воронцов А.К., Филипцов А.В.,
Поддубный В.В., Трофимов А.В. 74

Билиарные осложнения после трансплантации печени

Досханов М.О., Скакбаев А.С.,
Баймаханов Ж.Б., Баймаханов Б.Б.,
Каниев Ш.А., Сериккулы Е., Сейсембаев М.А.,
Чорманов А.Т., Абдрашев Е.Б., Садыков Ч.Т.,
Абдиев Н.М., Каусова Г.К. 80Роль МСКТ и МРТ в диагностике
очаговых заболеваний печени

Кармазановский Г.Г. 91

ЖЕЛЧНЫЕ ПУТИ

Спорные вопросы билиарной декомпрессии
при механической желтухе опухолевого генезаКулезнева Ю.В., Мелехина О.В.,
Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б.,
Мусатов А.Б., Огнева А.Ю., Цвиркун В.В. 111Синдром “быстрой” билиарной декомпрессии
при лечении механической желтухиХоронько Ю.В., Коробка В.Л., Грошилин В.С.,
Толстомятов С.В., Шитиков И.В. 123Интраоперационная визуализация желчных
протоков с помощью индоцианина зеленого
при лапароскопической холецистэктомииПанченков Д.Н., Иванов Ю.В., Тупикин К.А.,
Астахов Д.А., Лискевич Р.В. 131

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Эндоскопическое лечение последствий высокой
интраоперационной травмы протока правой доли
печениШаповальянц С.Г., Паньков А.Г.,
Будзинский С.А., Бахтиозина Д.В. 139Гастрэктомия с левосторонней гемигепатэктомией
при местнораспространенном раке

Ручкин Д.В., Рымарь О.А., Чжао А.В. 147

РЕФЕРАТЫ ИНОСТРАННЫХ ЖУРНАЛОВ

Рефераты иностранных журналов

Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г. 154

CONTENTS

Letter to the readers of the journal
"Annals of HPB Surgery"

The appeal from A. Revishvili 8

The appeal from P.Vetshev 9

**COMPREHENSIVE TREATMENT
OF COLORECTAL CANCER METASTASES**

Dmitry A. Granov — editor of the issue 10

From editor of the issue 11

Pathological and molecular features
of liver metastases of colon adenocarcinoma*Raskin G.A., Ivanova A.K.,
Mukhina M.S., Orlova R.V.* 12Capabilities of 18F-FDG PET/CT in the differential
diagnosis of colorectal liver metastases*Tlostanova M.S., Dolbov A.L.,
Stanzevskii A.A.* 18The choice of local destruction method
of colorectal cancer liver metastases*Zhao A.V., Vishnevsky V.A., Ionkin D.A.,
Olifir A.A., Ayvazyan H.A., Kovalenko Yu.A.,
Zhavoronkova O.I., Stepanova Yu.A.,
Karelskaya N.A.* 30Intraarterial chemotherapy in treatment
of unresectable colorectal liver metastases refract-
ory to systemic chemotherapy*Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Kagacheva T.I.,
Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A.* 37Survival after laparoscopic and open liver resection
for colorectal metastases. Comparative propensity
score based analysis*Efanov M.G., Granov D.A., Alikhanov R.B.,
Rutkin I.O., Tsvirkun V.V., Kazakov I.V.,
Vankovich A.N., Beketov M.A., Koroleva A.A.,
Kovalenko D.E., Kulikova N.D., Elizarova N.D.,
Chitadze A.A.* 45Repeat hepatectomy in patients
with colorectal liver metastases*Patyutko Y.I., Ivanov A.A., Podluzhny D.V.,
Kotelnikov A.G., Polyakov A.N.,
Magomedov M.M.* 56**LIVER**Multidisciplinary approach in hepatocellular carcinoma
progression treatment after liver transplantation:
the first experience in Russia*Olisov O.D., Dzhanyan I.A., Novruzbekov M.S.,
Breder V.V., Ilinskiy M.E., Zimina L.N.,
Moroz E.A., Laktionov K.K., Guliaev V.A.,
Lutsyk K.N., Magomedov K.M.* 65Endoscopic ultrasonography in the differential
diagnosis of biliopancreatoduodenal tumors*Parkhisenko Yu.A., Zhdanov A.I., Vorontsov A.K.,
Filipsov A.V., Poddubnyy V.V., Trofimov A.V.* 74

Biliary complications after liver transplantation

*Doskhanov M.O., Skakbayev A.S.,
Baimakhanov Zh.B., Baimakhanov B.B.,
Kaniyev Sh.A., Serikuly E., Seisembayev M.A.,
Chormanov A.T., Abdrashev E.B., Sadykov Ch.T.,
Abdiyev N.M., Kausova G.K.* 80The role of MDCT and MRI in the diagnosis
of focal liver diseases*Karmazanovsky G.G.* 91**BILE DUCTS**Disputable issues of biliary drainage procedures
in malignant obstructive jaundice*Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Efanov M.G.,
Alikhanov R.B., Musatov A.B., Ogneva A.Yu.,
Tsvirkun V.V.* 111"Rapid" biliary decompression syndrome
in obstructive jaundice surgery*Khoronko Yu.V., Korobka V.L., Groshilin V.S.,
Tolstopyatov S.V., Shitikov I.V.* 123Fluorescent imaging with indocyanine green
for intraoperative biliary ducts examination during
laparoscopic cholecystectomy*Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V.,
Tupikin K.A., Astakhov D.A., Liskevich R.V.* 131**CASE REPORT**Endoscopic treatment of the consequences
of intraoperative trauma of the right hepatic duct
complicated by persistent external biliary fistula*Shapovaliyants S.G., Pankov A.G.,
Budzhinskiy S.A., Bakhtiozina D.V.* 139Gastrectomy with left-sided hemihepatectomy
for locally advanced stomach cancer*Ruchkin D.V., Rymar O.A., Chzhao A.V.* 147**ABSTRACTS**

Abstracts of current foreign publications

Akhaladze G.G., Akhaladze D.G. 154

**Читателям журнала
“Анналы хирургической гепатологии”**

С большой радостью и удовольствием поздравляю членов Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов и читателей журнала “Анналы хирургической гепатологии” с наступающим 2020 годом! Успехи Ассоциации огромны во многих областях нашей медицинской жизни. Гепатобилиарная хирургия — это раздел хирургии, неразрывно связанный со сложными смежными специальностями, такими как физиология, биохимия, иммунология, трансплантология, эндоскопия, онкология и др. Только мировая профессиональная эрудиция, совмещенная с первоклассной хирургической техникой и полным владением новыми технологиями, может дать успех в этой серьезной области медицины.

Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов с самого начала своего образования ощутила особенности своей профессии и направила усилия на комплексный подход к решению труднейших задач, на создание атмосферы дискуссии, выражения своего мнения и истинной демократии. Такие же принципы легли и в основу журнала “Анналы хирургической гепатологии”, который начал издаваться 25 лет назад. Квалифицированное рецензирование журнала, работа с авторами по исправлению статей позволили журналу стать изданием ВАК, войти в реферативные базы данных Scopus и Russian Science Citation Index (на платформе Web of Science) и завоевать высокий рейтинг среди хирургических журналов.

С момента образования Ассоциация и журнал постоянно находились под патронажем Института хирургии им. А.В. Вишневского. Директора института академики М.И. Кузин, В.Д. Федоров и В.А. Кубышкин всячески содействовали развитию гепатологического общества, неодно-



кратно выбирались президентами конгрессов и конференций. Сегодня Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского стал соучредителем журнала “Анналы хирургической гепатологии”, что, несомненно, подняло рейтинг журнала и его финансовое положение.

Как главный хирург России и директор Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского, я сердечно поздравляю членов Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов, редакционной коллегии и читателей журнала “Анналы хирургической гепатологии” с наступающим Новым годом и желаю крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и бодрости духа, новых свершений и успехов!

**С уважением,
директор ФГБУ “Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского”
Минздрава России,
академик РАН**

А.Ш. Ревишвили

**Многоуважаемые члены редколлегии
и редакционного совета!
Уважаемые коллеги!
Дорогие друзья!**

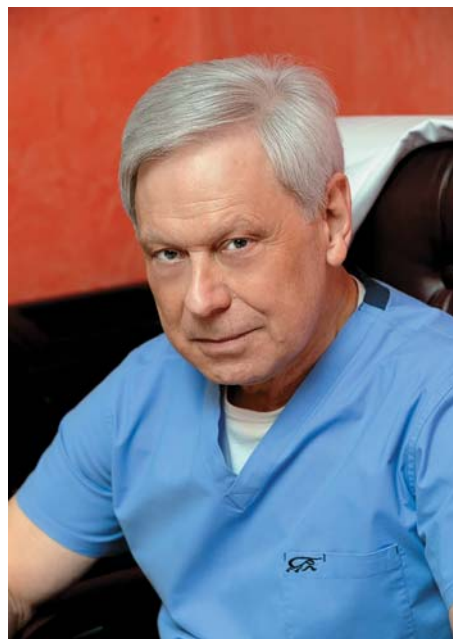
Примите самые искренние поздравления по случаю Нового года и Рождества Христова!

Хирургия стала призванием и делом всей вашей жизни. Ваши Учителя на кафедрах, в клиниках и больницах наделили каждого широким клиническим мышлением, высокой ответственностью, профессиональным мастерством. Вы всегда тонко чувствуете потребность больных в исцелении, сполна отдавая им опыт и хирургическое искусство в столь сложной области, которой по праву считается хирургия печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

Наш журнал, являющийся печатным органом международной Ассоциации гепатопанкреато-билиарных хирургов, в течение уходящего года, как и прежде, предоставлял свои страницы специалистам разных регионов для постоянного обмена опытом, публикации обзорных аналитических работ, редких клинических наблюдений, рефератов статей зарубежных журналов, материалов и резолюций конгрессов и пленумов Правления нашей ассоциации и других актуальных материалов.

Благодаря слаженной работе редколлегии — коллектива ведущих специалистов-единомышленников, улучшению качества публикационного материала в текущем году было принято положительное решение о включении журнала в международную библиографическую и реферативную базу данных Scopus, что, несомненно, увеличивает рейтинговые позиции издания. В этом большая заслуга и наших уважаемых авторов.

Знаменательным событием стало согласие ФГБУ “Национальный медицинский исследова-



тельский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России стать соучредителем нашего журнала.

В настоящее время начата подготовка к традиционным научным мероприятиям Ассоциации — Пленуму Правления (Архангельск, 4–5 июля 2020 г.) и Конгрессу (Ростов-на-Дону, 16–18 сентября 2020 г.). Надеемся на ваше активное участие в них.

Впереди у всех нас много дел в клиниках, лабораториях, студенческих аудиториях, на площадках профессиональных научных форумов. Пусть все задуманное непременно сбудется, в ваших домах всегда царят любовь, благополучие и достаток, а профессиональной деятельности постоянно сопутствует удача!

Ждем ваших публикаций на страницах журнала, ведь журнал делают авторы!

**С глубоким уважением
и наилучшими пожеланиями,
главный редактор журнала**

П.С. Ветшев

Комплексное лечение метастазов колоректального рака
Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases



**Дмитрий Анатольевич Гранов –
редактор раздела**

Dmitry A. Granov – Editor of the Issue

Дмитрий Анатольевич Гранов — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий” им. академика А.М. Гранова.

Д.А. Гранов родился в 1961 г. В 1984 г. окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова. Доктор медицинских наук (1996), профессор по специальности “хирургия” (1999). Лауреат премий Правительства Российской Федерации 2008 г. за “трансплантацию печени как радикальный метод лечения тяжелых заболеваний печени у взрослых и детей — создание нового направления в отечественном здравоохранении” и 2018 г. — за “разработку и внедрение минимально инвазивных операций в абдоминальной хирургии и онкологии”.

В сферу научных интересов Дмитрия Анатольевича входят такие направления, как хирургия органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, минимально инвазивные технологии лечения, в том числе внутрисосудистые, эндобилиарные радиологические вмешательства при заболеваниях печени, желчных протоков

и поджелудочной железы, трансплантация печени. Д.А. Гранов — член специализированного диссертационного совета по хирургии в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова, заместитель председателя Ученого совета ФГБУ “РНЦРХТ” Минздрава России.

Д.А. Гранов ведет большую общественную работу. Он является членом правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, вице-президентом Российского общества трансплантологов (с 2012 г.). Является членом редакционной коллегии журналов “Онкохирургия”, “Вестник хирургии им. И.И. Грекова”, “Вестник трансплантологии и искусственных органов”, членом редакционного совета журнала “Анналы хирургической гепатологии”. Автор более 600 научных работ, посвященных актуальным проблемам хирургической гепатологии, онкологии, миниинвазивной радиологии и трансплантации органов, соавтор трех учебников для студентов медицинских вузов: “Общая хирургия”, “Факультетская хирургия”, “Госпитальная хирургия” и 33 патентов на изобретение.

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

От редактора раздела *From Editor of the Issue*

Уважаемые коллеги!

Мы являемся свидетелями и участниками событий в медицине, принципиально изменивших ситуацию, связанную с результатами лечения больных колоректальным раком. Современные достижения хирургии, миниинвазивных технологий, онкологии, радиологии и иммунологии позволили достичь принципиального улучшения результатов не только при местнораспространенном, но и метастатическом процессе. Это, конечно же, касается и метастатического поражения печени, пожалуй, наиболее слабого звена в цепи проблем, определяющих прогноз этого заболевания.

Каких-то пару десятилетий назад резекция печени при метастазах была уделом нескольких специализированных групп хирургов, обменивающихся друг с другом собственными успехами, исчислявшимися десятками наблюдений. Сегодня эта лечебная опция является одним из стандартов лечения и широко применяется не только в центрах хирургической гепатологии, но и в онкологических стационарах общего профиля. Новые возможности открылись с пониманием роли локорегионарных противоопухолевых методов, современных химиотерапевтических агентов и, конечно же, так называемых таргетных препаратов. Все изложенное позволило достичь пятилетней выживаемости практически у 50% больных, получавших лечение при метастазах колоректального рака в печени.

Но я задаю вопрос: так ли объективна картина, отражающая это “сладкое бремя славы”? Почему другая половина больных, получавших тот же спектр лечебных воздействий, живет сегодня меньше, порой не более пяти лет? Однозначного ответа не существует. Каждый

специалист в своей конкретной области может предоставить те или иные убедительные, но зачастую субъективные объяснения. Проблема состоит еще и в том, что эти ответы не всегда ясны другим участникам лечебного процесса. Очевидно, что сегодня нам, хирургам, еще не хватает понимания диагностических и лечебных аспектов, отражающих биологическую и метаболическую активность опухоли, и возможностей методов лечения, альтернативных резекции печени. Наверно, это понимание является ключом к дальнейшему улучшению результатов. Широкая ориентация в проблеме позволяет открыть новые поля для взаимодействия специалистов и обеспечить преемственность использования всех современных методов, что сегодня определяется модным термином “мультимодальный подход”. Другим важнейшим моментом является поиск путей совершенствования лечебных методов, имеющихся в нашем арсенале. Возможности развития хирургических, локорегионарных процедур в настоящее время далеко не исчерпаны.

Предлагаемые в разделе статьи дают возможность рассмотреть проблему лечения больных при метастазах колоректального рака в печени с разных сторон. С одной стороны, расширить представления о современных факторах прогноза заболевания, с другой — осмыслить перспективы расширения хирургических подходов, как предельно агрессивного резекционного, так и минимально инвазивного.

Уважаемые читатели! Надеюсь, что представленные материалы вызовут у вас интерес и дадут новую информацию о проблеме лечения больных с метастазами колоректального рака в печени.

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019412-17>

Морфологические и молекулярные особенности метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень

Раскин Г.А.^{1, 2*}, Иванова А.К.³, Мухина М.С.¹, Орлова Р.В.^{2, 3}

¹ ФГБУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова” Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Российская Федерация

³ СПбГУЗ “Городской клинический онкологический диспансер”; 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5, Российская Федерация

Цель. Изучить морфологические и молекулярные особенности метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень.

Материал и методы. Изучено состояние генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR), экспрессия CXCR4, пролиферативная активность по индексу Ki-67 в 125 наблюдениях аденокарциномы толстой кишки с метастазами в печень. Первая группа составлена из 94 наблюдений опухоли с метастазами в печень на момент постановки диагноза, 2-я группа — из 31 наблюдения со II стадией заболевания на момент постановки диагноза, однако в дальнейшем у этих пациентов развились метастазы. Во 2-й группе исследована KRAS-мутация. В группу контроля включили 22 наблюдения аденокарциномы толстой кишки II стадии без прогрессирования заболевания. В 325 наблюдениях аденокарциномы толстой кишки с неизвестной стадией исследовали состояние MMR (3-я группа).

Результаты. В 1-й и 2-й группах нарушения MMR (dMMR) выявлено не было. Частота dMMR в общей популяции аденокарциномы толстой кишки составила 8%. Низкий уровень CXCR4 в 1-й и 2-й группах выявлен в 16% наблюдений, в контрольной группе — в 73%. Низкий индекс Ki-67 был выявлен в 5% наблюдений метастазов в печень (1-я и 2-я группы), частота KRAS-мутации составила 45% (2-я группа).

Заключение. Аденокарцинома толстой кишки с метастазами в печень характеризуется агрессивным иммунофенотипом: высокими показателями экспрессии CXCR4, Ki-67 и преимущественно сохранной функцией MMR.

Ключевые слова: толстая кишка, печень, аденокарцинома, KRAS, MMR, MSH6, CXCR4, Ki-67

Ссылка для цитирования: Раскин Г.А., Иванова А.К., Мухина М.С., Орлова Р.В. Морфологические и молекулярные особенности метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 12–17. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019412-17>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathological and molecular features of liver metastases of colon adenocarcinoma

Raskin G.A.^{1, 2*}, Ivanova A.K.³, Mukhina M.S.¹, Orlova R.V.^{2, 3}

¹ Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

² Saint-Petersburg University; 7/9, University quay, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Saint-Petersburg City Oncology Clinic; 3/5, 2, Berezovaya alley, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

Aim. To study pathological and molecular features of liver metastases of colon adenocarcinoma.

Material and methods. DNA mismatch repair (MMR), CXCR4 expression, Ki-67 proliferative activity were investigated in 125 cases of colon adenocarcinoma with liver metastases. First group consisted of 94 cases of tumor with liver metastases at diagnosis. The second group consisted of 31 cases with stage II disease at diagnosis, but subsequently these patient metastases. In second group KRAS mutation was investigated. The control group included

22 cases of stage II colon adenocarcinoma without disease progression. MMR was studied in 325 cases of colon adenocarcinoma without known stage.

Results. MMR deficiency (dMMR) didn't revealed in group 1 and 2. The frequency of deficiency MMR in the general population of colon adenocarcinoma was 8%. Low level of expression of CXCR4 in group I and II was revealed in 16% of cases, in control group — in 73%. Low level of Ki-67 was revealed in 5% of cases of liver metastases (group 1 and 2), the frequency of KRAS mutations was 45%.

Conclusion. Colon adenocarcinoma with liver metastases is characterized by aggressive immunophenotype: high expression rates CXCR4, Ki-67, and preferentially retained MMR function.

Keywords: colon, liver, adenocarcinoma, KRAS, MMR, MSH6, CXCR4, Ki-67

For citation: Raskin G.A., Ivanova A.K., Mukhina M.S., Orlova R.V. Pathological and molecular features of liver metastases of colon adenocarcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 12–17. (In Russian).

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019412-17>

There is no conflict of interest.

● Введение

Печень — это наиболее частая локализация метастазов аденокарциномы толстой кишки [1]. На момент первого обращения 14–18% больных раком толстой кишки имеют метастазы в печень, еще у 50% они развиваются в течение заболевания [2]. Медиана выживаемости этих пациентов без лечения — меньше 8 мес, пятилетняя выживаемость не превышает 11% [1].

Аденокарцинома толстой кишки с метастазами в печень имеет свои морфологические и молекулярные особенности, обуславливающие неблагоприятное течение опухолевого процесса. Одним из наиболее исследуемых в настоящее время показателей является микросателлитная нестабильность (MSI). Она представляет собой необычный вариант молекулярного патогенеза опухолей, существенным аспектом которого является утрата одного из компонентов системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR) и, как следствие, накопление трансформированными клетками тысяч мутаций в микросателлитных повторах и других участках генома [3]. MSI, по данным различных авторов, выявляют в 5–20% наблюдений аденокарциномы толстой кишки, чаще при II стадии (9–20%) и редко — при IV (3–6%) [4]. Если MSI-опухоли II–III стадии имеют лучший прогноз по сравнению с микросателлитно-стабильным (MSS) раком толстой кишки [5, 6], то при IV стадии, по данным некоторых авторов, MSI является плохим прогностическим фактором [7]. Причем более подробные исследования показали, что больные раком толстой кишки с метастазами в печень с MSI имеют наихудшую выживаемость по сравнению с другими группами больных. Авторы связывают это с высокой частотой мутации BRAF в этой подгруппе [4].

Метастазирование злокачественных опухолей — это процесс, в котором селективность органов как объектов возникновения вторичных очагов главным образом обусловлена экспрессией определенных факторов. Внимание исследователей было обращено на экспрессию хемокиновых рецепторов на опухолевых клетках, по-

скольку процесс метастазирования похож на перемещение лейкоцитов. CXCR4 — один из основных хемокиновых рецепторов — был определен как ключевая молекула в формировании метастазов [8]. Лигандом для CXCR4 является CXCL12 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1). Именно их взаимодействие считают в настоящее время критичным в метастатическом процессе [9]. Это явление было доказано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в дополнение к ретроспективным клиническим исследованиям. В настоящее время известно, что высокая экспрессия SDF-1 отмечается в легких, печени, костном мозге, головном мозге и лимфатических узлах [10].

● Материал и методы

Всего было изучено 125 наблюдений аденокарциномы толстой кишки с метастазами в печень. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе было 94 наблюдения опухоли с метастазами в печень на момент постановки диагноза, во 2-й — 31 наблюдение опухоли II стадии на момент постановки диагноза, однако в дальнейшем у этих пациентов развились метастазы. Мужчин было 64, женщин — 61. Возраст больных варьировал от 28 до 76 лет (средний возраст — $59,41 \pm 8,62$ года, медиана — 63 года). Группа контроля составлена из 22 пациентов со II стадией аденокарциномы толстой кишки, прослеженный безрецидивный период у которых составил 5 лет. Было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1), экспрессии рецептора к хемокину CXCR4, оценка индекса пролиферативной активности Ki-67. Во 2-й группе определяли статус KRAS методом ПЦР. Кроме того, в 325 наблюдениях аденокарциномы толстой кишки без учета стадий также было проведено иммуногистохимическое исследование генов MMR (3-я группа).

Поскольку в настоящее время нет стандартов градации окраски для хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани, нами самостоятельно установлена шкала определения уровня экспрессии

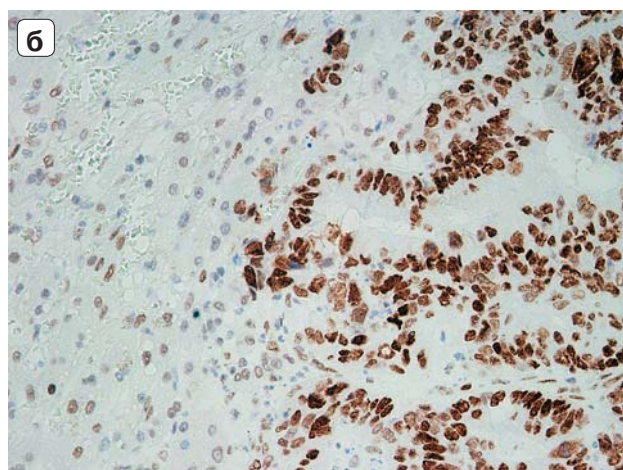
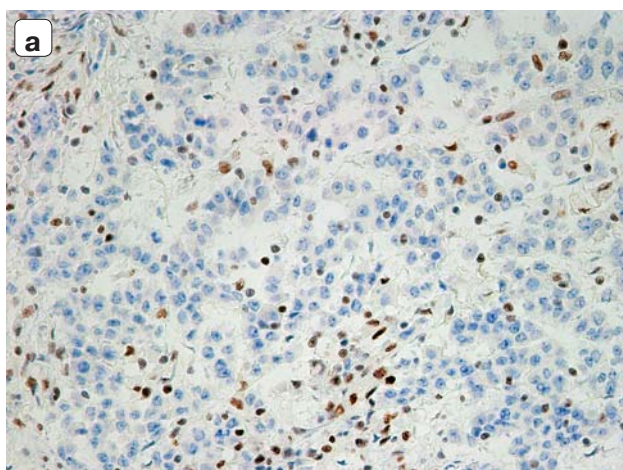


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия MLH1, гена репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR): а – выпадение экспрессии MLH1 в клетках аденокарциномы локализованной формы, сохранная реакция в клетках стромы (коричневое окрашивание); б – сохранная экспрессия MLH1 в метастазе аденокарциномы толстой кишки в печень. $\times 400$.

Fig. 1. Microphoto. Expression of MLH1, mismatch repair gene (MMR): a – loss of MLH1 expression in cancer cells of local adenocarcinoma, retained expression in stromal cells (brown color); b – retained expression of MLH1 in liver metastases of colon cancer. $\times 400$.

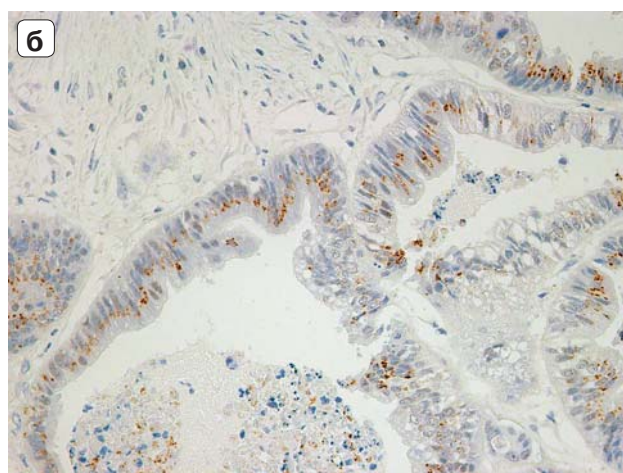
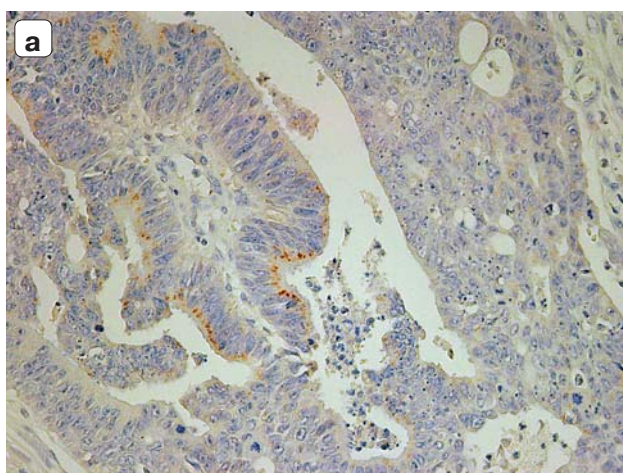


Рис. 2. Микрофото. Экспрессия CXCR4, рецепторы к хемокину в аденокарциноме толстой кишки: а – низкий уровень экспрессии, коричневая гранулярная реакция в цитоплазме опухолевых клеток; б – высокий уровень экспрессии. $\times 400$.

Fig. 2. Microphoto. CXCR4 (chemokine receptor) expression in colon adenocarcinoma: a – low expression, brown granular reaction in cytoplasm of tumor cells, b – high expression. $\times 400$.

Таблица 1. Уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4

Table 1. CXCR4 chemokine receptor expression level

Уровень экспрессии	Число наблюдений, абс. (%)		
	метастатический рак (2-я группа)	контрольная группа	
Низкий	5 (16,2)	16 (72,8)	$\chi^2 = 5,5$ $p = 0,02$
Средний	17 (54,8)	2 (9)	
Высокий	9 (29)	4 (18,2)	

Таблица 2. Пролиферативная активность метастазов аденокарциномы толстой кишки в печень

Table 2. Proliferative activity of liver metastases of colon adenocarcinoma

Уровень Ki-67, %	Число наблюдений, абс. (%)
≤ 30	4 (5,1)
31–50	12 (15,2)
51–70	35 (44,3)
>70	28 (35,4)
Итого:	79 (100)

хемокиновых рецепторов: низкий, средний, высокий. Уровень экспрессии определяли процентом выявления рецепторов хемокинов в аденокарциноме толстой кишки. Низкий уровень — 0–30%, средний уровень — 31–70%, высокий уровень — 71–100%.

● Результаты

У пациентов 1-й группы с метастазами рака в печень не выявлено утраты генов (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1), ответственных за репарацию неспаренных оснований ДНК, что означает отсутствие микросателлитной нестабильности (без dMMR, рис. 1). При изучении пациентов 3-й группы в 26 (8%) наблюдениях была выявлена dMMR (рис. 1). Экспрессия рецепторов к хемокинам (CXCR4) была высокой при II стадии у пациентов 2-й группы (рис. 2). Низкая экспрессия CXCR4 отмечена в контрольной группе (табл. 1, рис. 2). При исследовании индекса Ki-67 в метастазах аденокарциномы толстой кишки в печень (1-я и 2-я группы) в 80% наблюдений обнаружена высокая пролиферативная активность >50%; лишь в 5% наблюдений отмечен низкий пролиферативный уровень ≤30% (табл. 2). KRAS-мутация выявлена в 31 (45%) наблюдении 2-й группы.

● Обсуждение

В проведенном исследовании не выявили аденокарциному толстой кишки с метастазами в печень с дефектом генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК, ответственных за микросателлитную нестабильность (dMMR/MSI-H). По данным литературы, частота dMMR/MSI-H при метастатической аденокарциноме толстой кишки составляет 2–4% [4]. Однако если сравнить мировые данные о частоте dMMR/MSI-H при аденокарциноме в целом, то она составляет 5–20% [4]. В проведенном же исследовании она составила только 8%, поэтому, вероятно, при метастатической форме не выявили ни одного наблюдения с dMMR. Одним из объяснений меньшей частоты dMMR может быть возраст больных — медиана возраста больных аденокарциномой толстой кишки, участвовавших в исследовании, составила 63 года, в то время как у американцев она составляет 70 лет [11]. Частота же sporadicческой dMMR/MSI-H больше у пациентов более старшего возраста по сравнению с молодыми [4, 12].

Тем не менее любопытно отметить, что аденокарцинома толстой кишки IV стадии с dMMR/MSI-H считается рядом авторов неблагоприятной формой [4, 7]. В то же время наличие dMMR/MSI-H при II–III стадиях считается благоприятным признаком и связано с лучшей выживаемостью больных [13]. Однако применение химиотерапии у этих пациентов меняет ситуацию,

приводя к наихудшей выживаемости при dMMR/MSI-H [13]. Во всех наблюдениях аденокарциномы IV стадии применяют химиотерапию вне зависимости от статуса MMR/MSI, таким образом, высока вероятность того, что неблагоприятную группу IV стадии с dMMR/MSI-H мы создаем сами, применяя у них химиотерапию. Кроме того, исходя из полученных результатов, вероятно, нецелесообразно проводить исследование MMR/MSI при аденокарциноме толстой кишки IV стадии всем пациентам, а стоит ограничиться теми больными, у которых наступило прогрессирование на фоне химиотерапии.

Экспрессия CXCR4 также связана с резистентностью к химиотерапии, по данным ряда исследований [14, 15]. Более того, в этих же работах было показано, что химиотерапия может индуцировать экспрессию рецепторов к хемокинам, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания [15]. В нашем исследовании экспрессия CXCR4 была высокой в группе больных, у которых в дальнейшем развилось прогрессирование в виде метастазов в печень, по сравнению с низкой экспрессией в группе без прогрессирования, что коррелирует с данными литературы [14–16]. Установлено, что колоректальный рак с высоким уровнем CXCR4 склонен к развитию рецидивов при локализованной форме (I–II стадии) и характеризуется низкими показателями выживаемости при IV стадии [16].

В обсуждаемом исследовании метастазы рака толстой кишки в печень показывали преимущественно высокий пролиферативный индекс по Ki-67. Лишь в 5% наблюдений он был меньше 30%, а в 35% наблюдений — превышал 70%. Данные литературы о прогностической роли Ki-67 при аденокарциноме толстой кишки противоречивы. Ряд авторов полагают, что высокий уровень Ki-67 связан с лучшим прогнозом течения заболевания [17]. Другие же считают, что высокая пролиферативная активность аденокарциномы толстой кишки ассоциирована с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости [18].

● Заключение

Аденокарцинома толстой кишки с метастазами в печень характеризуется агрессивным иммунофенотипом: высокими показателями экспрессии CXCR4, Ki-67 и преимущественно сохранной функцией MMR.

Участие авторов

Раскин Г.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Иванова А.К. — сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста.

Мухина М.С. — сбор и обработка данных, статистическая обработка данных.

Орлова Р.В. — утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

Raskin G.A. — concept and design of the study, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ivanova A.K. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Mukhina M.S. — collection and analysis of data, statistical analysis.

Orlova R.V. — approval of the final version of the article.

Список литературы [References]

1. Valderrama-Treviño A.I., Barrera-Mera B., Ceballos-Villalva J., Montalvo-Javé E.E. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2017; 7 (2): 166–175. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1241>
2. Rothbarth J., van de Velde C. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (Suppl 2): 44–49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi702>
3. Lindor N.M., Burgart L.J., Leontovich O., Goldberg R.M., Cunningham J.M., Sargent D.J., Walsh-Vockley C., Petersen G.M., Walsh M.D., Leggett B.A., Young J.P., Barker M.A., Jass J.R., Hopper J., Gallinger S., Bapat B., Redston M., Thibodeau S.N. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (4): 1043–1048. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1043>
4. Fujiyoshi K., Yamamoto G., Takenoya T., Takahashi A., Arai Y., Yamada M., Kakuta M., Yamaguchi K., Akagi Y., Nishimura Y., Sakamoto H., Akagi K. Metastatic pattern of stage IV colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability as a prognostic factor. *Anticancer Res.* 2017; 37 (1): 239–247. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11313>
5. Klingbiel D., Saridaki Z., Roth A.D., Bosman F.T., Delorenzi M., Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (1): 126–132. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl499>
6. Ooki A., Akagi K., Yatsuoka T., Asayama M., Hara H., Takahashi A., Kakuta M., Nishimura Y., Yamaguchi K. Combined microsatellite instability and BRAF gene status as biomarkers for adjuvant chemotherapy in stage III colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2014; 110 (8): 982–988. <https://doi.org/10.1002/jso.23755>
7. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., Smith C.G., Cheadle J.P., Fisher D., Kaplan R., Quirke P., Seymour M.T., Richman S.D., Meijer G.A., Ylstra B., Heideman D.A., de Haan A.F., Punt C.J., Koopman M. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS studies. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (20): 5322–5330. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>
8. Koizumi K., Hojo S., Akashi T., Yasumoto K., Saiki I. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response. *Cancer Sci.* 2007; 98 (11): 1652–1658. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00606.x>
9. Arya M., Ahmed H., Silhi N., Williamson M., Patel H.R. Clinical importance and therapeutic implications of the pivotal CXCL12-CXCR4 (chemokine ligand-receptor) interaction in cancer cell migration. *Tumour Biol.* 2007; 28 (3): 123–131. <https://doi.org/10.1159/000102979>
10. Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in organ-specific metastasis. *Contrib. Microbiol.* 2006; 13: 191–199. <https://doi.org/10.1159/000092973>
11. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. American Cancer Society, 2019. 40 p.
12. Ashktorab H., Ahuja S., Kannan L., Llor X., Ellis N.A., Xicola R.M., Laiyemo A., Carethers J.M., Brim H., Nouraie M. A meta-analysis of MSI frequency and race in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (23): 34546–34557. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8945>
13. Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J., Thibodeau S.N., French A.J., Goldberg R.M., Hamilton S.R., Laurent-Puig P., Gryfe R., Shepherd L.E., Tu D., Redston M., Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (3): 247–257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022289>
14. Xu C., Zheng L., Li D., Chen G., Gu J., Chen J., Yao Q. CXCR4 overexpression is correlated with poor prognosis in colorectal cancer. *Life Sci.* 2018; 208: 333–340. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.050>
15. Desurmont T., Skrypek N., Duhamel A., Jonckheere N., Millet G., Leteurtre E., Gosset P., Duchene B., Ramdane N., Hebbar M., Van Seuning I., Pruvot F.R., Huet G., Truant S. Overexpression of chemokine receptor CXCR2 and ligand CXCL7 in liver metastases from colon cancer is correlated to shorter disease-free and overall survival. *Cancer Sci.* 2015; 106 (3): 262–269. <https://doi.org/10.1111/cas.12603>
16. Kim J., Takeuchi H., Lam S.T., Turner R.R., Wang H.J., Kuo C., Foshag L., Bilchik A.J., Hoon D.S. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (12): 2744–2753. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.078>
17. Melling N., Kowitz C.M., Simon R., Bokemeyer C., Terracciano L., Sauter G., Izbicki J.R., Marx A.H. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 209–214. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202985>
18. Luo Z.-W., Zhu M.-G., Zhang Z.-Q., Ye F.-Y., Huang W.-H., Luo X.-Z. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a metaanalysis. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 123. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5324-y>

Сведения об авторах [Authors info]

Раскин Григорий Александрович — доктор мед. наук, руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова”, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ. <https://orcid.org/000-0002-7522-6552>. E-mail: rasking@list.ru

Иванова Анастасия Константиновна — врач-онколог СПбГУЗ ГКОД. <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>. E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Мухина Марина Семеновна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова”. <https://orcid.org/0000-0002-3735-6145>. E-mail: mukhina.mar@yandex.ru

Орлова Рашида Вахидовна — доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, главный клинический онколог СПбГУЗ ГКОД. <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

Для корреспонденции *: Раскин Григорий Александрович — 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: 8-812-596-90-73. E-mail: rasking@list.ru

Grigory A. Raskin — Doct. of Sci. (Med.), Head of Immunohistochemical Laboratory of Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Professor of Oncology Department of Saint-Petersburg University. <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>. E-mail: rasking@list.ru

Anastasia K. Ivanova — Oncologist of St.-Petersburg City Oncology Clinic. <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>. E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru

Marina S. Mukhina — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. <https://orcid.org/0000-0002-3735-6145>. E-mail: mukhina.mar@yandex.ru

Rashida V. Orlova — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Oncology Department of Saint-Petersburg University, Chief Medical Oncologist of St.-Petersburg City Oncology Clinic. <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

For correspondence *: Grigory A. Raskin — Immunohistochemical Laboratory of Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7-812-596-90-73. E-mail: rasking@list.ru

Статья поступила в редакцию журнала 28.07.2019.
Received 28 July 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.
Accepted for publication 10 September 2019.

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019418-29>

Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике метастазов колоректального рака в печень

Тлостанова М.С. *, Долбов А.Л., Станжевский А.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»
Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

Цель. Изучить возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике метастазов колоректального рака в печень.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лучевого обследования 126 больных колоректальным раком. Гистологический диагноз устанавливали на основании анализа морфологического материала из первичной опухоли. Природу очагов в печени подтверждали гистологическим исследованием или результатами лучевого обследования (динамического наблюдения). Чувствительность и специфичность метода определяли с помощью ROC-анализа с использованием показателя SUV в качестве числового классификатора.

Результаты. У 51 (40,5%) пациента с колоректальным раком обнаружены метастазы в печень, у 25 (19,8%) — признаки внепеченочного распространения опухоли, у остальных 50 (39,7%) больных данных о прогрессировании заболевания не получено. Доброкачественные образования выявлены у 22 больных: у 10 они были обнаружены вместе с метастазами в печень, у 12 — без метастазов. Общее число выявленных в печени образований составило 166: 125 (75,3%) метастазов и 41 (24,7%) доброкачественное образование. По данным ROC-анализа при $\text{SUV} \geq 3,0$ чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике метастазов в печени составила 84,8%, специфичность — 97,6%, площадь под ROC-кривой — 0,893 (95% ДИ 0,836–0,936, $p < 0,0001$), положительное прогностическое значение — 99,1%, отрицательное прогностическое значение — 67,8%.

Заключение. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является эффективной технологией лучевой дифференциальной диагностики новообразований печени более 10 мм у больных колоректальным раком. Применение количественной обработки данных с пороговым значением $\text{SUV} \geq 3,0$ позволяет добиться высокой чувствительности и специфичности метода.

Ключевые слова: колоректальный рак, печень, метастазы, доброкачественные новообразования, ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФДГ, РФП

Ссылка для цитирования: Тлостанова М.С., Долбов А.Л., Станжевский А.А. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике метастазов колоректального рака в печень. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 18–29. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019418-29>.

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

Capabilities of ^{18}F -FDG PET/CT in the differential diagnosis of colorectal liver metastases

Tlostanova M.S. *, Dolbov A.L., Stanzhevskii A.A.

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

Aim. To study the capabilities of ^{18}F -FDG PET/CT in the differential diagnosis of colorectal liver metastases.

Materials and methods. A retrospective analysis of ^{18}F -FDG PET/CT data of 126 patients with colorectal cancer was carried out. The final diagnosis of colorectal cancer was established based on the analysis of morphological material obtained from the primary tumor. The metastatic or benign origins of the liver foci was confirmed by histological examination or by the results of radiation examination (dynamic observation). Sensitivity and specificity of this method were determined using ROC analysis using the SUV as a numerical classifier.

Results. Colorectal liver metastases were detected in 51 (40.5%) patients. Advanced extrahepatic tumor process was detected in 25 (19.8%) cases. There were no progression in 50 (39.7%) patients. Benign tumors were detected in 22 patients with colorectal cancer: in 10 cases coupled with liver metastases, in 12 — without them. Totally 166 focal

liver lesions were found: 125 (75.3%) metastases and 41 (24.7%) benign tumors. According to ROC analysis, sensitivity and specificity of ^{18}F -FDG PET/CT with $\text{SUV} \geq 3.0$ in the diagnosis of liver metastases were 84.8% and 97.6% respectively, the area under the ROC curve — 0.893 (95% CI 0.836–0.936, $p < 0.0001$), positive predictive value and negative predictive value were — 99.1% and 67.8%, respectively.

Conclusion. ^{18}F -FDG PET/CT is a highly informative imaging method in the differential diagnosis of colorectal liver metastases larger than 10 mm. The use of quantitative data processing with a threshold value $\text{SUV} \geq 3.0$ allows to achieve high sensitivity and specificity of the method.

Keywords: colorectal cancer, liver, metastases, benign tumors, PET/CT, ^{18}F -FDG, radiotracer

For citation: Tlostanova M.S., Dolbov A.L., Stanzhevskii A.A. Capabilities of ^{18}F -FDG PET/CT in the differential diagnosis of colorectal liver metastases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 18–29. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019418-29>

No conflict of interests to declare.

● Введение

Согласно сведениям из онкологической базы данных ВОЗ (GLOBOCAN), колоректальный рак (КРР) относится к широко распространенным в мире заболеваниям. Ежегодная заболеваемость КРР достигает 1 млн человек, а ежегодная смертность превышает 500 000 [1]. Ожидается, что в результате роста населения планеты в целом и его старения абсолютное число наблюдений КРР в мире в следующее десятилетие будет только увеличиваться [2]. В течение первого года после постановки диагноза примерно у 20–25% пациентов обнаруживают синхронные изолированные метастазы в печень, у 20% больных — метастазы в печень и (или) признаки внепеченочного распространения опухолевого процесса [3, 4].

За последнее время благодаря развитию хирургической техники, уменьшению частоты послеоперационных осложнений и летальности, успехам в реаниматологии и анестезиологии, появлению мощных антибактериальных препаратов, а также значимым достижениям в фармацевтической индустрии прогноз у больных КРР значительно улучшился. Появление эффективных схем химиотерапии (ХТ), а также внедрение таргетного лечения позволили выполнить большому числу больных с солитарными и единичными метастазами в печень хирургическое вмешательство, а резекция печени вошла в стандарты лечения КРР во всем мире. По сути, основной целью лекарственной терапии при исходно нерезектабельном метастатическом КРР стало обеспечение возможности проведения хирургического лечения. На этом фоне резектабельность метастазов в печень выросла до 50–60%, а общая пятилетняя выживаемость больных метастатическим КРР увеличилась с 15 до 40% [3–6].

Роль лучевых методов диагностики в корректном стадировании опухолевого процесса в печени крайне высока. Фактически решение о целесообразности выполнения и объеме резекции печени у больных КРР принимают на основании результатов комплексного обследования, обычно включающего УЗИ, МСКТ и МРТ с конт-

растным усилением (КУ). В последние годы важнейшее место среди традиционных лучевых исследований заняла гибридная технология — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В связи с разнообразием методов и постоянно растущими технологическими возможностями оборудования в медицинском сообществе продолжается дискуссия об их диагностической ценности, а также последовательности применения в конкретных клинических ситуациях [7–9]. Чаще всего алгоритм обследования клиницист подбирает индивидуально, исходя из собственных знаний и оснащенности медицинского учреждения.

В этой работе рассмотрены результаты применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике новообразований в печени у больных КРР, литературные данные, а также дополнительные сведения о современных лучевых методах, используемых во всем мире для диагностики, оценки распространенности и эффективности лечения заболевания.

● Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненной 126 больным КРР. Всем больным исследование выполняли амбулаторно в отделении радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ “РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова” Минздрава России. Мужчин было 91 (72,2%), женщин — 35 (27,8%), медиана возраста составила 63 года (47–79 лет). Характеристика пациентов представлена в таблице.

Преобладали мужчины с высоко- и низкодифференцированными аденокарциномами преимущественно правосторонней локализации. Подавляющему большинству больных на момент выполнения ПЭТ/КТ проведены различные виды лечения. Метастазы в печень обнаружены у 51 (40,5%) больного, преимущественно на 2–3-м году наблюдения. Гистологический диагноз КРР у всех больных устанавливали на

Таблица. Характеристика клинических наблюдений**Table.** Characteristics of clinical observations

Характеристика	Число наблюдений, абс. (%)
Морфологическое строение первичной опухоли	
Всего	126
Высокодифференцированная аденокарцинома	38 (30,1)
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	17 (13,5)
Низкодифференцированная аденокарцинома	31 (24,6)
Слизеобразующая аденокарцинома	7 (5,6)
Перстневидноклеточный рак	1 (0,8)
Недифференцированный рак	11 (8,7)
Аденокарцинома без указания степени дифференцировки	21 (16,7)
Локализация первичной опухоли	
Всего	126
Правосторонняя (слепая кишка, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб, поперечная ободочная кишка)	60 (47,6)
Левосторонняя (селезеночный изгиб, сигмовидная кишка)	44 (34,9)
Прямая кишка	19 (15,1)
Множественные первичные опухоли в кишке	3 (2,4)
Распространенность (метастазы в печень)	
Всего	51
Синхронные метастазы в печень (обнаружены в течение года после установления диагноза)	13 (25,5)
Метастазы в печень (обнаружены в течение 2–3 лет после установления диагноза)	36 (70,6)
Синхронное и (или) метастазное внепеченочное распространение опухолевого процесса	2 (3,9)
Характер метастазов в печень	
Всего	51
Солитарный	9 (17,6)
Единичные (<5)	26 (51)
Множественные (≥5)	16 (31,4)
Доброкачественные опухоли	
Всего	22
Кисты печени	12 (54,5)
Фокальная нодулярная гиперплазия	2 (9,1)
Гемангиома	8 (36,4)
Лечение	
Всего	126
Без операции (первично, до любого лечения)	22 (17,5)
Удаление первичной опухоли	38 (29,4)
Паллиативное хирургическое лечение	19 (15,01)
Периоперационная ХТ	36 (28,6)
Комплексное лечение	11 (9,49)

основании анализа морфологического материала, полученного из первичной опухоли. Метастатическую или доброкачественную природу опухолей в печени подтверждали дополнительно результатами комплексного лучевого обследования (динамического наблюдения) или гистологически.

ПЭТ/КТ в режиме “все тело” с ^{18}F -ФДГ проводили через 90 мин после внутривенной инъекции радиофармпрепарата (РФП). Протокол исследования включал получение топограммы, ограничивающей зону сканирования орбитометальной линией и верхней третью бедра, выполнение низкодозной КТ (напряжение на трубке 120 кВ, сила тока выбиралась автоматически в режиме Smart в диапазоне от 50 до 150 мА, ско-

рость вращения трубки 0,5 с) и ПЭТ. Итеративная реконструкция изображения осуществлялась в автоматическом режиме с помощью алгоритма OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization). Обработка полученных результатов включала анализ компьютерных и позитронно-эмиссионных томограмм по отдельности, а также совмещенных изображений. Дополнительно для контрастирования петель кишечника во всех наблюдениях сразу после введения РФП пациенту предлагали выпить 10 мл 75% урографина, разведенного в 500 мл бутилированной воды. При необходимости для повышения качества низкодозной КТ, выполненной для коррекции аттенуации, внутривенно вводили контрастный препарат. Уровень накопления ^{18}F -ФДГ оцени-

вали расчетом полуколичественного критерия — стандартизированного уровня захвата (Standardized Uptake Value, SUV). Расчет SUV (г/мл) производился программным комплексом автоматически с учетом массы тела пациента и физического полураспада ^{18}F .

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета MedCalc 11.0.1 for Windows. Для этого применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Чувствительность и специфичность метода определяли с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) характеристической кривой, отражающей результаты бинарной классификации, при которой модель предсказывает вероятность того, что наблюдение относится к одному из двух классов. При этом точкой отсечения (числовым классификатором) являлся показатель SUV. Дополнительно рассчитывали положительное и отрицательное прогностическое значение метода (ППЗ и ОПЗ).

● Результаты

На основании результатов комплексного лучевого обследования у 51 (40,5%) пациента с КРР обнаружены метастазы в печень, у 25 (19,8%) выявлены признаки внепеченочного распространения опухолевого процесса, у остальных 50 (39,7%) больных данных о прогрессировании заболевания не получено. Доброкачественные образования выявлены у 22 больных: у 10 пациентов они обнаружены вместе с метастазами КРР в печень, у 12 — без метастазов в печень. Общее число выявленных в печени образований составило 166: 125 (75,3%) метастазов, 41 (24,7%) доброкачественное образование.

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ основным признаком метастатического процесса в печени считали наличие очага патологической гиперфиксации РФП в проекции объемных образований, выявленных с помощью УЗИ, МСКТ и (или) МРТ. На позитронно-эмиссионных томограммах метастатические опухоли до 20 мм имели округлую правильную форму, преимущественно однородную структуру. Для образований больших размеров была характерна неоднородность поглощения ^{18}F -ФДГ, которая проявлялась в кольцевидном распределении РФП, преимущественно по периферии очага.

Главным признаком доброкачественного характера образований при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

являлось отсутствие повышенной аккумуляции РФП в проекции опухоли. В этих ситуациях при ПЭТ в проекции очага, выявляемого при структурных методах лучевой диагностики, наблюдали фоновое накопление РФП, а показатели захвата РФП существенно не отличались от нормальной паренхимы печени.

Распределение значений SUV в доброкачественных опухолях, интактной паренхиме печени и метастазах представлено на рис. 1 и 2. На рис. 1 видно, что средние значения SUV в доброкачественных опухолях и интактной паренхиме печени достоверно не различались и составили $2,18 \pm 0,06$ и $2,03 \pm 0,04$ соответственно ($p \geq 0,05$). Значения SUV над областью метастазов были значимо больше ($p \leq 0,05$), чем в интактной паренхиме печени, а также доброкачественных опухолях, характеризовались вариабельностью (от 0,9 до 16,3 г/мл), медиана находилась на уровне 5,45 г/мл, а среднее значение SUV составило $6,13 \pm 0,30$ г/мл (см. рис. 2).

При анализе позитронно-эмиссионных томограмм 3 (2,4%) очага в печени размерами до 6–7 мм не были обнаружены вследствие ограничений в пространственном разрешении модальности ПЭТ. Очаги от 8 до 10 мм вследствие низкого уровня поглощения РФП были плохо различимы на фоне физиологической аккумуляции РФП в интактной паренхиме печени. В метастазах более 11 мм определялась интенсивная гиперфиксация ^{18}F -ФДГ, что способствовало их отчетливому отображению на фоне неизменной паренхимы печени.

В метастазах размерами от 8 до 10 мм средние показатели SUV составили $1,74 \pm 0,16$ (95% ДИ 1,34–2,14), в очагах размерами 11–20 мм SUV = $3,52 \pm 0,30$ (95% ДИ 2,9–4,13), в очагах >21 мм SUV = $7,28 \pm 0,33$ (95% ДИ 6,62–7,94).

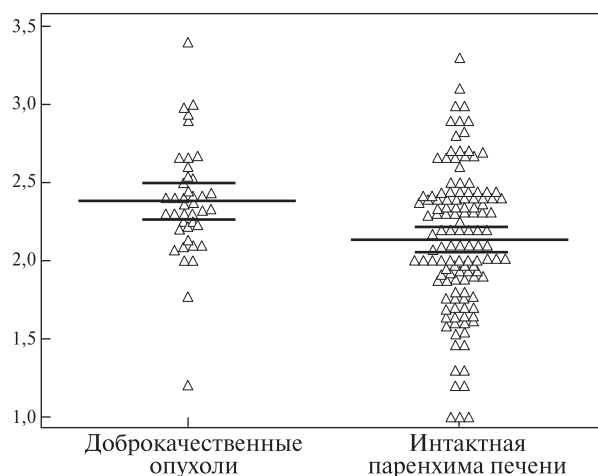


Рис. 1. Диаграмма. Распределение значений SUV в доброкачественных опухолях и интактной паренхиме печени.

Fig. 1. Diagram. Distribution of SUV values in benign tumors and intact liver parenchyma.

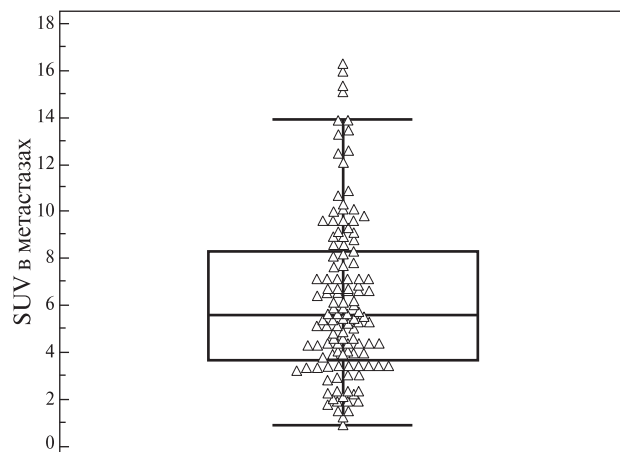


Рис. 2. Диаграмма. Распределение значений SUV в метастазах КРП. Риска по бокам прямоугольников показывает средние значения SUV, прямая линия внутри прямоугольника — медиану. Верхняя и нижняя границы прямоугольника соответствуют 75-му и 25-му процентилем, внутрь прямоугольника попадает 50% наблюдений. Из прямоугольника вверх и вниз тянутся так называемые усы, которые заканчиваются в наибольшем и наименьшем измерениях, не являющихся выбросами.

Fig. 2. Diagram. Distribution of SUV values in the colorectal liver metastases. The reference marks on the rectangle's sides show the average SUV, the straight line inside the rectangle shows the median. The upper and lower boundaries of the rectangle (box) correspond to the 75th and 25th percentiles, 50% of data fall into the "box". From the box up and down stretch the "mustache", which ends in the largest and smallest dimensions, which are not outliers.

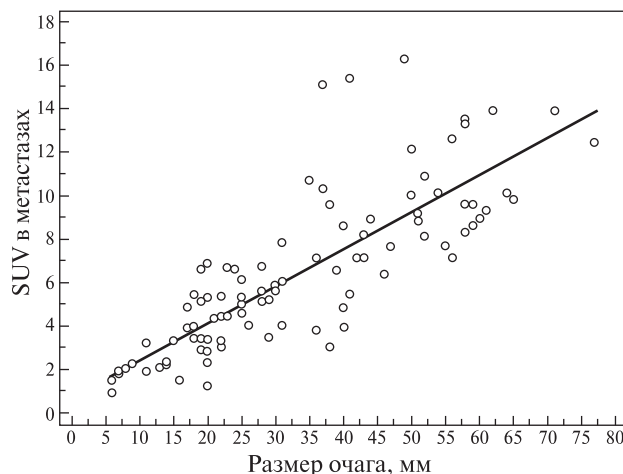


Рис. 3. Диаграмма. Кривая регрессии у больных КРП между размером метастаза в печени и значением SUV ($r = 0,81$, $p < 0,0001$).

Fig. 3. Diagram. The regression curve in patients with colorectal liver metastases between the size of the liver metastatic lesion and the SUV value ($r = 0.81$, $p = 0.0001$).

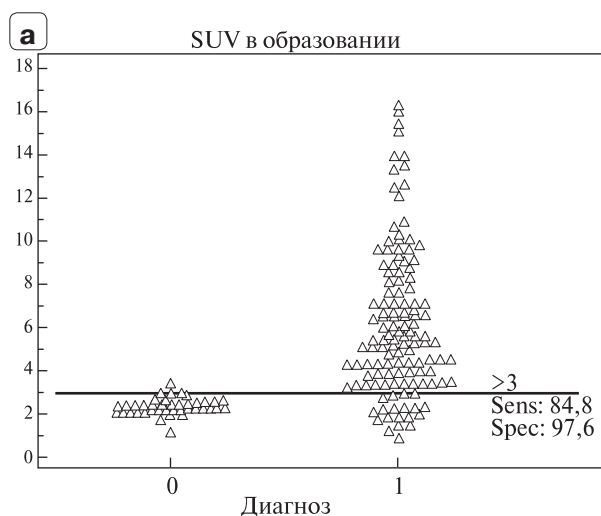
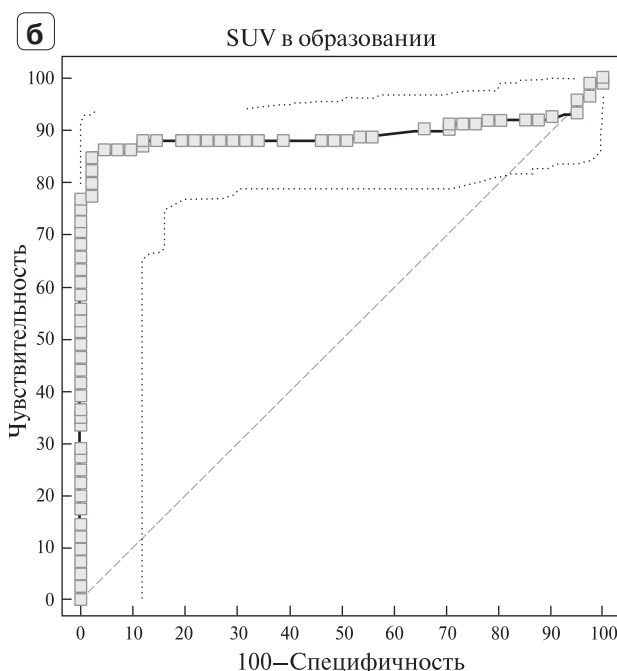


Рис. 4. Диаграмма. Распределение показателей накопления РФП в метастатических и доброкачественных образованиях: а — бинарная классификация значений SUV при метастазах и доброкачественных опухолях ($SUV \geq 3,0$); б — характеристическая ROC-кривая.

Fig. 4. Diagram. Distribution of SUV in metastases and benign tumors: a — binary classification of SUV for metastases and benign tumors ($SUV \geq 3.0$); b — characteristic ROC curve.



Как видно из представленных данных, по мере роста размера метастатических очагов отмечалось увеличение уровня SUV. На рис. 3 продемонстрирована прямая сильная корреляционная зависимость между этими параметрами ($r = 0,81$, $p < 0,0001$).

Анализ данных показал, что в 9 (7,2%) образований с более крупными размерами (11–42 мм) так же, как и в небольших очагах (до 10 мм), регистрировались невысокие значения SUV (от 1,24 до 2,9). Низкий уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в этих очагах был обусловлен положительным ответом на полихимиотерапию (ПХТ). Наоборот, в 7 (5,6%) очагах, обнаруженных при УЗИ и МСКТ у пациентов с диффузным жировым гепатозом, а также у больных, подвергнутых ПЭТ/КТ между курсами ПХТ, уровень SUV в небольших метастазах (7–9 мм) оказался несколько больше, чем рассчитанные средние значения накопления для таких размеров. У этих больных поглощение ^{18}F -ФДГ больше обычного наблюдали и в нормальной паренхиме печени. Это отображалось как мелкоочаговое распределение РФП во всем объеме печени, а изображение выглядело очень “зашумленным”. На таком фоне обнаружить небольшие метастатические опухоли в печени было практически невозможно.

Таким образом, при расчете информативности ПЭТ/КТ 19 метастатических опухолей были отнесены к ложноотрицательным данным. В 1 наблюдении был получен ложноположительный результат. Небольшая (порядка 8 мм) гемангиома у пациента после ПХТ была ошибочно расценена как метастаз по причине выраженной неоднородности распределения РФП в нормальной паренхиме печени. На рис. 4 представлено распределение показателей накопления РФП в метастатических и доброкачественных образованиях, а также пороговое значение SUV (числовой классификатор), при котором значения чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ в нашей выборке оказались наиболее высокими. На рис. 4 видно, что при уровне $\text{SUV} \geq 3,0$ чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике метастазов в печени составила 84,8%, специфичность — 97,6%, площадь под кривой AUC — 0,893 (95% ДИ 0,836–0,936; $p < 0,0001$), ППЗ — 99,1%, ОПЗ — 67,8%.

● Обсуждение

Хорошо известно, что рациональная тактика лечения и соответствующий прогноз при КРР зависят не только от объема первичной опухоли толстой кишки, но и от распространенности заболевания, в частности от наличия или отсутствия метастазов в печень. В связи с этим корректная оценка состояния с помощью лучевых методов исследования приобретает большое значение. При обнаружении метастазов в печень

чаще всего только по результатам лучевого обследования принимают решение о возможности и целесообразности проведения резекции. Поэтому так важно понимание, какой из методов лучевой диагностики способен точнее продемонстрировать число и размер метастазов, определить объем пораженной, а также остающейся после резекции печени, позволит надежно исключить признаки внепеченочного распространения опухоли. Чаще всего стандартный алгоритм лучевого обследования больного верифицированным КРР включает трансабдоминальное УЗИ, МСКТ и МРТ с КУ.

УЗИ является скрининговым методом, достоверность и качество результатов которого зависят от множества факторов. Ограничения метода проявляются при обследовании пациентов с ожирением, повышенным газообразованием, асцитом, больных очаговой или диффузной формой жирового гепатоза, при глубоком расположении опухолей в печени, их поддиафрагмальном расположении, при размере образований до 10 мм, а также недостаточной мощности ультразвуковых датчиков и, наконец, небольшим опытом специалиста. По данным литературы, большинство этих проблем можно успешно устранить применением контрастных препаратов. Следует отметить, что за последние два десятилетия накоплен внушительный, преимущественно зарубежный, клинический опыт проведения УЗИ с внутривенным контрастным усилением [10–12]. На основании высоких показателей информативности УЗИ с КУ некоторые авторы приравнивают потенциал метода к контрастным МСКТ и МРТ. Важно отметить, что какое-то время, пока применяли контрастное вещество (КВ) первого поколения (левовист) с короткой реперфузией, при обработке усиленного изображения возникали проблемы даже с сегментацией печени, а 3D-реконструкция первичных данных была практически невозможна. Эти проблемы были устранены после внедрения контрастных препаратов второго поколения — SonoVue (Bracco, Италия) и Sonazoid (GE Healthcare, Норвегия). Их применение позволило увеличить время исследования паренхимы печени. Согласно практическим рекомендациям Европейской федерации ультразвука в медицине и биологии (2012), при использовании SonoVue паттерн контрастирования колоректальных метастазов следует интерпретировать в артериальную фазу (с 10–20-й по 30–45-ю секунду после инъекции КВ), фазу воротной вены (с 30–45-й по 120-ю секунду после инъекции КВ), а также более поздние фазы [13]. С препаратом Sonazoid появилась возможность продолжить исследование и в постсосудистую (интерстициальную) фазу, то есть спустя 10 мин после инъекции КВ. По данным литературы, чувствительность и спе-

цифичность УЗИ с контрастированием в дифференциальной диагностике опухолей печени могут достигать 83 и 98% соответственно [14].

МСКТ с КУ так же, как и УЗИ, у больных КРР является обязательным методом лучевой диагностики метастазов в печень. Технология позволяет определить число метастатических опухолей, их локализацию и границы, одновременно отчетливо рассмотреть желчные протоки, печеночные артерии, а также анатомию воротной вены. Тем не менее, несмотря на неоспоримые достоинства метода, при анализе литературных данных обращает внимание вариабельность демонстрируемых показателей чувствительности метода — от 22 до 100% [8, 15–17]. Это обстоятельство объясняется авторами следствием различий в пространственном разрешении рентгеновских компьютерных томографов, сохраняющимися разночтениями в применяемых методиках исследования, погрешностях в измерении размеров очагов, а также, что немаловажно, с самими анализируемыми статистическими выборками. Здесь важно отметить, что чаще всего чувствительность МСКТ рассчитывают в группах больных с новообразованиями более 10 мм. Между тем совершенно ясно, что выявление образований с такими размерами при наличии в клинике современного компьютерного томографа обычно не составляет проблемы, а ощутимые трудности сохраняются в возможности выявить мелкие (до 5 мм) и небольшие (6–10 мм) образования в печени.

Группой авторов из Южной Кореи изучена эта проблема на достаточно большом клиническом материале [16]. Специалисты проанализировали возможности предоперационной МСКТ у 211 больных КРР, сопоставив их с результатами морфологического анализа резекционного материала печени. По сведениям этих авторов, в печени было обнаружено 447 метастазов, причем в 141 наблюдении размеры образований не превышали 10 мм. Общая чувствительность МСКТ в этом исследовании составила 81,2% (95% ДИ 77,1–85,2%). Однако при распределении очагов по группам в зависимости от их размеров (1–5 мм, 6–10 мм, 11–15 мм, 16–20 мм, >20 мм) авторами был зарегистрирован большой разброс значений чувствительности (8, 55, 91, 95 и 100% соответственно). Из представленных результатов отчетливо видно, что чувствительность МСКТ в этом исследовании росла вместе с размерами метастатических очагов. Кроме того, оказалось, что мелкие (до 5 мм) метастазы были обнаружены при предоперационной МСКТ только в 3 из 36 наблюдений. Остальные 33 образования выявлены только при патоморфологическом исследовании резецированной печени. На этом основании специалисты сделали предположение о том, что истинная чувствительность МСКТ

в диагностике мелких очагов в печени может быть еще меньше, чем в их исследовании.

Результаты метаанализов последних лет [18, 19] свидетельствуют о том, что наиболее чувствительным методом диагностики опухолей печени является МРТ. Среди главных достоинств МРТ можно отметить отсутствие лучевой нагрузки, высокую тканевую контрастность изображений, возможность произвольного выбора плоскости сечения, хорошее пространственное разрешение. Широкому использованию МРТ также способствовали появление аппаратов с высокой напряженностью магнитного поля (1,5–3 Т), применение быстрых динамических последовательностей, позволивших сократить время сбора данных, внедрение методов параллельной реконструкции изображений, уменьшивших отношение сигнал/шум, и т.д.

Хорошо известно, что при МРТ (как и при МСКТ) дифференциальная диагностика образований в паренхиме печени основана в первую очередь на оценке особенностей их васкуляризации и практически невозможна без использования соответствующих контрастных средств. Возможности метода заметно возросли после появления гепатоспецифичного контрастного вещества — динамической соли гадоксетовой кислоты (Примовист, Bayer Healthcare, Германия). Представленные различными авторами результаты применения Примовиста были настолько обнадеживающими, что в 2016 г., после достижения консенсуса среди специалистов Европейского радиологического сообщества, МРТ с Примовистом в сочетании с получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) была рекомендована для предоперационной оценки паренхимы печени у больных КРР [20, 21]. По некоторым данным, чувствительность и специфичность МРТ с экстрацеллюлярными контрастными препаратами достигают 80 и 98% [22].

Развитие медицинской техники в последние десятилетия значительно расширило арсенал диагностических средств, применяемых у больных КРР. Настоящим прорывом можно считать создание гибридных диагностических систем, таких как ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. В этот же период времени совершенствовались и разрабатывали новые программные пакеты постпроцессинговой обработки данных. Созданы итеративные алгоритмы реконструкции изображений, обеспечивающие получение высококачественного изображения за счет устранения “полосчатых” артефактов, подавления шума и использования математических преобразований, учитывающих физические особенности процесса создания изображений — характеристики ответа детектора на воздействие фотона, рассеяние и затухание испускаемых исследуемым объектом гамма-лучей. К последним инновационным продуктам

можно отнести такие программы, как “ПЭТ высокого разрешения” (high-definition PET), “блокировка движения” сердца (cardiac motion freeze), а также принципиально новый протокол сбора данных “перечень режимов сканирования” (list mode) [23].

Техническим достижениям в аппаратном обеспечении гибридного типа сопутствовало бурное развитие радиофармацевтики. За последние 20 лет создано и одобрено для клинического применения большое число новых РФП, позволяющих получать при ПЭТ дополнительную информацию об изучаемом патологическом процессе. Однако, несмотря на многообразие диагностических молекул, основным РФП, используемым в онкологии, в том числе у больных КРР, до сих пор остается фторированный аналог глюкозы — ^{18}F -ФДГ. При использовании этого РФП у онкологических больных осуществляется поиск первичного опухолевого очага, диагностика местного рецидива заболевания, оценка распространенности злокачественного процесса, анализируется на клеточном уровне реакция новообразования на проведенное лечение [8, 24, 25].

В основе захвата опухолевой тканью ^{18}F -ФДГ лежит более интенсивный анаэробный гликолиз, при котором высвобождается меньшее количество энергии на моль утилизированной глюкозы, чем при аэробном. Поскольку для обеспечения жизнедеятельности злокачественной клетке постоянно требуется глюкоза, то гликолиз в атипичных клетках идет со скоростью, значительно превышающей возможности цикла лимонной кислоты, а образование пирувата превосходит его потребление. Для доставки в клетку этого повышенного количества глюкозы на клеточной мембране атипичной клетки дополнительно увеличивается число белков-переносчиков, а также растет активность гексокиназы, фермента, катализирующего реакцию фосфорилирования, то есть превращения введенной ^{18}F -ФДГ в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат. Образовавшаяся молекула в дальнейшем метаболическом превращении не участвует вследствие того, что не является оптимальной субстанцией для следующего фермента гликолитического каскада — фосфогексоизомеразы. Это приводит к внутриклеточному накоплению ^{18}F -ФДГ-6-фосфата — эффекту, известному как “метаболическая ловушка”. В результате злокачественные опухоли и метастазы при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ видны на фоне здоровых тканей как “горячие” очаги, а в доброкачественных новообразованиях так же, как и неизмененных тканях, повышенного накопления РФП не происходит [25, 26].

Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в представленном исследовании в целом согласуются с данными других авторов. В работе продемонстрировано, что метод позволяет уверенно клас-

сифицировать образования в печени, но только при размере их более 10 мм. Полученные данные убедительно демонстрируют ограничения метода в дифференциальной диагностике метастазов в печень при меньших размерах очагов, а также при жировом гепатозе и токсическом гепатите у пациентов, выполнивших исследование в ранние сроки после ПХТ. В то же время при выполнении исследования в режиме “все тело” у части обследованных пациентов только с помощью ПЭТ/КТ дополнительно обнаружены признаки внепеченочного распространения опухолевого процесса. Эти диагностические находки имели большое значение в определении дальнейшей тактики лечения пациентов.

Схожие с полученными данные были отражены в проспективном исследовании, в котором авторы проводили комплексное лучевое обследование (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) двум группам больных КРР до резекции печени [27]. В группе А обследование проводили за 3 нед до резекции печени, в группе Б — через 3 нед после ПХТ. Во время оперативного вмешательства пациентам обеих групп дополнительно выполняли интраоперационное УЗИ печени. По данным этих авторов, в группе Б, то есть у больных, получавших неoadъювантную ПХТ, отмечено уменьшение показателей информативности всех исследуемых методов. Причем статистически значимое уменьшение наблюдали между значениями, рассчитанными для МСКТ (91% по сравнению с 77%; $p = 0,024$) и ПЭТ/КТ (78 и 48%; $p = 0,0001$). Самым информативным методом в этом исследовании оказалось интраоперационное УЗИ. Значение чувствительности этого метода превышало таковое при МРТ с ДВИ, хотя и статистически не значимо (96 и 91%; $p = 0,092$). На основании полученных результатов специалисты пришли к заключению, что для предоперационной оценки состояния паренхимы у пациентов с КРР, не получавших ПХТ, достаточно выполнения МРТ и интраоперационного УЗИ. После проведения ПХТ между показателями чувствительности МСКТ, МРТ и интраоперационного УЗИ достоверной разницы авторами не обнаружено. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в этой работе рекомендуется выполнять только для исключения внепеченочного распространения опухолевого процесса.

В другом исследовании проведен сравнительный анализ показателей чувствительности МСКТ, МРТ с ДВИ с примовистом и ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ФДГ, выполненной в ранние сроки после ПХТ [28]. Из результатов следует, что существенных различий в диагностических характеристиках МРТ и совмещенной ПЭТ/МРТ не выявлено ($p = 0,231$). В то же время специалисты, хотя и с оговоркой, отмечают, что ПЭТ/МРТ оказалась чувствительнее МСКТ, особенно в обнаружении

очагов в печени до 10 мм, но только за счет присутствия в гибридной системе модальности МРТ. В заключение исследователи подчеркивают, что информативность практически любого лучевого метода исследования зависит от выраженности повреждений, происходящих в клетках печени в результате токсического влияния ПХТ. В связи с тем что у модальности ПЭТ чувствительность после проведения ПХТ уменьшается заметнее, чем у других лучевых технологий, указанные авторы так же, как и предыдущие, рекомендуют проводить ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ с целью исключения внепеченочного распространения опухолевого процесса.

● Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является эффективной технологией лучевой дифференциальной диагностики очаговых образований печени размерами более 10 мм у больных КРР. Применение количественной обработки данных с пороговым значением $\text{SUV} \geq 3,0$ позволяет добиться высоких показателей чувствительности и специфичности метода (84,8 и 97,6% соответственно). Перспективы развития ПЭТ во многом связаны с синтезом новых “туморотропных” РФП, совершенствованием технологий сбора данных и программного обеспечения для их количественного анализа, а также подготовкой широкого круга высококвалифицированных специалистов.

Участие авторов

Тлостанова М.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка данных, написание текста.

Долбов А.Л. — проведение радиологических исследований.

Станжевский А.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

Tlostanova M.S. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Dolbov A.L. — ^{18}F -FDG PET-CT examinations.

Stanzhevskii A.A. — editing, approval of the final version of the article.

● Список литературы

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (5): 359–386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66 (4): 683–691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
3. Mainenti P.P., Romano F., Pizzuti L., Segreto S., Storto G., Mannelli L., Imbriaco M., Camera L., Maurea S. Non-invasive diagnostic imaging of colorectal liver metastases. *World J. Radiol.* 2015; 7 (7): 157–169. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v7/i7/157.htm>. <http://dx.doi.org/10.4329/wjrv.7.i7.157>
4. Гусейнов А.З., Гусейнов Т.А. Современная диагностика опухолей печени (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. 2016; 4: 359–377. <https://doi.org/10.12737/23515>
5. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsh M.A., Mowat F.S., Alexander D.D., Choti M.A., Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 283–301. PMID: 23152705. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S34285>
6. Jones R.P., Kokudo N., Folprecht G., Mise Y., Unno M., Malik H.Z., Fenwick S.W., Poston G.J. Colorectal liver metastases: a critical review of state of the art. *Liver Cancer*. 2016; 6 (1): 66–71. <https://doi.org/10.1159/000449348>
7. Bipat S., van Leeuwen M.S., Comans E.F., Pijl M.E., Bossuyt P.M., Zwinderman A.H., Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis. *Radiology*. 2005; 237 (1): 123–131. <https://doi.org/10.1148/radiol.2371042060>
8. Mainenti P.P., Mancini M., Mainolfi C., Camera L., Maurea S., Manchia A., Tanga M., Persico F., Addeo P., D'Antonio D., Speranza A., Bucci L., Persico G., Pace L., Salvatore M. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticuloendothelial cell specific contrast agents. *Abdom. Imaging*. 2010; 35 (5): 511–521. <https://doi.org/10.1007/s00261-009-9555-2>
9. Lincke T., Zech C.J. Liver metastases: detection and staging. *Eur. J. Radiol.* 2017; 97: 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.016>
10. Quaia E., D'Onofrio M., Palumbo A., Rossi S., Bruni S., Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (7): 1599–1609. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0192-7>
11. Leoni S., Serio I., Pecorelli A., Marinelli S., Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in liver cancer. *Hepat. Oncol.* 2015; 2 (1): 51–62. Published online 2015 Jan 12. <https://doi.org/10.2217/hep.14.25>
12. Kong S., Yue X., Kong S., Ren Y. Application of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT in diagnosis of liver cancer and evaluation of radiofrequency ablation. *Oncol. Lett.* 2018; 16 (2): 2434–2438. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8898>
13. Claudon M., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsøe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Edward L.S., Mattrey Moriyasu R.F., Solbiati L., Hans-Peter W., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver: update 2012. A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med. Biol.* 2013; 39 (2): 187–210. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002>
14. Xu E.J., Lee S.M., Li K., Long Y.L., Zeng Q.J., Su Z.Z., Zheng R.Q. Immediate evaluation and guidance of liver cancer thermal ablation by three-dimensional ultrasound/

- contrast enhanced ultrasound fusion imaging. *Int. J. Hyperthermia*. 2018; 34 (6): 870–876.
https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1373306
15. Nickel M.C., Bipat S., Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010; 257 (3): 674–684. https://doi.org/10.1148/radiol.10100729
 16. Ko Y., Kim J., Park J.K., Kim H., Cho J.Y., Kang S.B., Ahn S., Lee K.J., Lee K.H. Limited detection of small (≤ 10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. *PLoS One*. 2017; 12 (12).
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189797
 17. Floriani I., Torri V., Rulli E., Garavaglia D., Compagnoni A., Salvolini L. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010; 31 (1): 19–31.
https://doi.org/10.1002/jmri.22010
 18. Costa E.A., Cunha G.M., Smorodinsky E., Cruite I., Tang A., Marks R.M. Diagnostic accuracy of preoperative Gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging for malignant liver lesions by using ex vivo MR imaging-matched pathologic findings as the reference standard. *Radiology*. 2015; 276 (3): 775–786.
https://doi.org/10.1148/radiol.2015142069
 19. Vilgrain V., Esvan M., Ronot M., Caumont-Prim A., Aube C., Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoteric acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (12): 4595–4615.
https://doi.org/10.1007/s00330-016-4250-5
 20. Jhaveri K., Cleary S., Audet P., Balaa F., Bhayana D., Burak K. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoteric acid). *AJR*. 2015; 204 (3): 498–509.
https://doi.org/10.2214/AJR.13.12399
 21. Merkle E.M., Zech C.J., Bartolozzi C., Bashir M.R., Ba-Salamah A., Huppertz A. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (3): 674–682.
https://doi.org/10.1007/s00330-015-3873-2
 22. Nieun S., Park M.-S., Kyunghwa Han, Kyung Ho Lee, Seong Ho Park, Gi Hong Choi, Jin-Young Choi, Yong Eun Chung, Myeong-Jin Kim. Magnetic resonance imaging for colorectal cancer metastasis to the liver: comparative effectiveness research for the choice of contrast agents cancer research and treatment. *Official J. Korean Cancer Assoc.* 2018; 50 (1): 60–70.
https://doi.org/10.4143/crt.2016.533
 23. Рыжкова Д.В., Салахова А.Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем. *Трансляционная медицина*. 2015; 2 (5): 113–122.
https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-5-113-122
 24. Lee D.H., Lee J.M., Hur B.Y. Colorectal cancer liver metastases: diagnostic performance and prognostic value of PET/MR imaging. *Radiology*. 2016; 280 (3): 782–792.
 25. Kirchner J., Sawicki L.M., Deuschl C., Grüneisen J., Beiderwellen K., Lauenstein T.C., Herrmann K., Forsting M., Heusch P., Umutlu L. 18F-FDG PET/MR imaging in patients with suspected liver lesions: value of liver-specific contrast agent Gadobenatimeglumine. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180349. eCollection 2017.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180349
 26. Adil S., Yasser A., Abd E. Value of integrated PET/CT in detection of hepatic metastatic deposits. *Egyptian J. Radiol. Nucl. Med.* 2016; 47 (2): 459–465.
https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2016.03.014
 27. Dunet V., Halkic N., Prior J.O., Anaye A., Meuli R.A., Sempoux C., Denys A., Schmidt S. Detection and viability of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a multiparametric PET/CT-MRI study. *Clin. Nucl. Med.* 2017; 42 (4): 258–263.
https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001538
 28. Lee D.H., Lee J.M., Hur B.Y., Joo I., Yi N.-J., Suh K.-S., Kang K.W., Han J.K. Colorectal cancer liver metastases: diagnostic performance and prognostic value of PET/MR imaging. *Radiology*. 2016; 280 (3): 782–792.
https://doi.org/10.1148/radiol.2016151975

References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (5): 359–386.
https://doi.org/10.1002/ijc.29210
2. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66 (4): 683–691.
https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912
3. Mainenti P.P., Romano F., Pizzuti L., Segreto S., Storto G., Mannelli L., Imbriaco M., Camera L., Maurea S. Non-invasive diagnostic imaging of colorectal liver metastases. *World J. Radiol.* 2015; 7 (7): 157–169. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/full/v7/i7/157.htm>.
<http://dx.doi.org/10.4329/wjrv.7.i7.157>
4. Guse'nov A.Z., Guse'nov T.A. Modern diagnostics of liver cancer (literature report). *Journal of new medical technologies*. 2016; 4: 359–377. https://doi.org/10.12737/23515 (In Russian)
5. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsh M.A., Mowat F.S., Alexander D.D., Choti M.A., Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 283–301. PMID: 23152705.
https://doi.org/10.2147/CLEP.S34285
6. Jones R.P., Kokudo N., Folprecht G., Mise Y., Unno M., Malik H.Z., Fenwick S.W., Poston G.J. Colorectal liver metastases: a critical review of state of the art. *Liver Cancer*. 2016; 6 (1): 66–71. https://doi.org/10.1159/000449348
7. Bipat S., van Leeuwen M.S., Comans E.F., Pijl M.E., Bossuyt P.M., Zwinderman A.H., Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis. *Radiology*. 2005; 237 (1): 123–131.
https://doi.org/10.1148/radiol.2371042060
8. Mainenti P.P., Mancini M., Mainolfi C., Camera L., Maurea S., Manchia A., Tanga M., Persico F., Addeo P., D'Antonio D., Speranza A., Bucci L., Persico G., Pace L., Salvatore M. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticuloendothelial cell specific contrast agents. *Abdom. Imaging*. 2010; 35 (5): 511–521.
https://doi.org/10.1007/s00261-009-9555-2
9. Lincke T., Zech C.J. Liver metastases: detection and staging. *Eur. J. Radiol.* 2017; 97: 76–82.
https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.016

10. Quaia E., D'Onofrio M., Palumbo A., Rossi S., Bruni S., Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (7): 1599–1609. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0192-7>
11. Leoni S., Serio I., Pecorelli A., Marinelli S., Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in liver cancer. *Hepat. Oncol.* 2015; 2 (1): 51–62. Published online 2015 Jan 12. <https://doi.org/10.2217/hep.14.25>
12. Kong S., Yue X., Kong S., Ren Y. Application of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT in diagnosis of liver cancer and evaluation of radiofrequency ablation. *Oncol. Lett.* 2018; 16 (2): 2434–2438. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8898>
13. Claudon M., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsøe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Edward L.S., Mattrey Moriyasu R.F., Solbiati L., Hans-Peter W., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver: update 2012. A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med. Biol.* 2013; 39 (2): 187–210. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002>
14. Xu E.J., Lee S.M., Li K., Long Y.L., Zeng Q.J., Su Z.Z., Zheng R.Q. Immediate evaluation and guidance of liver cancer thermal ablation by three-dimensional ultrasound/contrast enhanced ultrasound fusion imaging. *Int. J. Hyperthermia.* 2018; 34 (6): 870–876. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1373306>
15. Nickel M.C., Bipat S., Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology.* 2010; 257 (3): 674–684. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100729>
16. Ko Y., Kim J., Park J.K., Kim H., Cho J.Y., Kang S.B., Ahn S., Lee K.J., Lee K.H. Limited detection of small (≤ 10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. *PLoS One.* 2017; 12 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189797>
17. Floriani I., Torri V., Rulli E., Garavaglia D., Compagnoni A., Salvolini L. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 31 (1): 19–31. <https://doi.org/10.1002/jmri.22010>
18. Costa E.A., Cunha G.M., Smorodinsky E., Cruite I., Tang A., Marks R.M. Diagnostic accuracy of preoperative Gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging for malignant liver lesions by using ex vivo MR imaging-matched pathologic findings as the reference standard. *Radiology.* 2015; 276 (3): 775–786. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142069>
19. Vilgrain V., Esvan M., Ronot M., Caumont-Prim A., Aube C., Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoteric acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (12): 4595–4615. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4250-5>
20. Jhaveri K., Cleary S., Audet P., Balaa F., Bhayana D., Burak K. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoteric acid). *AJR.* 2015; 204 (3): 498–509. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.12399>
21. Merkle E.M., Zech C.J., Bartolozzi C., Bashir M.R., Ba-Ssalamah A., Huppertz A. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (3): 674–682. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3873-2>
22. Nieuwenhuis S., Park M.-S., Kyunghwa Han, Kyung Ho Lee, Seong Ho Park, Gi Hong Choi, Jin-Young Choi, Yong Eun Chung, Myeong-Jin Kim. Magnetic resonance imaging for colorectal cancer metastasis to the liver: comparative effectiveness research for the choice of contrast agents cancer research and treatment. *Official J. Korean Cancer Assoc.* 2018; 50 (1): 60–70. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.533>
23. Ryzhkova D.V., Salakhova A.R. Technical advances and clinical application of cardiac positron emission tomography for myocardial perfusion assessment as a stand alone technique and having been integrated in the hybrid imaging systems. *Translational Medicine.* 2015; 2 (5): 113–122. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-5-113-122>. (In Russian)
24. Lee D.H., Lee J.M., Hur B.Y. Colorectal cancer liver metastases: diagnostic performance and prognostic value of PET/MR imaging. *Radiology.* 2016; 280 (3): 782–792.
25. Kirchner J., Sawicki L.M., Deuschl C., Grüneisen J., Beiderwellen K., Lauenstein T.C., Herrmann K., Forsting M., Heusch P., Umutlu L. 18F-FDG PET/MR imaging in patients with suspected liver lesions: value of liver-specific contrast agent Gadobenatadimeglumine. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0180349. eCollection 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180349>
26. Adil S., Yasser A., Abd E. Value of integrated PET/CT in detection of hepatic metastatic deposits. *Egyptian J. Radiol. Nucl. Med.* 2016; 47 (2): 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.ejrm.2016.03.014>
27. Dunet V., Halkic N., Prior J.O., Anaye A., Meuli R.A., Sempoux C., Denys A., Schmidt S. Detection and viability of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a multiparametric PET/CT-MRI study. *Clin. Nucl. Med.* 2017; 42 (4): 258–263. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001538>
28. Lee D.H., Lee J.M., Hur B.Y., Joo I., Yi N.-J., Suh K.-S., Kang K.W., Han J.K. Colorectal cancer liver metastases: diagnostic performance and prognostic value of PET/MR imaging. *Radiology.* 2016; 280 (3): 782–792. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151975>

Сведения об авторах [Authors info]

Тлостанова Марина Сергеевна — канд. мед. наук, заместитель главного врача по лучевой диагностике, врач-радиолог, ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0003-2969-3480>. E-mail: tlostanovamarina@gmail.com

Долбов Артем Леонидович — врач-рентгенолог отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-6250-3223>. E-mail: art.dolbov@yandex.ru

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>. E-mail: stanzhevsky@gmail.com

Для корреспонденции*: Тлостанова Марина Сергеевна — 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: +7-911-970-49-22. E-mail: tlostanovamarina@gmail.com

Marina S. Tlostanova — Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Radiation Diagnostics, Radiologist, Leading Researcher, Department of Radiation Diagnostics, FSBI Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2969-3480>. E-mail: tlostanovamarina@gmail.com

Artyom L. Dolbov — Radiologist at the Department of Positron Emission Tomography, FSBI Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6250-3223>. E-mail: art.dolbov@yandex.ru

Andrei A. Stanzhevskii — Doct. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Research, FSBI Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>. E-mail: stanzhevsky@gmail.com

For correspondence*: Marina S. Tlostanova — 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7-911-970-49-22. E-mail: tlostanovamarina@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 14.08.2019.
Received 14 August 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.
Accepted for publication 10 September 2019.

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019430-36>

Выбор метода локальной деструкции метастазов колоректального рака в печени

Чжао А.В., Вишневецкий В.А., Ионкин Д.А., Олифир А.А. *, Айвазян Х.А.,
Коваленко Ю.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Карельская Н.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневецкого»
Минздрава России; 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Цель. Улучшение результатов лечения, качества и продолжительности жизни, прогноза у пациентов с метастазами колоректального рака в печени.

Материал и методы. Анализировали отдаленные результаты лечения 94 пациентов с метастазами колоректального рака в печени (2014–2019). В 87 (92,6%) наблюдениях выполнили различные оперативные вмешательства. Сегментэктомию выполнили 23 больным, сегментэктомию с радиочастотной абляцией (РЧА) – 7, сегментэктомию с криоабляцией – 3, сегментэктомию с РЧА и криоабляцией – 3. Также гемигепатэктомию выполнили 15 больным, расширенную гемигепатэктомию – 13, гемигепатэктомию с РЧА – 1, расширенную гемигепатэктомию с РЧА – 2. РЧА и криоабляцию выполнили в 8 наблюдениях, трансартериальную химиоэмболизацию – в 12. Средний возраст пациентов составил $56,3 \pm 3$ года. Всем больным в дальнейшем проводили адъювантную химиотерапию; в 9 наблюдениях ее дополнили регионарной химиоэмболизацией.

Результаты. В ближайшем послеоперационном периоде отмечено 30 (34,5%) осложнений. Актуаральная однолетняя выживаемость оперированных пациентов составила 63%, трехлетняя – 34%, пятилетняя – 28%.

Заключение. Дифференцированный подход к локальной деструкции колоректальных метастазов в печени позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов при множественных билобарных поражениях. Залогом успеха является мультидисциплинарный подход к лечению.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, печень, хирургическое лечение, термодеструкция, криодеструкция, радиочастотная абляция, выживаемость, осложнения

Ссылка для цитирования: Чжао А.В., Вишневецкий В.А., Ионкин Д.А., Олифир А.А., Айвазян Х.А., Коваленко Ю.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Карельская Н.А. Выбор метода локальной деструкции метастазов колоректального рака в печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 30–36. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019430-36>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The choice of local destruction method of colorectal cancer liver metastases

Zhao A.V., Vishnevsky V.A., Ionkin D.A., Olifir A.A. *, Ayvazyan H.A.,
Kovalenko Yu.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Yu.A., Karelskaya N.A.

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str.,
Moscow, 117997, Russian Federation

Aim: to improving the treatment outcomes, quality and life expectancy, prognosis in patients with colorectal liver metastases.

Materials and methods. The long-term results of the treatment of 94 patients with colorectal cancer liver metastases (2014–2019) were analyzed. In 87 cases (92.6%) various surgical procedures were performed. Segmentectomy was performed in 23 patients, segmentectomy with radiofrequency ablation – 7, segmentectomy with cryoablation – 3, segmentectomy with radiofrequency ablation and cryoablation – 3. Also, hemihepatectomy was performed in 15 patients, extended hemihepatectomy – 13, hemihepatectomy with radiofrequency ablation – 1. Radiofrequency ablation and cryoablation were performed in 8 cases, transarterial chemoembolization in 12 cases. The average age of the patients was 56.3 ± 3 years. All patients subsequently underwent adjuvant chemotherapy. In 9 case the regional chemoembolization was added.

Results. Postoperative morbidity was 30 cases (34.5%) in the immediate postoperative period. Actuarial survival in the patients undergoing surgery was 1 year – 63%, 3 years – 34% and 5 years – 28%.

Conclusion. A differentiated approach in local destruction of colorectal liver metastases allows satisfactory long-term results in multiple bilobar lesions. The key to success is a multidisciplinary approach to treatment.

Keywords: colorectal cancer, metastases, liver, surgical treatment, thermal destruction, cryodestruction, radiofrequency ablation, survival, complications

For citation: Zhao A.V., Vishnevsky V.A., Ionkin D.A., Olifir A.A., Ayvazyan H.A., Kovalenko Yu.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Yu.A., Karelskaya N.A. The choice of local destruction method of colorectal cancer liver metastases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 30–36. (In Russian).
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019430-36>.

No conflict of interests to declare.

● Введение

Колоректальный рак занимает 4-е место по частоте. Резектабельность метастазов в печени не превышает 15–20%, что диктует необходимость поиска методов локальной термодеструкции метастазов в печени — криодеструкции, радиочастотной абляции (РЧА), микроволновой, лазерной термодеструкции [1]. В последние годы наметились значительные положительные сдвиги в лечении пациентов с метастазами рака толстой кишки (РТК), прежде всего в печени и легких. Тактика лечения пациентов с метастазами колоректального рака должна соответствовать международным рекомендациям [1]. В 2012 г. в мире было зарегистрировано 1,4 млн новых наблюдений РТК и 694 тыс. летальных исходов, связанных с этим заболеванием. Ранняя диагностика первичной опухоли и метастазов, в том числе в печени, применение рациональных схем системной и локорегионарной терапии, активная оперативная стратегия позволили увеличить продолжительность жизни за последние 20 лет при РТК в 2 раза.

Лечение больных с метастазами РТК предполагает тщательную лучевую диагностику, а также гистологическую, иммуногистохимическую и молекулярно-генетическую оценку первичной опухоли и метастазов (KRAS, NRAS, BRAF, MSI), что важно для подбора компонентов химиотерапии [2, 3]. Оперативное удаление метастазов РТК (резекция печени, легких, реже — других органов) позволяет добиться продолжительной выживаемости у 20–50% пациентов, перенесших резекцию R0 [4]. С точки зрения технической возможности резекции печени и онкологической целесообразности R. Adam и соавт. предложили рассматривать противопоказания к операции по категориям [5]. Технические противопоказания (А) включают абсолютные (А1, 50–60%) — при невозможности резекции R0 с оставлением ≥30% паренхимы печени, наличии нерезектабельных внепеченочных метастазов и распространении болезни, а также относительные (А2, 20–30%), когда резекция R0 возможна лишь в сочетании с другими методами (эмболизация воротной вены, двухэтапная резекция, резекция в комбинации с абляцией) или когда возможна резекция R1. Онкологические противопоказания (В) включают одновременное поражение других органов

(нерезектабельное), число метастазов ≥5, прогрессирование опухоли [5].

Пациентам с благоприятным прогнозом резекции печени можно выполнять без предварительной системной химиотерапии (СХТ). В то же время при наличии факторов риска раннего рецидива показана неоадьювантная терапия. Предпочтительными вариантами СХТ являются FOLFOX или CAPOX. На этом этапе таргетная терапия ингибиторами EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) и VEGF (бевацизумаб) не используется. При сомнительном или плохом прогнозе и необходимости выполнения комплексного хирургического вмешательства, большой вероятности резекции R1 возможно назначение более активных схем, например FOLFOXIRI (с бевацизумабом или без) [6–8].

Согласно исследованиям отечественных и зарубежных авторов, операции по поводу метастазов в печени могут сопровождаться большим объемом интраоперационной кровопотери, высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности, при этом качество жизни пациентов значимо не улучшается [9, 10]. Кроме того, у 60–90% таких больных после хирургического лечения диагностируют новые метастазы [9]. Все это заставляет онкологов оптимизировать комбинированное лечение больных с вторичными новообразованиями [11, 12].

При необходимости резекция печени может быть дополнена локальными методами абляции (РЧА, криоабляция, микроволновая, лазерная), что важно при резекции R1, расположении новообразований в “неудобных” местах при билобарном поражении, а также при малых размерах культи печени [13]. Отмечено, что комбинация резекции печени с РЧА нерезектабельных метастазов и СХТ позволяет добиться значительного увеличения общей продолжительности жизни [14]. Ниже представлены варианты локальной и локорегионарной терапии, которые могут быть применены при метастазах колоректального рака в изолированном варианте или в сочетании с оперативным вмешательством и системной химиотерапией:

- ◆ температурное воздействие:
 - радиочастотная термоабляция (RFA);
 - криоабляция;
 - микроволновая абляция (MWA);
- ◆ нетемпературное воздействие:

- высокодозная брахитерапия (HDR);
- электропорация;
- прецизионная (стереотаксическая) лучевая терапия (SBRT);
- ♦ эмболизация опухолей:
 - радиоэмболизация иттрием-90 на микро-сферах (SIRT);
 - химиоэмболизация (TACE);
- ♦ локальная химиотерапия.

На выбор метода локальной абляции влияют размеры и расположение метастазов, их симптомы с трубчатыми структурами и окружающими органами, опыт и возможности конкретного центра, а также предпочтения пациента.

В настоящее время в отечественной литературе чаще встречаются сообщения о первом опыте или о результатах наблюдений на небольших сроках последствий применения методов локальной термодеструкции [9, 10, 11, 15]. Цель исследования — изучить возможности дифференцированного применения методов локальной деструкции при метастазах колоректального рака в печени.

● Материал и методы

Проведен анализ отдаленных результатов лечения 94 пациентов с метастазами колоректального рака в печени (2014–2019). В 87 (92,6%) наблюдениях были выполнены оперативные вмешательства различного объема. Сегментэктомия выполнена 23 больным, сегментэктомия и РЧА — 7, сегментэктомия и криоабляция — 3, сегментэктомия с РЧА и криоабляцией — 3, гемигепатэктомия выполнена 15 больным,

расширенная гемигепатэктомия — 13, гемигепатэктомия с РЧА — 1, расширенная гемигепатэктомия с РЧА — 2, РЧА с криоабляцией — 8, трансартериальная химиоэмболизация — 12 больным. У 55 (58,5%) пациентов диагностировано билобарное поражение печени. Семи (7,4%) пациентам ввиду распространенности опухолевого процесса была показана лишь химиотерапия. Всем больным после оперативного лечения назначали адъювантную химиотерапию. РЧА выполняли под контролем интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) аппаратом COOL-TIP (Radionics, США), криоабляцию — отечественными аппаратами Крио МТ или Криопульс-1, а также криозондами из никелида титана.

● Результаты

Дифференцированный подход к применению локальных методов деструкции был связан с возможностью достижения резекции печени R0 в один этап, локализацией остающихся новообразований в печени при билатеральном поражении, а также выполнением операции с целью циторедукции. Во всех наблюдениях тактику лечения вырабатывали на основании решения мультидисциплинарного онкологического консилиума. При унилобарных метастазах печени выполняли анатомическую резекцию различного объема, при билобарных метастазах ее выполняли в комбинации с РЧА и (или) криоабляцией остающихся метастазов. Выбор метода термической деструкции был связан с размерами и локализацией метастазов в культе печени. При интрапаренхиматозном расположении метастаза

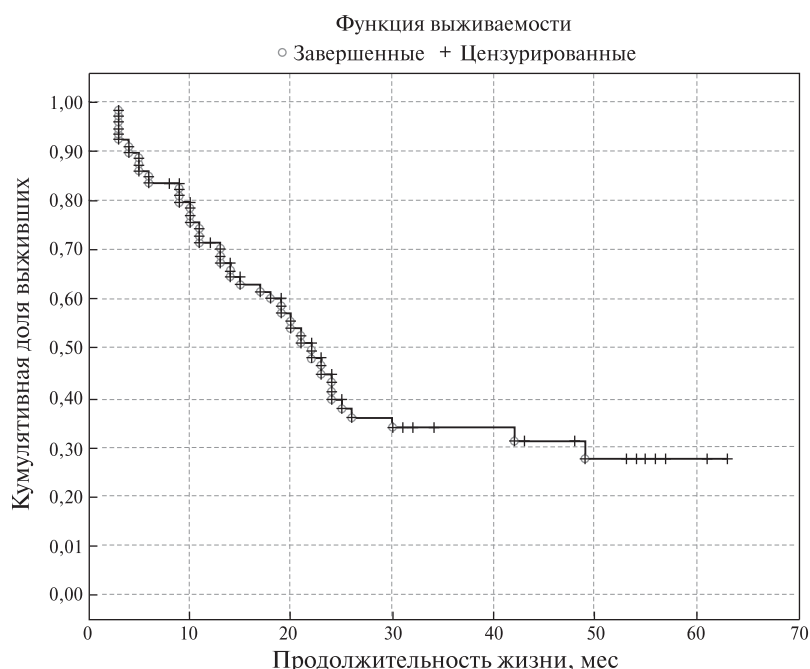


Рисунок. Диаграмма. Выживаемость оперированных пациентов с метастазами колоректального рака в печени.

Figure. Diagram. Survival of the patients with colorectal cancer liver metastases undergoing surgery.

≤3,0 см применяли РЧА, при больших поверхностных метастазах >3 см, а также при расположении их вблизи ворот печени, печеночных вен и нижней полой вены предпочтение отдавали криоабляции. При этом диаметр криозонда подбирали с учетом необходимости полного перекрытия метастаза формирующимся ледяным шаром [16]. РЧА и криоабляцию проводили под контролем ИОУЗИ, что важно для отслеживания полноты деструкции обрабатываемого метастаза. В ряде наблюдений для обработки периферических участков больших метастазов, которые не были перекрыты ледяным шаром при криоабляции, дополнительно применяли РЧА. При анализе результатов 87 оперативных вмешательств не выявили специфических осложнений, связанных с РЧА и криоабляцией. Частота послеоперационных осложнений составила 34,5% (30 наблюдений). Первый класс (степень) осложнений по Clavien–Dindo выявлен у 14 (16,1%) больных, II класс — у 5 (5,8%), III класс — у 9 (10,3%), IV класс — у 2 (2,3%). Объем интраоперационной кровопотери составил 625 ± 656,8 мл. Актuariальная выживаемость во всей группе оперированных пациентов ($n = 87$) составила: 1 год — 63%, 3 года — 34%, 5 лет — 28% (рисунки). После операций по поводу билобарных метастазов в печени ($n = 55$) продолжительность жизни была меньше: 1 год — 63%, 3 года — 20%, 5 лет — 13%.

● Обсуждение

Лечебная стратегия при метастазах рака толстой кишки определяет мультидисциплинарная команда. При этом учитывают общий физический статус пациента, степень анестезиологического риска, параметры общего и биохимического анализа крови, уровень опухолевых маркеров, функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и почек, результаты инструментальных методов исследования (УЗИ, МСКТ и (или) МРТ с контрастированием, ПЭТ-КТ). При резектабельных метастазах оперативное лечение возможно без предварительной химиотерапии. При наличии неблагоприятных факторов отдаленного прогноза, а также сомнениях в возможности выполнения резекции R0 (потенциально резектабельные метастазы) показано проведение периоперационной химиотерапии, в том числе с применением методов локального и локорегионарного лечения. При этом применяют наиболее активные комбинации протоколов химиотерапии [13, 17].

Для достижения оптимальных с точки зрения статуса R0 результатов резекций печени по поводу билобарных метастазов колоректального рака печени следует дифференцированно применять различные методы комбинированного воздействия.

● Заключение

Дифференцированный подход к локальной деструкции метастазов колоректального рака в печени позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов при множественном билобарном поражении. Залогом успеха является мультидисциплинарный подход к лечению.

Участие авторов

Чжао А.В. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста.

Вишневский В.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Ионкин Д.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Олифир А.А. — сбор и обработка материала, написание текста.

Айвазян Х.А. — сбор и обработка материала.

Коваленко Ю.А. — концепция и дизайн исследования.

Жаворонкова О.И. — сбор и обработка материала.

Степанова Ю.А. — сбор и обработка материала.

Карельская Н.А. — сбор и обработка материала.

Authors participation

Chzhao A.V. — concept and design of the study, writing and editing text.

Vishnevsky V.A. — concept and design of the study, editing.

Ionkin D.A. — concept and design of the study, editing.

Olifir A.A. — collection and analysis of data, writing text.

Ayvazyan H.A. — collection and analysis of data.

Kovalenko Yu.A. — concept and design of the study.

Zhavoronkova O.I. — collection and analysis of data.

Stepanova Yu.A. — collection and analysis of data.

Karelskaya N.A. — collection and analysis of data.

● Список литературы

1. Cutsem E.V., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aguilar E.A., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.-Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.-H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., sterlund P., Oyen W.J.G., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Rieke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (8): 1386–142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
2. Sorich M.J., Wiese M.D., Rowland A., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu378>
3. Pietrantonio F., Petrelli F., Coinu A., Di Bartolomeo M., Borgonovo K., Maggi C., Cabiddu M., Iacovelli R., Bossi I.,

- Lonati V., Ghilardi M., de Braud F., Barni S. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51 (5): 587–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054>
4. Weiser M.R., Jarnagin W.R., Saltz L.B. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease: what is the optimal approach? *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27 (11): 1074–1078.
 5. Adam R., De Gramont A., Figueras J., Guthrie A., Kokudo N., Kunstlinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Tabernero J., Teh C., Van Cutsem E. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012; 17 (10): 1225–1239. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0121>
 6. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P., Bechstein W.O., Primrose J.N., Walpole E.T., Finch-Jones M., Jaecck D., Mirza D., Parks R.W., Mauer M., Tanis E., Van Cutsem E., Scheithauer W., Gruenberger T. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (12): 1208–1215. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9)
 7. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P., Bechstein W.O., Primrose J.N., Walpole E.T., Finch-Jones M., Jaecck D., Mirza D., Parks R.W., Collette L., Praet M., Bethé U., Van Cutsem E., Scheithauer W., Gruenberger T. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9617): 1007–1016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60455-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60455-9)
 8. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M., Valle J., O'Reilly D., Siriwardena A., Hornbuckle J., Peterson M., Rees M., Iveson T., Hickish T., Butler R., Stanton L., Dixon E., Little L., Bowers M., Pugh S., Garden O.J., Cunningham D., Maughan T., Bridgewater J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (6): 601–611. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70105-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70105-6)
 9. Альперович Б.И. Исторический очерк криохирургии в России. Криохирургия в гепатологии. Достижения криомедицины. СПб.: Наука, 2001. С. 4–21.
 10. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Под ред. Альперовича Б.И. М.: ГЭОТАР-Мед, 2015. 264 с.
 11. Вишнеvский В.А., Гаврилин А.В., Сергеева О.Н., Ионкин Д.А. Радиочастотная абляция в лечении очаговых образований печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2004; 9 (2): 77–79.
 12. Вишнеvский В.А., Ионкин Д.А., Гаврилин А.В., Ефанов М.Г., Жаворонкова О.И. Радиочастотная термоабляция злокачественных новообразований печени. *Московский хирургический журнал*. 2008; 3 (3): 28–37.
 13. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2014; 25 (Suppl 3): iii1–iii9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
 14. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Van Cutsem E., Lutz M.P., Nordlinger B. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J. Clin. Oncol*. 2015; 33 (15 Suppl): abstr 3501.
 15. Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Особенности проведения радиочастотной термоабляции злокачественных опухолей печени. *Обзор литературы. Медицинская визуализация*. 2011; 2 (2): 13–18.
 16. Чжао А.В., Ионкин Д.А. Применение криодеструкции при первичном и метастатическом раке печени. В книге: “Криохирургия” под ред. Ревитшвили А.Ш., Чжао А.В., Ионкина Д.А. М.: ГЭОТАР-Мед, 2019. С. 198–220.
 17. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K., Nordlinger B., van de Velde C.J., Balmana J., Regula J., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G., Arnold D., Ciardiello F., Hoff P., Kerr D., Köhne C.H., Labianca R., Price T., Scheithauer W., Sobrero A., Tabernero J., Aderka D., Barroso S., Bodoky G., Douillard J.Y., El Ghazaly H., Gallardo J., Garin A., Glynne-Jones R., Jordan K., Meshcheryakov A., Papamichail D., Pfeiffer P., Souglakos I., Turhal S., Cervantes A. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann. Oncol*. 2012; 23 (10): 2479–2516. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds236>

References

1. Cutsem E.V., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aguilar E.A., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.-Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.-H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., sterlund P., Oyen W.J.G., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Rieke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanen A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol*. 2016; 27 (8): 1386–142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
2. Soric M.J., Wiese M.D., Rowland A., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann. Oncol*. 2015; 26 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu378>
3. Pietrantonio F., Petrelli F., Coinu A., Di Bartolomeo M., Borgonovo K., Maggi C., Cabiddu M., Iacovelli R., Bossi I., Lonati V., Ghilardi M., de Braud F., Barni S. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51 (5): 587–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054>
4. Weiser M.R., Jarnagin W.R., Saltz L.B. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease: what is the optimal approach? *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27 (11): 1074–1078.
5. Adam R., De Gramont A., Figueras J., Guthrie A., Kokudo N., Kunstlinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Tabernero J., Teh C., Van Cutsem E. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus.

- Oncologist*. 2012; 17 (10): 1225–1239.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0121>
6. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P., Bechstein W.O., Primrose J.N., Walpole E.T., Finch-Jones M., Jaecck D., Mirza D., Parks R.W., Mauer M., Tanis E., Van Cutsem E., Scheithauer W., Gruenberger T. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (12): 1208–1215.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9)
 7. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P., Bechstein W.O., Primrose J.N., Walpole E.T., Finch-Jones M., Jaecck D., Mirza D., Parks R.W., Collette L., Praet M., Bethé U., Van Cutsem E., Scheithauer W., Gruenberger T. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9617): 1007–1016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60455-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60455-9)
 8. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M., Valle J., O'Reilly D., Siriwardena A., Hornbuckle J., Peterson M., Rees M., Iveson T., Hickish T., Butler R., Stanton L., Dixon E., Little L., Bowers M., Pugh S., Garden O.J., Cunningham D., Maughan T., Bridgewater J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (6): 601–611. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70105-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70105-6)
 9. Al'perovich B.I. *Istoricheskii ocherk kriokhirurgii v Rossii. Kriokhirurgiya v gepatologii. Dostizheniya kriomeditsiny* [Historical background of cryosurgery in Russia. Cryosurgery in hepatology. Cryomedicine achievements]. Saint Petersburg: Nauka, 2001. P. 4–21. (In Russian)
 10. *Kriokhirurgicheskie operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheludchnoy zhelezy* [Cryosurgical procedures for diseases of the liver and pancreas]. Al'perovich B.I., ed. Moscow: GEOTAR-Med; 2015. 264 p. (In Russian)
 11. Vishnevskiy V.A., Gavrilin A.V., Sergeeva O.N., Ionkin D.A. Radiofrequency ablation in treatment of focal liver lesions. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2004; 9 (2): 77–79. (In Russian)
 12. Vishnevskiy V.A., Ionkin D.A., Gavrilin A.V., Efanov M.G., Zhavoronkova O.I. Radio-frequency thermoablation of liver malignant neoplasms. *Moskovskiy khirurgicheskii zhurnal = Moscow Surgical Journal*. 2008; 3 (3): 28–37. (In Russian)
 13. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2014; 25 (Suppl 3): iii1–iii9.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdl260>
 14. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Van Cutsem E., Lutz M.P., Nordlinger B. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J. Clin. Oncol*. 2015; 33 (15 Suppl): abstr 3501.
 15. Kosyrev V.Y., Dolgushin B.I. Peculiarity of radio-frequency thermoablation procedure for liver cancer. review. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical visualization*. 2011; 2 (2): 13–18. (In Russian)
 16. Zhao A.V., Ionkin D.A. *Primenenie kriodestruktsii pri pervichnom i metastaticheskoy rake pecheni* [The use of cryodestruction in primary and metastatic liver cancer]. In Revishvili A.Sh., Zhao A.V., Ionkin D.A., eds. Cryosurgery. Moscow: GEOTAR-Med, 2019. P. 198–220. (In Russian)
 17. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Glimelius B., Haustermans K., Nordlinger B., van de Velde C.J., Balmana J., Regula J., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G., Arnold D., Ciardiello F., Hoff P., Kerr D., Köhne C.H., Labianca R., Price T., Scheithauer W., Sobrero A., Tabernero J., Aderka D., Barroso S., Bodoky G., Douillard J.Y., El Ghazaly H., Gallardo J., Garin A., Glynn-Jones R., Jordan K., Meshcheryakov A., Papamichail D., Pfeiffer P., Souglakos I., Turhal S., Cervantes A. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann. Oncol*. 2012; 23 (10): 2479–2516.
[https://doi.org/10.1093/annonc/mdl236](https://doi.org/10.1093/annonc/mds236)

Сведения об авторах [Authors info]

Чжао Алексей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: chzhao@ixv.ru

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор, ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5039-4958>. E-mail: vishnevskyva@ixv.ru

Ионкин Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, врач-хирург отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: da.ionkin@gmail.com

Олифир Анна Александровна — аспирант отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1788-9681>. E-mail: vatlat@yandex.ru

Айвазян Хачик Акопович — ординатор отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4145-1305>. E-mail: ayvazyanxachik@mail.ru

Коваленко Юрий Алексеевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6128-1737>. E-mail: kovalenkoya@rambler.ru

Жаворонкова Ольга Ивановна — канд. мед. наук, врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7720-5520>. E-mail: zhavoronkova@yandex.ru

Степанова Юлия Александровна — доктор мед. наук, старший научный сотрудник, врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Карельская Наталья Александровна — канд. мед. наук, врач отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1120-4856>. E-mail: karelskaya.n@yandex.ru

Для корреспонденции *: Олифир Анна Александровна — 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: 8-926-369-31-76. E-mail: vatlat@yandex.ru

Alexey V. Chzhao — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: chzhao@ixv.ru

Vladimir A. Vishnevsky — Doct. of Sci. (Med.), Professor of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-5039-4958>. E-mail: vishnevskyva@ixv.ru

Dmitry A. Ionkin — Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Oncology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: da.ionkin@gmail.com

Anna A. Olifir — Graduate Student of the Oncology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-1788-9681>. E-mail: vatlat@yandex.ru

Xachik A. Ayvazyan — Resident of the Oncology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4145-1305>. E-mail: ayvazyanxachik@mail.ru

Yuriy A. Kovalenko — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-6128-1737>. E-mail: kovalenkoya@rambler.ru

Olga I. Zhavoronkova — Cand. of Sci. (Med.), Functional Diagnostics Physician of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-7720-5520>. E-mail: zhavoronkovaio@yandex.ru

Yulia A. Stepanova — Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Physician of the Ultrasound Diagnostics Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Natalia A. Karelskaya — Cand. of Sci. (Med.), Physician of the Department of Radiology and Magnetic Resonance Imaging of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-1120-4856>. E-mail: karelskaya.n@yandex.ru

For correspondence *: Anna A. Olifir — 27, Bol'shaya Serpuhovskaia str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: 8-926-369-31-76. E-mail: vatlat@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 21.08.2019.
Received 21 August 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.
Accepted for publication 10 September 2019.

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии

Поликарпов А.А. *, Таразов П.Г., Кагачева Т.И., Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»
Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70,
Российская Федерация

Цель. Определить эффективность внутриартериальной химиотерапии в лечении больных с нерезектабельными колоректальными метастазами в печени, резистентными к системной химиотерапии.

Материал и методы. Представлены результаты лечения 64 пациентов за 2011–2018 гг. До госпитализации системная химиотерапия была признана неэффективной у 58 пациентов и прекращена у 6 больных ввиду токсичности III–IV степени в среднем через 10 мес. Для регионарной химиотерапии применяли препараты, которые были наиболее эффективны при системной химиотерапии. При отсутствии эффекта от любых схем выбирали монотерапию митомицином С. Химиоинфузию в печеночную артерию проводили при гиповаскулярных метастазах. Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 4–6 г, митомицина С – 15–20 мг, оксалиплатина – 150–200 мг, иринотекана – 160–200 мг. При гипervasкулярных метастазах использовали масляную химиоэмболизацию печеночной артерии селективным введением суспензии химиопрепарата в липиодол: митомицина С 10–20 мг, иринотекана 160–200 мг, доксорубина 50–80 мг с окклюзией опухолевых сосудов гемостатической губкой. Сочетание химиоэмболизации и химиоинфузии осуществляли при сложных анатомических вариантах отхождения печеночных артерий.

Результаты. Всего осуществили 238 циклов внутриартериальной химиотерапии (от 2 до 16, в среднем 3,7 у больного). Тяжелых осложнений и летальных исходов не было. Время до наступления прогрессирования после начала регионарной химиотерапии составило 11,7 мес в обеих группах. Медиана выживаемости от начала первого цикла системной лекарственной терапии при синхронных метастазах составила 22 мес, при метастазах – 23 мес.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют о перспективности внутриартериальной химиотерапии в лечении пациентов с химиорезистентными метастазами колоректального рака в печени: методы позволяют контролировать рост опухоли в течение одного года после прерывания системной химиотерапии.

Ключевые слова: печень, метастазы колоректального рака, внутриартериальная химиотерапия, химиоэмболизация, химиорезистентность

Ссылка для цитирования: Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Кагачева Т.И., Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А. Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 37–44. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

Благодарность. Авторы выражают благодарность за ведение пациентов и выполнение процедур врачам отделения ангиографии и интервенционной радиологии Моисеенко Андрею Викторовичу, Коровиной Яне Вячеславовне, Олещуку Никите Витальевичу и Полехину Алексею Сергеевичу.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.

Intraarterial chemotherapy in treatment of unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy

Polikarpov A.A. *, Tarazov P.G., Kagacheva T.I., Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A.

Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str.,
Pesochny, 197758, S.-Petersburg, Russian Federation

Aim. To estimate the effectiveness of intraarterial chemotherapy in treatment of patients with unresectable colorectal liver metastases resistant to systemic chemotherapy.

Materials and methods. Between 2011 and 2018, 64 patients were treated. Previously performed 3–35 cycles of

systemic chemotherapy was assessed as ineffective in 58 and discontinued in 6 patients because of grade III–IV toxicity. The most effective cytostatics previously used in systemic chemotherapy was used for intraarterial therapy. In the absence of effective drugs, monotherapy with Mitomycin C was done. For hypovascular metastases hepatic arterial infusion was performed using 4–6 g 5-fluorouracil, 15–20 mg Mitomycin C, 150–200 mg Oxaliplatin or 160–200 mg Irinotecan per cycle. For hypervascular metastases was used oily chemoembolization included selective infusion of suspension consisted of Lipiodol with Mitomycin C 10–20 mg or Irinotecan 160–200 mg or Doxorubicin 50–80 mg followed by occlusion of feeding arteries with gelfoam. Combination TACE + HAI was performed in anatomical variants of hepatic artery.

Results. We performed 238 cycles of intraarterial chemotherapy (from 2 to 16, average 3,7 per patient). There were no major complications and mortality. Progression-free survival after the intraarterial chemotherapy was 11.7 months. The median survival from the start of first cycle of systemic chemotherapy was 22 mo. in group patients with synchronous and 23 mo. with metachronous metastases.

Conclusion. Preliminary results show promising intraarterial chemotherapy for treatment of patients with chemo-resistant colorectal liver metastases. The application of the method makes it possible to reduced tumor growth for one year after interruption of systemic chemotherapy.

Keywords: liver, colorectal cancer metastases, intraarterial chemotherapy, chemoembolization, chemoresistance

For citation: Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Kagacheva T.I., Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A. Intraarterial chemotherapy in treatment of unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 37–44. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

Acknowledgments. The authors wish to express their gratitude for the treatment of the patients and carrying out the procedure to the physicians of the Department of Angiography and Interventional Radiology Andrey V. Moiseenko, Yana V. Korovina, Nikita V. Oleshchuk and Aleksey S. Polekhin.

There is no conflict of interests.

● Введение

Синхронные или метакронные метастазы в печени выявляют у 50% пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака (КРР). У половины из них метастазы оказываются причиной смерти. Единственным методом, позволяющим добиться продолжительной выживаемости, является резекция печени. Однако к моменту диагностики операция возможна лишь у 5–10% больных, тогда как остальные пациенты подлежат паллиативному или симптоматическому лечению [1–3].

В настоящее время системная химиотерапия (СХТ) остается основным специфическим методом паллиативной терапии КРР. Современные схемы позволяют добиться медианы выживаемости 18–22 мес. Однако в ряде ситуаций СХТ является неэффективной или крайне токсичной для пациентов, что вынуждает онкологов прекращать специфическое лечение [4–6].

Внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ) успешно применяется в лечении больных с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами нейроэндокринных опухолей в печени [7]. Имеются публикации об эффективности этих вмешательств и у пациентов с метастазами КРР в печени, однако они используются в основном в первой линии терапии [8–10]. Возможности ВАХТ у больных при неэффективности СХТ не изучены [11].

Цель исследования — определить безопасность и эффективность ВАХТ в лечении больных с метастазами КРР в печени, не контролируемые СХТ.

● Материал и методы

Ежегодно в ФГБУ “РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова” получают комбинированное лечение 50 первичных пациентов с метастазами КРР в печени. В настоящей работе представлены результаты лечения 64 пациентов (2011–2018) с нерезектабельными метастазами КРР в печени, резистентными к СХТ. Возраст больных варьировал от 18 до 85 лет. В 37 наблюдениях выявлено синхронное поражение печени, в 27 — метакронное. Протокол включения пациентов в ретроспективное исследование состоял из следующих пунктов:

1. Морфологическое подтверждение на основании данных пункционной ($n = 27$) или операционной ($n = 37$) биопсии.

2. Наличие нерезектабельных метастазов — множественных (от 2 до 20) новообразований в обеих долях, занимающих от 20 до 60% объема печени.

3. Отсутствие предшествующих вмешательств: радиочастотной абляции (РЧА), микроволновой абляции, резекций печени.

4. Резистентность к системной химиотерапии: не менее двух линий СХТ и (или) таргетной терапии в специализированных онкологических медицинских учреждениях; ввиду неэффективности или токсичности лечение прекращено.

5. Отсутствие противопоказаний к ВАХТ в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 70% печени, тромбоза ствола или основных ветвей воротной вены, коагулопатии, выраженного нарушения функции почек.

6. Достаточные функциональные резервы печени: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы не более чем в два раза; уровень билирубина <50 мкмоль/л; отсутствие клинически значимого цирроза печени.

До поступления в РНЦРХТ всем больным в других специализированных онкологических лечебных учреждениях проводили СХТ, которая была признана неэффективной у 58 больных и прекращена у 6 ввиду токсичности III–IV степени по критериям СТС NCIC (2004). Из них 37 больных с синхронными метастазами КРР в печени получили от 3 до 35 (в среднем 7) циклов СХТ с добавлением в 11 наблюдениях таргетной терапии. Лечение признано неэффективным и прекращено в среднем через 7,2 мес. У 27 больных с метасинхронными метастазами осуществили от 3 до 22 (в среднем 6) циклов СХТ с добавлением таргетной терапии 14 пациентам. Химиорезистентность развилась в среднем через 12,5 мес.

Выполняли МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, которая являлась основным методом определения объема внутривисцерального поражения и оценки эффективности проводимых миниинвазивных радиологических процедур. Для исключения костных метастазов выполняли сцинтиграфию скелета с использованием изотопа технеция-99.

Для внутриартериальной химиотерапии использовали лекарственные противоопухолевые препараты, которые показывали эффективность при СХТ. При отсутствии таковых выбирали монотерапию препаратом митомицин С. Использовали $2/3$ системной дозы. Медленное прогрессирование заболевания не считали показанием к смене цитостатика.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства выполняли с помощью цифровых ангиографических комплексов Infinix (Toshiba, Япония) и Artis Zee (Siemens, Германия). Под местной анестезией осуществляли катетеризацию бедренной артерии по Сельдингеру. Использовали различные модификации висцеральных катетеров и проводников фирм Cook, Cordis (США), Terumo (Япония). Выбор в пользу той или иной методики ВАХТ осуществляли после диагностической ангиографии, данные которой позволяли получить важную информацию, необходимую для успешного выполнения лечебной процедуры. Анализировали анатомию печеночной артерии, коллатеральное кровоснабжение органа, техническую возможность селективной катетеризации, особенности злокачественной опухоли (локализацию, распространенность, васкуляризацию, наличие артерио-портальных шунтов, состояние воротной вены). Рентгенэндоваскулярные процедуры осуществляли 4–6 раз в год

в зависимости от общего состояния пациента, результатов объективного обследования, появления или отсутствия противопоказаний к лечению.

Химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА) при типичной артериальной анатомии применяли при гиповаскулярных метастазах. Добивались такого положения катетера, чтобы химиотерапевтический препарат равномерно поступал во все ветви собственной печеночной артерии без рефлюкса во внеорганные сосуды. При возникновении рефлюкса в желудочно-двенадцатиперстную артерию осуществляли ее “перераспределительную” эмболизацию металлическими спиралями Mreye, Nial и Trufill (Cordis, Cook, США). Цитостатики вводили, как правило, в 100–400 мл физиологического раствора в течение 2–4 ч или с помощью инфузомата (Terumo, Япония) за 18–36 ч. Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 4–6 г, митомицин С – 15–20 мг, оксалиплатин – 150–200 мг, иринотекан – 160–200 мг.

Масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА) выполняли при гиперваскулярных метастазах. После селективной катетеризации в печеночную артерию под рентгеноскопическим контролем вводили суспензию химиопрепарата в масляном контрастном средстве (Lipiodol Ultrafluid, Guerbet Lab., Франция). Выбирали дозу одного из цитостатиков: митомицин С 10–20 мг, иринотекан 160–200 мг, доксорубин 50–80 мг, которые растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% контрастного вещества, добываясь удельного веса, сравнимого с липиодолом, для лучшего смешивания сред. К указанному раствору добавляли 6–15 мл липиодола и готовили суспензию встряхиванием шприца в течение 5–8 мин. После выполнения химиоэмболизации осуществляли дополнительное введение аутогемостатиков, частиц мелко нарезанной (1 × 1 мм) гемостатической губки до окклюзии питающей артерии.

МХЭПА и ХИПА осуществляли при сложных анатомических вариантах отхождения печеночных артерий (абберантные печеночные артерии от верхней брыжеечной, левой желудочной, желудочно-двенадцатиперстной и чревной артерии), когда технически было невозможно выполнить химиоэмболизацию всех сосудов, питающих опухоль. Как правило, выполняли МХЭПА основной печеночной артерии, кровоснабжающей большую часть опухоли, после чего катетер оставляли для ХИПА в общей печеночной артерии или чревном стволе.

Эффект оценивали по рекомендациям ВОЗ (Женева, 1979) и критериям RECIST (2000) через 1 мес после терапии. При статистической обработке результатов определяли медиану выживаемости, а также средние арифметические величины

ны и квадратичные отклонения ($M \pm \sigma$). Среднюю продолжительность жизни (СПЖ) рассчитывали по умершим, а общую выживаемость — по всем больным методом Каплана—Майера.

● Результаты

Всего осуществили 154 цикла ВАХТ 37 пациентам с синхронными (от 2 до 16, в среднем 4,2) и 84 цикла 27 пациентам с метастазами метастазами (от 2 до 12, в среднем 3,1). Серьезных осложнений и летальных исходов не было. Постэмболизационный синдром наблюдали у 6 (9%) пациентов, устранили в течение 3–5 сут консервативной терапией. Не было зафиксировано ни одного наблюдения тяжелой гематологической токсичности, потребовавшей прекращения терапии.

По данным МСКТ, через 1 мес после ВАХТ полного ответа на лечение не отмечено. Частичный ответ получен у 15 (23%) больных, стабилизация роста опухоли выявлена у 30 (47%). В остальных 19 (30%) наблюдениях имело место прогрессирование заболевания. Время до наступления прогрессирования и прекращения ВАХТ составило 11,7 мес в обеих группах.

СПЖ больных с синхронными метастазами от начала первого цикла СХТ составила $23,3 \pm 2,7$ мес (медиана — 22 мес), пациентов с метастазами метастазами — $22,4 \pm 2,3$ мес (медиана — 23 мес). Показатели общей выживаемости представлены на рисунке.

● Обсуждение

Лечение пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени является одной из самых сложных задач современной клинической онкологии [1, 3, 12]. Хирургическая резекция возможна лишь в отдельных наблюдениях локализованного поражения. Одна из причин малой резектабельности — поздняя диагностика поражения печени [2, 8, 13, 14]. По данным клиники, резектабельные метастазы в печени при поступлении выявляют лишь у 10% больных, остальные 90% пациентов подлежат только паллиативной терапии.

Традиционная СХТ у многих пациентов с метастазами КРР в печени сопровождается системной токсичностью. Применение современных цитостатиков позволяет достичь медианы выживаемости 16–22 мес, однако при этом нейтропения наблюдается у 65% больных, тяжелая диарея — у 34%, периферическая нейротоксичность — у 12% [4, 6, 15]. Кроме того, у ряда пациентов возникает резистентность опухоли к СХТ и лечебного эффекта не наступает. Онкологи вынуждены прекращать СХТ и проводить только таргетную или симптоматическую терапию у 10–20% пациентов, при этом СПЖ составляет всего 4–6 мес [5, 14, 16].

Из рентгенэндоваскулярных методов при нерезектабельных метастазах КРР наиболее распространенной является ХИПА, рациональность которой обусловлена созданием высокой кон-

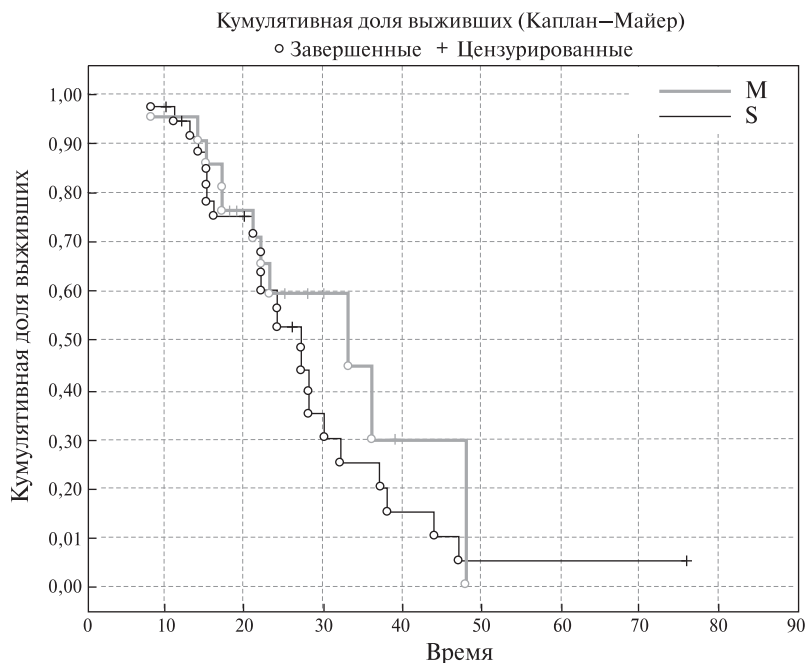


Рисунок. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с синхронными и метастазами КРР в печени от начала первого цикла СХТ. М — метастазами метастазами; S — синхронные метастазы.

Figure. Diagram. The overall survival of patients with metachronous and synchronous colorectal liver metastases from the starting of the first cycle of system chemotherapy, mo.

центрации химиопрепарата в опухоли. Так называемый эффект первого прохождения обеспечивает экстракцию 50% химиопрепарата в органе-мишени. Соответственно уменьшается и системная токсичность [9, 17]. Неплохие результаты ХИПА у пациентов с изолированными метастазами КРР в печени демонстрируют многие авторы, медиана выживаемости достигает 20 мес [18, 19]. При МХЭПА цитостатик, смешанный с липидодом или растворенный в насыщаемых сферах, длительно задерживается в опухолевых сосудах. Процедуру осуществляют при гиперваскулярных метастазах и сложных вариантах анатомии печеночной артерии, когда невозможно осуществить ХИПА [7–10].

Эти методы в качестве первой линии терапии включены в клинические рекомендации ряда национальных онкологических и хирургических обществ для пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени [18, 19]. Однако исследований по применению ВАХТ в лечении химиорезистентных метастазов крайне мало и результаты их противоречивы. Исследователи сообщали об ответе на химиоэмболизацию иринотеканом и (или) митомидином С с липидодом в 66% наблюдений, при этом медиана выживаемости составила всего 14,3 мес от начала ВАХТ [20]. Другие авторы достигли общей медианы выживаемости 20 мес от начала СХТ и продолжения ХИПА у пациентов с наступившей резистентностью [17]. В другом исследовании ХЭПА у пациентов с неконтролируемыми метастазами КРР позволила продлить общую выживаемость на 12,6 мес, а при ХЭПА в сочетании с РЧА — на 25,8 мес [11].

Мы исследовали группу пациентов, которым было официально отказано в продолжении СХТ вследствие ее неэффективности ($n = 58$) или высокой токсичности ($n = 6$). Среднее время наступления резистентности составило 7 и 12,5 мес от начала лечения пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами соответственно. Применение ВАХТ привело к частичному ответу или стабилизации опухолевого процесса у 70% больных. Прекращение регионарной химиотерапии ввиду побочных эффектов или осложнений не потребовалось ни в одном наблюдении. Достигнута СПЖ 23 мес, что в целом соответствует данным литературы [6, 9, 11, 19–22].

● Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о перспективности применения рентгенэндоваскулярных методов в лечении больных с химиорезистентными метастазами КРР в печени, увеличивая выживаемость их в среднем на один год от момента прекращения СХТ. Роль ВАХТ у таких больных требует дальнейшего изучения. Объективно не определена степень химиорези-

стентности, возможность возобновления СХТ после некоторого перерыва, недостаточно изучены показатели выживаемости пациентов без специфического лечения. Улучшения результатов лечения следует ожидать от комбинации ВАХТ с методами локальной деструкции метастазов, а также достижений онкофармакологии.

Участие авторов

Поликарпов А.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста.

Таразов П.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Кагачева Т.И. — сбор и обработка материала.

Боровик В.В. — сбор и обработка материала.

Козлов А.В. — сбор и обработка материала.

Гранов Д.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors participation

Polikarpov A.A. — concept and design of the study, statistical analysis, writing text.

Tarazov P.G. — concept and design of the study, editing.

Kagacheva T.I. — collection and analysis of data.

Borovik V.V. — collection and analysis of data.

Kozlov A.V. — collection and analysis of data.

Granov D.A. — editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

● Список литературы

1. Алиев В.А., Барсуков Ю.Ю., Николаев А.В. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспектив — взгляд хирурга. Онкологическая колопроктология. 2012; 4: 15–20.
2. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В., Олейник В.В., Оношко М.В., Попов Д.Е. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2015; 3: 55–68.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. М., 2017. 250 с.
4. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В. Колоректальный рак. RUSSCO, 2016. С. 266–285.
5. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., Burtin P., Tougeron D., Wallet J., Dourthe L.M., Etienne P.L., Mineur L., Clisant S., Phelip J.M., Kramar A., Andre T. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016; 16 (7): 412–420. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>
6. Ychou M., Viret F., Kramar A., Desseigne F., Mitry E., Guimbaud R., Delpero J.R., Rivoire M., Quénet F., Portier G., Nordlinger B. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin,

- irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62 (2): 195–201.
7. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). Под ред. Таразова П.Г., Гранова Д.А. 2-е изд., доп. СПб., 2013. 546 с.
 8. Bhutiani N., Martin R.C. Transarterial therapy for colorectal liver metastases. *Surg. Clin. North. Am.* 2016; 96 (2): 369–391. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.12.003>
 9. Bhutiani N., Akinwande O., Martin R. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (Irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in Irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J. Surg.* 2016; 40 (5): 1178–1190. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3386-9>
 10. Scevola G., Loreni G., Rastelli M., Sposato S., Ramponi S., Miele V. Third-line treatment of colorectal liver metastases using DEBIRI chemoembolization. *Med. Oncol.* 2017; 34 (3): 37–41. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0890-9>
 11. Vogl T.J., Lahrso M., Albrecht M.H., Hammerstingl R., Thompson Z.M., Gruber-Rouh T. Survival of patients with non-resectable, chemotherapy-resistant colorectal cancer liver metastases undergoing conventional lipiodol-based transarterial chemoembolization (cTACE) palliatively versus neoadjuvantly prior to percutaneous thermal ablation. *Eur. J. Radiol.* 2018; 102 (5): 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.015>
 12. Gennari L., Doci R., Bozzetti F., Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases. *Tumori.* 1982; 68 (5): 443–449.
 13. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zoepfel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H., Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21 (1): 83–91.
 14. Schiorgens T.S., von Einem J., Thomas M.N. Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases. *Minerva Med.* 2017; 108 (6): 527–546. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05371-X>
 15. Fiorentini G., Aliberti C., Sarti D., Coschiera P., Tilli M., Mulazzani L., Giordani P., Graziano F., Gonzalez A.M., Marcos R.G., Mugnoz F.G., Cantore M., Ricci S., Catalano V., Mambrini A. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 15 (6): 47–54. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i6.47>
 16. van Hazel G., Pavlakis N., Goldstein D., Olver I.N., Tapner M.J., Price D., Bower G.D., Briggs G.M., Rossleigh M.A., Taylor D.J., George J. et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (25): 4089–4095. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8116>
 17. Cercek A., Boucher T., Gluskin J., Aguiló A., Chou J.F., Connell L.C., Capanu M., Reidy-Lagunes D., D'Angelica M., Kemeny N.E. Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapies. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114 (6): 655–663. <https://doi.org/10.1002/jso.24399>
 18. Arai Y., Aoyama T., Inaba Y., Okabe H., Ihaya T., Kichikawa K., Ohashi Y., Sakamoto J., Oba K., Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2015; 11 (1): 41–48. <https://doi.org/10.1111/ajco.12324>
 19. Massmann A., Rodt T., Marquardt S., Seidel R., Thomas K., Wacker F., Richter G.M., Kauczor H.U., Buecker A., Pereira P.L., Sommer C.M. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases – current status and critical review. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2015; 400 (6): 641–659. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1308-9>
 20. Gruber-Rouh T., Naguib N., Eichler K., Naguib N.N., Beeres M., Langenbach M., Vogl T.J. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period. *Int. J. Cancer.* 2014; 134 (5): 1225–1231. <https://doi.org/10.1159/000488644>
 21. Goi T., Naruse T., Kimura Y., Morikawa M., Koneri K., Yamaguchi A. Hepatic artery infusion therapy is effective for chemotherapy-resistant liver metastatic colorectal cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13 (9): 296. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0704-5>
 22. Zervoudakis A., Boucher T., Kemeny N. Treatment options in colorectal liver metastases: hepatic arterial infusion. *Visc. Med.* 2017; 33 (1): 47–53. <https://doi.org/10.1159/000454693>

References

1. Aliev V.A., Barsukov Y.Y., Nikolaev A.V. Colorectal cancer with synchronous distant metastases: rationale for cytoreductive surgery and its perspectives – a surgeon's view. *Oncological Coloproctology.* 2012; 4: 15–20. (In Russian)
2. Gorchakov S.V., Pravosudov I.V., Vasil'ev S.V., Oleynic V.V., Onoshko M.V., Popov D.E. Modern approaches to treatment of colorectal cancer patients with liver metastases. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2015; 3: 55–68. (In Russian)
3. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. Moscow Research Cancer Institute named after P.A. Herzen. Moscow, 2017. 250 p. (In Russian)
4. Tryakin A.A., Artamonova E.V., Bolotina L.V. *Kolorektal'nyy rak* [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology]. RUSSCO, 2016. P. 266–285. (In Russian)
5. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., Burtin P., Tougeron D., Wallet J., Dourthe L.M., Etienne P.L., Mineur L., Clisant S., Philip J.M., Kramar A., Andre T. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016; 16 (7): 412–420. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>
6. Ychou M., Viret F., Kramar A., Desseigne F., Mitry E., Guimbaud R., Delperio J.R., Rivoire M., Quénet F., Portier G., Nordlinger B. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62 (2): 195–201.
7. Гранов А.М., Давыдов М.И. *Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии)* [Interventional radiology in oncology (ways of development and technology)]. Tarazov P.G., Granov D.A., eds. 2nd ed., add. Saint Petersburg, 2013. 546 p. (In Russian)
8. Bhutiani N., Martin R.C. Transarterial therapy for colorectal liver metastases. *Surg. Clin. North. Am.* 2016; 96 (2): 369–391. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.12.003>

9. Bhutiani N., Akinwande O., Martin R. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (Irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in Irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J. Surg.* 2016; 40 (5): 1178–1190. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3386-9>
10. Scevola G., Loreni G., Rastelli M., Sposato S., Ramponi S., Miele V. Third-line treatment of colorectal liver metastases using DEBIRI chemoembolization. *Med. Oncol.* 2017; 34 (3): 37–41. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0890-9>
11. Vogl T.J., Lahrso M., Albrecht M.H., Hammerstingl R., Thompson Z.M., Gruber-Roh T. Survival of patients with non-resectable, chemotherapy-resistant colorectal cancer liver metastases undergoing conventional lipiodol-based transarterial chemoembolization (cTACE) palliatively versus neoadjuvantly prior to percutaneous thermal ablation. *Eur. J. Radiol.* 2018; 102 (5): 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.015>
12. Gennari L., Doci R., Bozzetti F., Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases. *Tumori.* 1982; 68 (5): 443–449.
13. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zoephel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H., Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21 (1): 83–91.
14. Schiorgens T.S., von Einem J., Thomas M.N. Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases. *Minerva Med.* 2017; 108 (6): 527–546. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05371-X>
15. Fiorentini G., Aliberti C., Sarti D., Coschiera P., Tilli M., Mulazzani L., Giordani P., Graziano F., Gonzalez A.M., Marcos R.G., Mugnoz F.G., Cantore M., Ricci S., Catalano V., Mambrini A. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015; 15 (6): 47–54. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i6.47>
16. van Hazel G., Pavlakis N., Goldstein D., Olver I.N., Tapner M.J., Price D., Bower G.D., Briggs G.M., Rossleigh M.A., Taylor D.J., George J. et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 7 (25): 4089–4095. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8116>
17. Cercek A., Boucher T., Gluskin J., Aguiló A., Chou J.F., Connell L.C., Capanu M., Reidy-Lagunes D., D'Angelica M., Kemeny N.E. Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapies. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114 (6): 655–663. <https://doi.org/10.1002/jso.24399>
18. Arai Y., Aoyama T., Inaba Y., Okabe H., Ihaya T., Kichikawa K., Ohashi Y., Sakamoto J., Oba K., Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2015; 11 (1): 41–48. <https://doi.org/10.1111/ajco.12324>
19. Massmann A., Rodt T., Marquardt S., Seidel R., Thomas K., Wacker F., Richter G.M., Kauczor H.U., Bücker A., Pereira P.L., Sommer C.M. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases – current status and critical review. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2015; 400 (6): 641–659. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1308-9>
20. Gruber-Roh T., Naguib N., Eichler K., Naguib N.N., Beeres M., Langenbach M., Vogl T.J. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period. *Int. J. Cancer.* 2014; 134 (5): 1225–1231. <https://doi.org/10.1159/000488644>
21. Goi T., Naruse T., Kimura Y., Morikawa M., Koneri K., Yamaguchi A. Hepatic artery infusion therapy is effective for chemotherapy-resistant liver metastatic colorectal cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13 (9): 296. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0704-5>
22. Zervoudakis A., Boucher T., Kemeny N. Treatment options in colorectal liver metastases: hepatic arterial infusion. *Visc. Med.* 2017; 33 (1): 47–53. <https://doi.org/10.1159/000454693>

Сведения об авторах [Authors info]

Поликарпов Алексей Александрович — доктор мед. наук, врач отделения ангиографии, профессор кафедры радиологии и хирургических технологий ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Таразов Павел Гадельгараевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Кагачева Татьяна Игоревна — врач отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0003-3323-7576>. E-mail: tatiana.kagacheva@mail.ru

Боровик Владимир Владимирович — канд. мед. наук, главный врач клиники “ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-8415-946X>. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Козлов Алексей Владимирович — канд. мед. наук, врач отделения ангиографии ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, научный руководитель ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Для корреспонденции*: Поликарпов Алексей Александрович — 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, ФГБУ “РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова” МЗ РФ, Российская Федерация. Тел.: 8-812-596-87-66. Факс: 8-812-596-67-05. E-mail: pol1110@mail.ru

Aleksey A. Polikarpov – Doct. of Sci. (Med.), Physician of the Department of Angiography, Professor, Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Pavel G. Tarazov – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Angiography, Professor, Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Tatiana I. Kagacheva – Physician of the Department of Angiography of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3323-7576>.

E-mail: tatiana.kagacheva@mail.ru

Vladimir V. Borovik – Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinic of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8415-946X>.

E-mail: borovik1968@yandex.ru

Aleksey V. Kozlov – Cand. of Sci. (Med.), Physician of the Department of Angiography of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>.

E-mail: av_kozlov@mail.ru

Dmitriy A. Granov – Doct. of Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Professor, Scientific Director of the Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

For correspondence *: Alexei A. Polikarpov – 70, Leningradskaya str., Pesochny, Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7-812-596-87-66. Fax: +7-812-596-67-05. E-mail: pol1110@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 17.07.2019.

Received 17 July 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.

Accepted for publication 10 September 2019.

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019445-55>

Выживаемость после лапароскопических и открытых резекций печени по поводу метастазов колоректального рака. Сравнительный анализ с использованием псевдорандомизации

Ефанов М.Г.^{1*}, Гранов Д.А.², Алиханов Р.Б.¹, Руткин И.О.², Цвиркун В.В.¹,
Казаков И.В.¹, Ванькович А.Н.¹, Бекетов М.А.², Королева А.А.¹, Коваленко Д.Е.¹,
Елизарова Н.И.¹, Куликова Н.Д.¹, Читадзе А.А.¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

Цель работы. Сравнительный анализ выживаемости после открытых и лапароскопических резекций печени методом псевдорандомизации на основе опыта двух крупных отечественных центров хирургической гепатологии.

Материал и методы. Первичной точкой исследования была оценка отдаленной общей и безрецидивной выживаемости после лапароскопических и открытых резекций печени. Непосредственные результаты оценивали вторично. Псевдорандомизация была использована для выравнивания показателей в группах с целью уменьшения недостатков, присущих наблюдательным исследованиям.

Результаты. Анализировали данные 185 больных: 93 выполнили лапароскопическую резекцию печени, 92 – открытую. Ближайшие результаты лечения рассмотрены у 176 (95%) больных, отдаленные результаты – у 157 (85%). Метод псевдорандомизации применен на выборке из 157 пациентов. В результате выравнивания групп сформированы 43 пары. До применения псевдорандомизации кровопотеря и продолжительность стационарного лечения были меньше в группе лапароскопических резекций печени. После выравнивания групп различия нивелировались по кровопотере. Продолжительность лечения в стационаре осталась достоверно меньше после псевдорандомизации исходных показателей. Не получено различий в частоте тяжелых осложнений. Летальных исходов не отмечено. Общая пятилетняя выживаемость в группах лапароскопических и открытых резекций печени не отличалась до выравнивания (56 и 68%) и после (72 и 76%). Безрецидивная пяти- и четырехлетняя выживаемость также не отличалась, но имела тенденцию к большей продолжительности после лапароскопических резекций печени до и после выравнивания (52 и 10%; 58 и 28%).

Заключение. Лапароскопические резекции печени по поводу метастазов колоректального рака приводят к уменьшению сроков стационарного лечения. Общая выживаемость пациентов не зависит от варианта доступа. Безрецидивная выживаемость имеет тенденцию к улучшению после лапароскопических резекций печени.

Ключевые слова: печень, колоректальный рак, метастазы, резекция, лапароскопические вмешательства, непосредственные результаты, отдаленные результаты, выживаемость

Ссылка для цитирования: Ефанов М.Г., Гранов Д.А., Алиханов Р.Б., Руткин И.О., Цвиркун В.В., Казаков И.В., Ванькович А.Н., Бекетов М.А., Королева А.А., Коваленко Д.Е., Елизарова Н.И., Куликова Н.Д., Читадзе А.А. Выживаемость после лапароскопических и открытых резекций печени по поводу метастазов колоректального рака. Сравнительный анализ с использованием псевдорандомизации. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 45–55.
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019445-55>

Авторы не имеют потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Survival after laparoscopic and open liver resection for colorectal metastases. Comparative propensity score based analysis

Efanov M.G.^{1*}, Granov D.A.², Alikhanov R.B.¹, Rutkin I.O.², Tsvirkun V.V.¹, Kazakov I.V.¹, Vankovich A.N.¹, Beketov M.A.², Koroleva A.A.¹, Kovalenko D.E.¹, Elizarova N.D.¹, Kulikova N.D.¹, Chitadze A.A.¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Sh. Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

² Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, 197758, S.-Petersburg, Russian Federation

Aim. To compare survival after open liver resections and laparoscopic liver resection based on the experience of two large Russian surgical centers using the propensity score matching.

Material and methods. The primary point of the study was the assessment of long-term overall and disease-free survival after laparoscopic and open liver resection. The secondary point were immediate outcomes. Propensity score matching was used for balancing covariates and reducing the drawbacks of observational study.

Results. The study included data from 185 patients after 93 laparoscopic liver resection and 92 open liver resection. The immediate outcomes of 176 patients (95%) were analyzed. Long-term results were evaluated in 157 patients (85%) with propensity score based analysis. Forty-three pairs were matched. The blood loss and the hospital stay were less in the group of laparoscopic liver resection before matching. After matching, the blood loss was equal in both groups. The length of hospital stay remained significantly shorter in laparoscopic liver resection group after matching. No differences in severe morbidity was observed between groups. No death was registered after open and laparoscopic liver resection. The overall 5-year survival rate in the laparoscopic and open liver resection groups did not differ before and after matching (56%/68% and 72%/76%, respectively). Disease-free 5- and 4-year survival did not differ either, but revealed the trend to be longer after laparoscopic liver resection before and after matching (52%/10% and 58%/28%, respectively).

Conclusion. Laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases reduced the hospital stay. The overall survival of patients did not depend on the type of approach. Disease-free survival discovered the trend to improve after laparoscopic liver resection.

Keywords: liver, colorectal cancer metastases, resection, laparoscopic interventions, immediate outcomes, long-term results, survival

For citation: Efanov M.G., Granov D.A., Alikhanov R.B., Rutkin I.O., Tsvirkun V.V., Kazakov I.V., Vankovich A.N., Beketov M.A., Koroleva A.A., Kovalenko D.E., Elizarova N.D., Kulikova N.D., Chitadze A.A. Survival after laparoscopic and open liver resection for colorectal metastases. Comparative propensity score based analysis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 45–55. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019445-55>

There is no conflict of interests.

● Введение

Расширение показаний к лапароскопическим резекциям печени (ЛРП) с течением времени и накоплением опыта становится очевидной тенденцией современной хирургической гепатологии. По сравнению с другими отраслями абдоминальной хирургии этот процесс происходит медленнее в силу концентрации высокопоточной хирургии печени в сравнительно меньшем числе крупных центров. Согласно Национальному проекту по улучшению качества хирургической помощи в США, доля ЛРП выросла с 4,1 до 6,9% после принятия в Луисвилле 1-го международного консенсуса [1, 2]. Примечательно, что уже в 2010–2011 гг. по данным Национального канцер-регистра США, 20% резекций по поводу первичного рака печени выполняли лапароскопически [3].

Вопрос об онкологической целесообразности ЛРП является не менее острым, чем безопасность самого вмешательства. Все существующие данные о сравнительной оценке выживаемости

после ЛРП и открытых резекций печени (ОРП) носят характер ретроспективного анализа. Первые данные об отдаленных результатах единственного рандомизированного исследования (OsloCoMetTrial), сравнившего результаты ОРП и ЛРП у пациентов с метастазами колоректального рака в печени (МКРРП), еще не опубликованы, но были представлены на последнем конгрессе Е-АНРВА в Амстердаме в июне текущего года, согласно которым отличий в выживаемости не получено [4].

За рубежом опубликован ряд работ, представивших сравнительный анализ выживаемости после ОРП и ЛРП у пациентов с МКРРП на основании применения псевдорандомизации [5]. Отличий в выживаемости не получено.

Целью настоящей работы было проведение сравнительного анализа выживаемости после ОРП и ЛРП на основе опыта двух крупных отечественных центров хирургической гепатологии с применением метода псевдорандомизации.

● Материал и методы

В исследовании приняли участие два центра: Московский клинический научный центр и Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (Санкт-Петербург). В анализ включен материал, накопленный к декабрю 2018 г. начиная с октября 2013 г. в первом центре и с января 2010 г. во втором центре. В анализ включены пациенты с МКРРП, оперированные открытым и минимально инвазивным способом. Критерии исключения из исследования: пациенты с внепеченочным распространением опухоли, “выпавшие” из-под наблюдения пациенты на момент проведения исследования.

Первичной точкой исследования была оценка отдаленной общей и безрецидивной выживаемости после ЛРП и ОРП. Непосредственные результаты оценивали вторично и включали сравнение кровопотери, частоты тяжелых осложнений (более II степени согласно классификации Clavien–Dindo), летальности, продолжительности операции, стационарного лечения, ширины отступа плоскости резекции от края опухоли. Периоперационную летальность определяли как смерть пациента в течение 90 дней после операции или до выписки из стационара. Всем пациентам в рамках предоперационного обследования выполняли УЗИ, МСКТ или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, колоноскопию, ЭГДС. Решение о хирургическом лечении принимали на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. Как правило, резекцию печени старались выполнять при достижении положительного ответа на неоадьювантную химиотерапию (стабилизация или частичный ответ по RECIST). Операции при прогрессировании опухоли выполняли при наличии небольших размеров солитарных очагов или вынужденно в связи с отсутствием эффективной системной и регионарной химиотерапии. Обязательным условием хирургического лечения считали возможность выполнения операции в объеме R0.

Хирургическая техника. Открытые операции проводили стандартным способом в положении пациента на спине и приподнятым на 30° головным концом стола. Применяли лапаротомный доступ в виде обратной буквы L или по Рио-Бранко. Доступ к задним сегментам (I, IVa, VII, VIII) осуществляли после полной мобилизации соответствующей или обеих долей печени. Операции выполняли транспаренхиматозным (передним) доступом, в ряде ситуаций с применением воротного (заднего) экстракапсулярного доступа. Резекцию или удаление I сегмента печени выполняли изолированно без кавальной лобэктомии или иного варианта разделения ткани печени как способа достижения лучшей экспозиции I сегмента. ЛРП выполняли полностью

в лапароскопическом варианте без приема “рука помощи”. При необходимости конверсии, как правило, применяли верхнесрединную или срединную лапаротомию по методу гибридного доступа. Для лапароскопической резекции VII сегмента или правого заднего сектора пациента размещали на левом боку с заведенной вверх правой рукой, как описано в одной из работ [6]. Остальные сегменты резецировали в положении пациента на спине с приподнятым на 30° головным концом стола. Троакары располагали веерообразно относительно зоны хирургических манипуляций на печени. При резекции I, IVa и VIII сегментов положение всех троакарров смещали влево. Для разделения паренхимы печени применяли классическую технику раздавливания паренхимы (clump-crush technique), ультразвуковые и водоструйные деструкторы. При лапароскопической резекции раздавливание паренхимы печени проводили устройствами, имеющими достаточную силу сведения браншей, например, биполярным электрокоагулятором или гармоническим скальпелем. В ряде ситуаций активация режима коагуляции в момент раздавливания тканей позволяла параллельно добиваться окончательного гемостаза. В обязательное инструментальное обеспечение всех операций, независимо от доступа, включали эффективно работающий биполярный электрокоагулятор. Прием Прингла применяли по показаниям, но всегда превентивно размещали турникет на печеночно-двенадцатиперстной связке, в том числе при лапароскопических операциях.

Статистический анализ. Псевдорандомизация была использована для выравнивания показателей в группах с целью уменьшения недостатков наблюдательных исследований. Для этого использовали логистическую регрессию с подбором пар соответствующих друг другу наблюдений из расчета 1:1. Выравнивание пар наблюдений проводили по 17 факторам. Учитывали возраст, пол, оценку физического статуса по шкале ASA, критерии T и N первичной опухоли (TNM), синхронные или метастатические метастазы, локализацию первичной опухоли (правая половина ободочной кишки, левая половина ободочной кишки, прямая кишка), частоту выполнения анатомической резекции, частоту сберегающих паренхиму резекций задневерхних сегментов, размер наиболее крупных метастазов, частоту множественных метастазов, число метастазов, частоту билобарных метастазов, частоту прилегания метастазов к крупным внутрипеченочным сосудам, частоту метастазирования в регионарные лимфатические узлы печени, ответ на неоадьювантную химиотерапию, ответ на адьювантную химиотерапию.

Непрерывные данные, представленные в виде медиан, сравнивали с применением U-теста

Манна—Уитни. Тест Фишера применяли для сравнения категориальных переменных. Выживаемость оценивали по кривым Каплана—Майера. Общую выживаемость рассчитывали с момента первой резекции печени до летального исхода вне зависимости от причины последнего. Безрецидивную выживаемость определяли как время от резекции печени до рецидива заболевания любой локализации или смерти от любой причины. Достоверным считали уровень $p < 0,05$ и менее. Расчеты были выполнены с использованием программы статистической обработки данных SPSS, версия 23.0 (IBMSPSS, Inc., Chicago, IL).

● Результаты

За анализируемый период в двух центрах выполнена 531 ЛРП при различных новообразованиях. По поводу МКРРП оперировано 185 боль-

ных: 93 перенесли ЛРП, 92 — ОРП. Таким образом, доля ЛРП среди больных с МКРРП составила 50%. Анализированы ближайшие результаты лечения 176 (95%) больных после 95 ЛРП и 81 ОРП. В этой выборке изучены основные предоперационные показатели и ближайшие результаты операций до применения псевдорандомизации (табл. 1). Отдаленные результаты прослежены у 157 (85%) больных после 92 ЛРП и 65 ОРП. В этой выборке применен метод псевдорандомизации. В результате выравнивания групп сформированы 43 пары, сопоставимые по факторам, использованным при псевдорандомизации. Основные демографические показатели и ключевые предоперационные параметры, имеющие значение для непосредственных и отдаленных результатов лечения до и после выравнивания групп, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические и предоперационные показатели до и после псевдорандомизации

Table 1. Demographic and preoperative data in groups before and after propensity score matching

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ЛРП	ОРП	<i>p</i>	ЛРП	ОРП	<i>p</i>
Число наблюдений, абс.	95	81	—	43	43	—
Число пациентов женского/мужского пола, абс.	54/41	41/40	0,408	25/18	25/18	0,829
Возраст, лет (m)	59 (35–84)	61 (33–81)	0,114	59 (35–84)	61 (39–79)	0,351
ASA (1–2/3–4), m	2 (1–4)	2 (1–3)	0,713	3 (1–3)	2 (1–3)	0,750
Число наблюдений первичной опухоли в ободочной/прямой кишке, абс.	63/32	57/24	0,564	32/11	32/11	1,00
Стадия TNM первичной опухоли, m	3 (1–4)	3 (1–4)	0,701	3 (1–4)	3 (1–4)	0,528
Размер наиболее крупного метастаза, мм (m)	57 (10–150)	39 (8–98)	<0,001	43 (8–98)	47 (10–120)	0,963
Число анатомических резекций, абс. (%)	40 (42)	55 (68)	<0,001	23 (52)	23 (52)	1,00
Число резекций задневерхних сегментов, абс. (%)	56 (59)	50 (61)	0,707	26 (59)	28 (64)	0,661
Число наблюдений контакта опухоли с крупными сосудами, абс. (%)	19 (20)	25 (31)	0,097	12 (27)	10 (23)	0,622
Индекс сложности резекции (m)	5,6 (2,0–11,1)	6,4 (2,6–11,0)	0,007	5,9 (2,4–9,7)	5,9 (2,6–10,7)	0,947
Число больных со множественными метастазами, абс. (%)	33 (35)	31 (38)	0,627	16 (36)	14 (32)	0,652
Число больных с билобарными метастазами, абс. (%)	42 (44)	33 (41)	0,643	17 (37)	17 (37)	1,00
Число больных с синхронными метастазами, абс. (%)	44 (46)	36 (44)	0,804	19 (25)	18 (41)	0,829
Число больных с метастазами в регионарных лимфоузлах, абс. (%)	6 (6)	13 (16)	0,038	3 (7)	4 (9)	0,693
Число больных, подвергнутых неоадьювантной химиотерапии, абс. (%)	83 (87)	64 (81)	0,249	36 (84)	34 (79)	0,579
Число наблюдений с положительным ответом на неоадьювантную химиотерапию, абс. (%)	46 (48)	31 (39)	0,478	20 (47)	23 (54)	0,807
Число больных, подвергнутых адьювантной химиотерапии, абс. (%)	79 (84)	51 (72)	0,057	33 (77)	31 (72)	0,621
Число наблюдений с положительным ответом на адьювантную химиотерапию, абс. (%)	59 (63)	32 (47)	0,048	26 (61)	24 (57)	0,755

Таблица 2. Ближайшие и отдаленные результаты ЛРП и ОРП до и после применения псевдорандомизации**Table 2.** Immediate and long-term outcomes of laparoscopic and open liver resection before and after propensity score matching

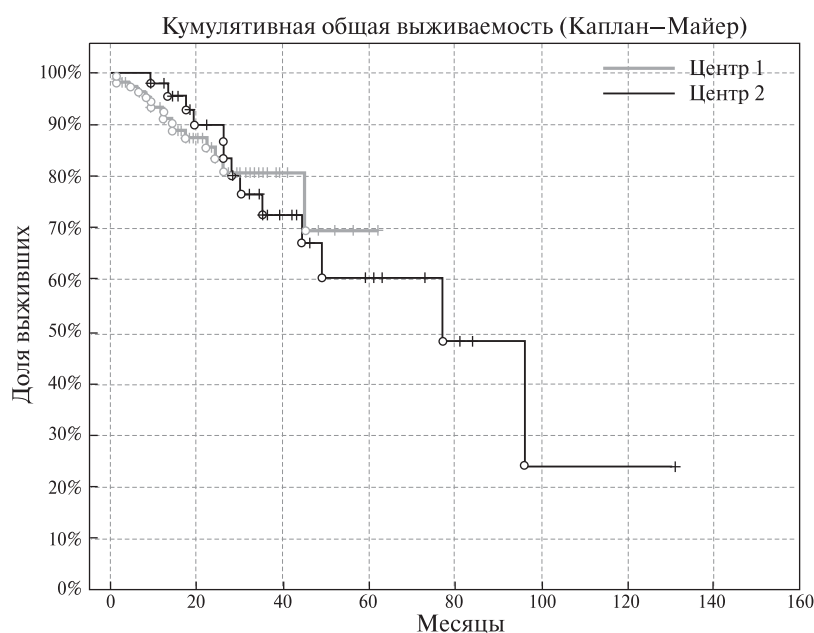
Факторы	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ЛРП <i>n</i> = 95	ОРП <i>n</i> = 81	<i>p</i>	ЛРП <i>n</i> = 43	ОРП <i>n</i> = 43	<i>p</i>
Объем кровопотери, мл (m)	254 (0–3300)	536 (20–4500)	<0,001	320 (0–3300)	313 (20–1100)	0,425
Ширина отступа от края опухоли, мм (m)	6 (1–20)	5 (1–20)	0,002	6 (1–20)	5 (1–20)	0,026
Продолжительность операции, мин (m)	302 (85–1045)	284 (80–780)	0,886	320 (85–755)	283 (80–540)	0,531
Число тяжелых осложнений (>II степени по Clavien–Dindo), абс. (%)	11 (12)	9 (11)	0,922	6 (14)	4 (9)	0,501
Продолжительность стационарного лечения после резекции, дней (m)	9 (4–29)	13 (4–49)	<0,001	9 (5–29)	11 (4–21)	0,064
Общая пятилетняя выживаемость, %	56	68	0,902	72	76	0,622
Безрецидивная пятилетняя (до выравнивания) и четырехлетняя (после выравнивания) выживаемость, %	52	10	0,251	58	28	0,732

После применения псевдорандомизации отмечено исчезновение различий по таким факторам, как частота анатомических резекций, индекс сложности резекции, метастазы в регионарные для печени лимфатические узлы. Перечисленные показатели исходно были достоверно больше в контрольной группе (ОРП). Интересным представляется факт достоверно большего размера наиболее крупных метастазов в группе ЛРП до выравнивания показателей. Необходимо отметить, что до выравнивания группы отличались по частоте положительных ответов на адъювантную химиотерапию, которые достоверно чаще

регистрировали в основной группе (ЛРП). После псевдорандомизации эти различия исчезли.

Непосредственные результаты и данные по отдаленной выживаемости до и после выравнивания групп представлены в табл. 2.

Как и следовало ожидать, до применения псевдорандомизации кровопотеря и продолжительность стационарного лечения были меньше в группе ЛРП. После выравнивания групп различия нивелировались. Тем не менее после псевдорандомизации сохранилась тенденция к меньшей продолжительности лечения в стационаре в группе ЛРП. Несколько более широким ока-

**Рис. 1.** Диаграмма. Сравнение общей выживаемости после всех резекций печени в обоих центрах.**Fig. 1.** Diagram. Comparison of overall survival after all liver resections in two centers involved in the study.

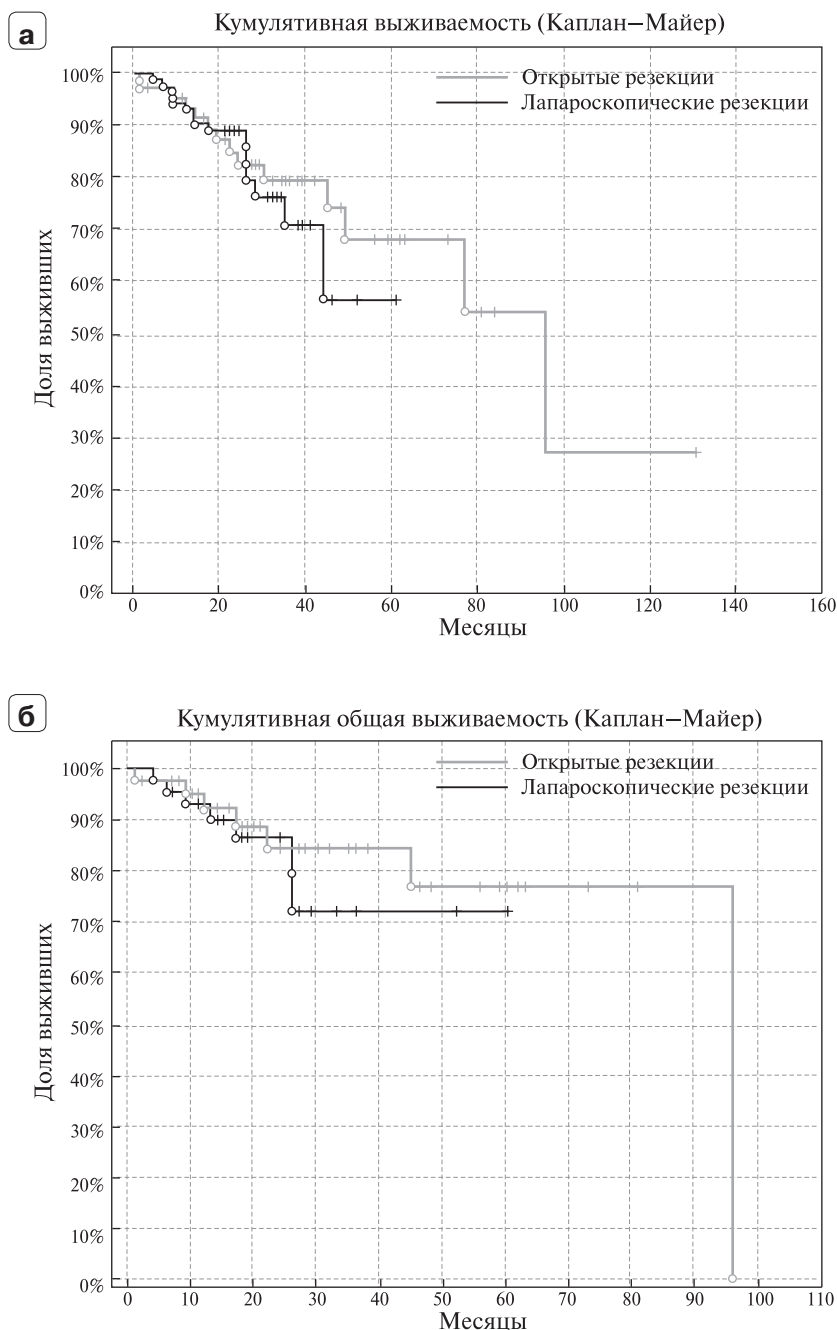


Рис. 2. Диаграмма. Сравнение общей выживаемости после ЛРП и ОРП: а – до псевдорандомизации; б – после псевдорандомизации.

Fig. 2. Diagram. Comparison of overall survival after laparoscopic and open liver resection: a – data before propensity score matching; b – data after propensity score matching.

зался отступ от края опухоли при ЛРП. Не получено различий по частоте тяжелых осложнений между группами до и после выравнивания. Летальных исходов не отмечено.

Для того чтобы исключить влияние на отдаленные результаты особенностей техники операций и возможных различий в тактике лечения пациентов в зависимости от центра, принявшего участие в исследовании, проведено сравнение общей выживаемости пациентов, оперированных в обоих центрах. Различий в общей выжива-

емости между центрами не получено, $p = 0,474$ (см. рис. 1).

Не отмечено достоверных отличий в пятилетней общей выживаемости до и после выравнивания групп, при этом пятилетняя выживаемость после выравнивания практически не отличалась между группами (72 и 76%) после минимально инвазивных и открытых резекций соответственно (рис. 2). Безрецидивная пяти- и четырехлетняя выживаемость, в большей степени отражающая влияние хирургического лечения (резекция

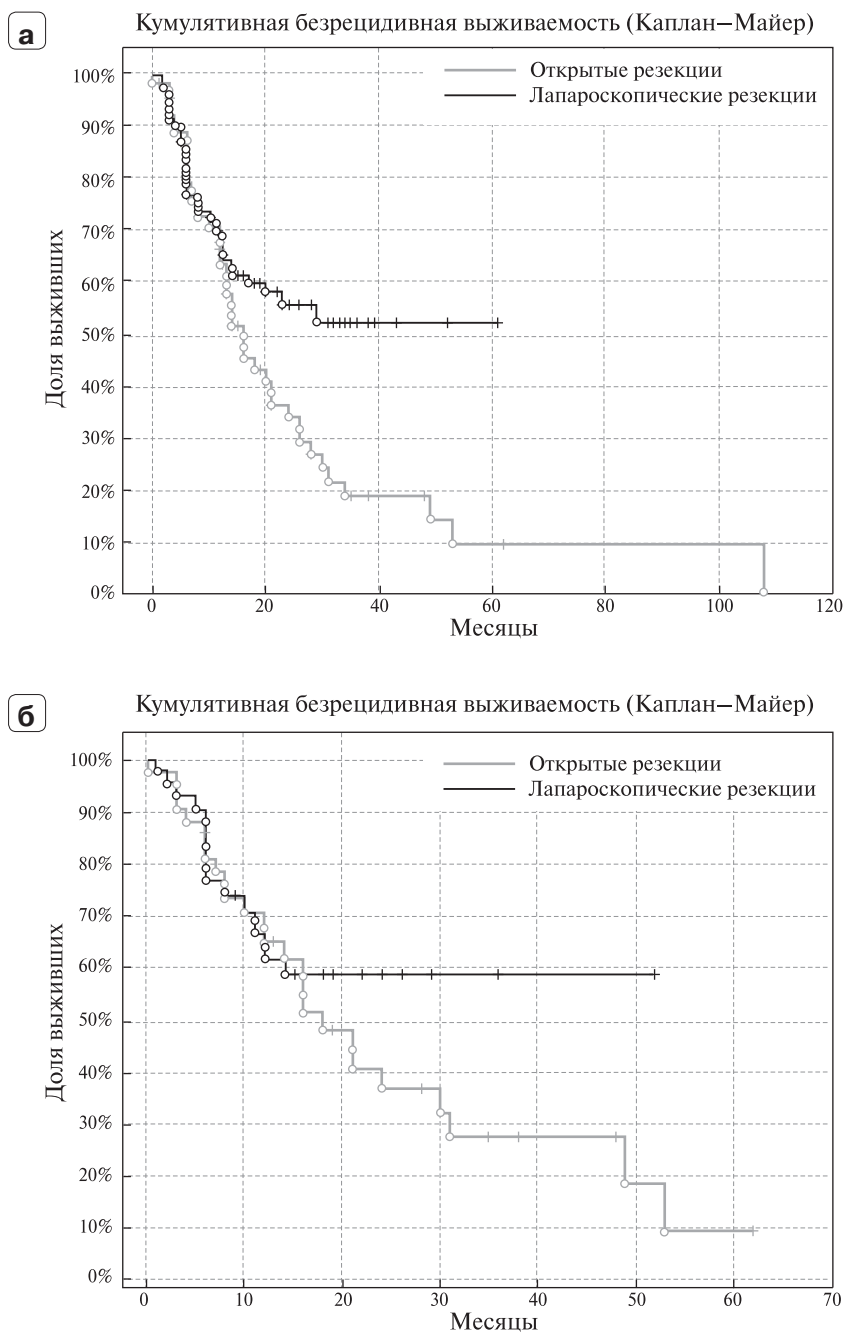


Рис. 3. Диаграмма. Сравнение безрецидивной выживаемости после ЛРП и ОРП: а – до псевдорандомизации; б – после псевдорандомизации.

Fig. 3. Diagram. Comparison of disease-free survival after laparoscopic and open liver resection: а – data before propensity score matching; б – data after propensity score matching.

печени) на выживаемость, оказалась существенно больше после ЛРП до и после выравнивания, хотя степень различий не достигла достоверного уровня (рис. 3).

● Обсуждение

Постепенный рост темпа реализации программы минимально инвазивной резекционной хирургии печени во многих странах мира является очевидным фактом. Растут число и доля ЛРП, в том числе при злокачественных опухолях пече-

ни. В связи со спецификой резекций печени внедрение минимально инвазивных технологий в этой отрасли абдоминальной хирургии происходит медленнее по сравнению с лапароскопическими вмешательствами на других органах брюшной полости и пока не достигло уровня рутинного применения. Некоторые заболевания, в частности различные варианты холангиокарцином, еще ожидают более взвешенной оценки эффективности и безопасности применения лапароскопического доступа, а в некото-

рых странах (Япония) не рекомендованы для такого рода вмешательств в связи с отсутствием достаточной доказательной базы их целесообразности и преимуществ по сравнению с открытыми операциями. Тем не менее положительные и отрицательные стороны лапароскопических резекций при ряде заболеваний, в частности при МКРРП и гепатоцеллюлярном раке, достаточно хорошо изучены за рубежом, поэтому лапароскопический доступ становится все более востребованным при лечении этих заболеваний.

Первые публикации, оценивающие отдаленные результаты ЛРП при МКРРП, появились более 10 лет назад. Эти работы не носили характера сравнительных исследований, но демонстрировали возможность получения приемлемых показателей пятилетней выживаемости, достигающей 50% [7]. Первые сравнительные публикации включали относительно небольшое число пациентов и носили характер обсервационных ретроспективных исследований без использования каких-либо специальных статистических методов обработки материала [8]. Единственное завершённое проспективное рандомизированное исследование, посвященное сравнению результатов ЛРП и ОРП, пока представлено публикациями, освещающими ближайшие результаты операций. И хотя отдаленные результаты уже обнародованы на международном конгрессе в июне текущего года, соответствующие данные пока не опубликованы [4].

В отсутствие рандомизированных исследований, посвященных выживаемости пациентов, наиболее доказательными работами являются метаанализы и исследования, основанные на применении метода псевдорандомизации (Propensity Score Matching). На этом уровне сравнение выживаемости после ОРП и ЛРП при МКРРП достаточно хорошо изучено за рубежом. Наиболее весомым исследованием является работа китайского бюро Кохрановских исследований, представившего метаанализ 32 нерандомизированных исследований, включивший 4697 пациентов. Отличий выживаемости не выявлено [9].

Одной из первых работ с использованием метода псевдорандомизации была публикация, основанная на анализе многоцентрового опыта Французской группы по изучению метастазов колоректального рака [5]. В этом исследовании было продемонстрировано отсутствие достоверных отличий в пятилетней общей и безрецидивной выживаемости между ОРП и ЛРП. Для сравнения выживаемости 176 и 2444 пациентов, оперированных соответственно лапароскопическим и открытым доступом, были отобраны 73 пары. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость после ЛРП составила 75 и 36% соответственно. В группе открытых резекций эти показатели составляли 78 и 32%. Характерно, что

в этой же статье авторы указывают на небольшую долю ЛРП и медленный ее ежегодный прирост среди ведущих клиник Франции. Динамика прироста доли ЛРП с 2006 по 2013 г. составила 5,3–6,9%. Таким образом, несложно сделать вывод о том, что, по сути, авторы сравнивали результаты лапароскопических резекций у тщательно отобранных пациентов, которым для сравнения были подобраны пациенты с аналогичными, весьма вероятно, несложными резекциями из традиционного доступа. Это предположение вытекает из небольшой доли ЛРП в опыте французских авторов.

В России ЛРП выполняют на протяжении 10 лет, и эти вмешательства пока не являются рутинной практикой, в том числе в ведущих специализированных центрах. Представленный в статье анализ основан на данных, собранных в течение 9 и 5 лет в двух крупных российских специализированных центрах. Программа лапароскопической резекционной хирургии печени в российских центрах стартовала намного позже по сравнению с ведущими зарубежными центрами. Тем не менее уже в представленной работе доля ЛРП при МКРРП достигает 50%, что свидетельствует о минимальной селекции пациентов для выполнения миниинвазивной резекции печени. В связи с этим основной целью работы был анализ полученных непосредственных и отдаленных результатов и их сравнение с опытом ведущих мировых центров.

Доля тяжелых осложнений (>II степени по Clavien–Dindo) в нашей серии после псевдорандомизации составила 9 и 11% после ЛРП и ОРП соответственно. В материале французских авторов эти показатели достигали 12,4 и 32,7% соответственно, а различия носили достоверный характер [5]. В рандомизированном проспективном исследовании норвежских авторов частота осложнений II степени и более составила 19 и 31% после ЛРП и ОРП соответственно [4].

В нашей работе, как и в рандомизированном исследовании из Осло, не получено отличий по объему интраоперационной кровопотери, хотя отмечена тенденция к ее меньшим значениям после ЛРП, что подтверждается другими авторами [4, 10]. Как и в упомянутых и многих других зарубежных публикациях, лапароскопические резекции позволяли достоверно сократить продолжительность стационарного лечения, в том числе при сравнении в группах с выравненными исходными показателями [10].

Данные по общей и безрецидивной выживаемости, полученные в нашем исследовании, не отличались от представленных другими авторами [5]. Следует отметить очевидную тенденцию к более продолжительной безрецидивной выживаемости после ЛРП по сравнению с ОРП, которая, как известно, в большей степени, чем общая

выживаемость, зависит от эффективности проведенного хирургического лечения.

Недостатком представленного исследования является его ретроспективный характер и связанная с этим неоднородность анализируемых данных в связи с отсутствием единого протокола сбора информации на протяжении длительного периода времени. В частности, большая неоднородность данных гистологических заключений как следствие указанной выше причины не позволила провести качественный анализ влияния морфологии опухоли на выживаемость. По этой же причине оценка эффекта химиотерапии базировалась только на данных лучевых методов диагностики (RECIST). Необходимо отметить, что анализ морфологических характеристик опухоли также не был включен в наиболее весомые зарубежные исследования аналогичного характера [4, 5].

● Заключение

ЛРП по поводу МКРПП позволяют добиться уменьшения степени операционной травмы, что проявляется в уменьшении сроков стационарного лечения. Общая выживаемость пациентов не зависит от варианта доступа. Безрецидивная выживаемость имеет тенденцию к увеличению после ЛРП. Лапароскопический доступ может быть с успехом применен у половины пациентов с МКРПП при условии выполнения операции в специализированном высокопотоковом центре хирургической гепатологии, имеющем экспертный уровень лапароскопической хирургии печени.

Участие авторов

Ефанов М.Г. — формирование идеи публикации, рецензирование, одобрение к подаче на публикацию, написание текста.

Гранов Д.А. — формирование идеи публикации, рецензирование, одобрение к подаче на публикацию.

Алиханов Р.Б. — рецензирование, одобрение к подаче на публикацию.

Руткин И.О. — сбор и анализ данных.

Цвиркун В.В. — рецензирование, одобрение к подаче на публикацию.

Казаков И.В. — сбор и анализ литературы.

Ванькович А.Н. — сбор и анализ данных.

Бекетов М.А. — сбор и анализ данных.

Королева А.А. — сбор и анализ данных.

Коваленко Д.Е. — сбор и анализ данных.

Елизарова Н.И. — сбор и анализ данных.

Куликова Н.Д. — ответственность за целостность частей статьи.

Читадзе А.А. — статистическая обработка.

Authors participation

Efanov M.G. — research design, review, approval for submission to publication, writing text.

Granov D.A. — research design, review, approval for submission to publication.

Alikhanov R.B. — review, approval for submission to publication.

Rutkin I.O. — collection and analysis of data.

Tsvirkun V.V. — review, approval for submission to publication.

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

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

Beketov A.M. — collection and analysis of data.

Koroleva A.A. — collection and analysis of data.

Kovalenko D.E. — collection and analysis of data.

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

Kulikova N.D. — responsibility for the integrity of all parts of the article.

Chitadze A.A. — statistical analysis.

● Список литературы [References]

1. He J., Amini N., Spolverato G., Hirose K., Makary M., Wolfgang C.L., Weiss M.J., Pawlik T.M. National trends with a laparoscopic liver resection: results from a population-based analysis. *HPB (Oxford)*. 2015; 17 (10): 919–926. <https://doi.org/10.1111/hpb.12469>
2. Buell J.F., Cherqui D., Geller D.A., O'Rourke N., Iannitti D., Dagher I., Koffron A.J., Thomas M., Gayet B., Han H.S., Wakabayashi G., Belli G., Kaneko H., Ker C.G., Scatton O., Laurent A., Abdalla E.K., Chaudhury P., Dutson E., Gamblin C., D'Angelica M., Nagorney D., Testa G., Labow D., Manas D., Poon R.T., Nelson H., Martin R., Clary B., Pinson W.C., Martinie J., Vauthey J.N., Goldstein R., Roayaie S., Barlet D., Espat J., Abecassis M., Rees M., Fong Y., McMasters K.M., Broelsch C., Busuttil R., Belghiti J., Strasberg S., Chari R.S.; World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. The International Position on Laparoscopic Liver Surgery. The Louisville Statement. 2008. *Ann. Surg.* 2009; 250 (5): 825–830.
3. Varley P.R., Tohme S.T., Chidi A.P., Goswami J., van der Windt D., Geller D.A., Tsung A. Dissemination of minimally invasive liver resection for primary malignancy: reevaluating effectiveness. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25 (3): 808–817. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6308-2>
4. Fretland Å.A., Dagenborg V.J., Bjørnelv G.M.W., Kazaryan A.M., Kristiansen R., Fagerland M.W., Hausken J., Tønnesen T.I., Abildgaard A., Barkhatov L., Yaqub S., Røsk B.I., Bjørnbeth B.A., Andersen M.H., Flatmark K., Aas E., Edwin B. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: The OSLO-COMET randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 2018; 267 (2): 199–207. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002353>
5. Allard M.A., Cunha A.S., Gayet B., Adam R., Goere D., Bachellier P., Azoulay D., Ayav A., Navarro F., Pessaux P.; Colorectal Liver Metastases-French Study Group. Long-term survival in laparoscopic vs open resection for colorectal liver metastases: inverse probability of treatment weighting using propensity scores. *Ann. Surg.* 2015; 262 (5): 794–802. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001475>
6. Kazaryan A.M., Røsk B.I., Marangos I.P., Rosseland A.R., Edwin B. Comparative evaluation of laparoscopic liver resection for posterosuperior and anterolateral segments. *Surg. Endosc.* 2011; 25: 3881–3889. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1815-x>
7. Kazaryan A.M., Marangos I.P., Røsk B.I., Rosseland A.R., Villanger O., Fosse E., Mathisen O., Edwin B. Laparoscopic

- resection of colorectal liver metastases: surgical and long-term oncologic outcome. *Ann. Surg.* 2010; 252 (6): 1005–1012. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f66954>
8. Hu M.G., Ou-yang C.G., Zhao G.D., Xu D.B., Liu R. Outcomes of open versus laparoscopic procedure for synchronous radical resection of liver metastatic colorectal cancer: a comparative study. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2012; 22 (4): 364–369. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31825af6b2>
 9. Xie S.M., Xiong J.J., Liu X.T., Chen H.Y., Iglesia-García D., Altaf K., Bharucha S., Huang W., Nunes Q.M., Szatmary P., Liu X.B. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1012. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00978-z>
 10. Zhang X.L., Liu R.F., Zhang D., Zhang Y.S., Wang T. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of studies with propensity score-based analysis. *Int. J. Surg.* 2017; 44: 191–203. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.05.073>

Сведения об авторах [Authors info]

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

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Алиханов Руслан Богданович — канд. мед. наук, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>. E-mail: r.alikhanov@mknc.ru

Руткин Игорь Олегович — канд. мед. наук, заведующий операционным блоком ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>. E-mail: operblock@yandex.ru

Цвиркун Виктор Викторович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: tsvirkunvv@mail.ru

Казаков Иван Вячеславович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-7211-8313>. E-mail: i.kazakov@mknc.ru

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

Бекетов Михаил Александрович — научный сотрудник ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-3013-4312>. E-mail: operblock@yandex.ru

Королева Анна Александровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-6623-326X>. E-mail: a.koroleva@mknc.ru

Коваленко Дмитрий Евгеньевич — научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-9234-8041>. E-mail: d.kovalenko@mknc.ru

Елизарова Наталья Ивановна — научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-3349-3716>. E-mail: n.elizarova@mknc.ru

Куликова Наталья Дмитриевна — научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-8750-9034>. E-mail: n.kulikova@mknc.ru

Читадзе Алена Алексеевна — клинический ординатор ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-8540-110X>. E-mail: alena_chitadze@mail.ru

Для корреспонденции *: Ефанов Михаил Германович — 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: 8-916-105-88-30. E-mail: m.efanov@mknc.ru

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

Dmitry A. Granov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Ruslan B. Alikhanov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>. E-mail: r.alikhanov@mknc.ru

Igor O. Rutkin — Cand. of Sci. (Med.), Head of Operating Unit of the Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>. E-mail: operblock@yandex.ru

Victor V. Tsvirkun — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: tsvirkunvv@mail.ru

Ivan V. Kazakov — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-7211-8313>. E-mail: i.kazakov@mknc.ru

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

Mikhail A. Beketov — Researcher of the Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. <https://orcid.org/0000-0002-3013-4312>. E-mail: operblock@yandex.ru

Anna A. Koroleva – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6623-326X>. E-mail: a.koroleva@mknc.ru

Dmitry E. Kovalenko – Researcher of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9234-8041>. E-mail: d.kovalenko@mknc.ru

Natalia I. Elizarova – Researcher of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3349-3716>. E-mail: n.elizarova@mknc.ru

Natalia D. Kulikova – Researcher of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8750-9034>. E-mail: n.kulikova@mknc.ru

Alena A. Chitadze – Resident of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8540-110X>. E-mail: alena_chitadze@mail.ru

For correspondence *: Mikhail G. Efanov – Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Shosse Entuziastov, 86, Moscow, 11123, Russian Federation. Phone: +7-916-105-88-30. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 01.08.2019.
Received 1 August 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.
Accepted for publication 10 September 2019.

Комплексное лечение метастазов колоректального рака *Comprehensive treatment of colorectal cancer metastases*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019456-64>

Повторные резекции печени у больных колоректальным раком с метастазами

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

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

Цель. Улучшить результаты лечения больных раком толстой кишки, перенесших резекцию печени с изолированным ее поражением, при прогрессировании заболевания.

Материал и методы. Анализировали результаты повторных хирургических вмешательств при рецидиве метастазов колоректального рака в печени у 78 больных. Частота послеоперационных осложнений и уровень кровопотери при первичных и повторных резекциях, выполненных в том же объеме, не отличались. Пятилетняя выживаемость после повторной резекции печени при рецидиве метастазов колоректального рака в печени составила $49 \pm 9\%$.

Результаты. При многофакторном анализе обнаружено 3 предиктора благоприятного прогноза ререзекции печени: удаление всех метастазов внепеченочной локализации на этапе повторной резекции, радикализм повторного вмешательства, химиотерапия после повторной резекции.

Заключение. Отдаленные результаты повторных хирургических вмешательств при рецидиве метастазов колоректального рака в печени позволяют признать целесообразными повторные операции для отдельной категории больных. Стратегия лечения больных метастазами колоректального рака в печени требует комбинированного мультидисциплинарного подхода. Такой подход при наличии соответствующих показаний может включать, помимо резекции, методы локального, регионального или системного противоопухолевого воздействия.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, печень, резекция, повторная резекция, комбинированное лечение, отдаленные результаты, выживаемость

Ссылка для цитирования: Патютко Ю.И., Иванов А.А., Подлужный Д.В., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Магомедов М.М. Повторные резекции печени у больных колоректальным раком с метастазами. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 56–64. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019456-64>

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

Repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases

Patyutko Y.I., Ivanov A.A., Podluzhny D.V., Kotelnikov A.G., Polyakov A.N., Magomedov M.M. *

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

Aim. To improve the results of treatment recurrent colorectal liver metastases after liver resection with its isolated lesion.

Materials and methods. The results of repeated surgical treatment of recurrent colorectal liver metastases in 78 patients were analyzed. Postoperative complications frequency and blood loss was similar during primary and repeated resections. The five-year survival rate after repeated liver resection with recurrences of colorectal cancer liver metastases was $49 \pm 9\%$.

Results. Multivariate analysis revealed 3 predictors of the favorable prognosis of liver resection: removal of all extrahepatic metastases at the repeated resection, radicality of the repeated procedure, chemotherapy after repeated resection.

Conclusion. Long-term results of the repeated surgical treatment of recurrent colorectal liver metastases recognize the feasibility of repeated liver resection in a separate category of patients. The treatment strategy for colorectal cancer liver metastases requires a combined multidisciplinary approach. This approach may include methods of local, regional or systemic antitumor effects in addition to resection, if indications exist.

Keywords: colorectal cancer, metastases, liver, resection, repeated resection, combined approach, long-term results, survival

For citation: Patyutko Y.I., Ivanov A.A., Podluzhny D.V., Kotelnikov A.G., Polyakov A.N., Magomedov M.M. Repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 56–64. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019456-64>

No conflict of interests to declare.

● Введение

Колоректальный рак (КРР) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. В России в 2017 г. выявлено более 61 тыс. новых больных раком толстой кишки [1]. Порядка 20% больных КРР на момент постановки диагноза имеют отдаленные внепеченочные проявления заболевания. Синхронные метастазы в печени выявляют у четверти больных КРР, более чем у 40% они возникают после проведения лечения по поводу первичной опухоли толстой кишки [2]. Медиана выживаемости больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения составляет менее 1 года, а при синхронном метастазировании — 4,5 мес с момента установления диагноза [3]. При метастазах КРР практикуют резекцию печени разного объема, в том числе с последовательным либо одноэтапным удалением внепеченочных метастазов [4]. Согласно опубликованным ранее собственным данным, изолированное метастатическое поражение печени у больных с прогрессированием заболевания, ранее уже перенесших резекцию печени, выявлено в 33% наблюдений. Предпринимаются попытки определения показаний к повторным вмешательствам того или иного объема. При планировании ререзекции печени, как и при первичных вмешательствах, учитывают возможность радикальной операции и объем остающейся паренхимы печени с адекватным кровоснабжением и оттоком желчи [5].

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных раком толстой кишки, перенесших резекцию печени с изолированным поражением органа, при прогрессировании заболевания.

● Материал и методы

С 1990 по 2016 г. макроскопически радикальные операции по поводу печеночных метастазов КРР проведены 938 пациентам. Медиана времени наблюдения составила 26 мес (2–104 мес). В течение указанного времени прогрессирование отмечено у 580 (62%) пациентов. При этом метастазы в резецированной печени выявлены у 320 (34%) пациентов. Ререзекция печени по поводу рецидивных метастазов выполнена 78 (8,31%) пациентам — 30 (38,5%) мужчинам и 48 (61,5%) женщинам. Средний возраст пациентов на момент повторного вмешательства составил 53 года (29–75 лет). Первичная опухоль локализовалась в ободочной кишке у 60 пациентов, в прямой кишке — у 18. По классификации TNM (шестая редакция, 2002) опухоль T3–4N0M0–1 диагностирована у 50 пациентов, T3–4N1M0–1 — у 28. Данные о характере первой и второй резекции печени у пациентов, перенесших повторные операции на оставшейся части органа по поводу метастазов КРР, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характер первой и второй резекции печени по поводу метастазов КРР

Table 1. The nature of the first and second liver resection for colorectal liver metastases

Оперативное вмешательство	Число пациентов, абс.	
	первая резекция	вторая резекция
ГГЭ и расширенная ГГЭ	20	26
Бисегментэктомия	20	22
Сегментэктомия, атипичная резекция	38	40
Итого:	78	78

Примечание: ГГЭ — гемигепатэктомия.

Таблица 2. Частота поражения долей печени на момент первого и второго хирургического вмешательства на органе

Table 2. The frequency of liver lobes lesions during of the first and second liver resection

Оперативное вмешательство	Число пациентов, абс.		
	поражение левой доли	поражение правой доли	поражение обеих долей
Первое	23 (29)	41 (53)	14 (18)
Второе	23 (29)*	44 (57)	11 (14)

Примечание: * — в том числе 5 пациентов с рецидивом опухоли в I сегменте.

Среди пациентов, перенесших повторные хирургические вмешательства, метастазы за пределами печени были обнаружены у 10 пациентов, среди них у 4 — по брюшине диафрагмы, у 2 — в надпочечнике, по одному наблюдению — в брыжейке толстой кишки, большом сальнике, лимфатических узлах ворот печени и яичниках. Во всех наблюдениях удаление внепеченочных метастазов было выполнено в один этап с удалением рецидивного очага в печени. Данные о частоте поражения долей на момент первого и второго хирургического вмешательства на печени представлены в табл. 2.

Отмечено, что на момент первой и второй операции отсутствует достоверная разница в частоте поражения долей печени. При первом хирургическом вмешательстве на печени в 23% наблюдений были выполнены обширные резекции — гемигепатэктомия (ГГЭ), расширенная ГГЭ. На этапе второй операции частота этих хирургических вмешательств составила 40%. Тем не менее различия статистически недостоверны (тест χ^2 с поправкой Йейтса — 3,6; $p = 0,06$).

Сравнительный анализ объема кровопотери во время операции и уровня осложнений после первой и второй резекции печени был проведен с помощью теста χ^2 , критерия Манна–Уитни. Методом Каплана–Майера была оценена выживаемость пациентов. Сравнение кривых выживаемости осуществляли с применением Log-Rank теста. Оценку прогностически значимых факторов проводили однофакторным анализом

отдаленной выживаемости, затем эти факторы были проверены методом многофакторного анализа — Сох-методом пропорциональной регрессии (регрессионная модель Кокса). Критерием достоверности различий считали вероятность ошибки $<5\%$ ($p \leq 0,05$). Для статистической обработки применяли программу STATISTICA (Stat Soft, 6.1).

● Результаты

Летальных исходов в течение 90 дней после операции отмечено не было. Проведен сравнительный анализ частоты осложнений и объема кровопотери среди всех 78 пациентов. Средний объем кровопотери во время первой операции составил 1 л (0,7–1,8 л), при повторной — 1,2 л (0,8–1,8 л) и не зависел от объема резекции. Медиана кровопотери во время второй операции несколько больше, но различия недостоверны ($p = 0,4$).

При обширных резекциях сокращаются возможности хирургического лечения рецидива в контрлатеральной доле, поскольку становится возможным лишь проведение экономной резекции доли печени или локальные аблятивные методы лечения. Отмечена тенденция к увеличению уровня кровопотери в группе повторных экономных резекций печени (1,1 (0,7–1,5) л) в сравнении с группой первичных экономных резекций (0,8 (0,5–1,5) л), что может быть связано с необходимостью выделения печени из сращений и спаек, однако различия недостоверны ($p = 0,5$). При анализе объема кровопотери при обширных резекциях печени, как первых, так и повторных, при которых одноэтапно выполняли дополнительную резекцию контрлатеральной доли или удаление метастазов внепеченочной локализации, достоверной статистической разницы в объеме кровопотери не выявлено (1 и 1,1 л; $p = 0,4$). Среди 78 пациентов, повторно оперированных по поводу метастазов в печени, пятилетняя выживаемость составила $49 \pm 9\%$, медиана выживаемости — 37 мес.

Из 2 пациентов с кровопотерей 1000 мл и более один продолжает находиться под наблюдением более 16 мес, при этом у него нет признаков прогрессирования онкологического заболевания. Более высокие показатели выживаемости после второй резекции печени находились в корреляции с безрецидивным периодом более одного года после первой резекции печени. Все пять больных с безрецидивным периодом после первой резекции более 12 мес в настоящее время живы и находятся под наблюдением от 13 мес до 4 лет. Максимальная продолжительность жизни после повторной операции у пациентов с безрецидивным периодом менее 1 года не превысила 15 мес.

Среди пациентов, у которых поражение печени на момент первого хирургического вмеша-

тельства носило унилобарный характер, максимальная продолжительность наблюдения составила 15 лет. Два пациента погибли через 7 и 15 мес после повторного вмешательства от прогрессирования заболевания. У двух пациентов перед первой резекцией обнаружено поражение обеих долей печени, они по-прежнему находятся под наблюдением в течение 3,5 и 4 лет. Билобарное поражение печени при рецидиве метастазов колоректального рака в печени выявлено у одного пациента, он умер через 15 мес после второго вмешательства. Таким образом, на основании полученных данных не представляется возможным оценить число вовлеченных долей печени в качестве прогностического фактора после первого и повторного хирургического вмешательства. Не обнаружили связи между размерами наибольшего очага в печени и продолжительностью жизни пациентов. У 3 пациентов, включенных в анализ, максимальные размеры очага превышали 5 см, за всеми этими пациентами продолжаем наблюдение от 13 мес до 15 лет. У 7 пациентов наибольшая опухоль в наибольшем измерении была менее 5 см, и один из этих пациентов умер спустя 7 мес на фоне прогрессирования после второго хирургического вмешательства. Таким образом, оценить размер новообразования в качестве прогностического фактора не представляется возможным. Также не удалось оценить прогностическую значимость таких факторов, как наличие фиброзной капсулы и степень дифференцировки опухоли, ввиду небольшого числа пациентов, включенных в анализ. У двух пациентов диагностирован цирроз на фоне вирусной инфекции печени с печеночной недостаточностью класса А по Child–Pugh. Один из этих пациентов погиб спустя 7 мес после повторного хирургического вмешательства на печени. Второй пациент продолжает находиться под наблюдением на протяжении 39 мес, у него выявлены множественные образования в оставшейся части органа.

Большинство больных без цирроза печени остаются под наблюдением после второй операции на печени от 32 до 80 мес. У одного пациента во время первого хирургического вмешательства на печени выполнена резекция большого и малого сальников, которые были поражены метастазами. Пациент погиб спустя 7 мес после второй резекции. Инвазия воротной вены (включая тромбоз вены и ее ветвей), определяемая макроскопически, обнаружена у одного пациента на момент второго хирургического вмешательства на печени, этот пациент умер спустя 15 мес после повторной резекции. На момент второго хирургического вмешательства у 2 пациентов подтверждено расстояние от края новообразования до плоскости резекции печени менее 1 см. Продолжительность жизни одного из этих паци-

Таблица 3. Влияние характеристик первичной опухоли на отдаленные результаты повторной резекции печени по поводу метастазов КРР**Table 3.** The effect of the primary tumors characteristics on the long-term results of repeated liver resection for colorectal cancer metastases

Патологоанатомические и клинические особенности первичной опухоли*	Число наблюдений, абс.	Выживаемость после второй операции на печени		
		пятилетняя, %	медиана, мес	p
Локализация первичной опухоли:				
ободочная кишка	60	49 ± 11	30	0,9
прямая кишка	18	52 ± 18	42	
Метастазы в лимфатических узлах:				
не выявлены	12	83	Не достигнута	0,4
выявлены	66	45 ± 20	37	
Метастазы первичной опухоли в печени:				
метастазы	20	90	Не достигнута	0,07
синхронные	58	35 ± 15	29	

Примечание: * — зависимость выживаемости от характеристики Т первичного новообразования не анализировали, поскольку в исследование не были включены пациенты с опухолями T1 и T2.

Таблица 4. Выживаемость после ререзекции печени по поводу метастазов КРР в зависимости от клинических и патоморфологических факторов на момент первой резекции**Table 4.** The survival after repeated liver resection for colorectal cancer metastases, depending on clinical and pathomorphological factors during the first liver resection

Патологоанатомические и клинические особенности	Число наблюдений, абс.	ОВ после второй операции на печени		
		пятилетняя, %	медиана, мес	p
Число метастазов в печени:				
солитарные	70	40 ± 9	30	0,02
множественные	8	Не достигнута	7	
Размер метастазов в печени:				
<5 см	60	45 ± 11	28	0,3
≥5 см	18	Не достигнута	18	
Число вовлеченных долей:				
одна	62	37 ± 10	29	0,7
две	14	Не достигнута	15	
Расстояние от края опухоли:				
≤1 см	26	51 ± 18	30	0,48
<1 см	52	46 ± 12	Не достигнута	
Объем резекции печени:				
обширная резекция	20	Не достигнута	23	0,8
экономная резекция	58	38 ± 11	28	
Удаление внепеченочных метастазов:				
не обнаружены	68	49 ± 10	40	0,47
обнаружены и удалены	5	Не достигнута	17	
Степень радикализма операции:				
R0	70	44 ± 11	30	0,54
R1	8	33 ± 27	32	
Послеоперационная химиотерапия				
проведена	54	38 ± 12	30	0,8
не проведена	24	37 ± 15	22	
РЭА:				
в пределах допустимых значений	36	33 ± 21	Не достигнута	1,0
увеличен	42	67 ± 19	46	

Примечание: РЭА — раково-эмбриональный антиген.

ентов составила 15 мес после второй резекции, второй больной продолжает находиться под наблюдением на протяжении 40 мес.

Показатели выживаемости после второй резекции печени, пораженной метастазами КРР, с учетом патологоанатомических и клинических особенностей первичных новообразований представлены в табл. 3.

Показатели выживаемости после второй операции на печени при рецидиве метастазов КРР в зависимости от патологоанатомических и клинических факторов, связанных с метастатическими очагами в печени на момент первого хирургического вмешательства, представлены в табл. 4.

В группе экономных первичных резекций правой доли печени ($n = 48$) в дальнейшем

Таблица 5. ОВ после ререзекции печени по поводу метастазов КРР в зависимости от клинических и патоморфологических факторов на момент повторной резекции**Table 5.** Overall survival after repeated liver resection for colorectal cancer metastases, depending on clinical and pathomorphological factors during the first liver resection

Патологоанатомические и клинические факторы	Число наблюдений, абс.	ОВ после второй операции на печени		
		пятилетняя, %	медиана, мес	p
Безрецидивный интервал:				
>1 года	32	37 ± 16	30	0,3
≤1 год	46	37 ± 11	17	
Число метастазов в печени:				
солитарные/единичные	66	43 ± 10	30	0,02
множественные	12	Не достигнута	14	
Размер вторичных очагов в печени				
<5 см	50	34 ± 12	30	0,9
≥5 см	28	40 ± 14	17	
Число вовлеченных долей:				
одна	66	41 ± 10	30	0,1
две	12	Не достигнута	14	
Расстояние от края опухоли:				
≥1 см	26	35 ± 14	30	0,7
<1 см	52	47 ± 13	30	
Объем резекции печени:				
обширная резекция	36	44 ± 14	30	0,4
экономная резекция	42	Не достигнута	18	
Удаление внепеченочных метастазов:				
нет внепеченочных метастазов	62	51 ± 12	38	0,01
удалены внепеченочные метастазы	16	Не достигнута	14	
Степень радикализма операции:				
R0	60	40 ± 10	40	0,03
R1/2	18	Не достигнута	27	
Послеоперационная химиотерапия:				
проведена	70	41 ± 10	30	0,005
не проведена	8	Не достигнута	5	
Показатели РЭА в плазме:				
в норме	52	38 ± 12	28	0,4
больше нормы	26	31 ± 15	19	

Примечание: РЭА – раково-эмбриональный антиген.

преобладали обширные ререзекции печени над экономными – 32 (67%) и 16 (33%). Стоит отметить, что повторную операцию чаще ($n = 28$) выполняли именно на стороне первичного вмешательства, что составило 58% от всех пациентов, перенесших на первом этапе экономную резекцию правой доли печени. Подобные закономерности при операциях на левой доле органа не отмечены. Среди всех пациентов с поражением левой доли ($n = 20$) экономные резекции в ходе первого вмешательства выполнены в 15 (75%) наблюдениях. При этом во время второй операции число обширных и экономных резекций было примерно одинаковым – 7 и 8. Среди 7 обширных ререзекций 2 (29%) были выполнены на той же стороне, что и первая экономная резекция, то есть 13% от всех пациентов, у которых первая операция на левой доле печени носила характер экономной резекции.

Показатели общей выживаемости (ОВ) после второго хирургического вмешательства на печени при рецидивных метастазах КРР в зависимости от патоморфологических и клинических

факторов, связанных с метастатическим поражением печени на момент повторной резекции, представлены в табл. 5.

Среди пациентов, у которых поражение печени на момент первого хирургического вмешательства носило унилобарный характер, максимальная продолжительность наблюдения составила 15 лет. Два пациента погибли через 7 и 15 мес после повторного вмешательства от прогрессирования заболевания. У двух пациентов перед первой резекцией обнаружено поражение обеих долей печени, на данный момент они по-прежнему находятся под наблюдением в течение 3,5 и 4 лет. Билобарное поражение печени при рецидиве метастазов колоректального рака в печени выявлено у одного пациента, он умер через 15 мес после второго вмешательства. Таким образом, на основании полученных данных не представляется возможным применять число вовлеченных долей печени в качестве прогностического фактора после первого и повторного хирургического вмешательства. Не обнаружили связи между размерами наибольшего очага в пе-

чени и продолжительностью жизни пациентов. У 3 пациентов, включенных в анализ, размеры опухоли в печени превышали 5 см, за всеми этими пациентами продолжает осуществляться наблюдение от 13 мес до 15 лет. У 7 пациентов наибольшая опухоль в наибольшем измерении была менее 5 см, и один из этих пациентов умер спустя 7 мес на фоне прогрессирования после второго хирургического вмешательства. Таким образом, и размеры новообразований не представляется возможным применять в качестве прогностического фактора. Также не удалось оценить прогностическую значимость таких факторов, как наличие фиброзной капсулы и степень дифференцировки опухоли, ввиду небольшого числа пациентов, включенных в анализ.

Таким образом, в ходе однофакторного анализа были выявлены следующие факторы, влияющие на прогноз: число метастатических опухолей в печени на момент первого и второго хирургического вмешательства; присутствие метастазов внепеченочной локализации на момент второго хирургического вмешательства; степень радикализма второго хирургического вмешательства; проведение курса химиотерапии после второго вмешательства на печени. Многофакторный анализ, проведенный с использованием метода Сох-пропорциональной регрессии, в качестве прогностически благоприятных позволил выделить три фактора: радикальное удаление внепеченочных метастазов ($p = 0,003$); микроскопически радикальный (R0) характер повторного вмешательства ($p = 0,003$); проведение химиотерапии после второго вмешательства ($p = 0,00002$).

● Обсуждение

Рецидив рака в печени после хирургических вмешательств на ней — довольно распространенное явление, достигающее при колоректальном раке 60% [6]. Примерно у 50% пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу метастазов колоректального рака в печени, при прогрессировании обнаруживают внепеченочные очаги [7, 8]. Хирургическое лечение возможно менее чем у трети пациентов с рецидивной опухолью в печени [9]. Уровень летальности, частота осложнений и отдаленная выживаемость после повторной резекции по поводу рецидива сопоставимы с таковыми после первой операции. В соответствии с современными представлениями стратегия лечения первичных и метастатических злокачественных новообразований печени требует комбинированного мультидисциплинарного подхода, который при наличии соответствующих показаний может включать, помимо хирургической резекции, неoadъювантную и адъювантную терапию противоопухолевыми препаратами, эмболизацию ветви воротной

вены, радиочастотную абляцию, микроволновую и ультразвуковую фокусную деструкцию, криодеструкцию [10]. При этом основным компонентом мультидисциплинарного подхода, оказывающим наиболее значимое влияние на прогноз, остаются резекционные хирургические вмешательства на печени [11–14].

По данным различных авторов, планируя объем хирургического вмешательства на печени по поводу метастазов колоректального рака, принимают во внимание не только размеры и распространенность очагов, но и их синтопию с сосудами и желчными протоками [15, 16].

Собственные данные позволяют отметить тенденцию — преобладающую частоту метастазов колоректального рака в правой доле по сравнению с левой долей печени. Повторные резекции печени соизмеримы по объему с первыми, при этом нет существенных различий в уровне и характере послеоперационных осложнений, объеме кровопотери во время операции.

Согласно полученным данным, можно утверждать, что повторные вмешательства на печени целесообразны, когда оставляемая часть органа полноценна в функциональном отношении, а вмешательство может носить радикальный характер. По результатам однофакторного анализа выявлены следующие прогностические факторы для КРР, связанные с первым вмешательством на печени, при ее повторной резекции по поводу рецидива метастазов: размеры и число метастазов, наличие метастазов за пределами печени. В ходе многофакторного анализа патологоанатомических и клинических особенностей выделено лишь три прогностических фактора, независимо благоприятно влияющих на прогноз: степень радикализма второго хирургического вмешательства, отсутствие метастазов за пределами печени и адъювантная химиотерапия после второй резекции. Конечно же, это не исключает хирургического лечения в ситуациях, когда эти факторы отсутствуют.

Значимые факторы, связанные с повторным вмешательством на печени при колоректальном раке, по результатам однофакторного анализа: время развития прогрессирования, наличие метастазов за пределами печени, радикализм повторного хирургического вмешательства, анатомический характер второй операции, уровень раково-эмбрионального антигена в плазме, размеры метастаза в печени.

● Заключение

Опираясь на данные литературы и результаты проделанной работы, стоит отметить целесообразность повторного хирургического вмешательства при рецидивных метастазах рака толстой кишки в печени. Следует стремиться к радикальной операции с сохранением достаточного объ-

ема адекватно функционирующей печени. Больные с солитарными метастазами, продолжительным безрецидивным периодом после первого хирургического вмешательства демонстрируют наибольшую выживаемость. Роль периоперационной химиотерапии для данной категории больных изучается. Согласно полученным результатам, ее проведение показано. Решение о выборе тактики лечения больных рецидивными опухолями печени должна принимать мультидисциплинарная группа.

Участие авторов

Патютко Ю.И. — научный руководитель исследования, разработка общей концепции исследования и конкретного плана работы, интерпретация плана исследования, проведение оперативных вмешательств, анализ полученных данных, написание первичного варианта статьи, окончательное утверждение версии статьи.

Иванов А.А. — проведение анализа мировой литературы, посвященной данной тематике, участие в проведении оперативных вмешательств, согласование окончательной версии статьи, оформление статьи, подготовка окончательной версии статьи для печати.

Подлужный Д.В. — участие в сборе, анализе и интерпретации полученных данных, участие и проведение оперативных вмешательств, согласование окончательной версии статьи.

Котельников А.Г. — участие в сборе, анализе и интерпретации полученных данных, участие и проведение оперативных вмешательств, согласование окончательной версии статьи.

Поляков А.Н. — концепция написания и дизайн, участие в выполнении операций, сбор данных, анализ и подготовка статистического и иллюстративного материала.

Магомедов М.М. — сбор материала и оформление его в статью, подготовка статистического и иллюстративного материала, проведение анализа мировой литературы, участие в выполнении операций, подготовка окончательной версии статьи для печати.

Authors participation

Patyutko Yu.I. — scientific supervisor of the study, development of a general research concept and a specific work plan, interpretation of the research plan, carrying out the surgical interventions, analysis of the received data, writing the primary version of the article, final approval of the version of the article.

Ivanov A.A. — a review of literature on the subject, participation in surgical interventions, approval of the final version of the article, paper design, preparation of the final version of the article for print.

Podluzhnyi D.V. — participation in the collection, analysis and interpretation of the received data, participation and carrying out the surgical interventions, approval of the final version of the article.

Kotelnikov A.G. — participation in the collection, analysis and interpretation of the received data, participation and carrying out the surgical interventions, approval of the final version of the article.

Polyakov A.N. — the concept of writing and design, participation in operations, data collection, analysis and preparation of statistical and illustrative material.

Magomedov M.M. — collection of material and its design into an article, preparation of statistical and illustrative material, analysis of world literature, participation in operations, preparation of the final version of the article for print.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
- Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Егоров В.И., Назаренко Н.А., Шевченко Т.А., Ионкин Д.А., Козырин И.А., Казаков И.В. Отдаленные результаты резекций печени у больных с метастазами колоректального рака и первичным раком печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15 (1): 43–52.
- Van der Pool A.E., Damhuis R.A., Ijzermans J.N., de Wilt J.H., Eggermont A.M., Kranse R., Verhoef C. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis*. 2011; 14 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02539.x>
- Tomlinson J.S., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Fong Y., Kornprat P., Gonen M., D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25 (29): 4575–4580. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.0833>
- Мамонтов К.Г., Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Лазарев А.Ф., Пономаренко А.А. Выбор лечения при резектабельных метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. *Московский хирургический журнал*. 2014; 35 (1): 5–12.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin*. 2018; 68 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- Jovine E., Biolchini F., Talarico F., Lerro F.M., Mastrangelo L., Selleri S., Landolfo G., Martuzzi F., Iusco D.R., Lazzari A. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: Whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis*. 2007; 9 (3): 245–252. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01152.x>
- Akgül Ö., Çetinkaya E., Ersöz Ş., Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (20): 6113–6122. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6111>
- Dhir M., Sasson A.R. Surgical management of liver metastases from colorectal cancer. *J. Oncol. Pract*. 2016; 12 (1): 33–39. <https://doi.org/10.1200/jop.2015.009407>
- Georgakis G.V., Goldberg I., Sasson A.R. Current trends in the surgical management of colorectal cancer liver metastases. *Curr. Colorectal Cancer Rep*. 2019; 15 (4): 135–141. <https://doi.org/10.1007/s11888-019-00440-4>
- Nigri G., Petrucciani N., Ferla F., La Torre M., Aurello P., Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable

- colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon*. 2015; 13 (2): 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.07.005>
12. Khoo E., O'Neill S., Brown E., Wigmore S.J., Harrison E.M. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2016; 18 (6): 485–493. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.001>
 13. Folprecht G., Grothey A., Alberts S., Raab H.R., Köhne C.H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (8): 1311–1319.
 14. Portier G., Elias D., Bouche O., Rougier P., Bosset J.F., Saric J., Belghiti J., Piedbois P., Guimbaud R., Nordlinger B., Bugat R., Lazorthes F., Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (31): 4976–4982.
 15. Moris D., Tsilimigras D.I., Machairas N., Merath K., Cerullo M., Hasemaki N., Prodromidou A., Cloyd J., Pawlik T. Laparoscopic synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: a systematic review. *J. Surg. Oncol.* 2019; 119 (1): 30–39. <https://doi.org/10.1002/jso.25313>
 16. Adam R., Pascal G., Azoulay D., Tanaka K., Castaing D., Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann. Surg.* 2003; 238 (6): 871–883.
 5. Mamontov K.G., Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Lazarev A.F., Ponomarenko A.A. The choice of treatment for resectable metastases of colorectal cancer in the liver with a poor prognosis. *Moscow Surgical Journal*. 2014; 35 (1): 5–12. (In Russian)
 6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
 7. Jovine E., Biolchini F., Talarico F., Lerro F.M., Mastrangelo L., Selleri S., Landolfo G., Martuzzi F., Iusco D.R., Lazzari A. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: Whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis.* 2007; 9 (3): 245–252. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01152.x>
 8. Akgül Ö., Çetinkaya E., Ersöz Ş., Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (20): 6113–6122. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6111>
 9. Dhir M., Sasson A.R. Surgical management of liver metastases from colorectal cancer. *J. Oncol. Pract.* 2016; 12 (1): 33–39. <https://doi.org/10.1200/jop.2015.009407>
 10. Georgakis G.V., Goldberg I., Sasson A.R. Current trends in the surgical management of colorectal cancer liver metastases. *Curr. Colorectal Cancer Rep.* 2019; 15 (4): 135–141. <https://doi.org/10.1007/s11888-019-00440-4>
 11. Nigri G., Petrucciani N., Ferla F., La Torre M., Aurello P., Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon*. 2015; 13 (2): 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.07.005>
 12. Khoo E., O'Neill S., Brown E., Wigmore S.J., Harrison E.M. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2016; 18 (6): 485–493. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.001>
 13. Folprecht G., Grothey A., Alberts S., Raab H.R., Köhne C.H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (8): 1311–1319.
 14. Portier G., Elias D., Bouche O., Rougier P., Bosset J.F., Saric J., Belghiti J., Piedbois P., Guimbaud R., Nordlinger B., Bugat R., Lazorthes F., Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (31): 4976–4982.
 15. Moris D., Tsilimigras D.I., Machairas N., Merath K., Cerullo M., Hasemaki N., Prodromidou A., Cloyd J., Pawlik T. Laparoscopic synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: a systematic review. *J. Surg. Oncol.* 2019; 119 (1): 30–39. <https://doi.org/10.1002/jso.25313>
 16. Adam R., Pascal G., Azoulay D., Tanaka K., Castaing D., Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann. Surg.* 2003; 238 (6): 871–883.

References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI them. P.A. Herzen. Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. 250 p. (In Russian)
2. Vishnevsky V.A., Efanov M.G., Ikramov R.Z., Egorov V.I., Nazarenko N.A., Shevchenko T.A., Ionkin D.A., Kozyrin I.A., Kazakov I.V. Long-term results of liver resections in patients with colorectal cancer metastasis and primary liver cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2010; 15 (1): 43–52. (In Russian)
3. Van der Pool A.E., Damhuis R.A., Ijzermans J.N., de Wilt J.H., Eggermont A.M., Kranse R., Verhoef C. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis.* 2011; 14 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02539.x>
4. Tomlinson J.S., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Fong Y., Kornprat P., Gonen M., D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (29): 4575–4580. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.0833>

Сведения об авторах [Authors info]

Патютко Юрий Иванович — доктор мед. наук, главный научный сотрудник хирургического отделения №7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Иванов Антон Александрович — канд. мед. наук, заместитель главного врача клиники «Медицина 24/7». <https://orcid.org/0000-0001-6091-0848>. E-mail: dr_anton_ivanov@mail.ru

Подлужный Данил Викторович — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением №7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Котельников Алексей Геннадьевич — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения №7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Поляков Александр Николаевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения №7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: Dr.alex@gmail.com

Магомедов Магомед Магомедрасулович — аспирант хирургического отделения №7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0003-4167-6587>. E-mail: magomedov_magomed@mail.ru

Для корреспонденции*: Магомедов Магомед Магомедрасулович — 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, НИИ клинической онкологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, хирургическое отделение №7 опухолей печени и поджелудочной железы, Российская Федерация. Тел.: +7-968-014-33-12. E-mail: magomedov_magomed@mail.ru

Yurii I. Patyutko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Anton A. Ivanov — Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of Clinic “Medicina 24/7”. <https://orcid.org/0000-0001-6091-0848>. E-mail: dr_anton_ivanov@mail.ru

Danil V. Podluzhny — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Aleksei G. Kotelnikov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Aleksandr N. Polyakov — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: Dr.alex@gmail.com

Magomed M. Magomedov — Graduate Student of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4167-6587>. E-mail: magomedov_magomed@mail.ru

For correspondence*: Magomed M. Magomedov — Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-968-014-33-12. E-mail: magomedov_magomed@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 21.08.2019.

Received 21 August 2019.

Принята к публикации 10.09.2019.

Accepted for publication 10 September 2019.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019465-73>

Междисциплинарный подход в лечении пациентов с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой после трансплантации печени: первый опыт в России

Олисов О.Д.^{1*}, Джанян И.А.², Новрузбеков М.С.¹, Бредер В.В.²,
Ильинский М.Е.¹, Зими́на Л.Н.¹, Мороз Е.А.², Лактионов К.К.², Гуляев В.А.¹,
Луцык К.Н.¹, Магомедов К.М.¹

¹ ГБУЗ города Москвы “Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы”; 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Российская Федерация

² ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой после трансплантации печени.

Материал и методы. Тридцать пациентов с посттрансплантационным прогрессирующим гепатоцеллюлярной карциномой были ретроспективно распределены на две группы. В 1-ю группу включили 20 пациентов, которым оказывали специализированное хирургическое и химиотерапевтическое лечение, во 2-ю — 10 больных, которым в связи с “запущенностью” онкологического заболевания проводили паллиативное и симптоматическое лечение.

Результаты. Частота прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы была в 10 раз больше у пациентов, выходящих за пределы Миланских критериев: 57,8 и 5,7% соответственно. Раннее прогрессирование (в течение 24 мес) после трансплантации печени выявлено у 19 (63,3%) пациентов. Медиана общей выживаемости пациентов с ранним и поздним прогрессирующим составила соответственно 17 и 74 мес. Полиорганное поражение обнаружено у 40% больных. Однолетняя, трех- и пятилетняя общая выживаемость пациентов 1-й и 2-й групп составила соответственно 90, 71, 50 и 30% и 0%. Медиана общей выживаемости больных 1-й и 2-й групп составила 37,8 и 12 мес.

Заключение. Объем опухолевого поражения является определяющим фактором риска прогрессирования гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени. Позднее прогрессирование характеризуется лучшим прогнозом выживаемости. Мультидисциплинарный подход при прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномы достоверно улучшает результаты лечения и общую выживаемость.

Ключевые слова: печень, трансплантация, гепатоцеллюлярная карцинома, сорафениб, прогрессирующее, результаты

Ссылка для цитирования: Олисов О.Д., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Бредер В.В., Ильинский М.Е., Зими́на Л.Н., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Магомедов К.М. Междисциплинарный подход в лечении пациентов с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой после трансплантации печени: первый опыт в России. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 65–73. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019465-73>

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Multidisciplinary approach in hepatocellular carcinoma progression treatment after liver transplantation: the first experience in Russia

Olisov O.D.^{1*}, Dzhanian I.A.², Novruzbekov M.S.¹, Breder V.V.²,
Ilinskiy M.E.¹, Zimina L.N.¹, Moroz E.A.², Laktionov K.K.², Guliaev V.A.¹,
Lutsyk K.N.¹, Magomedov K.M.¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow “Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department of Moscow”; 129090, Moscow, 3, Bolshaya Suharevskaya, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution “Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115478, Moscow, 23, Kashirskoye Highway, Russian Federation

Aim. To improve treatment outcomes for patients with hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation. **Material and methods.** Patients with hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation ($n = 30$) were divided into two groups retrospectively. Group 1 included 20 patients who underwent specialized surgical and chemotherapeutic treatment, and group 2 included 10 patients who received palliative care in connection with the advanced of the cancer.

Results. Tumor progression rate was ten times higher in patients with tumors that do not meet the Milan criteria (57.8% vs 5.7%, respectively). Early progression (within 24 months) after liver transplantation was occurred in 19 (63.3%) patients. The median overall survival in patients with early and late progression was 17 and 74 months, respectively. Multiorgan metastases were found in 40% of patients. One-, three- and five-year overall survival in the group 1 and 2 were, respectively, 90%, 71%, 50% and 30% and 0%. The median overall survival in the group 1 and 2 was 37.8 and 12 months respectively.

Conclusion. Tumor lesion volume is the determining risk factor for the hepatocellular cancer progression after transplantation. Late disease progression associated with better prognosis. Multidisciplinary approach in treatment of hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation significantly improves overall survival.

Keywords: liver, transplantation, hepatocellular carcinoma, sorafenib, progression, outcome

For citation: Olisov O.D., Dzhanan I.A., Novruzbekov M.S., Breder V.V., Ilinskiy M.E., Zimina L.N., Moroz E.A., Laktionov K.K., Guliaev V.A., Lutsyk K.N., Magomedov K.M. Multidisciplinary approach in hepatocellular carcinoma progression treatment after liver transplantation: the first experience in Russia. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): XX–XX. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194##-##>

No conflict of interests to declare.

● Введение

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) является наиболее радикальным методом лечения при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [1]. Многолетними многоцентровыми исследованиями был определен ряд положений, позволяющих рассчитывать на хорошие показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) после ОТП [2]. К настоящему времени этим положениям наиболее соответствуют так называемые Миланские критерии (МК)¹ – стандарт в определении показаний к пересадке печени у пациентов с ГЦК [3]. Объем опухолевой нагрузки, выходящий за пределы указанных рекомендаций, характеризуется высоким риском прогрессирования ГЦК после ОТП. Именно это обстоятельство является главным сдерживающим фактором в расширении показаний к трансплантации [1, 2]. Прогрессирование ГЦК в посттрансплантационном периоде в большинстве ситуаций означает скорый и драматичный финал, поскольку продолжительность жизни после выявления прогрессирования характеризуется крайне низкими показателями, сводя к минимуму эффективность ОТП как онкологической процедуры. Вместе с тем активная лечебная тактика, заключающаяся в комплексном лечении пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП, могла бы улучшить общую выживаемость и выживаемость после прогрессирования.

В этой работе, посвященной лечению пациентов с прогрессированием ГЦК после транс-

плантации печени, объединены усилия двух групп российских ученых – специалистов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Насколько известно авторам, ранее подобные исследования в Российской Федерации не проводились.

● Материал и методы

Анализировали результаты лечения 30 пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП. Пациенты с прогрессированием ГЦК в посттрансплантационном периоде были распределены на две группы. В 1-ю группу включили 20 больных, которым осуществляли специализированную онкологическую помощь, включавшую хирургическое лечение, локорегионарную, лучевую или химиотерапию (в том числе сочетание нескольких видов лечения). В 1-й группе лечебная тактика определялась локализацией рецидивной опухоли, изолированным или множественным опухолевым поражением, доступностью и безопасностью хирургического лечения. При наличии солитарного поражения печеночного трансплантата и при отсутствии противопоказаний выполняли хирургическое вмешательство (резекцию трансплантата, удаление метастазов в средостении). При билобарном поражении трансплантата, но отсутствии признаков внепеченочного прогрессирования выполняли циторедуктивное вмешательство – атипичную резекцию печени, которую дополняли радиочастотной абляцией (РЧА) или алкоголизацией интрапаренхиматозно расположенных опухолей, трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ). При метастатическом поражении легких или сочетанном поражении нескольких органов применяли лекарственную терапию. Лечение сорафенибом (Bayer Schering

¹ Объем опухолевого поражения печени, соответствующий солитарному узлу гепатоцеллюлярного рака не более 5 см или не более трех узлов, наибольший из которых не превышает 3 см.

Таблица. Характер выполненных оперативных вмешательств пациентам с прогрессированием ГЦК после ОТП
Table. Type of surgical treatment for patients with hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation

Характер оперативного вмешательства	Число наблюдений, абс.	Число летальных исходов, абс. (%)
Атипичная резекция печеночного трансплантата	2	1
Атипичная резекция печеночного трансплантата и методы локальной деструкции (РЧА, алкоголизация)	2	—
Атипичная резекция печеночного трансплантата, РЧА, ТАХЭ	1	—
Резекция диафрагмы	1	—
Лимфаденэктомия из средостения	1	—
Абдоминальная лимфаденэктомия	2	—
Удаление метастазов из головного мозга	1	—
Вмешательства на опорно-двигательном аппарате (цементирование метастазов, вертебропластика)	4	—
Итого:	14	1 (7,1)

Pharma AG, Германия) — мультикиназным ингибитором — являлось терапией первой линии. Стартовая доза сорафениба составляла 400 мг в сутки. Дозу увеличивали до 800 мг при удовлетворительной переносимости препарата и редуцировали (или полностью отменяли препарат) при появлении выраженной лекарственной токсичности.

2-я группа была представлена 10 пациентами, которым оказывали паллиативную помощь ввиду тяжести общего состояния или в связи с отсутствием на тот момент эффективных средств системной терапии.

Скрининг прогрессирования ГЦК осуществляли с помощью рутинных методов лучевой диагностики: УЗИ, МСКТ, МРТ, сцинтиграфии опорно-двигательного аппарата. В ряде наблюдений применяли ПЭТ. Для лабораторного скрининга прогрессирования ГЦК в послеоперационном периоде изучали концентрацию α -фетопротеина в сыворотке крови. Рекомендованная периодичность применения лучевых методов диагностики составляла 1 раз в 6 мес, УЗИ и лабораторных методов — 1 раз в 3 мес.

С появлением в арсенале иммуносупрессивной терапии — ингибиторов m-TOR (эверолимус) — у всех больных с ГЦК стремились к разумному уменьшению концентрации базового иммуносупрессанта — ингибитора кальциневрина (циклоsporин или такролимус) и переходили на двухкомпонентную схему иммуносупрессии: ингибитор кальциневрина и эверолимус.

Статистический анализ осуществляли с использованием методов описательной статистики, критерия χ^2 , метода Каплана—Майера.

● Результаты

В период с 2000 по 2017 г. ОТП выполнена 86 пациентам с ГЦК. Медиана наблюдения после ОТП составила 34,8 мес. В 80 (93%) наблюдениях ОТП была выполнена в связи с ГЦК, развившейся на фоне цирроза, в 6 (7%) — в связи

с нерезектабельной ГЦК в отсутствие фонового заболевания печени. По результатам патоморфологического исследования эксплантированной печени в 45 (56,2%) из 80 наблюдений распространенность опухолевого процесса выходила за рамки МК². Неоадьювантные методы лечения перед ОТП (так называемая бридж-терапия) применяли в 32 (40%) из 80 наблюдений: среди пациентов, удовлетворявших МК, в 11 наблюдениях, у пациентов вне МК — в 21. Прогрессирование ГЦК в общей популяции больных, перенесших трансплантацию, отмечено у 30 (35,7%) пациентов, из них в 26 наблюдениях опухолевая нагрузка выходила за пределы МК. Частота прогрессирования ГЦК после ОТП в когорте пациентов, оперированных вне МК, составила 57,8% (26 из 45), в то время как среди пациентов, которым трансплантация была проведена в пределах МК, — 5,7% (2 из 35; $p = 0,00001$).

Медиана БРВ в общей популяции пациентов с посттрансплантационным прогрессированием ГЦК составила 12 мес (мин. — 2, макс. — 108). Прогрессирование в течение первых 24 мес после ОТП отмечено у 19 (63,3%) из 30 пациентов. Медиана ОВ пациентов с ранним и поздним прогрессированием составила 17 и 74 мес соответственно ($p = 0,0007$).

К моменту прогрессирования ГЦК изолированное метастатическое поражение какого-либо органа или одной анатомической зоны отмечено в 18 (60%) наблюдениях, полиорганное поражение — в 12 (40%).

Хирургическое лечение выполнено 14 пациентам. Спектр выполненных оперативных вмешательств отражен в таблице.

Медиана ОВ пациентов, перенесших хирургическое лечение, составила 42 мес. Медиана ОВ пациентов без хирургического лечения состави-

² Согласно международным рекомендациям, стадирование в соответствии с МК у пациентов без фонового заболевания печени не применяется [2].

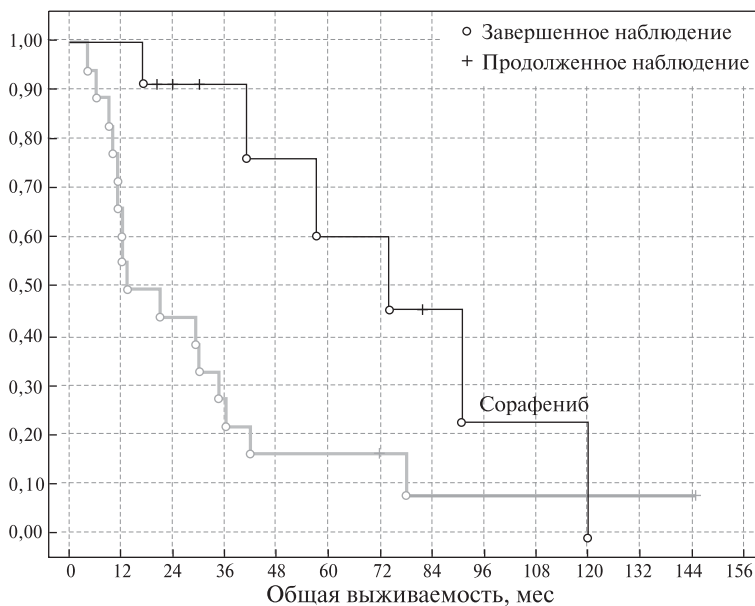


Рис. 1. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с прогрессирующим ГЦК после ОТП на фоне лечения сорафенибом.

Fig. 1. Diagram. Overall survival with Sorafenib in hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation.

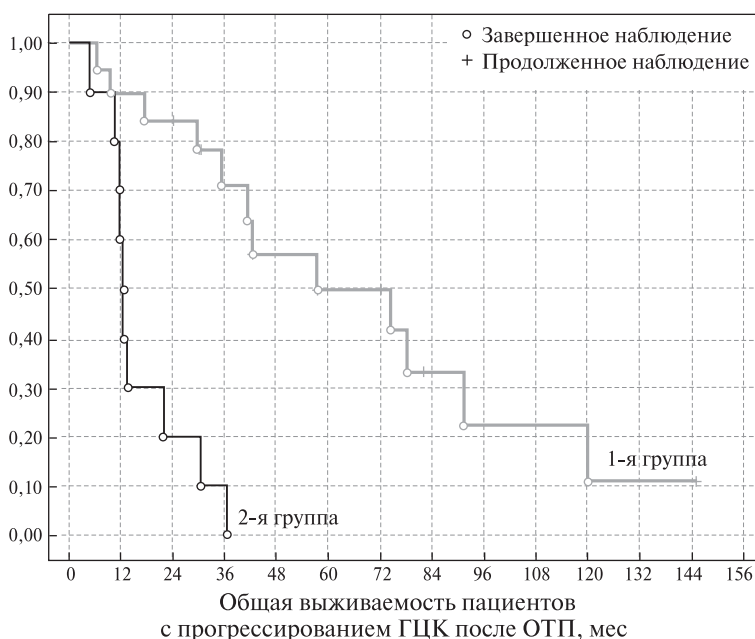


Рис. 2. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с прогрессирующим ГЦК после ОТП.

Fig. 2. Diagram. Overall survival in hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation.

ла 22,5 мес, различия были статистически достоверны ($p = 0,01$). Статистически достоверных различий показателей ОВ в зависимости от изолированного или полиорганного поражения выявлено не было: медиана ОВ при локальном прогрессировании составила 30 мес, при полиорганной форме — 26,5 мес.

Системную лекарственную терапию проводили 12 пациентам. Включение системной химиотерапии в схему лечения отразилось в увеличении показателей ОВ. Медиана ОВ в 1-й и 2-й группах составила 35 и 17 мес. Показатели однолетней, трех- и пятилетней ОВ пациентов, принимавших сорафениб, составили 91, 91 и

61%. Уменьшение стандартной (800 мг/день) дозы сорафениба потребовалось 7 (58,3%) из 12 пациентов. У пациентов, не получавших сорафениб, показатели ОВ для аналогичных периодов составили 50, 27 и 16% соответственно (рис. 1).

Лечебная тактика, примененная в 1-й группе больных, позволила улучшить показатели ОВ. Однолетняя выживаемость во 2-й группе составила 30%, трех- и пятилетней ОВ не было. ОВ в 1-й группе для аналогичных периодов составила 90, 71 и 50% соответственно ($p = 0,002$, рис. 2). Медиана ОВ в 1-й и 2-й группах составила 37,8 и 12 мес.

● Обсуждение

В силу ряда обстоятельств прогрессирование опухоли ожидаемо у пациентов, перенесших трансплантацию по поводу ГЦК. Первая причина обусловлена различиями во взглядах специалистов трансплантационных центров на критерии отбора пациентов [4]. Вторая причина связана с несоответствием дооперационных данных оценки опухолевой нагрузки, базирующихся на результатах лучевой диагностики, результатам патоморфологического исследования удаленной печени [5–7]. В настоящее время частота прогрессирования ГЦК после пересадки печени варьирует в пределах 6–56%, в среднем составляя 16% [4,8]. Прогрессирование ГЦК наиболее ожидаемо в группе пациентов, выходящих за Миланские критерии. В представленном материале доля больных, оперированных вне Миланских критериев, составила более 50% от всех наблюдений ОТП при ГЦК.

С онкологических позиций прогрессирование ГЦК следует рассматривать как метастатический процесс, который предполагает паллиативное лечение [9]. В большинстве наблюдений (до 80%) прогрессирование ГЦК развивается в течение 2 лет после ОТП. Это так называемое раннее прогрессирование, являющееся проявлением биологической агрессивности опухоли и относящееся к неблагоприятным факторам прогноза [10]. Медиана БРВ и ОВ составляет 13 и 26 мес [8].

Прогрессирование может быть ограничено одной анатомической зоной, но чаще встречается полиорганное поражение (порядка 70% наблюдений). Изолированное поражение характеризуется лучшим прогнозом, поскольку для лечения могут быть использованы хирургические методы [8, 9]. Хирургическое лечение показано при изолированном и резектабельном поражении трансплантата и в ряде наблюдений при внепеченочном поражении одного органа. Результаты хирургического лечения демонстрируют лучшие показатели выживаемости по сравнению с системной или паллиативной терапией: медиана выживаемости после хирургического лечения составляет 65 мес и 5 мес без него [11, 12]. Резекция трансплантата, выполненная пациентам с поздними (>2 лет) сроками прогрессирования, характеризуется лучшим прогнозом по сравнению с пациентами, у которых отмечено раннее прогрессирование [13, 14].

С сохранением всех принципов и показаний, которые применимы к РЧА как методу лечения ГЦК, технология является методом выбора в ситуациях, когда резекция трансплантата не оправдана ввиду высокого риска интра- и послеоперационных осложнений [8, 9, 15].

Метастатическое поражение легких после ТП может быть логично расценено как диссеми-

нация опухоли и по идее не предполагает активной хирургической тактики. Вместе с тем при изолированном поражении легких и отсутствии других доказанных зон метастазирования ограниченная резекция легких (удаление метастазов) характеризуется двухлетней выживаемостью на уровне 30% после торакального вмешательства и 44% пятилетней ОВ после трансплантации, в то время как без хирургического лечения эти показатели составляют 12,8 и 0% [16–19]. Таким образом, при отсутствии противопоказаний хирургический метод является приоритетным при изолированных метастазах ГЦК после ТП [8].

ТАХЭ – еще один вариант лечения при посттрансплантационном прогрессировании ГЦК, наиболее востребованный при мультифокальном поражении трансплантата [9]. Эффективность ТАХЭ существенно меньше, чем хирургических методов: медиана выживаемости после ТАХЭ составляет 13 мес, однолетняя выживаемость не превышает 50% [8, 20, 21].

Послеоперационная иммуносупрессивная терапия является катализатором роста невыявленных опухолевых групп клеток, что приводит к раннему прогрессированию. Минимизация иммуносупрессивной терапии у пациентов с прогрессированием ГЦК, а именно ингибиторов кальциневрина, имеет важнейшее значение и является обязательной для всех форм и проявлений прогрессирования. Оптимальным решением будет поддержание минимальной концентрации базового иммуносупрессанта. Это позволяет контролировать реакцию острого клеточного отторжения. Компенсировать недостаток ингибиторов кальциневрина необходимо добавлением ингибиторов mTOR [9].

В лечении больных с прогрессированием ГЦК, не подлежащих хирургическому воздействию, основную роль отводят специфической медикаментозной терапии. Сочетанное применение ингибиторов mTOR и химиотерапевтического лечения позволяет рассчитывать на положительный эффект, выражающийся в существенном увеличении выживаемости. Из средств медикаментозного воздействия, доступных в настоящее время, наиболее эффективным является сорафениб. В ряде исследований терапия сорафенибом оказалась единственным независимым фактором, улучшающим выживаемость пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП, не подлежащих хирургическому вмешательству. Применение сорафениба характеризуется двукратным увеличением медианы выживаемости по сравнению с паллиативным лечением [22–35]. Следует отметить, что в связи с токсичностью сорафениба более 50% пациентов нуждаются в уменьшении дозы [9].

Таким образом, применение активной лечебной стратегии у пациентов с прогрессированием

ГЦК в посттрансплантационном периоде позволяет добиться существенного улучшения показателей выживаемости. С учетом данных литературы, это порядка 30% от всех пациентов с прогрессированием ГЦК. Лечение этой группы больных следует осуществлять в рамках мультидисциплинарного подхода, с привлечением хирурга-трансплантолога, онколога, гепатолога и специалиста по минимально инвазивным технологиям, задачей которых является выбор наиболее оптимального метода лечения на каждом из этапов развития болезни [1, 4, 9, 36]. Такой подход позволяет достичь баланса между агрессивностью, эффективностью и безопасностью лечения.

Современный подход мирового сообщества трансплантологов связан с идеей о допустимости трансплантации печени у пациентов вне МК только при наличии прогнозируемой 50% пятилетней ОВ [2]. Оптимальный объем онкологической помощи, доступный в настоящее время, обеспечивает достоверно лучшие показатели ОВ >50%, что в свою очередь удовлетворяет указанным международным рекомендациям. Таким образом, улучшается качество онкологической помощи, улучшается репутация ОТП как онкологической процедуры, расширяются показания к ОТП у пациентов с ГЦК.

● Заключение

Исходный объем опухолевого поражения является определяющим фактором риска посттрансплантационного прогрессирования ГЦК. Прогрессирование, развившееся позднее 24 мес после ОТП, характеризуется лучшими показателями ОВ. Комплексное лечение пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП увеличивает медиану ОВ в 3 раза по сравнению с контрольной группой и позволяет достичь пятилетней выживаемости в 50% наблюдений. Полученные результаты позволяют обосновать применение активной лечебной стратегии в рамках междисциплинарного подхода у пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП, а также вынести на обсуждение необходимость применения превентивной адъювантной терапии у пациентов группы высокого риска рецидива ГЦК после ОТП. Эта группа должна быть идентифицирована по результатам патоморфологического исследования эксплантированной печени.

Участие авторов

Олисов О.Д. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Джзаян И.А. — сбор и обработка материала.

Новрузбеков М.С. — сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Бредер В.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Ильинский М.Е. — сбор и обработка материала.

Зими́на Л.Н. — сбор и обработка материала.

Мороз Е.А. — сбор и обработка материала.

Лактионов К.К. — сбор и обработка материала.

Гуляев В.А. — сбор и обработка материала.

Луцык К.Н. — сбор и обработка материала.

Authors participation

Olisov O.D. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Dzhanyan I.A. — collection and analysis of data.

Novruzbekov M.S. — collection and analysis of data, editing, approval of the final version of the article.

Breder V.V. — concept and design of the study, collection and analysis of data, editing, approval of the final version of the article.

Ilinskiy M.E. — collection and analysis of data.

Zimina L.N. — collection and analysis of data.

Moroz E.A. — collection and analysis of data.

Laktionov K.K. — collection and analysis of data.

Guliaev V.A. — collection and analysis of data.

Lutsyk K.N. — collection and analysis of data.

● Список литературы [References]

1. Kornberg A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: multidisciplinary approach to improve outcome. *ISRN Hepatol.* 2014; 2014: 706945. <https://doi.org/10.1155/2014/706945>. PMID: 27335840
2. Clavien P.A., Lesurtel M., Bossuyt P.M., Gores G.J., Langer B., Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (1): e11–e22. PMID: 22047762. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70175-9)
3. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–699. PMID: 8594428. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
4. Kneuert P.J., Cosgrove D.P., Cameron A.M., Kamel I.R., Geschwind J.F.H., Herman J.M., Pawlik T.M. Multidisciplinary management of recurrent hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (4): 874–881. PMID: 21975686. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1710-8>
5. Jonas S., Bechstein W.O., Steinmüller T., Herrmann M., Radke C., Berg T., Settmacher U., Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001; 33 (5): 1080–1086. PMID: 11343235. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.23561>
6. Piardi T., Gheza F., Ellero B., Woehl-Jaegle M.L., Ntourakis D., Cantu M., Marzano E., Audet M. Number and tumor size are not sufficient criteria to select patients for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (6): 2020–2026. PMID: 22179632. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2170-9>
7. Zheng S.S., Chen J., Wang W.L., Zhang M., Shen Y., Wu J., Xu X., Yan S. Recurrence and metastasis of hepatocellular

- carcinoma after liver transplantation: single center experiences. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008; 46 (21): 1609–1613. PMID: 19094751.
8. Guerrini G.P., Berretta M., Tarantino G., Magistri P., Pecchi A., Ballarin R., Di Benedetto F. Multimodal oncological approach in patients affected by recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21 (15): 3421–3435. PMID: 28829499.
 9. Au K.P., Chok K.S.H. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: A proposed management algorithm. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (45): 5081–5094. PMID: 30568386
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5081>
 10. Toso C., Cader S., Mentha-Dugerdil A., Meeberg G., Majno P., Morard I., Giostra E., Berney T., Morel P., Mentha G., Kneteman N.M. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2013; 20 (3): 342–347. PMID: 22710887
<https://doi.org/10.1007/s00534-012-0528-4>
 11. Kornberg A., Küpper B., Tannapfel A., Katenkamp K., Thrum K., Habrecht O., Wilberg J. Long-term survival after recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant patients: clinical patterns and outcome variables. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36 (3): 275–280. PMID: 19857941
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.10.001>
 12. deAngelis N., Landi F., Carra M.C., Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (39): 11185–11198. PMID: 26494973
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11185>
 13. Regalia E., Fassati L.R., Valente U., Pulvirenti A., Damilano I., Dardano G., Montalto F., Coppa J., Mazzaferro V. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 1998; 5 (1): 29–34. PMID: 9683751.
 14. Roayaie S., Schwartz J.D., Sung M.W., Emre S.H., Miller C.M., Gondolesi G.E., Krieger N.R., Schwartz M.E. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl.* 2004; 10 (4): 534–540.
<https://doi.org/10.1002/lt.20128>. PMID: 15048797
 15. Huang J., Yan L., Wu H., Yang J., Liao M., Zeng Y. Is radiofrequency ablation applicable for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? *J. Surg. Res.* 2016; 200 (1): 122–130. PMID: 26277218
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.033>
 16. Hwang S., Kim Y.H., Kim D.K., Ahn C.S., Moon D.B., Kim K.H., Ha T.Y., Song G.W., Jung D.H., Kim H.R., Park G.C., Namgoong J.M., Yoon S.Y., Jung S.W., Park S.I., Lee S.G. Resection of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *World J. Surg.* 2012; 36 (7): 1592–1602. PMID: 22411088
<https://doi.org/10.1007/s00268-012-1533-0>
 17. Hau H.M., Schmelzle M., Benzing C., Ascherl R., Tautenhahn H.M., Gäbelein G., Eichfeld U., Bartels M. Pulmonary metastasectomy for metastasized hepatocellular carcinoma after liver resection and liver transplantation: a single center experience. *Z. Gastroenterol.* 2016; 54 (1): 31–39. PMID: 26619391. <https://doi.org/10.1055/s-0041-104025>
 18. Togashi J., Sugawara Y., Aoki T., Tamura S., Kaneko J., Nakajima J., Sano A., Kokudo N. Resection of lung metastases from hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation: report of two cases. *Surg. Today*. 2011; 41 (9): 1294–1297. PMID: 21874434
<https://doi.org/10.1007/s00595-010-4487-6>
 19. Bates M.J., Farkas E., Taylor D., McFadden P.M. Pulmonary resection of metastatic hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (2): 412–415. PMID: 18222234
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.10.065>
 20. Yamagami T., Yoshimatsu R., Ishikawa M., Kajiwaru K., Aikata H., Tashiro H., Kakizawa H., Toyoda N., Ohdan H., Awai K. Transcatheter arterial chemoembolization with an interventional-CT system for recurrent hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2014; 61 (133): 1387–1392. PMID: 25436316
 21. Ko H.K., Ko G.Y., Yoon H.K., Sung K.B. Tumor response to transcatheter arterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Korean J. Radiol.* 2007; 8 (4): 320–327. PMID: 17673843
<https://doi.org/10.3348/kjr.2007.8.4.320>
 22. Sposito C., Mariani L., Germini A., Flores Reyes M., Bongini M., Grossi G., Bhoori S., Mazzaferro V. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case-control study. *J. Hepatol.* 2013; 59 (1): 59–66. PMID: 23500153.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.026>
 23. deAngelis N., Landi F., Nencioni M., Palen A., Lahat E., Salloum C., Compagnon P., Lim C., Costentin C., Calderaro J., Luciani A., Feray C., Azoulay D. Role of sorafenib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Prog. Transplant.* 2016; 26 (4): 348–355. PMID: 27555074. <https://doi.org/10.1177/1526924816664083>
 24. Saab S., McTigue M., Finn R.S., Busuttil R.W. Sorafenib as adjuvant therapy for high-risk hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: feasibility and efficacy. *Exp. Clin. Transplant.* 2010; 8 (4): 307–313. PMID: 21143097.
 25. Sotiropoulos G.C., Nowak K.W., Fouzas I., Vernadakis S., Kykalos S., Klein C.G., Paul A. Sorafenib treatment for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (9): 2754–2756. PMID: 23146514
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.022>
 26. Duvoux C., Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2015; 29 (3): 168–174. PMID: 26071984
<https://doi.org/10.1016/j.tre.2015.02.003>
 27. Hu A., He X.S., Tai Q., Zhu X.F., Ma Y., Wang D.P., Wang G.D., Wu L.W., Ju W.Q., Huang J.F. Efficacy and safety of sorafenib in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma recurrences after liver transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012; 92 (18): 1264–1267. PMID: 22883065.
 28. Waghray A., Balci B., El-Gazzaz G., Kim R., Pelley R., Narayanan Menon K.V., Estfan B., Romero-Marrero C., Aucejo F. Safety and efficacy of sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin. Transplant.* 2013; 27 (4): 555–561. PMID: 23758296
<https://doi.org/10.1111/ctr.12150>
 29. Alsina A.E., Makris A., Nenos V., Sucre E., Arrobas J., Franco E., Kemmer N. Can sorafenib increase survival for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? A pilot study. *Am. Surg.* 2014; 80 (7): 680–684. PMID: 24987900.
 30. Gomez-Martin C., Bustamante J., Castroagudin J.F., Salcedo M., Garralda E., Testillano M., Herrero I., Matilla A., Sangro B. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent

- hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18 (1): 45–52. PMID: 21932373 <https://doi.org/10.1002/lt.22434>
31. Kang S.H., Cho H., Cho E.J., Lee J.H., Yu S.J., Kim Y.J., Yi N.J., Lee K.W., Suh K.S., Yoon J.H. Efficacy of sorafenib for the treatment of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33 (45): e283. PMID: 30402048. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e283>
 32. Kim B.H., Park J.W. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33 (45): e286. PMID: 30402051. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e286>
 33. Teng C., Hwang W., Chen Y., Chang K.H., Cheng S.B. Sorafenib for hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria after orthotopic liver transplantation: a case control study. *World J. Surg. Oncol.* 2012; 10: 41. PMID: 22339891. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-41>
 34. Wu J., Sun H., Han Z., Peng Z. A single center experience: post-transplantation adjuvant chemotherapy impacts the prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2014; 127 (3): 430–434. PMID: 24451946.
 35. Siegel A.B., El-Khoueiry A.B., Finn R.S., Guthrie K.A., Goyal A., Venook A.P., Blanke C.D., Verna E.C., Dove L., Emond J., Kato T., Samstein B., Busuttil R., Remotti H., Coffey A., Brown R.S. Jr. Phase I trial of sorafenib following liver transplantation in patients with high-risk hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2015; 4 (2): 115–125. PMID: 26020033. <https://doi.org/10.1159/000367734>
 36. Mazzola A., Costantino A., Petta S., Bartolotta T.V., Raineri M., Sacco R., Brancatelli G., Cammà C., Cabibbo G. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: an update. *Future Oncol.* 2015; 11 (21): 2923–2936. PMID: 26414336. <https://doi.org/10.2217/fon.15.239>

Сведения об авторах [Authors info]

Олисов Олег Даниелович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Джанян Ирина Анатольевна — врач-онколог отделения химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Новрузбеков Мурад Сафтарович — доктор мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>. E-mail: N.m.s@bk.ru

Бредер Валерий Владимирович — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

Ильинский Максим Евгеньевич — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения общей реанимации НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-9319-4902>

Зими́на Лариса Николаевна — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патоморфологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-2517-7537>

Мороз Екатерина Анатольевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>. E-mail: Moroz-kate@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: lkoskos@mail.ru

Гуляев Владимир Алексеевич — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0001-8650-0855>.

Луцык Константин Николаевич — канд. мед. наук, заведующий операционным блоком центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0003-2305-4055>. E-mail: S.urg@mail.ru

Магомедов Кубай Магомедович — врач-хирург отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>. E-mail: kubay.agul@gmail.com

Для корреспонденции*: Олисов Олег Даниелович — Москва, Большая Сухаревская, д. 3/5, Российская Федерация. Тел.: 8-495-628-35-02. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Oleg D. Olisov — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Liver Transplant, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Irina A. Dzhanyan — Oncologist of Chemotherapy Department No.1 of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Murad S. Novruzbekov — Doct. of Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Department of Liver Transplant, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>. E-mail: N.m.s@bk.ru

Valeriy V. Breder — Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Chemotherapy Department No.1 of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

Maxim E. Ilinskiy — Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of Intensive Care Unit of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-9319-4902>.

Larisa N. Zimina — Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Pathology Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-2517-7537>.

Ekaterina A. Moroz – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pathomorphology Department of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>. E-mail: Moroz-kate@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chemotherapy Department No.1 of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: lkoskos@mail.ru

Vladimir A. Guliaev – Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Kidney and Pancreas Transplant Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0001-8650-0855>.

Konstantin N. Lutsyk – Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgery Unit of the Liver Transplant Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0003-2305-4055>. E-mail: S.urg@mail.ru

Kubay M. Magomedov – Surgeon of the Liver Transplant Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>. E-mail: kubay.agul@gmail.com

For correspondence*: Oleg D. Olisov – 3, Bolshaya Suharevskaya, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: 8-495-628-35-02. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 22.03.2019.
Received 22 March 2019.

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

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019474-75>

Эндо-УЗИ в дифференциальной диагностике новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны

Пархисенко Ю.А.^{1*}, Жданов А.И.¹, Воронцов А.К.³, Филипцов А.В.²,
Поддубный В.В.¹, Трофимов А.В.¹

¹ Кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Российская Федерация

² БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»; 394066, Воронеж, Московский проспект, д. 151, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Брянская городская больница №1»; 241035, Брянск, ул. Камозина, д. 11, Российская Федерация

Цель. Определить диагностическую ценность эндоскопического ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны на дооперационном этапе и выборе дальнейшей тактики лечения.

Материал и методы. Ретроспективно анализировали медицинскую документацию 89 пациентов, госпитализированных с подозрением на новообразование гепатопанкреатодуоденальной зоны. У 41 (46,1%) пациента выявлена опухоль головки поджелудочной железы, у 15 (16,9%) пациентов — опухоль ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки, у 10 (11,2%) — опухоль дистального отдела общего желчного протока, у 19 (21,3%) — рубцово-воспалительные стриктуры дистального отдела общего желчного протока, у 4 (4,5%) — постнекротические псевдокисты головки поджелудочной железы.

Результаты. Чувствительность эндо-УЗИ в диагностике опухолей головки поджелудочной железы, большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дистального отдела общего желчного протока, рубцово-воспалительной стриктуры дистального отдела общего желчного протока и постнекротических псевдокист головки поджелудочной железы составила 90,2, 100, 80, 94,7 и 100% соответственно, специфичность — 97,9, 94,6, 98,7, 98,6 и 100% соответственно. Общая точность составила 94,4, 95,5, 96,6, 97,8 и 100%. Ложноотрицательные результаты были получены в 7 наблюдениях, в которых опухоль не исключили, но выявлена иная первичная локализация.

Заключение. Высокая точность дооперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны при эндо-УЗИ позволяет уточнить диагноз у больных с синдромом механической желтухи. Эти показатели служат объективным критерием при выборе тактики дальнейшего лечения указанной категории больных в зависимости от результатов эндо-УЗИ.

Ключевые слова: печень, желчный пузырь, желчные протоки, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, большой сосочек, эндо-УЗИ, опухоль, механическая желтуха, стриктура

Ссылка для цитирования: Пархисенко Ю.А., Жданов А.И., Воронцов А.К., Филипцов А.В., Поддубный В.В., Трофимов А.В. Эндо-УЗИ в дифференциальной диагностике новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 74–75. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019474-75>

Явные и потенциальные конфликты интересов авторов статьи отсутствуют.

Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of biliopancreatoduodenal tumors

Parkhisenko Yu.A.^{1*}, Zhdanov A.I.¹, Vorontsov A.K.³,
Filiptsov A.V.², Poddubnyy V.V.¹, Trofimov A.V.¹

¹ Chair of Hospital-Based Surgery, Burdenko Voronezh State Medical University of the Russian Ministry of Health; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

² Voronezh Regional Clinical Hospital №1; 151, Moskovsky Avenue, Voronezh, 394066, Russian Federation

³ Bryansk Municipal Hospital №1; 11, Kamozina str., Bryansk, 241035, Russian Federation

Objective. To determine the role of endoscopic ultrasonography in preoperative differential diagnosis of biliopancreatoduodenal tumors and choice of further treatment strategy.

Material and methods. A retrospective analysis included medical records of 89 patients hospitalized with suspected biliopancreatoduodenal tumor. Pancreatic head tumor was diagnosed in 41 (46.1%) patients, tumor of major duodenal papilla – in 15 patients (16.9%), tumor of distal segment of common bile duct – in 10 patients (11.2%), cicatricial and inflammatory strictures of distal segment of common bile duct – in 19 patients (21.3%), post-necrotic pseudocysts of pancreatic head – in 4 patients (4.5%).

Results. Sensitivity of endoscopic ultrasonography for tumors of pancreatic head, major duodenal papilla, distal common bile duct, cicatricial and inflammatory strictures of distal segment of common bile duct and post-necrotic pseudocysts of pancreatic head was 90.2%, 100%, 80%, 94.7% and 100%, respectively. Specificity was 97.9%, 94.6%, 98.7%, 98.6% and 100%, respectively. Overall accuracy was 94.4%, 95.5%, 96.6%, 97.8% and 100%, respectively. False-negative results were obtained in 7 cases. Tumor was not excluded in these patients, but there was a conclusion about another primary source of growth.

Conclusion. Endoscopic ultrasonography is associated with high accuracy of preoperative differential diagnosis of malignant and benign biliopancreatoduodenal tumors and useful to clarify diagnosis in patients with mechanical jaundice syndrome. These data are used as an objective criterion to determine further treatment strategy depending on the results of endoscopic ultrasonography.

Keywords: liver, gallbladder, bile ducts, pancreas, duodenum, major papilla, endoscopic ultrasonography, tumor, obstructive jaundice, stricture

For citation: Parkhisenko Yu.A., Zhdanov A.I., Vorontsov A.K., Filiptsov A.V., Poddubnyy V.V., Trofimov A.V. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of biliopancreatoduodenal tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 74–75. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019474-75>

There is no conflict of interests.

● Введение

Зона, анатомически и функционально связанная с большим сосочком двенадцатиперстной кишки (БСДПК), представляет большой интерес для хирургов и онкологов в связи с частым развитием опухолевого процесса. Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) составляют 15% всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта или 5–6% всех злокачественных опухолей, выявляемых в России [1]. Распространенность злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖ) в России за 2017 г. составила 13,1 на 100 тыс. населения. Доля больных с IV стадией опухолевого процесса от числа пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования ПЖ составляет 58% [2].

На ранних стадиях опухоли ГПДЗ протекают бессимптомно, в результате чего многие пациенты обращаются за медицинской помощью только при развитии осложнений заболевания, наиболее частым из которых является механическая желтуха (МЖ). По разным данным, опухолевый генез билиарной гипертензии выявляют у 40–67% больных [3–5]. Однако существует временное различие в развитии осложнений в зависимости от локализации новообразования. По месту возникновения выделяют опухоли ПЖ, БСДПК, дистального отдела общего желчного протока (ОЖП) и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Ампула БСДПК и ОЖП являются частью внепеченочных желчных протоков, инфильтративный рост в стенке которых клинически проявляется раньше, тогда как новообразование в головке ПЖ должно достичь определенного размера, чтобы вовлечь в патологический процесс ОЖП и (или) зону БСДПК либо вызвать их компрес-

сию. По данным Ю.И. Патютко и соавт., частота МЖ при локализации опухолевого процесса в головке ПЖ варьирует от 68 до 87%, при раке дистального отдела ОЖП – от 92 до 97%, а при раке БСДПК – 90–98% [6]. Благодаря раннему развитию МЖ опухоли БСДПК и ОЖП имеют большую резектабельность. Для рака ПЖ МЖ является грозным симптомом, как правило свидетельствующим о далеко зашедшем процессе [1]. В доказательство этому средний российский показатель несвоевременной диагностики, остающийся максимальным при новообразованиях ПЖ, – 58,3% [2]. Также, несмотря на быстрое улучшение методов диагностики, прогноз выживаемости пациентов со злокачественным новообразованием ГПДЗ остается плохим [7].

Протоковые карциномы ГПДЗ, ввиду очень тесной связи анатомических структур, прорастают в окружающую ткань через стенку протоков, а также быстро распространяются при интратрипросветном росте: из протока ПЖ в ампулу БСДПК, затем ОЖП, и наоборот. В результате опухолевый конгломерат, захватывающий при соответствующих размерах структуры этой зоны, затрудняет уточнение первичной локализации. Это объясняет несостоятельность стандартных методов диагностики в решении этой задачи. В настоящее время эту проблему решают с помощью эндоскопического ультразвукового исследования (эндо-УЗИ).

● Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 89 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделении хирургической гастроэнтерологии Воронежской ОКБ №1 с января 2017 г. по октябрь 2018 г. с подозрением

Таблица 1. Информативность эндо-УЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний органов ГПДЗ**Table 1.** Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography in differential diagnosis of biliopancreatoduodenal diseases

Заболевание	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Опухоль головки ПЖ	90,2	97,9	94,4
Опухоль БСДПК	100	94,6	95,5
Опухоль дистального отдела ОЖП	80	98,7	96,6
Стриктура нижней трети ОЖП	94,7	98,6	97,8
Псевдокисты головки ПЖ	100	100	100

на новообразование ГПДЗ. Мужчин было 39 (43,8%), женщин — 50 (56,2%). Средний возраст составил 63,4 года. Критериями отбора пациентов для оценки достоверности эндо-УЗИ считали наличие протокола эндо-УЗИ, гистологическую верификацию новообразования, при рубцово-воспалительной стриктуре дистальной трети ОЖП и псевдокисте головки ПЖ — результаты ЭРХПГ, МРТ, КТ, УЗИ, цитологического исследования пунктата. Анатомическую локализацию опухоли уточняли при сравнении протоколов стандартных методов диагностики, морфологического исследования пунктатов и резекционных материалов. В 66 наблюдениях была морфологически верифицированная опухоль. В 54 (85%) наблюдениях преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки (2 — *in situ*). Муцинозно-кистозная опухоль выявлена у 1 (1,5%) больного, нейроэндокринный рак — у 4 (6,1%), цистаденома — у 1 (1,5%), тубулярная аденома — у 2 (3%), тубуло-ворсинчатая аденома — у 2 (3%). У 19 пациентов подтверждена рубцово-воспалительная стриктура дистального отдела ОЖП. В 4 наблюдениях выявлены постнекротические псевдокисты головки ПЖ.

● Результаты

Все клинические наблюдения заболеваний ГПДЗ были разделены на пять групп соответственно нозологии. В 1-ю группу включили 41 (46,1%) пациента с опухолью головки ПЖ, во 2-ю группу — 15 (16,9%) пациентов с опухолью БСДПК, 3-ю группу составили 10 (11,2%) больных с опухолью дистального отдела ОЖП, 4-ю — 19 (21,3%) пациентов с рубцово-воспалительными стриктурами нижней трети ОЖП. В 5-ю группу включили 4 (4,5%) наблюдения постнекротических псевдокист ПЖ. Информативность эндо-УЗИ в дооперационной дифференциальной диагностике представлена в табл. 1.

Результаты эндо-УЗИ в 82 наблюдениях совпадали с окончательным диагнозом, в 7 наблюдениях отмечены расхождения. Ложноотрицательные результаты эндо-УЗИ в диагностике опухолей головки ПЖ получены в 4 наблюдениях: в 2 — заключение о локализации опухоли в зоне ампулы БСДПК, в 1 — нижней трети ОЖП, в 1 — тубулярная стриктура дистального

отдела ОЖП. При выявлении новообразований дистального отдела ОЖП ложноотрицательные результаты были получены в 2 наблюдениях: в одном — опухоль головки ПЖ, в другом — опухоль БСДПК. В 4-й группе ложноотрицательный результат получен в 1 наблюдении — опухоль ампулы БСДПК. Как видно, эти результаты не исключали новообразование. Сложно было определить источник инвазивного роста ввиду его размеров и вследствие того, что новообразование охватывало все три локализации. На дооперационном этапе диагностики большинство методов (МСКТ, МРТ, ЭРХПГ, фистулография) лишь подтверждали результаты эндо-УЗИ по локализации процесса. Все представленные разногласия были выявлены только при интраоперационной биопсии с последующей гистологической верификацией. Вероятно, несовпадение связано с погрешностями при изучении гистологических срезов.

Злокачественная опухоль ампулы БСДПК I–II стадии при помощи эндо-УЗИ была выявлена в 9 из 10 наблюдений (1 наблюдение — III стадия), что доказывает возможность ранней диагностики опухолевого генеза механической желтухи при расположении первичной опухоли во внепеченочных желчных протоках.

Таким образом, различия чувствительности эндо-УЗИ связаны с тесными анатомическими и функциональными связями дистального отдела ОЖП, БСДПК и головки ПЖ, заболевания которых имеют схожие клинические и диагностические признаки.

● Обсуждение

Эндо-УЗИ позволяет детально изучить ГПДЗ: оценить структуру ткани ПЖ, ампулу БСДПК, состояние протока ПЖ и дистального отдела ОЖП, их просвет, наличие внутрипросветных образований, в том числе конкрементов и сладжа [8]. Весьма ценным при распознавании опухоли БСДПК является возможность осмотреть его поверхность и уточнить прорастание стенки ДПК.

Одними из критериев, по которым оценивают возможность проведения и объем радикальной операции, являются размер опухоли, сосудистая инвазия и вовлечение лимфатических коллекторов. По данным Н.Н. Ветшевой

Таблица 2. Информативность изобразительных методов диагностики при лимфаденопатии ГПДЗ**Table 2.** Value of imaging diagnostic methods for biliopancreatoduodenal lymphadenopathy

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Эндо-УЗИ	52	76	57
МРТ	11	100	24
КТ	26	85	40

и Г.Г. Кармазановского, общая чувствительность эндо-УЗИ в дооперационной диагностике сосудистой инвазии при злокачественных новообразованиях ПЖ составляет 80,0%, специфичность — 96,4%, точность — 90,3% [9]. Тем не менее стандартом по оценке распространенности злокачественного процесса в ПЖ остается мультиспиральная КТ с болюсным контрастированием [10]. Эффективность эндо-УЗИ, КТ и МРТ в выявлении лимфаденопатии в ГПДЗ представлена в табл. 2 [11].

Благодаря полученным при дооперационном эндо-УЗИ данным в 14 наблюдениях вместо антеградной холангиостомии было выполнено стентирование желчных протоков под контролем рентгенографии как первый этап лечения перед радикальным оперативным вмешательством, еще в 1 — стентирование протока ПЖ. Эти вмешательства могут быть выполнены и паллиативно — больным с распространенным опухолевым процессом. При возможности провести радикальную операцию на втором этапе лечения после устранения механической желтухи в 11 наблюдениях выполнена панкреато-дуоденальная резекция. При отсутствии такой возможности в 16 наблюдениях оперативное вмешательство ограничили формированием билиодигестивного анастомоза.

Расширение показаний к эндо-УЗИ обсуждают в зарубежных и отечественных научных публикациях на протяжении более 20 лет. При внедрении метод использовали преимущественно для диагностики опухолей ПЖ (нейроэндокринных и других небольших новообразований). В настоящее время подчеркивается возможность применения эндо-УЗИ для периапулярной зоны в диагностике не только опухолевых образований, но и кистозных неоплазий и постнекротических псевдокист ПЖ, холедохолитиаза, аномалий органов и структур ГПДЗ [8, 12]. Исследователями показано, что эндо-УЗИ, будучи включенным в диагностический алгоритм, является экономически эффективным, особенно в сочетании с тонкоигольной пункцией, по сравнению со стандартными изобразительными методами [13, 14].

Высокую диагностическую информативность эндо-УЗИ подтверждают и другие исследователи. L. Helmstaedter и соавт. изучили эффективность эндо-УЗИ в ранней диагностике рака ПЖ.

Были выделены популяции с высоким риском развития инвазивного рака на фоне панкреатической интраэпителиальной неоплазии и определены показания к раннему применению метода. По мнению авторов, показаниями к раннему применению эндо-УЗИ следует считать постоянную боль в эпигастрии и (или) спине, острое начало диабета у пожилых, необъяснимое уменьшение массы тела, острый или хронический панкреатит, неоднозначные результаты других методов диагностики. Также применение метода показано при наличии семейного анамнеза рака ПЖ, синдроме Пейтца—Еггерса, синдроме МЭН. При использовании эндо-УЗИ и КТ в качестве методов скрининга в группах высокого риска новообразования ПЖ были обнаружены у 8 из 78 пациентов. Эта комбинация методов является высокоточной при оценке резектабельности опухоли с более высокой информативностью эндо-УЗИ в оценке размеров новообразования и состояния лимфатических коллекторов [7]. Необходимость проведения эндо-УЗИ как метода раннего скрининга подтверждена и другими исследователями [15].

Таким образом, применение эндо-УЗИ позволяет выявить заболевание органов ГПДЗ на ранних этапах, в том числе до развития механической желтухи. Очевидна необходимость применения этого метода диагностики еще на амбулаторном этапе, при обследовании пациентов из групп риска. В одном из наших наблюдений у 47-летней пациентки с желчнокаменной болезнью (без МЖ) и поясничным болевым синдромом по результатам эндо-УЗИ была выявлена нейроэндокринная опухоль головки ПЖ 16 мм, которую при МРТ и УЗИ выявляли как очаговое образование, но без детальной информации.

● Заключение

Высокая точность дооперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ГПДЗ при эндо-УЗИ позволяет уточнить диагноз у больных с синдромом механической желтухи. Эти показатели служат объективным критерием при выборе тактики дальнейшего лечения обсуждаемой категории больных в зависимости от результатов эндо-УЗИ. Результаты эндо-УЗИ и КТ дополняют друг друга, что значительно увеличивает точность диагностики.

Участие авторов

Пархисенко Ю.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, ответственность за целостность всех частей.

Жданов А.И. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Воронцов А.К. — написание текста, редактирование.

Филиппов А.В. — сбор и обработка данных, написание текста.

Поддубный В.В. — сбор и обработка данных, написание текста.

Трофимов А.В. — сбор и обработка данных, написание текста.

Authors participation

Parkhisenko Yu.A. — concept and design of the study, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Zhdanov A.I. — editing, approval of the final version.

Vorontsov A.V. — writing text, editing.

Filipov A.V. — collection and processing of data, writing text.

Poddubnyy V.V. — collection and processing of data, writing text.

Trofimov A.V. — collection and processing of data, writing text.

Список литературы

1. Чиссов В.М., Трахтенберг А.Х. Ошибки в клинической онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 526–551.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ. М., 2017. С. 10, 18, 27.
3. Земляной В.П., Непомнящая С.Л., Рыбкин А.К. Билиарная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза. Практическая онкология. 2004; 5 (2): 85–93.
4. Björnsson E., Gustafsson J., Borkman J., Kilander A. Fate of patients with obstructive jaundice. *J. Hosp. Med.* 2008; 3 (2): 117–123. <http://doi.org/10.1002/jhm.272>.
5. Ruemmele P., Dietmaier W., Terracciano L., Tornillo L., Bataille F., Kaiser A., Wuensch P.H., Heinmoeller E., Homa-younfar K., Luetges J., Kloeppel G., Sessa F., Edmonston T.B., Schneider-Stock R., Klinkhammer-Schalke M., Pauer A., Schick S., Hofstaedter F., Baumhoer D., Hartmann A. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (5): 691–704. <http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181983ef7>.
6. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина, 2007. 448 с.
7. Helmstaedter L., Riemann J.F. Pancreatic cancer — EUS and early diagnosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008; 393 (6): 923–927. <http://doi.org/10.1007/s00423-007-0275-1>.
8. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. [и авт. коллектив]. ЭУСбука: руководство по эндоскопической ультрасонографии. Российское эндоскопическое общество. М.: Практическая медицина, 2013. 400 с.

9. Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г. Диагностическая информативность инструментальных методов исследования в дооперационной оценке сосудистой инвазии при злокачественных опухолях поджелудочной железы. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2014; (3–4): 66–73.
10. Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Инструментальные методы диагностики в оценке сосудистой инвазии при опухолях поджелудочной железы. Медицинская визуализация. 2013; 4: 136–140.
11. Бурдюков М.С. Диагностическая и лечебная эндоскопия при опухолях органов билиопанкреатодуоденальной зоны: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 244 с.
12. Caletti G., Ferrari A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 1996; 28 (1): 156–173. <http://doi.org/10.1055/s-2007-1005428>.
13. Mekky M.A., Abbas W.A. Endoscopic ultrasound in gastroenterology: from diagnosis to therapeutic implications. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (24): 7801–7807. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7801>.
14. Shetty D., Bhatnagar G., Sidhu H.S., Fox B.M., Dodds N.I. The increasing role of endoscopic ultrasound (EUS) in the management of pancreatic and biliary disease. *Clin. Radiol.* 2013; 68 (4): 323–335. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2012.09.009>.
15. Canto M.I., Goggins M., Hruban R.H., Petersen G.M., Giardiello F.M., Yeo C., Fishman E.K., Brune K., Axilbund J., Griffin C., Ali S., Richman J., Jagannath S., Kantsevoy S.V., Kalloo A.N. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (6): 766–781. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.02.005>.

References

1. Chissov V.M., Trakhtenberg A.Kh. *Oshibki v klinicheskoi onkologii* [Mistakes in clinical oncology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. P. 526–551. (In Russian)
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoschi naseleniyu Rossii v 2017 godu* [Oncological care in Russia in 2017]. Herzen MNIOI — branch of NMIRT. Moscow, 2017. P. 10, 18, 27. (In Russian)
3. Zemlyanoy V.P., Nepomnyashchaya C.L., Rybkin A.K. Biliary decompression formalinant obstructive jaundice. *Prakticheskaya onkologiya.* 2004; 5 (2): 85–93. (In Russian)
4. Björnsson E., Gustafsson J., Borkman J., Kilander A. Fate of patients with obstructive jaundice. *J. Hosp. Med.* 2008; 3 (2): 117–123. <http://doi.org/10.1002/jhm.272>.
5. Ruemmele P., Dietmaier W., Terracciano L., Tornillo L., Bataille F., Kaiser A., Wuensch P.H., Heinmoeller E., Homa-younfar K., Luetges J., Kloeppel G., Sessa F., Edmonston T.B., Schneider-Stock R., Klinkhammer-Schalke M., Pauer A., Schick S., Hofstaedter F., Baumhoer D., Hartmann A. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (5): 691–704. <http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181983ef7>.
6. Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G. *Khirurgiya raka organov biliopankreatoduodenalnoi zoni* [Surgery for biliopankreatoduodenal cancer]. Moscow: Medicine, 2007. 448 p. (In Russian)
7. Helmstaedter L., Riemann J.F. Pancreatic cancer — EUS and early diagnosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008; 393 (6): 923–927. <http://doi.org/10.1007/s00423-007-0275-1>.
8. Nechipay A.M., Orlov S.Yu., Fedorov E.D. *EUSbuka: rukovodstvo po endoskopicheskoy ultrasonografii* [EUSbuka: guide for

- endoscopic ultrasonography]. Russian endoscopic society. Moscow: Practical medicine, 2013. 400 p. (In Russian)
9. Vetsheva N.N., Karmazanovsky G.G. Diagnostic informational content of instrumental examination in preoperative assessment of vascular invasion in pancreatic malignancies. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2014; (3–4): 66–73. (In Russian)
 10. Vetsheva N.N., Karmazanovskiy G.G., Stepanova Yu.A. Instrumental diagnosis in assessment of vascular invasion in pancreatic tumors. *Medical Visualization*. 2013; 4: 136–140. (In Russian)
 11. Burdyukov M.S. *Diagnosticheskaya i lechebnaya endoskopiya pri opuholyah organov biliopankreatoduodenalnoi zoni* [Diagnostic and curative endoscopy for biliopankreatoduodenal tumors: dis. ... cand. med. sci.]. Moscow, 2010. 244 p. (In Russian)
 12. Caletti G., Ferrari A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1996; 28 (1): 156–173. <http://doi.org/10.1055/s-2007-1005428>.
 13. Mekky M.A., Abbas W.A. Endoscopic ultrasound in gastroenterology: from diagnosis to therapeutic implications. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (24): 7801–7807. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7801>.
 14. Shetty D., Bhatnagar G., Sidhu H.S., Fox B.M., Dodds N.I. The increasing role of endoscopic ultrasound (EUS) in the management of pancreatic and biliary disease. *Clin. Radiol*. 2013; 68 (4): 323–335. <http://doi.org/10.1016/j.crad.2012.09.009>.
 15. Canto M.I., Goggins M., Hruban R.H., Petersen G.M., Giardiello F.M., Yeo C., Fishman E.K., Brune K., Axilbund J., Griffin C., Ali S., Richman J., Jagannath S., Kantsevov S.V., Kalloo A.N. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006; 4 (6): 766–781. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.02.005>.

Сведения об авторах [Authors info]

Пархисенко Юрий Александрович — доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0001-7400-5013>. E-mail: parkhisenko@mail.ru

Жданов Александр Иванович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0001-7110-6249>. E-mail: generals224@ya.ru

Воронцов Алексей Константинович — заведующий хирургическим отделением №1 ГАУЗ “Брянская городская больница №1”, г. Брянск. <http://orcid.org/0000-0002-3730-1005>. E-mail: ale92112855@yandex.ru

Филипцов Алексей Владимирович — врач-хирург хирургического отделения №3 БУЗ ВО “Воронежская областная клиническая больница №1” МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0002-9991-0252>. E-mail: filiptsov225@yandex.ru

Поддубный Владислав Владимирович — студент 5-го курса ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0002-2477-4954>. E-mail: kramer224@ya.ru

Трофимов Артем Викторович — студент 5-го курса ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ. <http://orcid.org/0000-0002-7263-3937>. E-mail: trofimov-artem@list.ru

Для корреспонденции*: Пархисенко Юрий Александрович — 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Российская Федерация. Тел.: 8-910-744-26-56. E-mail: kramer224@ya.ru

Yuriy A. Parkhisenko — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery, Burdenko Voronezh State Medical University. <http://orcid.org/0000-0001-7400-5013>. E-mail: parkhisenko@mail.ru

Aleksandr I. Zhdanov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery, Burdenko Voronezh State Medical University. <http://orcid.org/0000-0001-7110-6249>. E-mail: generals224@ya.ru

Aleksei K. Vorontsov — Head of the Surgical Department №1 of the Bryansk Municipal Hospital №1. <http://orcid.org/0000-0002-3730-1005>. E-mail: ale92112855@yandex.ru

Aleksei V. Filiptsov — Surgeon of the Surgical Department №3 of the Voronezh Regional Clinical Hospital №1. <http://orcid.org/0000-0002-9991-0252>. E-mail: filiptsov225@yandex.ru

Vladislav V. Poddubnyy — 5-year Student of the Burdenko Voronezh State Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-2477-4954>. E-mail: kramer224@ya.ru

Artyom V. Trofimov — 5-year Student of the Burdenko Voronezh State Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-7263-3937>. E-mail: trofimov-artem@list.ru

For correspondence*: Yuriy A. Parkhisenko — 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation. Phone: 8-910-744-26-56. E-mail: kramer224@ya.ru

Статья поступила в редакцию журнала 27.12.2018.
Received 27 December 2018.

Принята к публикации 19.02.2019.
Accepted for publication 19 February 2019.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019480-90>

Билиарные осложнения после трансплантации печени

Досханов М.О.¹, Скакбаев А.С.^{1*}, Баймаханов Ж.Б.¹, Баймаханов Б.Б.¹,
Каниев Ш.А.^{1,2}, Серикулы Е.¹, Сейсембаев М.А.¹, Чорманов А.Т.¹, Абдрашев Е.Б.¹,
Садыков Ч.Т.¹, Абдиев Н.М.¹, Каусова Г.К.²

¹ Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова; 050004, Алматы, ул. Желтоқсан, д. 62, Республика Казахстан

² Казахстанский медицинский университет "Высшая школа общественного здравоохранения"; 050060, Алматы, ул. Утепова, д. 19а, Республика Казахстан

Цель. Выявление факторов риска билиарных осложнений после трансплантации печени.

Материал и методы. С декабря 2011 г. по сентябрь 2017 г. 85 взрослым пациентам была выполнена трансплантация печени. От живого родственного донора трансплантация выполнена 68 (80%) взрослым пациентам, от посмертного донора — 17 (20%). Целая печень пересажена 17 (20%) реципиентам, правая доля от живого родственного донора — 60 (70,6%), левая доля — 7 (8,2%), задний латеральный сектор — 1 (1,2%).

Результаты. Билиобилиарный анастомоз сформирован 76 (89,4%) реципиентам, у 13 (17,1%) из них развились билиарные осложнения. Двойной билиобилиарный анастомоз выполнен 5 (5,9%) пациентам, из них у 3 (60%) выявлены билиарные осложнения. Холангиоеюноанастомоз сформирован 2 (2,4%) пациентам, билиарных осложнений не отмечено. При комбинированной билиарной реконструкции (билиобилиарный анастомоз и холангиоеюноанастомоз) из 2 (2,4%) наблюдений в одном был диагностирован стеноз холангиоеюноанастомоза.

Заключение. Предоперационные и интраоперационные исследования желчных протоков позволяют планировать вид билиарной реконструкции. Каркасное дренирование желчных протоков при билиобилиарном анастомозе уменьшает число билиарных осложнений.

Ключевые слова: печень, трансплантация, донор, реципиент, билиарные осложнения, билиобилиарный анастомоз, холангиоеюноанастомоз

Ссылка для цитирования: Досханов М.О., Скакбаев А.С., Баймаханов Ж.Б., Баймаханов Б.Б., Каниев Ш.А., Серикулы Е., Сейсембаев М.А., Чорманов А.Т., Абдрашев Е.Б., Садыков Ч.Т., Абдиев Н.М., Каусова Г.К. Билиарные осложнения после трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 80–90.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019480-90>

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Biliary complications after liver transplantation

Doskhanov M.O.¹, Skakbayev A.S.^{1*}, Baimakhanov Zh.B.¹, Baimakhanov B.B.¹,
Kaniyev Sh.A.^{1,2}, Serikuly E.¹, Seisembayev M.A.¹, Chormanov A.T.¹, Abdrashev E.B.¹,
Sadykov Ch.T.¹, Abdiyev N.M.¹, Kausova G.K.²

¹ Syzganov National Scientific Center of Surgery; 62, Zheltoksan str., Almaty, 050004, Kazakhstan

² Kazakhstan's Medical University "Higher School of Public Health"; 19a, Utepov str., Almaty, 050060, Kazakhstan

Aim. To identify the risk factors for biliary complications after liver transplantation.

Materials and methods. From December 2011 to September 2017, 85 adult patients underwent liver transplantation. Living donor liver transplantation was performed in 68 (80%) patients, deceased donor liver transplantation was performed in 17 (20%). Whole liver transplantation was performed in 17 (20%), right liver lobe transplantation — 60 (70.6%), left liver lobe — 7 (8.2%), posterior-lateral sector — 1 (1.2%).

Results. Duct to duct anastomosis was performed in 76 (89.4%) recipients, 13 (17.1%) of them developed biliary complications. Double duct-to-duct anastomosis was performed in 5 (5.9%); biliary complications occurred in 3 (60%) of them. Cholangiojejunal biliary Roux-en-Y anastomosis was performed in 2 (2.4%) patients, there were no complications. Combined biliary reconstruction (Duct-to-duct and cholangiojejunal biliary Roux-en-Y anastomosis) was performed in 2 (2.4%), of which 1 (50%) had a stricture of cholangiojunostomy.

Conclusion. Preoperative and intraoperative examinations of the bile ducts contribute to plan the type of biliary reconstruction. Biliary splinting in duct-to-duct anastomosis reduces the incidence of biliary complications.

Keywords: liver, transplantation, donor, recipient, biliary complication, duct-to-duct biliary anastomosis, cholangiojejunal anastomosis

For citation: Doskhanov M.O., Skakbayev A.S., Baimakhanov Zh.B., Baimakhanov B.B., Kaniyev Sh.A., Serikuly E., Seisembayev M.A., Chormanov A.T., Abdrashev E.B., Sadykov Ch.T., Abdiyev N.M., Kausova G.K. Biliary complications after liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 80–90. (In Russian) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019480-90>

No conflict of interests to declare.

● Введение

Трансплантация печени (ТП) является одним из вариантов лечения терминальной стадии заболеваний печени. Особенно развита трансплантация печени от живого донора (ТПЖД) в странах с нехваткой посмертных доноров [1].

Осложнения после ТП остаются распространенной проблемой, несмотря на успехи органного донорства, развитие хирургической техники, накопление опыта ведения реципиентов после вмешательства [2]. Несмотря на явный прогресс в хирургических подходах выполнения пересадки печени, частота ранних и поздних осложнений, связанных с выбором способов формирования билиобилиарных (ББ) или билиодигестивных анастомозов, все еще остается на высоком уровне [3]. Билиарные осложнения (БО) являются “ахиллесовой пятой” ТП [4], это актуальная проблема как в мире, так и в Республике Казахстан. Желчеистечение и билиарные стриктуры считают наиболее частыми осложнениями как у детей, так и у взрослых, их частота варьирует от 5 до 30%. Наибольшее число осложнений проявляется в первые три месяца после операции. Половина из них связана с зоной анастомоза и включает желчеистечение и стриктуры [5, 6]. БО являются наиболее частым осложнением ТПЖД и развиваются вследствие анатомических особенностей и технических причин, связанных с операцией. Они включают желчеистечение, билиарные стриктуры и стеноз, могут встречаться как у реципиента, так и у донора [7].

Частота БО после ТП составляет 5–15%, после ТПЖД – 24–60% [8–16]. Азиатские центры трансплантации печени имеют наибольший опыт ТПЖД. В Японии и Южной Корее доля ТПЖД достигает 90 и 70% соответственно [17–19]. Целью работы является выявление факторов риска БО после ТП.

● Материал и методы

С декабря 2011 г. по сентябрь 2017 г. в ННЦХ им. А.Н. Сызганова (Алматы, Республика Казахстан) 85 взрослым пациентам была выполнена ТП. ТПЖД выполнена 68 (80%) взрослым пациентам, трансплантация печени от посмертного донора (ТППД) – 17 (20%) пациентам. Целая печень пересажена 17 (20%) реципиентам, пра-

вую долю печени от живого родственного донора пересадили 60 (70,6%) больным, левую долю печени – 7 (8,2%) пациентам, 1 (1,2%) больному выполнили трансплантацию заднего латерального сектора. Показаниями к ТП были цирроз в исходе HCV у 9 больных, HBV – у 17, HBV и HDV – у 34. У 18 больных был первичный билиарный цирроз, у 3 – аутоиммунный гепатит, у 3 – криптогенный цирроз печени, в 1 наблюдении – алиментарно-токсический генез цирроза. Ретрансплантация, связанная с БО, была выполнена 1 реципиенту.

Обследование живых доноров. Для определения анатомии желчных протоков 68 (80%) доноров перед операцией выполнили МРТ в режиме холангиографии (МРХГ). Одним из противопоказаний к донорству было наличие >2 желчных протоков в планируемом фрагменте печени. В первую очередь в предоперационном периоде во время обследования доноров выполняли МРХГ, что позволяло дифференцировать потенциальных доноров по основным типам желчных протоков согласно классификации Couinaud. Выявляли варианты билиарной анатомии по Couinaud A-52, B-6 и C-10. Других вариантов строения желчных протоков, таких как D, E и F, практически не было. Такой подход позволяет прогнозировать и уменьшать риск БО как для донора, так и для реципиента.

Операция у донора и ИОХГ. Особенности донорского этапа операции включают получение одного здорового васкуляризованного желчного протока, тщательное разделение желчных протоков, минимальную диссекцию воротной пластинки. Чтобы предотвратить деваскуляризацию, выполняли перпендикулярное пересечение желчного протока для предотвращения ишемии к боковому краю желчного протока.

Интраоперационно донорам три раза выполняли ИОХГ. Первую ИОХГ выполняли сразу после холецистэктомии. Это было необходимо для сравнения результатов предоперационной МРХГ и выявления небольших дополнительных желчных протоков, которые при МРХГ иногда не видны, а также для определения линии расщепления печени по отношению к желчным протокам и максимального сохранения кровоснабжения желчных протоков. Вторую ИОХГ вы-

полняли после разделения паренхимы печени для определения линии пересечения желчных протоков и получения оптимальной длины желчного протока для трансплантата, а также для сохранения достаточной длины культи желчного протока от конfluence в остающейся части печени. Третью ИОХГ выполняли после пересечения желчных протоков для определения состояния протоков в остающейся части печени. Оценивали герметичность, проходимость, наличие сужений, желчеистечение по резецированному краю печени.

Консервация трансплантата. На этапе back-table перфузию трансплантата сначала осуществляли 0,9% раствором NaCl 4 °C с гепарином 500 ЕД/л. Затем применяли гистидин-триптофан-кетоглутарат (ГТК) с гепарином 500 ЕД/л через воротную вену и печеночную артерию. Желчный проток трансплантата также промывали ГТК. С двойным желчным протоком при типах В и С, если расстояние между двумя каналами не превышало 3 мм, проводили пластику протоков и объединяли в одну структуру полидиоксаном (PDS) 6/0 (дуктопластика). Дуктопластику выполнили в 4 наблюдениях: 1 пациенту с типом желчных протоков В, трем — с типом желчных протоков С.

Операция у реципиента и имплантация фрагмента печени. Принципами этого этапа считают оставление достаточной длины желчных протоков для свободного положения анастомоза, сохранение кровоснабжения и перихоледохеальной соединительной ткани, минимальную диссекцию между желчным протоком и печеночной артерией [20].

Особенностями выделения желчных протоков считаем отделение левой ветви воротной вены и левой печеночной артерии с частью паренхимы, пересечение протока левой доли на уровне линии Rex и на уровне сегментарных протоков, пересечение протока правой доли максимально к печени, пересечение воротной пластинки с частичным захватом паренхимы печени.

При имплантации правой доли печени выполняли гепатикокавальный анастомоз и портопортальный анастомоз, а также артериальный анастомоз по протоколу. Проводили подготовку желчных протоков для анастомоза в зависимости от числа желчных протоков в трансплантате; если выявляли два желчных протока, то максимально сохраняли длину долевых протоков и их кровоснабжение. ББ анастомоз выполняли на уровне долевых желчных протоков для сохранения их кровоснабжения. С целью профилактики ишемии дистальных отделов желчных протоков предварительно слизистую оболочку выворачивали до 0,5–1,0 см. Если в трансплантате был один желчный проток, то просвет левого и правого долевых желчных протоков у реципиента

соединяли в виде телескопа. Швы при формировании соустья накладывали со стороны слизистой оболочки желчного протока, отступив от дистального края на 0,5–1,0 см.

Каркасное дренирование желчных протоков применяли, если у пациента число баллов по шкале MELD превышало 20, а размеры желчных протоков были <5 мм. Каркасный дренаж устанавливали после завершения швов задней стенки ББ анастомоза, затем дистальный сегмент дренажа проводили в сторону сегментарных протоков, а проксимальный сегмент выводили через холедохотомический разрез ниже пузырного протока или через пузырный проток. Затем формировали переднюю стенку ББ анастомоза. После формирования ББ анастомоза обязательно выполняли контрольную ИОХГ для исключения желчеистечения по резецированному краю трансплантата и из области анастомоза, а также для определения состояния анастомоза (сужение, изгиб).

Для формирования соустья между желчными протоками применяли узловые швы PDS 6/0 или 7/0 — между желчными протоками реципиента и желчным протоком трансплантата.

После нормализации биохимических показателей (общий билирубин, активность АлАТ, АсАТ) на 14–28-е сутки после операции каркасные дренажи перекрывали до 3 мес. Каркасный дренаж удаляли после контрольной МРХГ и фистулографии через 3–6 мес.

● Результаты

Различные виды билиарной реконструкции выполнили 83 пациентам: 76 (91,5%) сформирован ББ анастомоз, 5 (6%) — би-билиобилиарный анастомоз (БиББ), 2 (2,4%) пациентам сформировали ББ анастомоз и холангиоеюноанастомоз (ХЕА) на петле тощей кишки, выделенной по Ру. ХЕА был выполнен 2 пациентам. В 47 (55,9%) наблюдениях применяли каркасное дренирование, в 36 (43,4%) — не применяли. Характеристика реципиентов показана в таблице.

При МРХГ у доноров были выявлены следующие варианты желчных протоков: тип А выявлен в 52 (76,5%) наблюдениях, тип В — у 6 (8,8%) доноров, тип С — у 10 (14,7%). В 4 наблюдениях интраоперационно были выявлены дополнительные желчные протоки. По данным ИОХГ перед транссекцией печени у 3 доноров были выявлены дополнительные желчные протоки, которые при МРХГ не были обнаружены. У 1 донора был выявлен дополнительный желчный проток правой доли печени при контрольной ИОХГ после транссекции паренхимы печени.

В послеоперационном периоде у 17 (20%) пациентов развились БО. Желчеистечение отмечено у 7 (10,3%) пациентов, билиарные стриктуры — у 16 (94,1%). У 6 (8,8%) больных после

Таблица. Характеристика реципиентов

Table. Recipient characteristic

Параметр	ТПЖД	ТППД
Число наблюдений, абс.	68	17
Средний возраст, лет	36,2 (0,5–60)	38,2 (21–54)
Число мужчин/женщин, абс.	25/42	4/13
ИМТ, кг/м ²	21,7 (16,2–30,8)	21,8 (16,3–26,2)
Число баллов по шкале MELD	16,7 (8–32)	14,9 (12–31)
Число баллов по шкале Child–Pugh	10,0 (8–15)	7,4 (8–12)
Стандартный объем печени, мл	1132 (961–1386)	1067 (948–1364)

желчеистечения развилась билиарная стриктура, летальный исход отмечен в 1 наблюдении на фоне холангита, холангиогенных абсцессов и сепсиса. ББ был выполнен в 76 (89,4%) наблюдениях, в 13 (17,1%) из них развились БО. БиББ был сформирован 5 (5,9%) пациентам, из них в 3 (60%) наблюдениях выявлены БО. ХЕА сформирован 2 (2,4%) пациентам, БО не было. После комбинированной билиарной реконструкции (ББ и ХЕА), предпринятой 2 больным, в 1 наблюдении диагностирован стеноз ХЕА. После ХЕА билиарных осложнений не наблюдали, хотя во многом это связано с большой ранней периперационной летальностью (до 50%).

При анализе БО в зависимости от типов желчных протоков получили следующие результаты. Тип А выявлен у 52 (76,5%) пациентов, из них у 9 (17,3%) развились БО: желчеистечение в 4 наблюдениях, стриктура – в 9. Тип В диагностирован у 6 (8,8%) пациентов, из них у 3 (50%) пациентов развились БО: желчеистечение – у 1, стриктура – у 3. Тип С определили у 10 (14,7%) пациентов, из них у 5 (50%) больных выявлены БО: желчеистечение – у 1, стриктура – у 4.

По сроку развития билиарные стриктуры разделили на ранние (до 3 мес) и поздние (после 3 мес). Из 17 реципиентов с билиарными стриктурами у 8 (47%) реципиентов развились ранние стриктуры ББ анастомоза, у 9 (53%) реципиентов – поздние стриктуры.

Из 47 пациентов, перенесших каркасное дренирование, БО выявлены у 9 (19,1%): желчеистечение у 2 (4,3%) больных, стриктуры – у 7 (14,9%). Поздние билиарные стриктуры развились у 6 пациентов. Ранних билиарных стриктур после каркасного дренирования не было. Из 36 пациентов без каркасного дренирования БО выявлены у 10 (27,8%): желчеистечение у 5 (13,9%) пациентов, стриктуры – у 10 (27,8%). Ранние стриктуры выявлены в 5 (13,9%) наблюдениях, поздние – в 5 (13,9%).

У 1 пациента после ТП отмечен артериальный тромбоз, после чего спустя 1,5 года развилось БО.

Лечение при БО зависит от их вида (желчеистечение, скопление желчи, стриктура). Применяли три основных метода: чрескожные мини-

инвазивные вмешательства, эндоскопические процедуры и открытую операцию.

Из 7 наблюдений желчеистечения чрескожные методы лечения применены 4 пациентам по поводу скопления желчи, 2 больным – открытая операция по поводу желчного перитонита. В 1 наблюдении при неполном наружном желчном свище проводили динамическое наблюдение: желчный свищ самопроизвольно закрылся через 2 нед, однако через 1,5 года развилась билиарная стриктура.

При БО, связанных со стриктурами, в первую очередь прибегали к миниинвазивным методам коррекции. В 11 наблюдениях выполнена ЭРХПГ с эндобилиарным стентированием. В 5 (45,5%) наблюдениях лечение было эффективным. Двум пациентам выполнена ЧЧХС с антеградным стентированием. Также в 2 наблюдениях применили технологию “рандеву” – сочетание чрескожного и эндоскопического метода. При неэффективности миниинвазивных методов выполняли открытое вмешательство в объеме разобщения ББ анастомоза и формирования ХЕА у 5 пациентов. В 4 из этих наблюдений лечение завершилось успешно, у 1 пациента развился рецидив рубцового процесса в билиодигестивном анастомозе. Одному реципиенту с БО выполнена ретрансплантация от посмертного донора (первая операция – ТПЖД) с положительным эффектом.

Обсуждение

ТП является единственным вариантом лечения при конечной стадии болезней печени и их осложнений. В странах с недостатком посмертных доноров органов чаще проводят ТП от живых родственных доноров. Трансплантаций правой доли печени от живого донора выполняют больше, чем трансплантаций донорской левой доли, поскольку это позволяет устранить такую проблему, как синдром малого размера трансплантата (small-for-size syndrome). Тем не менее частота БО в трансплантатах правой доли достигает 50% [2–16, 21].

Важность “отсеивания” доноров на этапе обследования по противопоказаниям является

важной составляющей прижизненного донорства фрагмента печени. В частности, предоперационная МРХГ позволяет прогнозировать и проводить профилактику БО [22]. Однако среди опубликованных результатов есть данные медицинских центров, в которых ни разу не были рассмотрены или определены противопоказания к прижизненному донорству фрагмента печени по причине сложной анатомии желчных протоков [23–25].

Билиарные анатомические варианты у доноров и особенности хирургической техники являются широко признанными факторами риска развития желчных осложнений после ТП [26, 27]. Наиболее уязвимыми в плане неблагоприятного прогноза БО являются типы желчных протоков В и С ($n = 16$). В представленном исследовании отмечено 8 (50%) наблюдений БО после ТПЖД при типах желчных протоков В и С.

В мировой практике рутинно применяют ИОХГ донорам до и после резекции печени для определения состояния желчных протоков и линии пересечения [28]. ИОХГ у доноров фрагмента печени, несомненно, имеет преимущество в плане профилактики БО как у реципиента, так и у донора. Метод дает детальную картину анатомических особенностей желчных протоков у донора и обеспечивает его безопасность [29–33]. ИОХГ дополняет МРХГ и играет большую роль в уточнении и выявлении дополнительных желчных протоков, которые в последующем будут нуждаться в реконструкции [32]. В этом исследовании при ИОХГ выявили дополнительные желчные протоки у 4 (5,9%) доноров, из них до пересечения печени — у 3 (4,4%) и в 1 (1,5%) наблюдении — после пересечения.

Наименьшее число БО регистрировали у пациентов с ББ анастомозом с одним желчным протоком — частота билиарных стриктур составила 8,1%. Среди больных с более чем одним желчным протоком, с дуктопластикой или без, частота БО превышала 20% [34]. При множественных желчных протоках трансплантата, а также при близком их расположении друг к другу для их объединения выполняли дуктопластику на этапе back-table. В дальнейшем объединенный желчный проток анастомозировали с желчным протоком реципиента [1]. Один желчный проток трансплантата определили в 49% наблюдений, два желчных протока — в 44%, три желчных протока — в 7%. Факторами риска, приводящими к БО, явились желчеистечение и дуктопластика [35]. БО у пациентов с одним анастомозом желчных протоков отмечали в 28,4% наблюдений, а среди пациентов с двумя желчными протоками — в 34,8% [36].

В обсуждаемом исследовании в 17,3% наблюдений с единственным желчным протоком развились БО, при наличии 2 и более желчных

протоков трансплантата — у 50% пациентов. Также в 4 наблюдениях выполняли дуктопластику, из них в 3 (75%) наблюдениях развились БО.

Отношение к каркасному дренированию желчных протоков после формирования ББ анастомоза противоречиво. В некоторых исследованиях показано явное уменьшение частоты билиарных осложнений. Также сообщали о негативных свойствах каркасных дренажей, применение которых вызывает нежелательную реакцию тканей желчного протока и фиброз [15, 37, 38]. В трансплантационных центрах, использующих каркасное дренирование, БО намного меньше и очень редко выявляют ранние стриктуры [28]. Каркасный дренаж обеспечивает хороший доступ к желчным протокам, уменьшает давление в билиарной системе, позволяет уменьшить частоту стриктуры анастомоза [36, 39, 40]. Полученные в обсуждаемом исследовании результаты показывают, что каркасное дренирование при ББ анастомозах во время ТП значительно уменьшает риск развития желчеистечения — с 27,8 до 14,9%, ранних билиарных стриктур — с 29,4% до 0.

С годами частота БО уменьшилась; их можно эффективно устранять с помощью миниинвазивных методов прежде, чем подвергать пациента инвазивному хирургическому вмешательству [22]. ЭРХПГ и чрескожное дренирование желчных протоков являются наиболее часто используемыми при БО методами. Частота успешных ЭРХПГ при стриктурах желчных протоков составляет 75% [41]. Если коррекция билиарных стриктур при ЭРХПГ оказывалась безуспешной, формировали чрескожную чреспеченочную холангиостому с хорошими результатами. Для проведения чрескожных чреспеченочных миниинвазивных процедур необходимо наличие расширенных внутripеченочных желчных протоков [42, 43]. В 1 наблюдении применение стандартного эндоскопического доступа не увенчалось успехом. В таких ситуациях для облегчения канюляции желчного протока следует рассматривать альтернативные методы. Канюляция в билиарной стриктуре может быть достигнута способом, который представляет собой сочетание чрескожного чреспеченочного и эндоскопического методов [44–46].

Если чрескожные и эндоскопические методы оказываются неэффективными, необходимо выполнять открытую хирургическую операцию для коррекции БО. Миниинвазивные вмешательства оказались эффективными в 9 (52,9%) наблюдениях из числа реципиентов с БО. При неэффективности миниинвазивных вмешательств прибегали к открытой хирургической операции в объеме разобщения ББ анастомоза и формирования ХЕА. Такая тактика предпринята у 5 (29,4%) реципиентов, рецидив билиар-

ного осложнения в виде рубцовой стриктуры ХЕА отмечен в 1 наблюдении. Сравнительно с миниинвазивными вмешательствами, при открытой хирургической коррекции получили положительный результат без рецидива до 80%.

● Заключение

Предоперационные и интраоперационные исследования желчных протоков (МРХГ, ИОХГ) позволяют определить тип желчных протоков и планировать способ билиарной реконструкции. Множественные билиарные реконструкции связаны с высоким риском БО после ТП. Каркасное дренирование желчных протоков при ББ анастомозе уменьшает число БО.

Участие авторов

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

Скакбаев А.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Баймаханов Ж.Б. — статистическая обработка данных.

Баймаханов Б.Б. — утверждение окончательного варианта статьи.

Каниев Ш.А. — статистическая обработка данных, написание текста.

Серикулы Е. — статистическая обработка данных, написание текста.

Сейсембаев М.А. — утверждение окончательного варианта статьи.

Чорманов А.Т. — редактирование.

Абдрашев Е.Б. — статистическая обработка данных, написание текста.

Садыков Ч.Т. — статистическая обработка данных, написание текста.

Абдиев Н.М. — статистическая обработка данных, написание текста.

Каусова Г.К. — утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

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

Skakbayev A.S. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Baimakhanov Zh.B. — statistical analysis.

Baimakhanov B.B. — approval of the final version of the article.

Kaniyev S.A. — statistical analysis, writing text.

Serikuly E. — statistical analysis, writing text.

Seisembaev M.A. — approval of the final version of the article.

Chormanov A.T. — editing.

Abdrashev E.B. — statistical analysis, writing text.

Sadykov C.T. — statistical analysis, writing text.

Abdiyev N.M. — statistical analysis, writing text.

Kausova G.K. — approval of the final version of the article.

● Список литературы

1. Yoshiya S., Shirabe K., Matsumoto Y., Ikeda T., Soejima Y., Yoshizumi T., Uchiyama H., Ikegami T., Harimoto N., Maehara Y. Rendezvous ductoplasty for biliary anastomotic stricture after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2013; 95 (10): 1278–1283. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31828a9450>
2. Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н., Порханов В.А. Анализ осложнений после трансплантации печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 17 (2): 107–110. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-107-110>
3. Польшалов В.Н., Руткин И.О., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А. Способ восстановления оттока желчи при ортотопической трансплантации печени с использованием пузырного протока. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009; 11 (3): 51–55. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-51-55>
4. Roos F.J.M., Poley J.W., Polak W.G., Metselaar H.J. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017; 31 (2): 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.002>
5. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В., Мойсюк Л.Я., Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Цой Д.Л. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16 (3): 45–53. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-45-53>
6. Хубутия М.Ш., Чжао А.В., Шадрин К.Б. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009; 11 (2): 60–66. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-2-60-66>
7. Simoes P., Kesar V., Ahmad J. Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation. *World J. Hepatology*. 2015; 7 (14): 1856–1865. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i14.1856>
8. Trotter J.F., Wachs M., Everson G.T., Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (8): 1074–1082. <https://doi.org/10.1056/NEJM200208223470817>
9. Busutti R.W., Farmer D.G., Yersiz H., Hiatt J.R., McDiarmid S.V., Goldstein L.I., Saab S., Han S., Durazo F., Weaver M., Cao C., Chen T., Lipshutz G.S., Holt C., Gordon S., Gornbein J., Amersi F., Ghobrial R.M. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann. Surg.* 2005; 241 (6): 905–918. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164077.77912.98>
10. Verdonk R.C., Buis C.I., Porte R.J., van der Jagt E.J., Limburg A.J., van den Berg A.P., Slooff M.J., Peeters P.M., de Jong K.P., Kleibeuker J.H., Haagsma E.B. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and

- consequences. *Liver Transpl.* 2006; 12 (5): 726–735. <https://doi.org/10.1002/lt.20714>
11. Koneru B., Sterling M.J., Bahramipour P.F. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles's heel. *Liver Transpl.* 2006; 12 (5): 702–704. <https://doi.org/10.1002/lt.20753>
 12. Colonna J.O., Shaked A., Gomes A.S., Colquhoun S.D., Jurim O., McDiarmid S.V., Millis J.M., Goldstein L.I., Busuttil R.W. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann. Surg.* 1992; 216 (3): 344–350; discussion 350–352. <https://doi.org/10.1097/0000658-199209000-00014>
 13. Heffron T.G., Emond J.C., Whittington P.F., Thistlethwaite J.R. Jr., Stevens L., Piper J., Whittington S., Broelsch C.E. Biliary complications in pediatric liver transplantation: a comparison of reduced-size and whole grafts. *Transplantation.* 1992; 53 (2): 391–395. PMID: 1738934.
 14. Qian Y.B., Liu C.L., Lo C.M., Fan S.T. Risk factors for biliary reconstructions after liver transplantation. *Arch. Surg.* 2004; 139 (10): 1101–1105. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.10.1101>
 15. Nakamura T., Tanaka K., Kiuchi T., Kasahara M., Oike F., Ueda M. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: lessons from 120 cases. *Transplantation.* 2002; 73 (12): 1896–1903. PMID: 12131684.
 16. Grewal H.P., Shokouh-Amiri M.H., Vera S., Stratta R., Bagous W., Gaber A.O. Surgical technique for right lobe adult living donor liver transplantation without venovenous bypass or portocaval shunting and with duct-to-duct biliary reconstruction. *Ann. Surg.* 2001; 233 (4): 502–508. <https://doi.org/10.1097/0000658-200104000-00004>
 17. Gondolesi G.E., Varotti G., Florman S.S., Muñoz L., Fishbein T.M., Emre S.H., Schwartz M.E., Miller C. Biliary complications in 96 consecutive right lobe living donor transplant recipients. *Transplantation.* 2004; 77 (12): 1842–1848. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000123077.78702.0C>
 18. Hsieh T.H., Mekeel K.L., Crowell M.D., Nguyen C.C., Das A., Aqel B.A., Carey E.J., Byrne T.J., Vargas H.E., Douglas D.D., Mulligan D.C., Harrison M.E. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77 (1): 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.08.034>
 19. Wang S.F., Huang Z.Y., Chen X.P. Biliary complications after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17 (10): 1127–1136. <https://doi.org/10.1002/lt.22381>
 20. Lee K.W., Joh J.W., Kim S.J., Choi S.H., Heo J.S., Lee H.H., Park J.W., Lee S.K. High hilar dissection: new technique to reduce biliary complication in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004; 10 (9): 1158–1162. <https://doi.org/10.1002/lt.20230>
 21. Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L., Lo R.J., Lau G.K., Wei W.I. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation.* 1997; 63 (10): 1524–1528. PMID: 9175822.
 22. Abdullah K., Abdeldayem H., Salama I.A., Badah K., Al-Somali B., Abdulkareem A. Retrospective analysis of the causes of rejection of potential donors for living related liver transplantation. *Hepatol. Int.* 2007; 1 (4): 431–436. <https://doi.org/10.1007/s12072-007-9013-6>
 23. Lee S.-G. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (1): 17–38. <https://doi.org/10.1111/ajt.12907>
 24. Song G.W., Lee S.G., Hwang S., Sung G.B., Park K.M., Kim K.H., Ahn C.S., Moon D.B., Ha T.Y., Kim B.S., Moon K.M., Jung D.H. Preoperative evaluation of biliary anatomy of donor in living donor liver transplantation by conventional nonenhanced magnetic resonance cholangiography. *Transpl. Int.* 2007; 20 (2): 167–173. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00419.x>
 25. Lo C.M. Expanding living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22 (S1): 37–39. <https://doi.org/10.1002/lt.24618>
 26. Yazumi S., Chiba T. Biliary complications after a right-lobe living donor liver transplantation. *J. Gastroenterol.* 2005; 40 (9): 861–865. <https://doi.org/10.1007/s00535-005-1698-5>
 27. Chang J.H., Lee I.S., Chun H.J., Choi J.Y., Yoon S.K., Kim D.G., You Y.K., Choi M.G., Han S.W. Comparative study of rendezvous techniques in post-liver transplant biliary stricture. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (41): 5957–5964. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i41.5957>
 28. Bauschke A., Altendorf-Hofmann A., Malessa C., Rohland O., Settmacher U. Einfluss der Gallengangsanatomie auf biliäre Komplikationen bei Lebendspenden des rechten Leberlappens. *Der Chirurg.* 2017; 89 (3): 222–228. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0514-0>
 29. Pagano D., Cintonaro D., Li P.S., Paci M., Tropea A., Ricotta C., Bonsignore P., Saffioti M.C., Spada M., Miraglia R., Gridelli B.G., Gruttadauria S. Intra-operative contrast cholangiography in living donor liver transplantation: The ISMETT experience. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (7): 2159–2160. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.069>
 30. Gao F., Xu X., Zhu Y.B., Wei Q., Zhou B., Shen X.Y., Ling Q., Xie H.Y., Wu J., Wang W.L., Zheng S.S. Impact of intra-operative cholangiography and parenchymal resection to donor liver function in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2014; 13 (3): 259–263. PMID: 24919608.
 31. Jeng K.S., Huang C.C., Lin C.K., Lin C.C., Chen K.H., Chu S.H. Repeated intraoperative cholangiography is helpful for donor safety in the procurement of right liver graft with supraportal right bile duct variants in living-donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 686–688. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.093>
 32. Ragab A., Lopez-Soler R.I., Oto A., Testa G. Correlation between 3D-MRCP and intra-operative findings in right liver donors. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013; 2 (1): 7–13. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2012.11.01>
 33. Marubashi S., Dono K., Nagano H., Kobayashi S., Takeda Y., Umeshita K., Monden M., Doki Y., Mo M. Biliary reconstruction in living donor liver transplantation: technical invention and risk factor analysis for anastomotic stricture. *Transplantation.* 2009; 88 (9): 1123–1130. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ba184a>
 34. Yaprak O., Dayangac M., Akyildiz M., Demirbas T., Guler N., Bulutcu F., Bassullu N., Akun E., Yuzer Y., Tokat Y. Biliary complications after right lobe living donor liver transplantation: a single-centre experience. *HPB (Oxford).* 2012; 14 (1): 49–53. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00401.x>
 35. Shaha S.A., Granta D.R., McGilvray I.D., Greiga P.D., Selzner M., Lillyb L.B., Girgrahb N., Levyb G.A., Cattrala M.S. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a western center. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 161–167. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01601.x>

36. Azzam A.Z., Tanaka K. Biliary complications after living donor liver transplantation: A retrospective analysis of the Kyoto experience 1999–2004. *Indian J. Gastroenterol.* 2017; 36 (4): 296–304. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0771-3>
37. Chan S.C., Fan S.T. Biliary complications in liver transplantation. *Hepatol. Int.* 2008; 2 (4): 399–404. <https://doi.org/10.1007/s12072-008-9092-z>
38. Kasahara M., Egawa H., Takada Y., Oike F., Sakamoto S., Kiuchi T. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann. Surg.* 2006; 243 (4): 559–566. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000206419.65678.2e>
39. Wojcicki M., Milkiewicz P., Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig. Surg.* 2008; 25 (4): 245–257. <https://doi.org/10.1159/000144653>
40. Семенов А.В., Ким Э.Ф., Филин А.В., Бурмистров Д.С., Метелин А.В., Камалов Ю.Р., Галян Т.Н., Гончарова А.В. Целесообразность каркасного дренирования при реконструкции желчеотведения фрагментарных трансплантатов печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016; 9: 4–12. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201694-12>
41. Shah J.N., Ahmad N.A., Shetty K., Kochman M.L., Long W.B., Brensing C.M., et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (7): 1291–1295. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30775.x>
42. Egawa H., Inomata Y., Uemoto S., Asonuma K., Kiuchi T., Fujita S. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. *World J. Surg.* 2001; 25 (10): 1300–1307. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0114-4>
43. Cheng Y.F., Chen C.L., Chen Y.S., Huang T.L., Chen T.Y., Lee T.Y. Interventional radiology in the treatment of post-liver transplant complications. *Transplant. Proc.* 2000; 32 (7): 2196–2197. PMID: 11120130.
44. Chang J.H., Lee I., Choi M.G., Han S.W. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (4): 1593–1606. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1593>
45. Kawano Y., Mizuta K., Hishikawa S., Egami S., Fujiwara T., Hyodo M., Yasuda Y., Yano T., Nakazawa K., Yamamoto H. Rendezvous penetration method using double-balloon endoscopy for complete anastomosis obstruction of hepatico-jejunostomy after pediatric living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14 (3): 385–387. <https://doi.org/10.1002/lt.21357>
46. Zhang S., Zhang M., Xia Q., Zhang J.J. Biliary reconstruction and complications in adult living donor liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (1): 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.05.014>
- <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-107-110> (In Russian)
3. Polysalov V.N., Rutkin I.O., Borovik V.V., Gerebtsov F.K., Granov D.A. Method for restoration of bile outflow in orthotopic transplantation of liver using cystic duct. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2009; 11 (3): 51–55. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-51-55> (In Russian)
4. Roos F.J.M., Poley J.W., Polak W.G., Metselaar H.J. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017; 31 (2): 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.002>
5. Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Pogrebniichenko I.V., Moysyuk L.Ya., Sushkov A.I., Malinovskaya Yu.O., Tsoy D.L. Long-term outcomes of deceased donor liver transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (3): 45–53. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-45-53> (In Russian)
6. Khubutia M.Sh., Zhao A.V., Shadrin K.B. Postoperative complications in liver transplant recipients; modern considerations of pathogenesis and main areas of prophylaxis and treatment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2009; 11 (2): 60–66. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-2-60-66> (In Russian)
7. Simoes P., Kesar V., Ahmad J. Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation. *World J. Hepatology.* 2015; 7 (14): 1856–1865. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i14.1856>
8. Trotter J.F., Wachs M., Everson G.T., Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (8): 1074–1082. <https://doi.org/10.1056/NEJM200208223470817>
9. Busutti R.W., Farmer D.G., Yersiz H., Hiatt J.R., McDiarmid S.V., Goldstein L.I., Saab S., Han S., Durazo F., Weaver M., Cao C., Chen T., Lipshutz G.S., Holt C., Gordon S., Gornbein J., Amersi F., Ghobrial R.M. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann. Surg.* 2005; 241 (6): 905–918. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164077.77912.98>
10. Verdonk R.C., Buis C.I., Porte R.J., van der Jagt E.J., Limburg A.J., van den Berg A.P., Slooff M.J., Peeters P.M., de Jong K.P., Kleibeuker J.H., Haagsma E.B. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl.* 2006; 12 (5): 726–735. <https://doi.org/10.1002/lt.20714>
11. Koneru B., Sterling M.J., Bahramipour P.F. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. *Liver Transpl.* 2006; 12 (5): 702–704. <https://doi.org/10.1002/lt.20753>
12. Colonna J.O., Shaked A., Gomes A.S., Colquhoun S.D., Jurim O., McDiarmid S.V., Millis J.M., Goldstein L.I., Busutti R.W. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann. Surg.* 1992; 216 (3): 344–350; discussion 350–352. <https://doi.org/10.1097/0000658-199209000-00014>
13. Heffron T.G., Emond J.C., Whittington P.F., Thistlethwaite J.R. Jr., Stevens L., Piper J., Whittington S., Broelsch C.E. Biliary complications in pediatric liver transplantation: a comparison

References

1. Yoshiya S., Shirabe K., Matsumoto Y., Ikeda T., Soejima Y., Yoshizumi T., Uchiyama H., Ikegami T., Harimoto N., Maehara Y. Rendezvous ductoplasty for biliary anastomotic stricture after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2013; 95 (10): 1278–1283. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31828a9450>
2. Popov A.Y., Lishchenko A.N., Davydenko M.N., Porkhanov V.A. Analysis of post-liver transplantation complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015; 17 (2): 107–110.

- of reduced-size and whole grafts. *Transplantation*. 1992; 53 (2): 391–395. PMID: 1738934.
14. Qian Y.B., Liu C.L., Lo C.M., Fan S.T. Risk factors for biliary reconstructions after liver transplantation. *Arch. Surg.* 2004; 139 (10): 1101–1105. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.10.1101>
 15. Nakamura T., Tanaka K., Kiuchi T., Kasahara M., Oike F., Ueda M. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: lessons from 120 cases. *Transplantation*. 2002; 73 (12): 1896–1903. PMID: 12131684.
 16. Grewal H.P., Shokouh-Amiri M.H., Vera S., Stratta R., Bagous W., Gaber A.O. Surgical technique for right lobe adult living donor liver transplantation without venovenous bypass or portocaval shunting and with duct-to-duct biliary reconstruction. *Ann. Surg.* 2001; 233 (4): 502–508. <https://doi.org/10.1097/0000658-200104000-00004>
 17. Gondolesi G.E., Varotti G., Florman S.S., Muñoz L., Fishbein T.M., Emre S.H., Schwartz M.E., Miller C. Biliary complications in 96 consecutive right lobe living donor transplant recipients. *Transplantation*. 2004; 77 (12): 1842–1848. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000123077.78702.0C>
 18. Hsieh T.H., Mekeel K.L., Crowell M.D., Nguyen C.C., Das A., Aqel B.A., Carey E.J., Byrne T.J., Vargas H.E., Douglas D.D., Mulligan D.C., Harrison M.E. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77 (1): 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.08.034>
 19. Wang S.F., Huang Z.Y., Chen X.P. Biliary complications after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17 (10): 1127–1136. <https://doi.org/10.1002/lt.22381>
 20. Lee K.W., Joh J.W., Kim S.J., Choi S.H., Heo J.S., Lee H.H., Park J.W., Lee S.K. High hilar dissection: new technique to reduce biliary complication in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004; 10 (9): 1158–1162. <https://doi.org/10.1002/lt.20230>
 21. Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L., Lo R.J., Lau G.K., Wei W.I. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation*. 1997; 63 (10): 1524–1528. PMID: 9175822.
 22. Abdullah K., Abdeldayem H., Salama I.A., Badah K., Al-Somali B., Abdulkareem A. Retrospective analysis of the causes of rejection of potential donors for living related liver transplantation. *Hepatol. Int.* 2007; 1 (4): 431–436. <https://doi.org/10.1007/s12072-007-9013-6>
 23. Lee S.-G. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (1): 17–38. <https://doi.org/10.1111/ajt.12907>
 24. Song G.W., Lee S.G., Hwang S., Sung G.B., Park K.M., Kim K.H., Ahn C.S., Moon D.B., Ha T.Y., Kim B.S., Moon K.M., Jung D.H. Preoperative evaluation of biliary anatomy of donor in living donor liver transplantation by conventional nonenhanced magnetic resonance cholangiography. *Transpl. Int.* 2007; 20 (2): 167–173. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00419.x>
 25. Lo C.M. Expanding living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22 (S1): 37–39. <https://doi.org/10.1002/lt.24618>
 26. Yazumi S., Chiba T. Biliary complications after a right-lobe living donor liver transplantation. *J. Gastroenterol.* 2005; 40 (9): 861–865. <https://doi.org/10.1007/s00535-005-1698-5>
 27. Chang J.H., Lee I.S., Chun H.J., Choi J.Y., Yoon S.K., Kim D.G., You Y.K., Choi M.G., Han S.W. Comparative study of rendezvous techniques in post-liver transplant biliary stricture. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (41): 5957–5964. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i41.5957>
 28. Bauschke A., Altendorf-Hofmann A., Malessa C., Rohland O., Settmacher U. Einfluss der Gallengangs-anatomie auf biliäre Komplikationen bei Lebendspenden des rechten Leberlappens. *Der Chirurg.* 2017; 89 (3): 222–228. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0514-0>
 29. Pagano D., Cintonaro D., Li P.S., Paci M., Tropea A., Ricotta C., Bonsignore P., Saffioti M.C., Spada M., Miraglia R., Gridelli B.G., Gruttadauria S. Intra-operative contrast cholangiography in living donor liver transplantation: The ISMETT experience. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (7): 2159–2160. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.069>
 30. Gao F., Xu X., Zhu Y.B., Wei Q., Zhou B., Shen X.Y., Ling Q., Xie H.Y., Wu J., Wang W.L., Zheng S.S. Impact of intra-operative cholangiography and parenchymal resection to donor liver function in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2014; 13 (3): 259–263. PMID: 24919608.
 31. Jeng K.S., Huang C.C., Lin C.K., Lin C.C., Chen K.H., Chu S.H. Repeated intraoperative cholangiography is helpful for donor safety in the procurement of right liver graft with supraportal right bile duct variants in living-donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 686–688. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.093>
 32. Ragab A., Lopez-Soler R.I., Oto A., Testa G. Correlation between 3D-MRCP and intra-operative findings in right liver donors. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013; 2 (1): 7–13. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2012.11.01>
 33. Marubashi S., Dono K., Nagano H., Kobayashi S., Takeda Y., Umeshita K., Monden M., Doki Y., Mo M. Biliary reconstruction in living donor liver transplantation: technical invention and risk factor analysis for anastomotic stricture. *Transplantation*. 2009; 88 (9): 1123–1130. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ba184a>
 34. Yaprak O., Dayangac M., Akyildiz M., Demirbas T., Guler N., Bulutcu F., Bassullu N., Akun E., Yuzer Y., Tokat Y. Biliary complications after right lobe living donor liver transplantation: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2012; 14 (1): 49–53. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00401.x>
 35. Shaha S.A., Granta D.R., McGilvray I.D., Greiga P.D., Selzner M., Lillyb L.B., Girgrahb N., Levyb G.A., Cattrala M.S. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a western center. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 161–167. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01601.x>
 36. Azzam A.Z., Tanaka K. Biliary complications after living donor liver transplantation: A retrospective analysis of the Kyoto experience 1999–2004. *Indian J. Gastroenterol.* 2017; 36 (4): 296–304. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0771-3>
 37. Chan S.C., Fan S.T. Biliary complications in liver transplantation. *Hepatol. Int.* 2008; 2 (4): 399–404. <https://doi.org/10.1007/s12072-008-9092-z>
 38. Kasahara M., Egawa H., Takada Y., Oike F., Sakamoto S., Kiuchi T. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann. Surg.* 2006; 243 (4): 559–566. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000206419.65678.2e>
 39. Wojcicki M., Milkiewicz P., Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig. Surg.* 2008; 25 (4): 245–257. <https://doi.org/10.1159/000144653>

40. Semenov A.V., Kim E.F., Filin A.V., Burmistrov D.S., Metelin A.V., Kamalov Y.R., Galyan T.N., Goncharova A.V. Advisability of biliary drainage in liver fragments reconstruction. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2016; 9: 4–12. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201694-12>
41. Shah J.N., Ahmad N.A., Shetty K., Kochman M.L., Long W.B., Brensing C.M., et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (7): 1291–1295. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30775.x>
42. Egawa H., Inomata Y., Uemoto S., Asonuma K., Kiuchi T., Fujita S. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. *World J. Surg.* 2001; 25 (10): 1300–1307. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0114-4>
43. Cheng Y.F., Chen C.L., Chen Y.S., Huang T.L., Chen T.Y., Lee T.Y. Interventional radiology in the treatment of post-liver transplant complications. *Transplant. Proc.* 2000; 32 (7): 2196–2197. PMID: 11120130.
44. Chang J.H., Lee I., Choi M.G., Han S.W. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (4): 1593–1606. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1593>
45. Kawano Y., Mizuta K., Hishikawa S., Egami S., Fujiwara T., Hyodo M., Yasuda Y., Yano T., Nakazawa K., Yamamoto H. Rendezvous penetration method using double-balloon endoscopy for complete anastomosis obstruction of hepaticojejunostomy after pediatric living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14 (3): 385–387. <https://doi.org/10.1002/lt.21357>
46. Zhang S., Zhang M., Xia Q., Zhang J.J. Biliary reconstruction and complications in adult living donor liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (1): 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.05.014>

Сведения об авторах [Authors info]

Досханов Максат Оналбаевич — заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <http://orcid.org/0000-0002-8578-8567>. E-mail: max8616@mail.ru

Скакбаев Айдар Серикханович — врач-ординатор отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <http://orcid.org/0000-0003-0372-068X>. E-mail: dr.skakbayev@gmail.com

Баймаханов Жасулан Болатбекович — канд. мед. наук, главный научный сотрудник ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0003-1887-7866>. E-mail: zh.baimakhan@gmail.com

Баймаханов Болат Бимендеевич — доктор мед. наук, профессор, председатель правления АО ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>. E-mail: bolat.baimakhanov@gmail.com

Каниев Шокан Ахмедбекович — старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0002-1288-0987>. E-mail: med_shokan@mail.ru

Серикулы Ербол — научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <http://orcid.org/0000-0002-3423-9533>. E-mail: erbol_serikuly@mail.ru

Сейсембаев Манас Ахметжарович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0002-1072-1675>. E-mail: mseisebayev1950@mail.ru

Чорманов Алмат Турсынжанович — канд. мед. наук, главный врач ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0003-3513-1935>. E-mail: almat7676@mail.ru

Абдрашев Ерлан Байтуреевич — заведующий отделением клинической физиологии и эндоскопии ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0002-2596-7563>. E-mail: erlan_abdrashev@mail.ru

Садыков Чингиз Тахирович — магистр мед. наук, врач лучевой диагностики, ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0001-5971-7821>. E-mail: chinga1982@mail.ru

Абдиев Нуркен Махамашович — врач-эндоскопист отделения функциональной диагностики и эндоскопии ННЦХ им. А.Н. Сызганова. <https://orcid.org/0000-0002-8806-8119>. E-mail: abdievnm@gmail.com

Каусова Галина Калиевна — доктор мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и социальных наук Казахского медицинского университета “ВШОЗ”. <http://orcid.org/0000-0002-4130-3337>. E-mail: g.kausova@ksph.kz

Для корреспонденции*: Скакбаев Айдар Серикханович — 050060, Алматы, ул. Желтоқсан, д. 62, Казахстан. Тел.: +7-701-334-91-54. E-mail: dr.skakbayev@gmail.com

Maksat O. Doskhanov — Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation Department, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <http://orcid.org/0000-0002-8578-8567>. E-mail: max8616@mail.ru

Aidar S. Skakbayev — Resident of the Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation Department, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <http://orcid.org/0000-0003-0372-068X>. E-mail: dr.skakbayev@gmail.com

Zhassulan B. Baimakhanov — Cand. of Sci. (Med.), Chief Researcher of Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0003-1887-7866>. E-mail: zh.baimakhan@gmail.com

Bolat B. Baimakhanov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chairman of the Board, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>. E-mail: bolat.baimakhanov@gmail.com

Shokan A. Kaniyev — Senior Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation Department, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-1288-0987>. E-mail: med_shokan@mail.ru

Erbol Serikuly – Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation Department, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <http://orcid.org/0000-0002-3423-9533>. E-mail: erbol_serikuly@mail.ru

Manas A. Seisembayev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation Department, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-1072-1675>. E-mail: mseisembayev1950@mail.ru

Almat T. Chormanov – Cand. of Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0003-3513-1935>. E-mail: almat7676@mail.ru

Erlan B. Abdrashev – Head of the Department of Clinical Physiology and Endoscopy, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-2596-7563>. E-mail: erlan_abdrashev@mail.ru

Chinghiz T. Sadykov – Master of Medical Science, Radiologist, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-5971-7821>. E-mail: chinga1982@mail.ru

Nurken M. Abdiyev – Endoscopist of the Functional Diagnostics and Endoscopy Department, Syzganov National Scientific Centre of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-8806-8119>. E-mail: abdievnm@gmail.com

Galina K. Kausova – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Public Health and Social Science Department, Kazakh Medical University “HSPH”. <http://orcid.org/0000-0002-4130-3337>. E-mail: g.kausova@ksph.kz

For correspondence *: Aidar S. Skakbayev – 62, Zheltoksan, Almaty, 050060, Kazakhstan. Phone: +7-701-334-91-54. E-mail: dr.skakbayev@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 05.05.2019.
Received 5 May 2019.

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

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>

Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени

*Кармазановский Г.Г.^{1, 2}*¹ ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России; 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация² ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России; 115093, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Несмотря на большие технические достижения в области томографических исследований (КТ, МРТ), проблема дифференциальной диагностики очаговых образований печени (ООП) не всегда может быть решена только лишь неинвазивным путем. В то же время МРТ с таким гепатоспецифическим средством, как гадооксеговая кислота, позволяет решить многие задачи, в первую очередь связанные с диагностикой метастазов в печень и мониторингом узловых образований в печени при циррозе.

Цель — показать достоинства МРТ с гепатоспецифическим магнитно-резонансным контрастным средством как завершающей фазы неинвазивной диагностики ООП.

Материал и методы. В информационно-аналитической системе PubMed отобраны резюме 183 научных публикаций (2010–2019 гг.) по ключевым словам “focal liver lesion” (очаговое образование печени) и “gadoteric acid” (гадооксеговая кислота). Статьи, в которых рассмотрены специальные технологические аспекты и дана обобщающая информация, были исключены. Для анализа отобрано 29 полнотекстовых статей.

Результаты. Данные анализа сгруппированы по таким категориям, как “информативность диагностики метастазов в печень”, “диагностика ГЦР на фоне нормальной печеночной паренхимы”, “МРТ-диагностика ГЦР на фоне цирроза печени”.

Заключение. Главным достижением МРТ с гадооксеговой кислотой является дифференциальная диагностика малых ООП, в том числе метастазов, регенераторных узлов, диспластических узлов и высокодифференцированного ГЦР. Это позволяет все чаще избегать инвазивных методов при изучении ООП. Комплексные технологии МРТ (МРТ-ДВИ и МРТ с гадооксеговой кислотой) в настоящее время являются наиболее информативными, безопасными и востребованными. При МРТ с использованием гепатобилиарных контрастных средств интенсивность сигнала ГЦР в гепатоспецифическую фазу рассматривается как визуализационный биомаркер опухоли. Пограничные небольшие печеночные образования обычно не гиперваскулярны, они гипоинтенсивны в гепатоспецифическую фазу.

Ключевые слова: печень, метастазы, МРТ, МСКТ, гадооксеговая кислота, очаговые образования, регенераторные узлы, диспластические узлы, гепатоцеллюлярный рак

Ссылка для цитирования: Кармазановский Г.Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 91–110. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>

Раскрытие интересов. Статья подготовлена при научно-технической поддержке компании “Байер”.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

The role of MDCT and MRI in the diagnosis of focal liver diseases

*Karmazanovsky G.G.^{1, 2}*¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, B. Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; house 1, Ostriviyanova str., Moscow, 115093, Russian Federation

Despite the great technical achievements in the field of tomographic examinations (CT, MRI), the problem of differentiation of focal liver lesions cannot always be solved only in a non-invasive way. At the same time, MRI with a hepatospecific agent, gadoteric acid, can solve many problems, primarily related to the diagnosis of liver metastases and monitoring of nodules in cirrhotic liver.

The aim. To show the advantages of MRI with hepatobiliary MRI contrast agents as the final phase of non-invasive diagnosis of focal liver lesions.

Material and methods. Abstracts of 183 scientific articles (2010–2019) were selected in the PubMed information and analytical system for the keywords “focal liver lesion” and “gadoteric acid”. Articles about special aspects of

MRI examination or general information were excluded. 29 full-text articles were selected for analysis.

Results. The analysis data are grouped in three categories as “diagnosis of liver metastases”, “diagnosis of HCC against the background of normal hepatic parenchyma”, “MRI diagnosis of HCC against the background of cirrhosis”.

Conclusion. The main achievement of MRI diagnostics with gadoteric acid is the differentiation of small focal liver lesions, including metastases, regenerative nodes, dysplastic nodes, and highly differentiated HCC. This allows you to increasingly avoid invasive methods in the diagnosis of focal liver lesions. Integrated MRI technologies (MRI-DWI and MRI with gadoteric acid) are currently the most informative, safe and in demand. In MRI with hepatobiliary contrast agents, the intensity of the HCC signal in the hepatospecific phase is considered as an imaging tumor biomarker. Border small liver nodules are usually not hypervascular, they are hypointensive in the hepatospecific phase.

Keywords: liver, metastases, MRI, MDCT, gadoteric acid, focal liver lesions, regenerative nodes, dysplastic nodes, hepatocellular carcinoma

For citation: Karmazanovsky G.G. The role of MDCT and MRI in the diagnosis of focal liver diseases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 91–110. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>

Disclosure of interests. This article was prepared with the scientific and technical support of Bayer.

Financing. The study did not have sponsorship.

● Введение

В современной хирургии печени, которую правильнее называть онкохирургической гепатологией, можно выделить раздел, затрагивающий интересы специалистов различного профиля, включая хирургов, онкологов, морфологов, анестезиологов-реаниматологов и, конечно же, лучевых диагностов. Речь идет об анализе информации, полученной в результате обследования пациента, и принятии решения о дальнейшей тактике его лечения. В большинстве ситуаций это планирование объема хирургического вмешательства по поводу очагового заболевания печени (или нескольких таких очагов). Современные достижения медицинских технологий позволяют неинвазивным путем получить максимум диагностической информации, недоступной в прошлые годы, и использовать ее в дальнейшем для объективного анализа и принятия тактических решений.

Эволюция лучевых методов диагностики столь стремительна, что если раньше упоминались такие неинвазивные методы, как УЗИ, КТ и МРТ, то спустя четверть века каждое из этих направлений неинвазивных исследований имеет свои структурные элементы и разновидности технологий получения изображений. Например, традиционную КТ можно осуществлять в режимах мультиспиральной КТ, благодаря которой получают данные динамического контрастного усиления, спектральной КТ, когда есть возможность отказаться от традиционного бесконтрастного изображения и генерировать его математическим способом, или перфузионной КТ, когда помимо “морфологических” характеристик патологического процесса есть возможность количественно оценить их “функциональные” характеристики. Для МРТ доступны такие диагностические технологии, как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), МР-спектроскопия, МР-эластография.

И хотя технологии медицинской визуализации развиваются очень бурно, большинство из них до сих пор основано на оценке изменения “теневых характеристик” тканей органов и патологических образований в них, получаемых при прохождении через орган и патологическое образование в нем контрастных веществ, фиксации этих изменений в виде изображений в определенные временные интервалы от момента старта введения контрастного вещества. То есть, как и ранее, мы продолжаем получать диагностические изображения, изменяющиеся в различные фазы динамического контрастного усиления (будь то КТ или МРТ).

За годы клинического применения такого рода контрастирования установилось некое почти шаблонное представление о возможностях контрастных препаратов влиять на получение диагностического изображения при мультиспиральной КТ (МСКТ) и МРТ. Оценка результатов исследования проводится путем сравнения бесконтрастной (нативной) фазы с тремя фазами контрастного усиления (артериальной, портально-венозной и отсроченной). Изображения в эти фазы – по сути своей некие дискретные, “засвеченные” моменты прохождения контрастного вещества по организму пациента – от момента его болюсного введения в кубитальную (реже центральную) вену до экскреции контрастного вещества мочевыделительной системой – после того, как контрастный болюс, многократно перемешавшись с кровью, рассеявшись по всему организму, все же окажется в почках.

Однако на эффективное контрастирование органов, в частности печени, и выявление в них парадоксального очагового накопления контрастного вещества (в гипervasкулярных образованиях) или, наоборот, выявление зон пониженного контрастирования (соответствующих гиповаскулярным очаговым образованиям печени (ООП)) оказывает воздействие множество

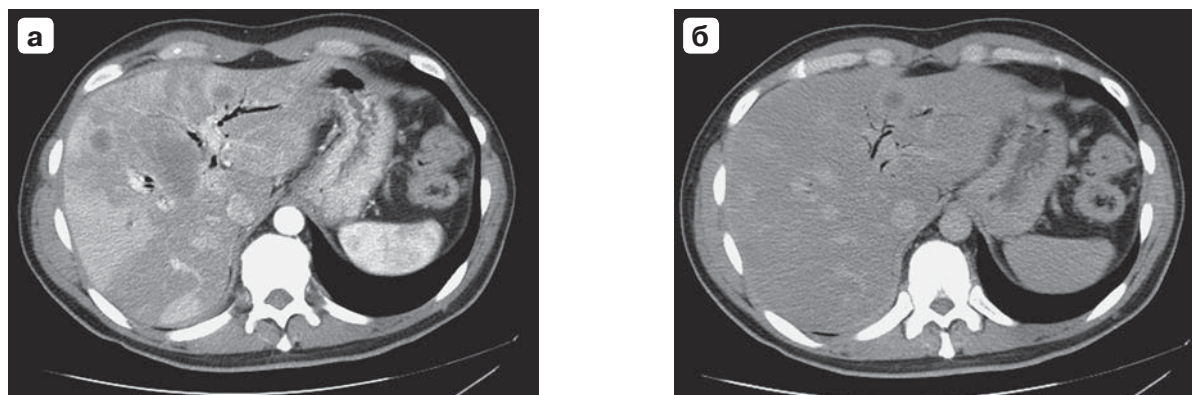


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Метастатическое поражение печени: а — артериальная фаза; б — портально-венозная фаза. В артериальную фазу контрастного усиления видна пятнистость контрастирования паренхимы, что может быть обусловлено холангитом (виден газ во внутрипеченочных желчных протоках — аэрохолия). Общая картина гетерогенного контрастирования затрудняет отображение метастазов. В позднюю портально-венозную фазу изображение одного из метастазов исчезло. Метастаз в IV сегменте хорошо различим.

Fig. 1. CT scan. Liver metastases: a — arterial phase; b — portal-venous phase. In the arterial phase, the contrast enhancement of the liver parenchyma is heterogeneous, which may be due to the phenomena of cholangitis (pneumobilia is visible — the air in the intrahepatic bile ducts). Against the background of a heterogeneously contrast enhanced parenchyma, visualization of metastases is difficult. In the late portal-venous phase (b), the image of one of the metastasis disappeared. Metastasis in the IV segment is clearly distinguishable.

субъективных и объективных факторов [1], на которые мы по большей части влиять не можем. Вместе с тем они в свою очередь уменьшают уровень пикового контрастирования в соответствующие фазы контрастного усиления, замедляя время его наступления и т.д.

Традиционные технологии томографических исследований с использованием контрастных средств применяются более тридцати лет и не являются в последнее время предметом научных обсуждений. Целесообразность и необходимость контрастного усиления для повышения пространственного разрешения диагностического изображения, выявления и дифференциальной диагностики очаговых образований никаких сомнений не вызывают [2, 3]. В то же время морфологические изменения в печени также могут негативно сказываться на результатах динамического сканирования, что влияет на его эффективность и требует дальнейшего поиска путей решения диагностических задач. Например, прорастание опухоли или тромбоз долевой ветви воротной вены окажут существенное влияние на показатели контрастирования в портально-венозную фазу. Диффузное или очаговое разрастание коллагеновой ткани в пространстве Диссе, холангит могут обусловить “пятнистое” контрастирование печени при развитии в ней фиброза или цирроза или перфузионных нарушений, что в свою очередь затруднит выявление ООП (рис. 1). Уменьшает показатели контрастирования и присутствие внутриклеточного жира, который в нынешних условиях нетрудно диагностировать при оценке МР-изображений, полученных “в фазу” и “в противофазу” (рис. 2). Кроме того, известны такие образования, как

артериовенозные свищи, открывающиеся и закрывающиеся при неясных пока обстоятельствах, часто имитирующие ООП, а также зоны парадоксального накопления контрастного препарата возле ложа желчного пузыря (сохранение нормальной структуры паренхимы даже при диффузных заболеваниях). Существуют и другие состояния, ограничивающие диагностические возможности динамического контрастного усиления с применением внеклеточных контрастных веществ.

Все это и иные факторы натолкнули исследователей на мысль о целесообразности поиска таких свойств МР-контрастного вещества, которые не только помогли бы обойти эти обстоятельства, но и привнести новые диагностические возможности. Продолжительный научный и экспериментальный процесс увенчался успехом, и с 2005 г. в Европе, а с 2007 г. и в России официально зарегистрировано гепатоспецифическое магнитно-резонансное контрастное средство (ГСМРКС) производства фармацевтического концерна “Байер” — гадоксетовая кислота (Примовист®). Характерно, что в США препарат был зарегистрирован намного позже и продается там под торговой маркой Эовист — об этом следует помнить читателям, чтобы не возникало обманчивого представления о наличии двух препаратов с одинаковыми свойствами, разработанных одним производителем.

Легко представить, что любое внеклеточное контрастное вещество распространяется по сосудам всего организма, и лишь его часть, поступающая через печеночную артерию или по воротной вене, участвует в процессе контрастирования печени.

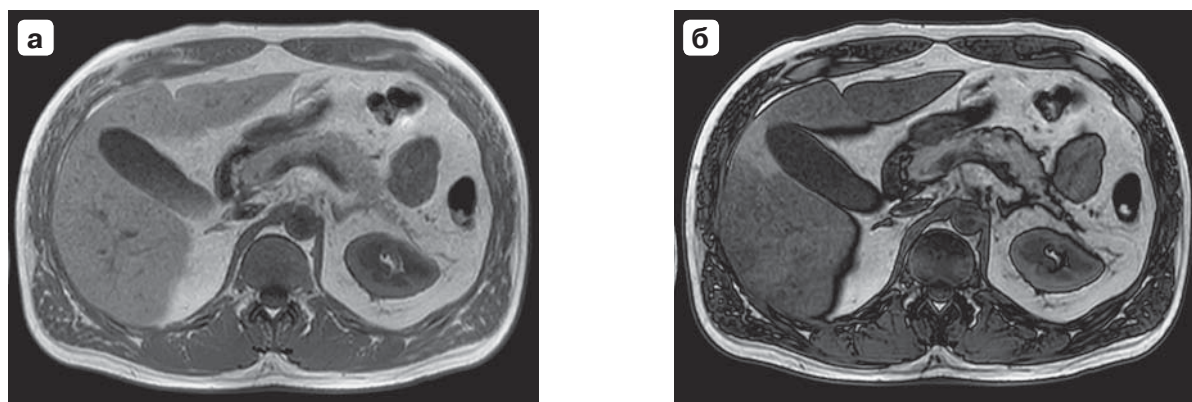


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма. Жировая дистрофия печени. Эффективность применения последовательностей “в фазу” и “в противофазу”: а — изображение “в фазу”; б — изображение “в противофазу”. На изображении “в фазу” печень однородна, однако “в противофазу” сигнал от паренхимы печени уменьшился (есть микроскопические включения жира), за исключением зоны возле дна желчного пузыря. Иногда нормальную паренхиму в этой зоне на фоне жировой дистрофии трактуют как ООП.

Fig. 2. MRI. Fatty liver degeneration. The effectiveness of the use of sequences “in-phase” and “out-of-phase”: а — “in-phase” image, б — “out-of-phase” image. In the “in-phase” image the liver is homogeneous, but in the “out-of-phase” image the signal from the liver parenchyma has fallen (there are microscopic fat inclusions), with the exception of the area near the bottom of the gallbladder. Sometimes a normal parenchyma in this area is treated as a focal liver lesion.

Введенное внутривенно ГСМРКС в динамическую фазу контрастного усиления также участвует лишь частью введенной дозы в процессе контрастирования печени. Однако гепатоспецифическая фаза его действия характеризуется тем, что при нормально функционирующей печени 50% введенной дозы выделяется в желудочно-кишечный тракт путем экскреции контрастированной желчи в двенадцатиперстную кишку. Остальные 50%, как обычно, выводятся почками, что является немаловажным фактором снижения нагрузки на почки при острой или хронической почечной недостаточности, сахарном диабете и других причинах нарушения нормальной функции почек.

Интенсивность контрастирования печени и ООП в гепатоспецифическую фазу (10–20-я минуты от начала введения ГСМРКС) обусловлена функциональным состоянием двух систем печени — органических анион-транспортных полипептидов, переносящих МРКС из синусоидов внутрь гепатоцита, и белков множественной лекарственной устойчивости, переносящих МРКС обратно в синусоиды и желчные канальцы [4].

Интенсивность сигнала (“яркость изображения”) в зоне интереса в раннюю гепатоспецифическую фазу отражает нахождение контрастного вещества внутри гепатоцита, или, другими словами, количество гепатоцитов, способных захватить контрастное вещество. В позднюю гепатоспецифическую фазу гиперинтенсивный сигнал в некоторых анатомических зонах становится “белым” — это обусловлено высокой концентрацией ГСМРКС вне гепатоцитов (то есть в желчных протоках). Переход ГСМРКС из ге-

патоцита в желчный проток осуществляется достаточно долго.

Таким образом, ГСМРКС, изначально синтезированные для выявления зон отсутствия контрастирования (соответствующих метастазам в печень, в том числе и малым), приобрели новые точки клинического применения, в первую очередь при оценке состояния ООП в цирротической печени, благодаря интенсивному процессу международных исследований, отчеты о которых регулярно публикуются в мировой литературе.

Цель настоящей публикации — показать достоинства МРТ с гепатоспецифическим магнитно-резонансным контрастным средством как завершающей фазы неинвазивной диагностики очаговых образований печени в условиях объективного ограничения диагностических возможностей томографических исследований печени (КТ, МРТ) с применением традиционных внеклеточных контрастных препаратов.

● Материал и методы

В информационно-аналитической системе PubMed отобраны резюме 183 научных публикаций за 2010–2019 гг. по ключевым словам “focal liver lesion” (очаговое образование печени) и “gadoxetic acid” (гадоксетовая кислота). Статьи, в которых рассмотрены специальные технологические аспекты и дана обобщающая информация, из анализа были исключены. Результаты проведенного анализа 29 статей сгруппированы по таким категориям, как “информативность диагностики метастазов в печень”, “диагностика ГЦР на фоне нормальной печеночной паренхимы”, “МР-диагностика ГЦР на фоне цирроза печени”.

● Результаты

Диагностика метастазов в печень. Поиск метастазов при МРТ с гадооксетовой кислотой основан на выявлении зон в паренхиме печени, в которых гепатоциты отсутствуют, а изображение ООП “не продолжается” на следующем скане, как это бывает при отображении протоков или сосудов. На МР-изображениях метастазы или иные опухоли, не содержащие гепатоциты, отражаются как выраженно гипоинтенсивные очаги относительно печеночной паренхимы (рис. 3, 4).

Важнейшим европейским исследованием, в котором подведен итог первой фазы изучения свойств гадооксетовой кислоты при диагностике метастазов, стало исследование VALUE [5]. Основные его результаты можно сформулировать следующим образом:

— Примовист®-МРТ увеличил достоверность диагностики благодаря более точному выявлению очаговых образований печени;

— в группе Примовист®-МРТ ($n = 42$) совпадение полученных данных было наибольшим (88%) по сравнению с группой, в которой применяли МРТ с внеклеточным МР-контрастным средством ($n = 34$), — 74% и группой ($n = 29$) КТ с контрастным усилением — 62%.

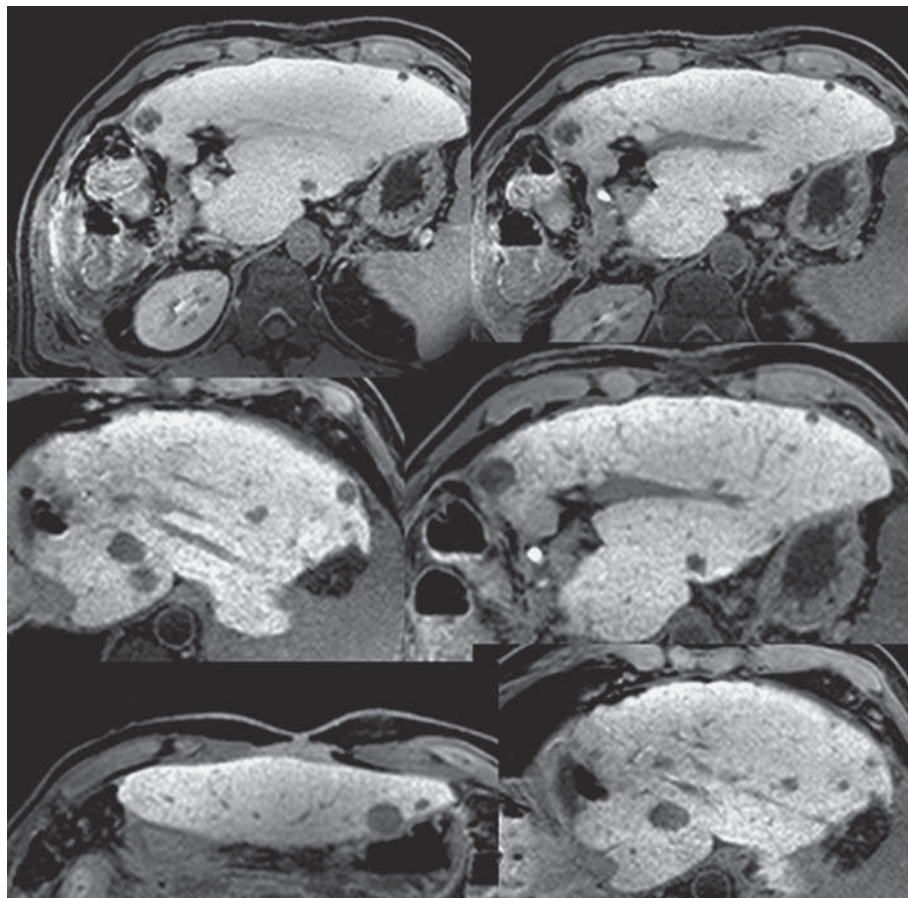
Исследование VALUE не уменьшило интерес к дальнейшему изучению темы. Публикационная активность о свойствах гадооксетовой кислоты при выявлении метастазов в печень продолжа-

ется. В первую очередь этот интерес постоянно подогревается параллельным применением двух технологий — диффузионно-взвешенных МР-изображений и МР-сканирования с получением изображений в гепатоспецифическую фазу при введении гадооксетовой кислоты. Практически стало аксиомой утверждение, что у пациентов с метастазами в печень комбинированная МРТ (МРТ-ДВИ и МРТ с гадооксетовой кислотой) обладает наибольшей чувствительностью даже при размерах ООП менее 1 см [6, 7]. Комплексное применение МРТ-ДВИ и МРТ с гадооксетовой кислотой также существенно увеличивает специфичность и отрицательную прогностическую ценность МРТ [7].

Для достижения оптимального времени получения диагностической информации используются нетрадиционные модальности МР-сканирования. Например, среднее значение соотношения “сигнал/шум” (CNR) для метастазов в печень ($248,5 \pm 101,6$) на изображениях гепатоспецифической фазы (10-я минута после начала инъекции, угол отклонения 30°) значительно больше (то есть МРТ-изображение стало диагностически более значимым), чем изображения на 20-й минуте при угле отклонения 10° ($187,4 \pm 77,4$) ($p < 0,001$). Средняя разница в соотношении CNR между двумя группами изображений составила $61,2 \pm 56,8$. Авторы рекомендуют шире применять МР-изображения на 10-й

Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма. Состояние после правосторонней гемигепатэктомии. Метастатическое поражение печени. В гепатоспецифическую фазу видны множественные разнокалиберные гипоинтенсивные образования в культи печени. Минимальный размер метастазов 3 мм.

Fig. 3. MRI. State after right-sided hemihepatectomy. Liver metastases. Multiple different-sized hypointensive focal liver lesions in the liver remnant are visible in the hepatospecific phase. The minimum size of metastases is 3 mm.



минуте при угле отклонения 30° как изображение с более высокими диагностическими характеристиками, что позволяет экономить 10 мин МРТ [8].

В настоящее время два европейских консенсуса лежат в основе всех последующих клинических методологических разработок по использованию гадоксетовой кислоты в диагностике метастазов и других очаговых образований печени [9, 10].

Не меньший интерес для клинической практики, чем диагностика метастазов в печень, представляет диагностика и дифференциальная диаг-

ностика первичных опухолей печени (опухолей, содержащих и не содержащих гепатоциты).

В МРТ-диагностике ГЦР различают два направления — выявление рака на фоне нормальной паренхимы и диагностика ГЦР на фоне цирроза печени.

Диагностика ГЦР на фоне нормальной печеночной паренхимы. Большинство исследователей признают высокую чувствительность МРТ с гадоксетовой кислотой при выявлении “малого” ГЦР, особенно по сравнению с КТ с контрастным усилением и динамической МРТ с внеклеточными контрастными препаратами (рис. 5) [11, 12].

Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма. Метастазы колоректального рака в печень: а — илеостома; б — бесконтрастное Т1-изображение, в культе печени опухоль видна лишь в I сегменте; в — ранняя артериальная фаза, дополнительные опухоли не видны; г — поздняя артериальная фаза, дополнительные опухоли также не видны; д — портально-венозная фаза, на периферии культи печени видны три гипоинтенсивные зоны; е — карта ИКД, опухоль в I сегменте имеет умеренно яркий сигнал, что не типично для злокачественной опухоли; ж — ДВИ с высоким b-фактором, видны яркие зоны опухолей в I, II и IV сегментах и на внутренней поверхности грудной клетки справа (зона лимфатического узла); з — гепатоспецифическая фаза, метастазы I и II сегмента видны более четко, опухоль в IV сегменте представлена тремя сливающимися метастазами.

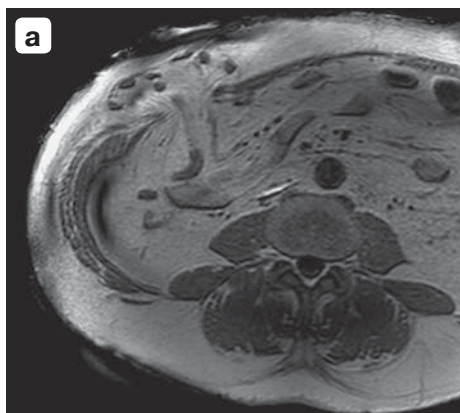
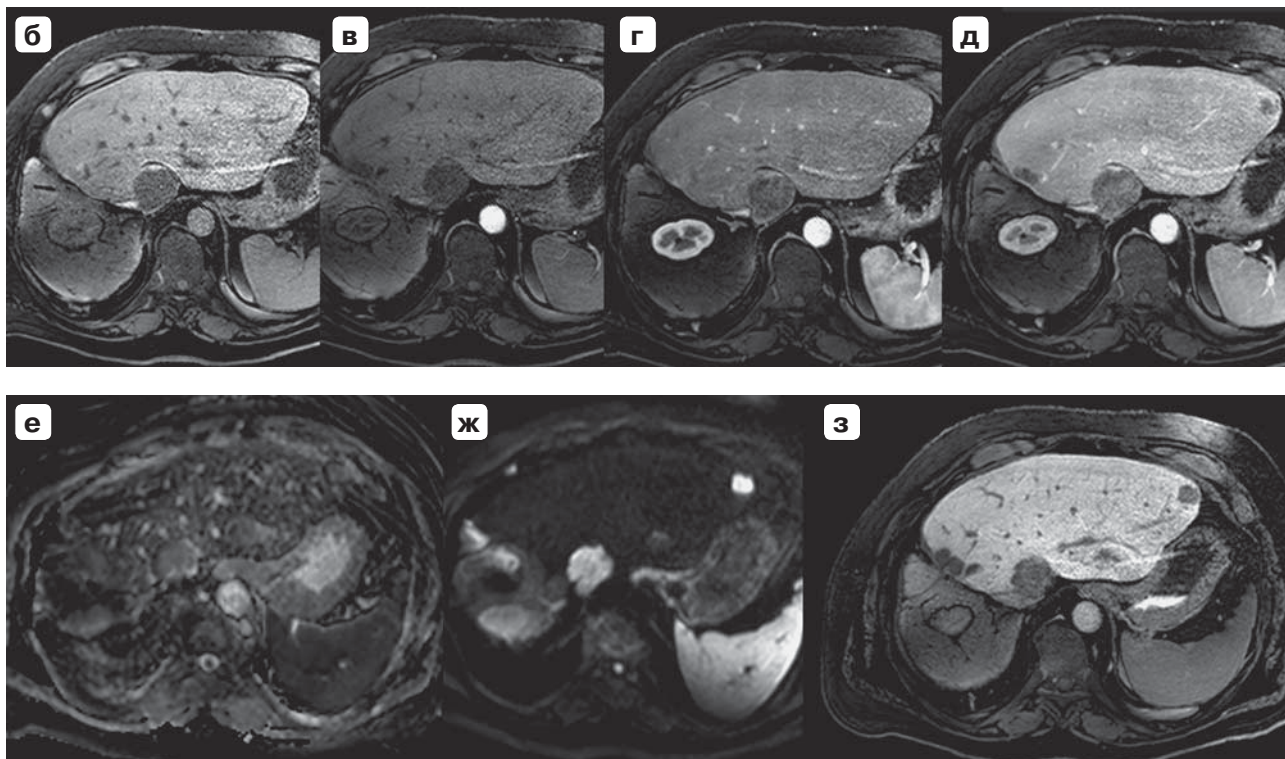


Fig. 4. MRI. Liver metastases in a patient with colorectal cancer: a — ileostomy; b — precontrast T1 image, the tumor is visible only in 1 segment of the liver remnant; c — early arterial phases, additional tumors are not visible; d — late arterial phases, additional tumors are also not visible; e — the portal-venous phase, three hypo-intensive areas are visible on the periphery of the liver remnant; f — ADC map, a tumor in segment 1 has a moderately bright signal, which is not typical for a malignant tumor, g — DWI with a high b-factor, bright tumor area are visible in segments 1, 2, and 4 and on the inside of the right side of the chest (lymph node); h — hepatospecific phase, metastases in segments 1 and 2 are visible more clearly, and in segment 4, there are three merging metastases.



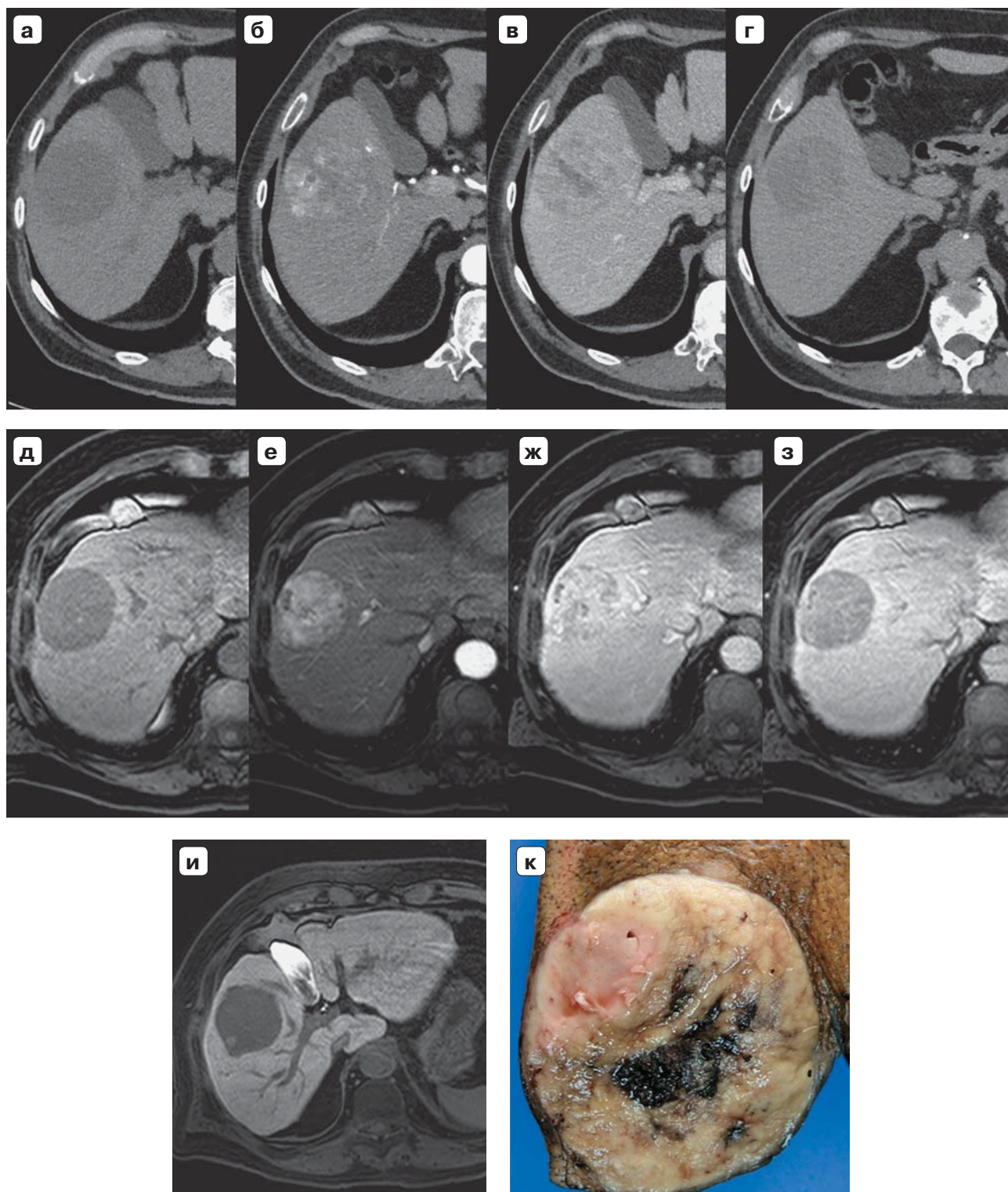


Рис. 5. Гепатоцеллюлярный рак в V сегменте печени: а — компьютерная томограмма, нативная фаза, на фоне неизменной паренхимы видно гиподенсное образование с четкими ровными контурами; б — компьютерная томограмма, артериальная фаза, контрастирование опухоли гетерогенное; в — компьютерная томограмма, венозная фаза, структура опухоли по-прежнему гетерогенная, но ее контуры стали более четкими; г — компьютерная томограмма, отсроченная фаза, опухоль гиподенсна на фоне умеренно контрастированной паренхимы печени; д — магнитно-резонансная томограмма, T1 ВИ, опухоль умеренно гипоинтенсивна; е — магнитно-резонансная томограмма, артериальная фаза, опухоль яркая с гипоинтенсивными участками; ж — магнитно-резонансная томограмма, портально-венозная фаза, на фоне контрастированной паренхимы печени опухоль видна хуже; з — магнитно-резонансная томограмма, транзитная фаза, опухоль гипоинтенсивна, паренхима печени гиперинтенсивна; и — магнитно-резонансная томограмма, гепатоспецифическая фаза, в гипоинтенсивной структуре опухоли умеренно гиперинтенсивная округлая зона, которая в портально-венозную фазу гиперинтенсивна также; к — макрофото, опухоль $5,8 \times 4,7 \times 5,3$ см, видна ее неоднородность. При патоморфологическом исследовании — низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак правой доли печени с фокусами инвазии собственной псевдокапсулы и с инвазией стенки вены, без выхода в ее просвет.

Fig. 5. HCC in V segment of the liver: a – native CT image, against the background of an unchanged parenchyma, a hypodense focal liver lesions with clear even contours is visible; b – CT image, arterial phase, the tumor is heterogeneous; c – CT image, venous phase, the structure of the tumor is still heterogeneous, but its margins have become clearer; d – CT image, delay phase, hypodense tumor against a background of moderately contrasted liver parenchyma; e – MRI: T1WI tumor is moderately hypointensive; f – MRI, arterial phase, the tumor is bright with hypointense areas; g – MRI, portal-venous phase, against the background of contrasted liver parenchyma the tumor is less visible; h – MRI, transitional phase, the tumor is hypointensive, the liver parenchyma is hyperintensive; i – MRI, hepatospecific phase, the tumor is hypointensive with local moderately hyperintensive rounded area, which is also hyperintensive in the portal-venous phase; g – macrophotograph, tumor dimensions of $5.8 \times 4.7 \times 5.3$ cm, its heterogeneity is visible. In a pathomorphological examination – a low-grade hepatocellular cancer of the right lobe of the liver with foci of invasion of its own pseudocapsule and invasion of the vein wall, without going into its lumen.

В одном из опубликованных многоцентровых исследований оценивали такие параметры, как размеры и контуры ООП, присутствие “отсевов”, центрального рубца в ООП, капсулы ООП, включений жировой ткани, зон кровоизлияний, прорастания вен. Также оценивали характеристики МР-изображений – интенсивность сигнала на преконтрастных сканах (T1 и T2), динамику контрастирования центральной и периферической зон опухоли, захват контрастного вещества ООП в печеночно-специфическую фазу контрастного усиления. Было установлено, что в большинстве наблюдений томографические различия между ГЦР ($n = 55$) и доброкачественными опухолями ($n = 52$) можно было выявить даже на бесконтрастных изображениях и по данным динамического сканирования благодаря в том числе содержанию жира в ООП и отсевам опухоли ($p < 0,05$), а также по отсутствию контрастирования опухоли в гепатоспецифическую фазу. Независимым фактором прогноза ГЦР являются гипоинтенсивность ООП на T1, гипо-/гиперинтенсивность опухоли на T2, отсутствие контрастирования центральных отделов опухоли и присутствие отсевов ($p < 0,05$). Чувствительность и специфичность диагностики ГЦР составили 91 и 75%, если учитывали два из четырех критериев, при этом специфичность возрастала до 98%, когда использовали все признаки [13]. Если капсула ГЦР выявляется как гиперконтрастная периферия на отсроченных сканах при КТ и МРТ, то на гепатоспецифических изображениях фиброзная капсула опухоли видна как гипоинтенсивная кольцевидная структура [14, 15].

Многие исследователи пришли к заключению, что по данным МРТ можно не только выявить ООП и оценить стадию опухоли, но и *использовать МРТ с гадооксетовой кислотой как визуализационный биомаркер у пациентов с ГЦР* [11, 13, 16, 17].

Выделяют два варианта диагностических критериев ГЦР. *Благоприятные МР-признаки ГЦР* включают небольшой размер опухоли, фиброзную капсулу/псевдокапсулу, присутствие в опухоли жира, высокое значение карты исчисляемого коэффициента диффузии (ИКД), ровные очертания контуров опухоли и ее гиперинтен-

сивность на изображениях гепатобилиарной фазы. *Неблагоприятные МР-признаки ГЦР* включают большой размер опухоли, ее мультифокальность, низкое значение карты ИКД, неровность контуров опухоли и ее гипоинтенсивность на изображениях гепатобилиарной фазы [16, 18].

К сожалению, не все опухоли имеют однотипную картину. По-видимому, это обусловлено различиями в клеточности тканей (важнейшая основа для отображения при МРТ-ДВИ), степени дифференцировки опухолевой ткани (которая может быть различной даже в пределах одной опухоли), различиями содержания соединительной ткани. Как выяснилось в последние годы, соединительная ткань (фиброз в опухоли) вносит свой вклад в “парадоксальное” контрастирование в гепатоспецифическую фазу ХЦР [19], метастазов и даже гемангиом. Чем темнее опухоли, не содержащие гепатоцитов в гепатоспецифическую фазу, тем благоприятнее для пациента исход его лечения, поскольку обилие фиброзной ткани коррелирует с низкой дифференцировкой опухоли.

Однако наиболее востребованным оказалось направление *МР-диагностики ГЦР на фоне цирроза печени*, поскольку Gd-EOB-DTPA (гадоксетовая кислота) позволяет получить информацию не только о сосудистых изменениях (что наблюдают также и при использовании внеклеточных контрастных препаратов), но и о нарушениях функции гепатоцитов (когда страдают переносчики контрастного препарата внутрь гепатоцита и из него).

Из литературы известно, что существуют две различные концепции раннего ГЦР, в основе которых лежит либо клиническое стадирование опухоли, либо ее патоморфологические характеристики. Наиболее распространенная клиническая система стадирования, применяемая в США и Европе, – это классификация Барселонской клиники рака печени (BCLC) [20], впервые одобренная Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) [21] и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD), которые и издали руководящие принципы мониторинга и лечения ГЦР [22]. Затем эти принципы (guidelines) были пересмотрены в 2012 г.

с совместными руководящими принципами EASL и Европейской организации исследований и лечения рака (EORTC) [23–25]. Применяемая в настоящее время система стадирования классифицирует ГЦР как *очень ранний ГЦР* (BCLC стадия 0) при наличии одной опухоли менее 2 см без сосудистой инвазии или сателлитов и как *ранний ГЦР* (BCLC стадия A) при наличии солитарной опухоли 2–5 см или максимум 3 опухолей <3 см.

Последние данные показали пятилетнюю выживаемость 80–90% после резекции печени [26] и трансплантации печени [27, 28], 70% — при локальной абляции [29] опухолей у пациентов с BCLC стадии 0 [23] и среднюю пятилетнюю выживаемость 50–70% после резекции, трансплантации печени или местной абляции у специально отобранных пациентов [23] в противоположность естественному исходу при средней выживаемости порядка 3 лет у пациентов со стадией A (BCLC) [30].

Традиционный алгоритм мониторинга состояния цирротически измененной печени методами лучевой диагностики заключается в следующем:

- УЗИ выполняют каждые 6 мес для своевременного выявления небольшой опухоли;
- неинвазивная диагностика ГЦР у пациентов с циррозом также возможна с помощью КТ и (или) МРТ;
- характерным проявлением ГЦР является гиперденсность (КТ) или гиперинтенсивность сигнала (МРТ) в артериальную фазу контрастного усиления с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества из ООП в портально-венозную и (или) отсроченную фазу исследования;
- “малый” ГЦР имеет атипичные КТ- или МР-признаки в 20–50% наблюдений;
- при отсутствии характерного симптомокомплекса ГЦР по данным одного томографического исследования одного типа (КТ или МРТ) обязательно следует проводить исследование другого типа [31].

Если изучить все руководящие принципы, привлекает внимание то, что критерии оценки ООП базируются на информации, получаемой при контрастном усилении (при КТ и МРТ). Очевидно, что контрастирование гадооксетовой кислотой особенно ценно при выявлении отсевов опухоли, а также связано с возможностью получения информации об ООП в цирротической печени, когда опухолевые образования обладают при традиционных методиках томографического исследования почти близкими или даже одинаковыми с ГЦР характеристиками.

Специалистам хорошо известно, что ООП, отличающиеся от ГЦР, также могут возникать в цирротической печени (табл. 3). При МР-исследованиях с гадооксетовой кислотой при

стратификации ООП стало возможным дать не только характеристику ООП на момент проведения исследования, но и прогнозировать динамику развития событий. Также известно, что небольшое гиперденсное/гиперинтенсивное образование не обязательно является ГЦР, а маленькое гиподенсное/гипоинтенсивное образование не позволяет полностью исключить ГЦР [32]. Гипоинтенсивный ГЦР в гепатоспецифическую фазу при МРТ с гадооксетовой кислотой, который сложно отличить от диспластических участков, которые также гипоинтенсивны, обычно гиперинтенсивен при МРТ-ДВИ [12], и такое новообразование имеет значительный потенциал трансформации в гиперваскулярный ГЦР [33]. Размер ГЦР является значительным фактором риска трансформации в гиперваскулярный рак [34].

Другими словами, комплексная неинвазивная диагностика увеличивает надежность лучевого исследования (рис. 6). По данным исследователей, предсказание отрицательного результата оказалось достовернее ($p = 0,0001$), когда применяли сочетание контрастного усиления гадооксетовой кислотой и диффузионно-взвешенные МР-изображения [35].

Гиперваскулярные гиперпластические узелки (ГГУ), иногда развивающиеся у пациентов с алкогольным циррозом печени и имеющие выраженное артериальное контрастирование, могут имитировать ГЦР. Применение гадооксетовой кислоты для выявления таких ГГУ на фоне цирроза оказалось более чем успешным. Специалистами было показано, что ГГУ чаще имеют размеры ≤ 16 мм, МР-сигнал от них низкий или изоинтенсивен паренхиме печени (то есть они не видны без контрастирования) и у них отсутствует симптом “вымывания” (washout), характерный для ГЦР на изображениях портально-венозной и транзитной фаз контрастного усиления. При сочетании трех перечисленных критериев специфичность МРТ с гадооксетовой кислотой составляет 100% [36].

Описаны МР-признаки и клинико-патологические особенности ГЦР, который гиперинтенсивен в гепатобилиарную фазу, — он более “яркий”, чем окружающая паренхима печени, но при этом вовсе не выявляется в артериальную фазу. Такой ГЦР назван исследователями “пончикоподобным”; этот феномен отмечен у 6% пациентов с циррозом печени. Пытаясь понять морфологические особенности подобных новообразований, авторы обратили внимание, что пик их контрастирования приходился на портально-венозную фазу. Такой ГЦР кровоснабжался преимущественно ветвями воротной вены, что было подтверждено результатами КТ-ангиографии. При длительном наблюдении ни одно из пончикоподобных образований ГЦР

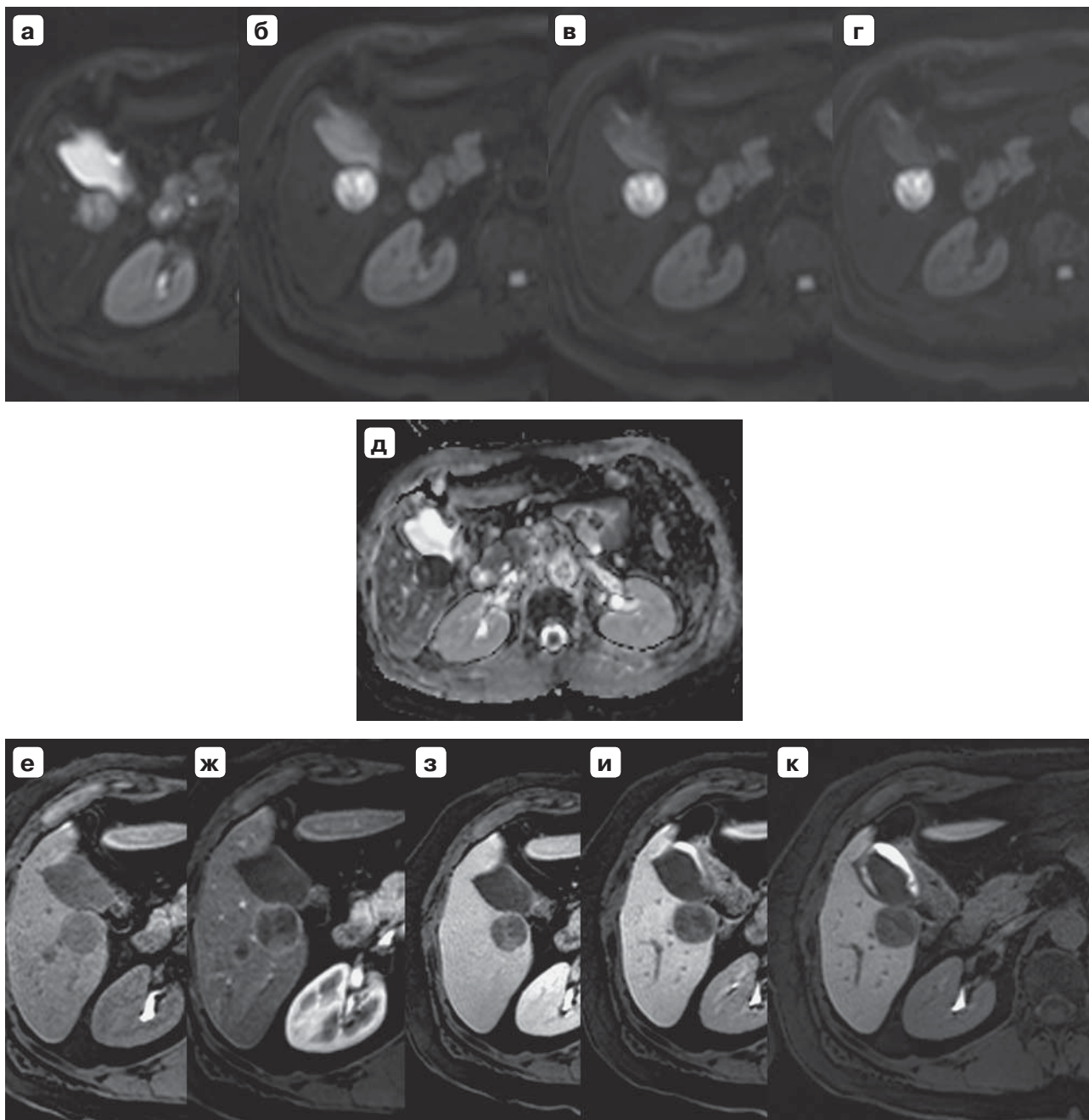


Рис. 6. Магнитно-резонансная томограмма. Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза печени: а–г – ДВИ, ООП сохраняет сигнал высокой интенсивности при повышении b-фактора (признак злокачественности); д – карта ИКД, ООП выражено гипоинтенсивно (признак злокачественности); е, ж – контрастное усиление гадооксевой кислотой, артериальная фаза, гипоинтенсивная опухоль остается гипоинтенсивной, вокруг нее виден гиперинтенсивный ободок; з – портально-венозная фаза; и – транзитная фаза; к – гепатоспецифическая фаза; на протяжении последних трех фаз исследования ООП остается гипоинтенсивным. Патоморфологическое исследование – с учетом результатов иммуногистохимического исследования морфологическая картина ГЦР.

Fig. 6. MRI. HCC in cirrhotic liver: a–d – DWI, focal liver lesion have a high-intensity signal with different b-factors including image with high b-factor (a sign of malignancy); e – ADC map, focal liver lesion is expressed hypointensive (a sign of malignancy); f, g – contrast enhancement by gadoxetic acid, the hypointensive tumor in the arterial phase remains hypointensive, a hyperintense rim is visible around tumor; h – portal-venous phase; i – transient phase; j – hepatospecific phase; during the last three phases of the examination, focal liver lesion remains hypointensive. Pathomorphological examination: regarding the results of an immunohistochemical test the morphological picture of HCR.

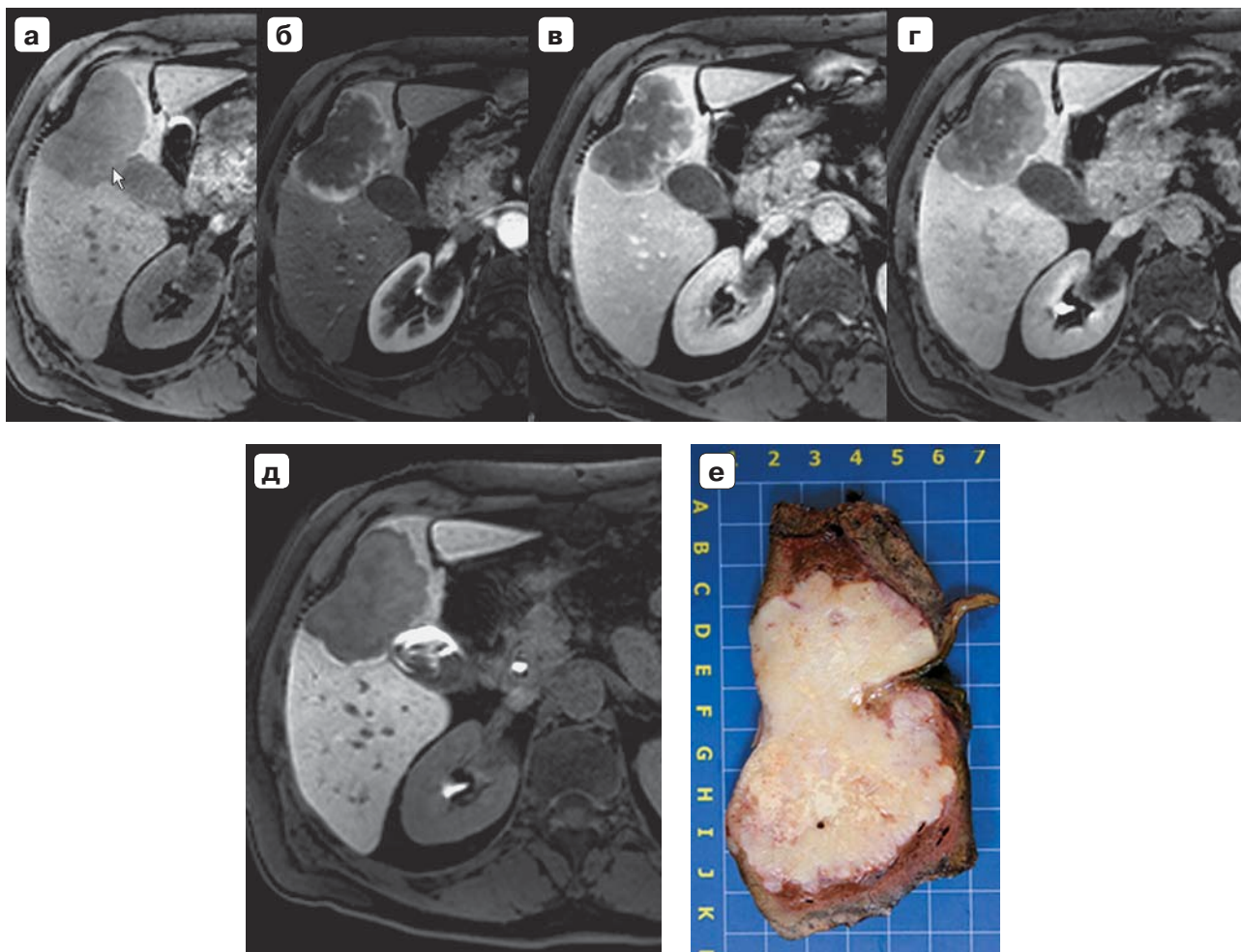


Рис. 7. Холангиоцеллюлярный рак правой доли печени: а – магнитно-резонансная томограмма, преконтрастное изображение, умеренно гипоинтенсивное ООП IV–V сегментов, прилежащее ко дну желчного пузыря; б – магнитно-резонансная томограмма, артериальная фаза, типичное кольцевидное контрастирование; в – магнитно-резонансная томограмма, портально-венозная фаза, типичное гетерогенное контрастирование; г – магнитно-резонансная томограмма, транзитная фаза, типичная умеренная гетерогенность; д – магнитно-резонансная томограмма, гепатоспецифическая фаза, ООП гипоинтенсивно на фоне контрастированной паренхимы печени; е – макрофото. Морфологическое исследование – иммунофенотип ХЦР pT2a cN0 cM0; M8160/3; Grade 3; R0; Pn0; L1; V0. ИП Ki67 – порядка 40%.

Fig. 7. Cholangiocellular carcinoma of the right lobe of the liver: a – MRI, pre-contrast image, a moderately hypo-intensive focal liver lesion of 4–5 liver segments adjacent to the bottom of the gallbladder; b – MRI, arterial phase, the neoplasm has typical dynamics of contrast enhancement – ring-shaped; c – MRI, portal-venous phase, the typical heterogeneous contrast; d – MRI, transient phase, the typical moderate heterogeneity; e – MRI, hepatospecific phase, focal liver lesion is hypointensive against the background of enhanced liver parenchyma; f – macrophotograph. Morphological examination – Immunophenotype of cholangiocarcinoma pT2a cN0 cM0; M8160/3; Grade3; R0; Pn0; L1; V0. PI Ki67 – about 40%.

без артериального контрастирования в цирротической печени не стало злокачественным, что может соответствовать мультиацинарным цирротическим узлам по классификации Международной рабочей группы [37].

Наиболее распространенной картиной контрастного усиления при МРТ с гадооксетовой кислотой внутрипеченочной холангиокарциномы (ХЦР) на фоне цирроза печени является кольцевидное контрастирование в артериальную фазу (53,8%), за которым следует прогрессивное динамическое контрастирование (42,3%) на более поздних этапах (рис. 7). Расширение перитуморальных желчных протоков ($p = 0,014$)

и появление симптома мишени в гепатоспецифическую фазу ($p = 0,048$) являются существенными независимыми критериями дифференциальной диагностики ХЦР и ГЦР [17].

На Западе широкое распространение получила система отчетов и обработки изображений печени The Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), которая включает известные прогностические особенности изображения и стандартизованную систему классификации изображений печени. Она может применяться в качестве биомаркера для прогностической визуализации первичного рака печени. Хотя LI-RADS не всегда позволяет дифференцировать

комбинированную гепатоцеллюлярную холангиокарциному от других первичных опухолей печени, она может быть использована для стратификации такой гепатоцеллюлярной холангиокарциномы в две группы опухолей в соответствии с их прогнозом. Лучший прогноз указывает на ГЦР (то есть LR-4 или LR-5), худший — на внутрипеченочную холангиокарциному (то есть LR-M) [38].

Система LI-RADS заиграла новыми красками, когда критерии опухоли стали оценивать на основе изображений, полученных в гепатоспецифическую фазу МРТ.

● Обсуждение

Все больше специалистов различного профиля осознают тот факт, что верификация диагноза чрескожной пункционной биопсией опухоли не самоцель диагностического процесса и что диагноз может быть установлен неинвазивными средствами диагностики, путем сопоставления результатов исследований, основанных на различных физических принципах получения изображения. К тому же, как показывают многие исследования, наиболее активные зоны роста опухоли как раз и находятся на ее периферии, и порой без специальных технологий, включая методики контрастного усиления, весьма сложно установить истинные границы распространения опухолевого процесса. Как известно, для надежности часто пунктируют как раз центральные отделы опухоли. Кроме того, гиперваскулярные опухоли или опухоли, содержащие сосудистые элементы, пунктировать весьма рискованно.

Классическое контрастное усиление (при КТ и МРТ) позволяет оценить контрастирование опухолей, но, как мы понимаем, всего лишь помогает изучать сосудистую сеть опухоли и уточнять объем внеклеточного пространства. По сути, контрастирование опухоли — это условное определение, которое прижилось в медицинской литературе десятилетия назад, но не отражает сути физиологических и патофизиологических процессов. Только лишь о гепатотропных, гепатоспецифических магнитно-резонансных контрастных препаратах, поглощаемых гепатоцитами и в последующем элиминирующихся в желчь, можно судить как о контрастных веществах, обеспечивающих истинное контрастирование опухоли (или его исключаящих). Другими словами, гепатоспецифические контрастные средства позволили сделать огромный рывок в визуализации, осмыслении фармакокинетики и фармакодинамики магнитно-резонансных контрастных средств, физиологии и патофизиологии процессов, происходящих в печени в результате нарушений ее функции и развития в ней опухолей.

И не зря стали говорить о гепатоспецифических МР-контрастных средствах как о визуализационных маркерах опухоли. До их появления в клинической практике врачи могли рассуждать лишь об изображении опухоли, ее особенностях (томографические исследования с контрастным усилением) и метаболизме (ПЭТ, ПЭТ/КТ). Безусловно, и то и другое в свое время стало колоссальным скачком вперед по сравнению с “теневого” картиной заболевания (рентгенография) и даже с плоскостной оценкой ангиоархитектоники в органе и в опухоли (ангиография).

Изучение изменений “клеточности” опухолей (их целлюлярности) применяется в МРТ достаточно давно. Методика МРТ-ДВИ зарождалась в неврологических исследованиях, что имело свое объяснение — статичные объекты (голова пациента) продолжительное время в процессе сбора данных должны были находиться в зоне сканирования неподвижно. Таковыми были технические условия. Прогресс технологий обеспечил возможность быстрого сбора данных, что отразилось на возможностях сканирования подвижных органов, к которым относится и печень.

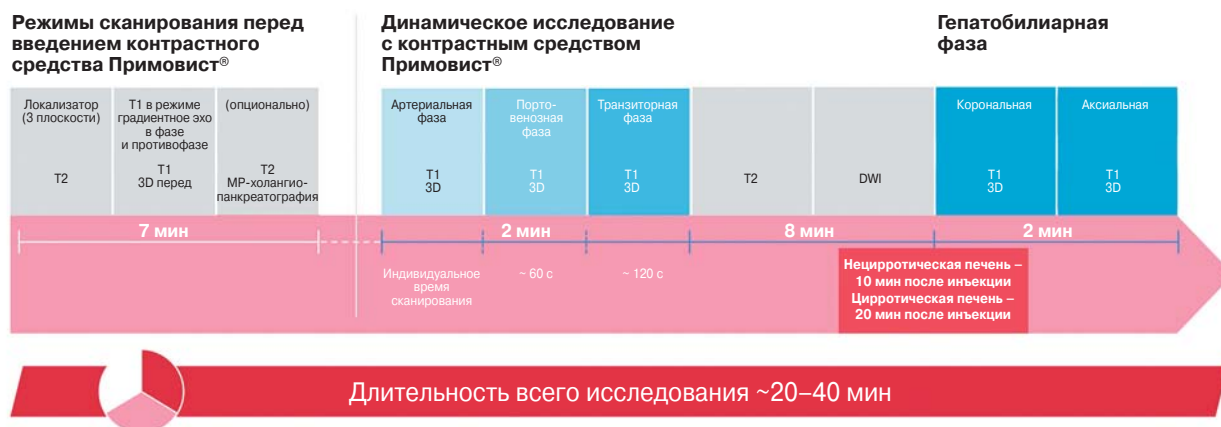
В последние годы МРТ с гепатоспецифическими контрастными препаратами и МРТ-ДВИ используются комплексно. И это в настоящий момент — вершина, достигнутая в прижизненном неинвазивном изучении морфологии и физиологии нормальных и патологических процессов в печени и гепатопанкреатодуоденальной зоне в целом.

На наших глазах растут объемы МР-исследований с гадоксетовой кислотой (к сожалению, по большей части в мире, но не в нашей стране), меняются традиционные стандарты диагностики ГЦР, особенно у пациентов с циррозом печени.

Исходя из многих руководящих принципов, опубликованных в печати, МРТ с гадоксетовой кислотой не просто становится, а уже стала неотъемлемой частью алгоритмов ведения пациентов с опухолевыми образованиями в печени. Такое исследование позволяет получить информацию, относящуюся не только к сосудистым характеристикам опухоли, но и к функции гепатоцитов, и не просто гепатоцитов как таковых, а с возможностью посегментной характеристики состояния печени и ООП в ней.

Оценивая васкуляризацию в артериальную фазу и активность гепатоцитов в выявленных опухолевых образованиях, мы можем отличать низкодифференцированные диспластические узлы от высокодифференцированных узлов и раннего ГЦР, избегая привычной для многих биопсии, целесообразность которой следует рассматривать только в отдельных ситуациях.

МРТ с гадоксетовой кислотой открыла новые горизонты в ранней диагностике ГЦР и в диф-



Адаптировано из: 1. Kinner S, Umutlu L, Blex S, Maderwald S, Antoch G et al. Diffusion weighted MR imaging in patients with HCC and liver cirrhosis after administration of different gadolinium contrast agents: is it still reliable? Eur J Radiol. 2012 Apr;81(4):e625-8. 2. van Kessel CS, Veldhuis W B., van den Bosch M A, van Leeuwen MS. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a delay time of 10 minutes is sufficient for lesion characterisation. Eur Radiol. 2012 Oct; 22(10): 2153–2160.

Рис. 8. Оптимизированный протокол исследования печени с контрастным средством Примовист®.

Fig. 8. Optimized liver test protocol with Primovist® contrast medium.

ференциальной диагностике предраковых злокачественных образований *благодаря тому, что изменения в мембране клетки и в структуре переносчиков ГСМРКС во время гепатокарциногенеза происходят раньше, чем сосудистые изменения* [30].

В отличие от японских руководств руководящие принципы EASL-AASLD по-прежнему не учитывают МРТ с гадооксетовой кислотой, возможно, вследствие трудностей мониторинга и интерпретации данных о гипоинтенсивных образованиях менее 1 см в гепатоспецифическую фазу. Авторы некоторых европейских публикаций, ориентируясь на опыт коллег из Юго-Восточной Азии, призывают чаще пользоваться возможностями МРТ с гадооксетовой кислотой и пересмотреть свои руководящие принципы, по крайней мере по мониторингу состояния внутрипеченочных патологических узлов образований. Такие узловые образования показывают нетипичное контрастирование в динамические фазы (артериальная, портально-венозная), но обнаруживаются как гипоинтенсивное образование на изображениях гепатоспецифической фазы. Это позволит не пропустить начало артериализации ГЦР [30].

Некоторые авторы с сожалением констатируют, что МРТ-ДВИ и МРТ с гадооксетовой кислотой, хоть и являются весьма эффективными в диагностике небольшого ГЦР, но еще не признаны в руководствах как неинвазивные инструменты окончательной диагностики [31]. Очевидно, что одной из задач Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ должно стать активное продвижение в повседневную практику этих неинвазивных, быстрых в исполнении и надежных

методов раннего выявления ООП и их дифференциальной диагностики.

Приведенный протокол МРТ с гадооксетовой кислотой (рис. 8) должен применяться повсеместно для унификации таких исследований среди специалистов, для повышения эффективности диагностического процесса, в том числе с точки зрения временных затрат на исследование, когда Т2 и ДВИ получают после введения гадооксетовой кислоты и после сбора данных артериальной, портально-венозной и транзитной фаз контрастного усиления.

МР-симптомокомплексы доброкачественных и злокачественных новообразований печени, согласно личному опыту автора и данным литературы, систематизированы в табл. 1–3.

● Заключение

Главным достижением МРТ с гадооксетовой кислотой является дифференциальная диагностика малых ООП, в том числе метастазов, регенераторных узлов, диспластических узлов и высокодифференцированного ГЦР. Современная МРТ с гадооксетовой кислотой позволяет клиницистам все чаще избегать инвазивных методов для диагностики ООП. Комплексные технологии МРТ (МРТ-ДВИ и МРТ с гадооксетовой кислотой) в настоящее время являются одними из наиболее информативных и безопасных. При МРТ с использованием гепатобилиарных контрастных веществ интенсивность сигнала ГЦР в гепатоспецифическую фазу рассматривается как визуализационный биомаркер опухоли. Пограничные печеночные ООП обычно не гипervasкулярны, они гипоинтенсивны в гепатоспецифическую фазу.

Таблица 1. Интенсивность МР-сигнала при доброкачественных образованиях печени без цирроза
Table 1. MR signal intensity for benign liver formations without cirrhosis

Нозология	Фаза исследования						ДВИ (b = 800)	Карта ИКД (ADC)
	T2/подавление жира	нативная/T1	артериальная	портально-венозная	транзиторная	гепатобилиарная		
Простая киста	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Изоинтенсивный	Изо-/гиперинтенсивный
Фокально-нодулярная гиперплазия	Изоинтенсивный Гиперинтенсивный – центральный рубец Умеренно гиперинтенсивный (без рубца)	Умеренно гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный + гипоинтенсивный рубец центральный рубец Гиперинтенсивный	Гиперинтенсивный Изоинтенсивный + умеренно гиперинтенсивный центр – рубец Умеренно гиперинтенсивный	Гиперинтенсивный Умеренно гиперинтенсивный	Изоинтенсивный + гипоинтенсивный рубец Гиперинтенсивный на периферии Гипоинтенсивный рубец	Гиперинтенсивный Гипер-/изоинтенсивный	Гипоинтенсивный Изо-/умеренно гипоинтенсивный
Аденома	Умеренно гиперинтенсивный + гиперинтенсивный периферический ободок	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Умеренно гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный (воспалительная) Гипоинтенсивный (стеатотическая)	Гиперинтенсивный	Изо-/умеренно гипоинтенсивный
Гемангиома	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный Точки на периферии гиподенсной зоны	Гиперинтенсивный Пятна на периферии гиподенсной зоны	Центроостреми-тельный гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипер-/изоинтенсивный

Таблица 2. Интенсивность МР-сигнала при злокачественных образованиях печени без цирроза
Table 2. MR signal intensity for malignant liver tumors without cirrhosis

Нозология	Фаза исследования						ДВИ (b = 800)	Карта ИКД (ADC)
	T2 ВИ	нативная/T1	артериальная	портально-венозная	транзиторная	гепатобилиарная		
Метастаз колоректального рака	Умеренно гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный с ярким ободком или гипоинтенсивный	Умеренно гипоинтенсивный	Умеренно гипо-/изо-/гиперинтенсивный	Гипо-, изо-, гиперинтенсивный, в зависимости от дифференцировки и стаза Примовиста в синусоидах соединительной ткани (при десмопластической реакции)	Гиперинтенсивный – чем ниже дифференцировка, тем интенсивнее сигнал	Гипо-/изоинтенсивный
ХЦР	Гипоинтенсивный (фиброз) Гиперинтенсивный (муцин) Может быть гиперинтенсивное кольцо на периферии	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивное кольцо	Мозаичность	Умеренно гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Умеренно гипоинтенсивный Изоинтенсивный Гиперинтенсивный Во всех наблюдениях может быть гиперинтенсивное кольцо на периферии	Умеренно гиперинтенсивный/ изоинтенсивный Если присутствует кольцо – оно гипоинтенсивно
ГЦР	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный, может быть гипоинтенсивное кольцо	Гипоинтенсивный (умеренное вымывание) Вымывание и гиперинтенсивная капсула	Гипоинтенсивный и может быть гипоинтенсивная капсула	Гипоинтенсивный, изоинтенсивный с гипоинтенсивным кольцом псевдокапсулы	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный
Фиброламплярный ГЦР	Изоинтенсивный или гиперинтенсивный с гипоинтенсивными рубцами	Умеренно гипоинтенсивный с умеренно гиперинтенсивными рубцами	Слабо гетерогенно гипоинтенсивный или гиперинтенсивный с гипоинтенсивными рубцами	Слабо гетерогенно, умеренно гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный с гиперинтенсивными рубцами	Гипоинтенсивный с гиперинтенсивными рубцами	Умеренно гиперинтенсивный с гипоинтенсивными рубцами	Выраженно гипоинтенсивный с гиперинтенсивными рубцами

Таблица 3. Интенсивность МР-сигнала при злокачественных образованиях печени на фоне цирроза
Table 3. MR signal intensity for malignant and benign liver formations against cirrhosis

ООП	Нозология	Фаза исследования						ДВИ (b = 800)	Карта ИКД (ADC)
		T2 ВИ	нативная (in-phase)	артериальная	портально-венозная	транзиторная	гепатобилиарная		
Злокачественные	Регенераторный узел	Изо-/гипоинтенсивный	Изо-/гипоинтенсивный	Изо-/гипоинтенсивный	Изо-/гипоинтенсивный	Изо-/гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Изо-/гипоинтенсивный	Изо-/ умеренно гиперинтенсивный
	Диспластический узел Gt1	Изоинтенсивный	Изоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Изоинтенсивный	Изоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Умеренно гиперинтенсивный
	Диспластический узел Gt3, ранний ГЦР	Изо-/гипоинтенсивный	Изо-/гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Изоинтенсивный (без вымывания)	Изо-/ без вымывания	Гипоинтенсивный	Изо-/ умеренно гипер-/гиперинтенсивный	Умеренно гипо-/гипоинтенсивный
	“Узел в узле”	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Быстрое вымывание	Гипоинтенсивный, быстрое вымывание	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный
	ГЦР типичный	Гиперинтенсивный	Изоинтенсивный / гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный
	Малый гипervasкулярный ГЦР	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный (вымывание) Гиперинтенсивный (без вымывания) Умеренно гиперинтенсивный (без быстрого вымывания)	Гипоинтенсивный (вымывание) Гиперинтенсивный (без вымывания)	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипо-/изоинтенсивный
Доброкачественные	Малый гиповаскулярный ГЦР	Изоинтенсивный	Изоинтенсивный	Изоинтенсивный	Изоинтенсивный	Слабо гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гипо-/изоинтенсивный
	ФНГ-подобный узел						Гиперваскулярный ободок и гипоинтенсивный в центре	Умеренно гиперинтенсивный	Умеренно гипоинтенсивный

Этот обзор продемонстрировал, что проведение МРТ с гадоксетовой кислотой и МРТ-ДВИ при диагностике ООП печени позволяет увеличить точность и надежность заключения, что в свою очередь может сказаться на качестве оказываемой медицинской помощи.

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 study, the 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

- Кармазановский Г.Г. Преимущества использования высококонтрастных средств в МСКТ. Медицинская визуализация. 2013; 4: 128–133.
- Стук М.В., Осокин Я.А., Кондратьев Е.В., Варламов А.В., Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография с контрастным усилением — необходимый минимум в диагностике объемных образований брюшной полости и забрюшинного пространства. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016; 97 (1): 40–47.
<https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-1-41-47>
- Кармазановский Г.Г. Томографические исследования с контрастным усилением как реальный инструмент получения объективной информации в условиях строжайшей экономии. Лучевая диагностика и терапия. 2016; 1: 5–12.
- Schwoppe R.B., May L.A., Reiter M.J., Lisanti C.J., Margolis D.J. Gadoteric acid: pearls and pitfalls. *Abdom. Imaging*. 2015; 40 (6): 2012–2029. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0354-7>
- Zech C.J., Korpraphong P., Huppertz A., Denecke T., Kim M.J., Tanomkiat W., Jonas E., Ba-Ssalamah A. VALUE study group. Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* 2014; 101 (6): 613–621. <https://doi.org/10.1002/bjs.9465>
- Vilgrain V., Esvan M., Ronot M., Caumont-Prim A., Aubé C., Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoteric acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (12): 4595–4615. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4250-5>
- Colagrande S., Castellani A., Nardi C., Lorini C., Calistri L., Filippone A. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (5): 1027–1034. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.02.011>
- Lee D., Cho E.S., Kim D.J., Kim J.H., Yu J.S., Chung J.J. Validation of 10-minute delayed hepatocyte phase imaging with 30° flip angle in gadoteric acid-enhanced MRI for the detection of liver metastasis. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0139863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139863>
- Neri E., Bali M.A., Ba-Ssalamah A., Boraschi P., Brancatelli G., Alves F.C., Grazioli L., Helmberger T., Lee J.M., Manfredi R., Marti-Bonmati L., Matos C., Merkle E.M., Op De Beeck B., Schima W., Skehan S., Vilgrain V., Zech C., Bartolozzi C. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (4): 921–931. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3900-3>
- Merkle E.M., Zech C.J., Bartolozzi C., Bashir M.R., Ba-Ssalamah A., Huppertz A., Lee J.M., Ricke J., Sakamoto M., Sirlin C.B., Ye S.L., Zeng M. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (3): 674–682. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3873-2>
- Joo I., Lee J.M. Recent advances in the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: value of gadoteric acid-enhanced MRI. *Liver Cancer*. 2016; 5 (1): 67–87. <https://doi.org/10.1159/000367750>
- Hwang J., Kim Y.K., Jeong W.K., Choi D., Rhim H., Lee W.J. Nonhypervascular hypointense nodules at gadoteric acid-enhanced mr imaging in chronic liver disease: diffusion-weighted imaging for characterization. *Radiology*. 2015; 277 (1): 309. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015154031>
- Fischer M.A., Raptis D.A., Donati O.F., Hunziker R., Schade E., Sotiropoulos G.C., McCall J., Bartlett A., Bachellier P., Frilling A., Breitenstein S., Clavien P.A., Alkadhi H., Patak M.A. MR imaging features for improved diagnosis of hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: Multi-center evaluation. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (10): 1879–1887. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.06.029>
- Kim B., Lee J.H., Kim J.K., Kim H.J., Kim Y.B., Lee D. The capsule appearance of hepatocellular carcinoma in gadoteric acid-enhanced MR imaging: Correlation with pathology and dynamic CT. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (25): e11142. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001142>
- Burgio M.D., Picone D., Cabibbo G., Midiri M., Lagalla R., Brancatelli G. MR-imaging features of hepatocellular carcinoma capsule appearance in cirrhotic liver: comparison of gadoteric acid and gadobenatimeglumine. *Abdom. Radiol.* 2016; 41 (8): 1546–1554. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0726-7>
- Cho E.S., Choi J.Y. MRI features of hepatocellular carcinoma related to biologic behavior. *Korean J. Radiol.* 2015; 16 (3): 449–464. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.3.449>
- Choi S.H., Lee S.S., Kim S.Y., Park S.H., Park S.H., Kim K.M., Hong S.M., Yu E., Lee M.G. Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: differentiation from hepatocellular carcinoma by using gadoteric acid-enhanced MR imaging and dynamic CT. *Radiology*. 2017; 282 (3): 771–781. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160639>
- Motosugi U., Ichikawa T., Sou H., Sano K., Tominaga L., Muhi A., Araki T. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010; 256 (1): 151–158. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091885>
- Koh J., Chung Y.E., Nahm J.H., Kim H.Y., Kim K.S., Park Y.N., Kim M.J., Choi J.Y. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: prognostic value of preoperative gadoteric acid-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (2): 407–416. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3846-5>
- Llovet J.M., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>

21. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M., Beaugrand M., Lencioni R., Burroughs A.K., Christensen E., Pagliaro L., Colombo M., Rodés J. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2001; 35 (3): 421–430. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00130-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00130-1)
22. Bruix J., Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53 (3): 1020–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
23. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
24. Rieke J., Seidensticker M., Mohnike K. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver: current guidelines and future prospects for radiological imaging. *Liver Cancer.* 2012; 1 (1): 51–58. <https://doi.org/10.1159/000339020>
25. Bota S., Piscaglia F., Marinelli S., Pecorelli A., Terzi E., Bolondi L. Comparison of international guidelines for non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2012; 1 (3–4): 190–200. <https://doi.org/10.1159/000343833>
26. Belghiti J., Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2012; 1 (2): 71–82. <https://doi.org/10.1159/000342403>
27. Lee Cheah Y., K.H. Chow P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an appraisal of current controversies. *Liver Cancer.* 2012; 1 (3–4): 183–189. <https://doi.org/10.1159/000343832>
28. Chan S.C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2013; 2 (3–4): 338–344. <https://doi.org/10.1159/000343849>
29. Lin S.M. Local ablation for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *LiverCancer.* 2013; 2(2): 73–83. <https://doi.org/10.1159/000343843>
30. Golfieri R., Garzillo G., Ascanio S., Renzulli M. Focal lesions in the cirrhotic liver: their pivotal role in gadoteric acid-enhanced MRI and recognition by the Western guidelines. *Dig. Dis.* 2014; 32 (6): 696–704. <https://doi.org/10.1159/000368002>
31. Cartier V., Aubé C. Gastrointestinal imaging: Tips and traps in the diagnosis of small HCC. *Diagn. Interv. Imaging.* 2013; 94 (7–8): 697–712. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.007>
32. Motosugi U., Ichikawa T., Sou H., Sano K., Tominaga L., Muhi A., Araki T. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2010; 256 (1): 151–158. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091885>
33. Kim Y.K., Lee W.J., Park M.J., Kim S.H., Rhim H., Choi D. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology.* 2012; 265 (1): 104–114. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112649>
34. Suh C.H., Kim K.W., Pyo J., Lee J., Kim S.Y., Park S.H. Hypervascular transformation of hypovascular hypointense nodules in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI: A systematic review and meta-analysis. *AJR.* 2017; 209 (4): 781–789. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17711>
35. Kim Y.K., Kim Y.K., Park H.J., Park M.J., Lee W.J., Choi D. Noncontrast MRI with diffusion-weighted imaging as the sole imaging modality for detecting liver malignancy in patients with high risk for hepatocellular carcinoma. *Magn. Reson. Imaging.* 2014; 32 (6): 610–618. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.12.021>
36. Kim S.S., Kim S.H., Song K.D., Choi S.Y., Heo N.H. Value of gadoteric acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in the differentiation of hypervascular hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: A retrospective case-control study. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2019; May 6. <https://doi.org/10.1002/jmri.26768>
37. Kozaka K., Kobayashi S., Yoneda N., Kitao A., Yoshida K., Inoue D., Ogi T., Koda W., Sato Y., Gabata T., Matsui O. Doughnut-like hyperintense nodules on hepatobiliary phase without arterial-phase hyperenhancement in cirrhotic liver: imaging and clinicopathological features. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (12): 6489–6498. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06329-y>
38. Choi S.H., Lee S.S., Park S.H., Kim K.M., Yu E., Park Y., Shin Y.M., Lee M.G. LI-RADS classification and prognosis of primary liver cancers at gadoteric acid-enhanced MRI. *Radiology.* 2019; 290 (2): 388–397. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181290>

References

1. Karmazanovsky G.G. The benefits of using high contrast media in MDCT. *Medical visualization.* 2013; 4: 128–133. (In Russian)
2. Stuk M.V., Osokin Ya.A., Kondrat'ev E.V., Varlamov A.V., Karmazanovskiy G.G. Contrast-enhanced computed tomography is the required minimum in the diagnosis of abdominal and retroperitoneal space-occupying lesions. *J. Radiol. Nuclear Med.* 2016; 97 (1): 40–47. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-1-41-47> (In Russian)
3. Karmazanovsky G.G. Contrast-enhanced tomography as a real tool for obtaining objective information in the all possible economies. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2016; 1: 5–12. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2016-1-5-12> (In Russian)
4. Schwöpe R.B., May L.A., Reiter M.J., Lisanti C.J., Margolis D.J. Gadoteric acid: pearls and pitfalls. *Abdom. Imaging.* 2015; 40 (6): 2012–2029. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0354-7>
5. Zech C.J., Korpraphong P., Huppertz A., Denecke T., Kim M.J., Tanomkiat W., Jonas E., Ba-Ssalamah A. VALUE study group. Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* 2014; 101 (6): 613–621. <https://doi.org/10.1002/bjs.9465>
6. Vilgrain V., Esvan M., Ronot M., Caumont-Prim A., Aubé C., Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoteric acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (12): 4595–4615. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4250-5>
7. Colagrande S., Castellani A., Nardi C., Lorini C., Calistri L., Filippone A. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (5): 1027–1034. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.02.011>
8. Lee D., Cho E.S., Kim D.J., Kim J.H., Yu J.S., Chung J.J. Validation of 10-minute delayed hepatocyte phase imaging with 30° flip angle in gadoteric acid-enhanced MRI for the detection of liver metastasis. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139863>
9. Neri E., Bali M.A., Ba-Ssalamah A., Boraschi P., Brancatelli G., Alves F.C., Grazioli L., Helmlinger T., Lee J.M., Manfredi R., Marti-Bonmati L., Matos C., Merkle E.M., Op De Beeck B.,

- Schima W., Skehan S., Vilgrain V., Zech C., Bartolozzi C. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (4): 921–931. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3900-3>
10. Merkle E.M., Zech C.J., Bartolozzi C., Bashir M.R., Ba-Ssalamah A., Huppertz A., Lee J.M., Rieke J., Sakamoto M., Sirlin C.B., Ye S.L., Zeng M. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (3): 674–682. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3873-2>
 11. Joo I., Lee J.M. Recent advances in the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: value of gadoxetic acid-enhanced MRI. *Liver Cancer*. 2016; 5 (1): 67–87. <https://doi.org/10.1159/000367750>
 12. Hwang J., Kim Y.K., Jeong W.K., Choi D., Rhim H., Lee W.J. Nonhypervascular hypointense nodules at gadoxetic acid-enhanced mr imaging in chronic liver disease: diffusion-weighted imaging for characterization. *Radiology*. 2015; 277 (1): 309. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015154031>
 13. Fischer M.A., Raptis D.A., Donati O.F., Hunziker R., Schade E., Sotiropoulos G.C., McCall J., Bartlett A., Bachellier P., Frilling A., Breitenstein S., Clavien P.A., Alkadhi H., Patak M.A. MR imaging features for improved diagnosis of hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: Multi-center evaluation. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (10): 1879–1887. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.06.029>
 14. Kim B., Lee J.H., Kim J.K., Kim H.J., Kim Y.B., Lee D. The capsule appearance of hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MR imaging: Correlation with pathology and dynamic CT. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (25): e11142. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011142>
 15. Burgio M.D., Picone D., Cabibbo G., Midiri M., Lagalla R., Brancatelli G. MR-imaging features of hepatocellular carcinoma capsule appearance in cirrhotic liver: comparison of gadoxetic acid and gadobenatadimeglumine. *Abdom. Radiol.* 2016; 41 (8): 1546–1554. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0726-7>
 16. Cho E.S., Choi J.Y. MRI features of hepatocellular carcinoma related to biologic behavior. *Korean J. Radiol.* 2015; 16 (3): 449–464. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.3.449>
 17. Choi S.H., Lee S.S., Kim S.Y., Park S.H., Park S.H., Kim K.M., Hong S.M., Yu E., Lee M.G. Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: differentiation from hepatocellular carcinoma by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging and dynamic CT. *Radiology*. 2017; 282 (3): 771–781. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160639>
 18. Motosugi U., Ichikawa T., Sou H., Sano K., Tominaga L., Muhi A., Araki T. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010; 256 (1): 151–158. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091885>
 19. Koh J., Chung Y.E., Nahm J.H., Kim H.Y., Kim K.S., Park Y.N., Kim M.J., Choi J.Y. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: prognostic value of preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (2): 407–416. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3846-5>
 20. Llovet J.M., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>
 21. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M., Beaugrand M., Lencioni R., Burroughs A.K., Christensen E., Pagliaro L., Colombo M., Rodés J. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2001; 35 (3): 421–430. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00130-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00130-1)
 22. Bruix J., Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53 (3): 1020–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
 23. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
 24. Rieke J., Seidensticker M., Mohnike K. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver: current guidelines and future prospects for radiological imaging. *Liver Cancer*. 2012; 1 (1): 51–58. <https://doi.org/10.1159/000339020>
 25. Bota S., Piscaglia F., Marinelli S., Pecorelli A., Terzi E., Bolondi L. Comparison of international guidelines for non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2012; 1 (3–4): 190–200. <https://doi.org/10.1159/000343833>
 26. Belghiti J., Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2012; 1 (2): 71–82. <https://doi.org/10.1159/000342403>
 27. Lee Cheah Y., K.H. Chow P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an appraisal of current controversies. *Liver Cancer*. 2012; 1 (3–4): 183–189. <https://doi.org/10.1159/000343832>
 28. Chan S.C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2013; 2 (3–4): 338–344. <https://doi.org/10.1159/000343849>
 29. Lin S.M. Local ablation for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Liver Cancer*. 2013; 2(2): 73–83. <https://doi.org/10.1159/000343843>
 30. Golfieri R., Garzillo G., Ascanio S., Renzulli M. Focal lesions in the cirrhotic liver: their pivotal role in gadoxetic acid-enhanced MRI and recognition by the Western guidelines. *Dig. Dis.* 2014; 32 (6): 696–704. <https://doi.org/10.1159/000368002>
 31. Cartier V., Aubé C. Gastrointestinal imaging: Tips and traps in the diagnosis of small HCC. *Diagn. Interv. Imaging*. 2013; 94 (7–8): 697–712. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.007>
 32. Motosugi U., Ichikawa T., Sou H., Sano K., Tominaga L., Muhi A., Araki T. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010; 256 (1): 151–158. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091885>
 33. Kim Y.K., Lee W.J., Park M.J., Kim S.H., Rhim H., Choi D. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology*. 2012; 265 (1): 104–114. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112649>
 34. Suh C.H., Kim K.W., Pyo J., Lee J., Kim S.Y., Park S.H. Hypervascular transformation of hypovascular hypointense nodules in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI: A systematic review and meta-analysis. *AJR*. 2017; 209 (4): 781–789. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17711>
 35. Kim Y.K., Kim Y.K., Park H.J., Park M.J., Lee W.J., Choi D. Noncontrast MRI with diffusion-weighted imaging as the sole imaging modality for detecting liver malignancy in patients with high risk for hepatocellular carcinoma. *Magn. Reson. Imaging*. 2014; 32 (6): 610–618. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.12.021>
 36. Kim S.S., Kim S.H., Song K.D., Choi S.Y., Heo N.H. Value of gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted

- imaging in the differentiation of hypervascular hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: A retrospective case-control study. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2019; May 6. <https://doi.org/10.1002/jmri.26768>
37. Kozaka K., Kobayashi S., Yoneda N., Kitao A., Yoshida K., Inoue D., Ogi T., Koda W., Sato Y., Gabata T., Matsui O. Doughnut-like hyperintense nodules on hepatobiliary phase without arterial-phase hyperenhancement in cirrhotic liver: imaging and clinicopathological features. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (12): 6489–6498. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06329-y>
38. Choi S.H., Lee S.S., Park S.H., Kim K.M., Yu E., Park Y., Shin Y.M., Lee M.G. LI-RADS classification and prognosis of primary liver cancers at gadoteric acid-enhanced MRI. *Radiology*. 2019; 290 (2): 388–397. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181290>

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, Российская Федерация. 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 Radiology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of Radiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

For correspondence*: Grigory G. Karmazanovsky — 27, Bol. Serpuhovskaya str., Moscow, 117997, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Russian Federation. Phone: +7-499-236-15-37. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Статья поступила в редакцию журнала 20.11.2019.
Received 20 November 2019.

Принята к публикации 26.11.2019.
Accepted for publication 26 November 2019.

Миниинвазивные технологии при механической желтухе *Minimally invasive technologies for obstructive jaundice*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194111-122>

Спорные вопросы билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза

Кулезнева Ю.В.^{1*}, Мелехина О.В.¹, Ефанов М.Г.¹,
Алиханов Р.Б.¹, Мусатов А.Б.¹, Огнева А.Ю.², Цвиркун В.В.¹

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

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Москва, ул. Десятская, д. 20/1, Российская Федерация

В настоящее время стратегия предоперационного лечения пациентов с механической желтухой опухолевого генеза не определена. Продолжаются дискуссии о показаниях к желчеотведению, выборе метода билиарного дренирования и его продолжительности. Анализ международных исследований показал, что рутинное предоперационное дренирование “по умолчанию” не рекомендовано. Показания к билиарному дренированию при резектабельном процессе определяют по тяжести механической желтухи, холангиту, срокам предстоящей операции, а при проксимальном уровне билиарного блока — по типу опухоли по Bismuth–Corlette. Выбор антеградного или ретроградного способа предоперационного желчеотведения зависит от уровня билиарного блока и возможностей лечебного учреждения. В большинстве исследований показано, что предпочтительными являются ретроградные (эндоскопические) способы при дистальном блоке и антеградные (чреспеченочные) — при проксимальном. Сроки предоперационного дренирования зависят от нормализации показателей биохимического анализа крови. Увеличение продолжительности дренирования может способствовать развитию ранних послеоперационных осложнений. Оптимальным сроком считают 2 нед. Для успешного лечения больных механической желтухой опухолевого генеза необходимо максимально достоверно определить причину ее развития, что позволяет выработать стратегию и тактику в конкретной клинической ситуации. Целесообразность и способ билиарной декомпрессии следует рассматривать в соответствии с выбранной стратегией лечения пациента.

Ключевые слова: печень, желчные протоки, механическая желтуха, антеградное дренирование, ретроградное дренирование, билиарная декомпрессия

Ссылка для цитирования: Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Мусатов А.Б., Огнева А.Ю., Цвиркун В.В. Спорные вопросы билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 111–122. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194111-122>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disputable issues of biliary drainage procedures in malignant obstructive jaundice

Kulezneva Yu.V.^{1*}, Melekhina O.V.¹, Efanov M.G.¹,
Alikhanov R.B.¹, Musatov A.B.¹, Ogneva A.Yu.², Tsvirkun V.V.¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Department of Health; 86, Shosse Entuziastov, 111123, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Health of Russia; 20/1, Delegatskaya str., 127473, Russian Federation

Currently, the strategy for preoperative management of patients with malignant obstructive jaundice is not defined. The indications for biliary drainage procedures, the choice of biliary drainage technique and duration of preoperative drainage are still disputable. Analysis of international trials revealed that routine preoperative biliary drainage procedures are not recommended. The indications for biliary drainage in resectable tumors are determined considering severity of obstructive jaundice, cholangitis, dates of major surgery and Bismuth–Corlette tumor type in case of proximal biliary stricture. The choice of retrograde or antegrade preoperative biliary drainage depends on the type of biliary stricture (distal or proximal) and possibilities of medical institution. The majority of studies showed that retrograde (endoscopic) biliary drainage procedures are preferred for distal strictures, antegrade (transhepatic) — for proximal ones. Duration of preoperative biliary drainage depends on normalization of biochemical values. Prolonged

drainage may be followed by increased incidence of early postoperative complications. The optimal period of preoperative biliary drainage is 2 weeks.

It is necessary to determine the causes of obstructive jaundice as early as possible for successful treatment. This is also essential to define optimal treatment strategy in certain case. Advisability and certain technique of biliary decompression should be determined in accordance with the chosen treatment strategy.

Keywords: liver, bile ducts, obstructive jaundice, antegrade drainage, retrograde drainage, biliary decompression

For citation: Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Efanov M.G., Alikhanov R.B., Musatov A.B., Ogneva A.Yu., Tsvirkun V.V. Disputable issues of biliary drainage procedures in malignant obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 111–122. (In Russian) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194111-122>

The authors declare no conflict of interests.

Механическая желтуха (МЖ) развивается вследствие опухолевого процесса в гепатопанкреатодуоденальной зоне (ГПДЗ) в 80–85% наблюдений [1, 2]. В большинстве из них МЖ является первым признаком заболевания и нередко свидетельствует о его поздней стадии [3].

МЖ сопровождается постоянно нарастающими метаболическими нарушениями, которые, независимо от причины билиарной обструкции, обуславливают тяжесть состояния больного, нередко больше основного заболевания. Именно в этих ситуациях декомпрессия желчных протоков становится первоочередной задачей лечения [4, 5]. Однако декомпрессионные вмешательства не всегда показаны “по умолчанию” и не всегда оказываются эффективными. С одной стороны, устранение желтухи позволяет улучшить состояние больного и получить время для необходимой диагностики, которая позволит определить стратегию и тактику его лечения. С другой стороны, любая дренирующая манипуляция на желчных протоках связана с риском осложнений, прежде всего холангита, который существенно затрудняет возможности патогенетического лечения, включая выполнение радикальной операции [6, 7].

В настоящей работе на основании обзора данных литературы, включающих метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), будет рассмотрена целесообразность предоперационной билиарной декомпрессии у больных резектабельными опухолями органов ГПДЗ.

● Когда билиарное дренирование необходимо?

Хорошо известно, что основными клиническими проявлениями МЖ, которые оказывают существенное влияние на состояние больного, являются интенсивный кожный зуд, практически не купирующийся приемом антигистаминных препаратов, выраженные нарушения свертывающей системы крови за счет нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, в том числе витамина К, бактериальная и эндотоксическая транслокация через слизистую кишки, что увеличивает риск развития сепсиса [8–10]. Кроме того, считают, что при МЖ ухудшается

клеточный иммунитет и усиливается рост опухоли [11]. Все эти обстоятельства являются теоретическим обоснованием обязательного выполнения билиарной декомпрессии.

Одним из наиболее важных факторов, определяющих необходимость дренирования желчных протоков, является тяжесть МЖ. В 2012 г. Э.И. Гальпериным [12] была предложена классификация с трехступенной балльной оценкой уровня общего билирубина (<60 мкмоль/л – 1 балл, 60–200 мкмоль/л – 2 балла, ≥200 мкмоль/л – 3 балла) и уровня общего белка сыворотки (≥65 г/л – 1 балл, 64–55 г/л – 2 балла, <55 г/л – 3 балла). В классификацию также были введены такие осложнения МЖ, усиливающие ее тяжесть, как холангит, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, признаки энцефалопатии, желудочно-кишечное кровотечение, сепсис. Осложнения МЖ оценивали по сравнению с уровнем билирубина с коэффициентом 2. Присоединение двух и более осложнений удваивало или пропорционально увеличивало число баллов. Сепсис был представлен как 2 и более осложнений. Опухолевый генез МЖ эквивалентен одному осложнению. При такой совокупности факторов к классу А (легкая МЖ) относят больных с числом баллов ≤5, к классу В (МЖ средней степени тяжести) – с числом баллов 6–15 и к классу С (тяжелая МЖ) – с числом баллов ≥16. Исходя из этого, пациенты с МЖ класса С подлежат обязательному дренированию желчных протоков.

В мировой литературе единственным показателем тяжести МЖ является уровень билирубина крови. В 2015 г. французскими авторами было проведено изучение уровня дооперационного билирубина крови у пациентов с опухолью головки поджелудочной железы (то есть при дистальном уровне билиарного блока). В этом многоцентровом исследовании было доказано, что при уровне сывороточного билирубина ≥300 мкмоль/л увеличивается частота послеоперационных осложнений и уменьшается отдаленная выживаемость после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что билиарное дренирование показано перед ПДР пациентам с тяжелой желтухой.

По мнению ведущих специалистов, предоперационное дренирование желчных протоков при дистальном уровне билиарного блока следует выполнять пациентам с холангитом, при тяжелой симптоматической желтухе с интенсивным кожным зудом, при отсроченной операции или для неоадьювантной химиотерапии (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств) [14]. Несколько иным образом обстоит дело при уточнении показаний к дренированию желчных протоков у пациентов с проксимальным уровнем блока, который рассматривают на примере воротной холангиокарциномы (опухоль Клацкина). Радикальная операция при воротной холангиокарциноме заключается в резекции внутри- и внепеченочных желчных протоков в зависимости от типа по классификации Bismuth–Corlette и вовлечения сосудов, что в большом числе наблюдений сопровождается гемигепатэктомией. Поскольку при МЖ страдает в первую очередь функция печени, выполнение резекции на фоне угнетения функции органа особенно опасно развитием послеоперационной печеночной недостаточности. В связи с этим билиарная декомпрессия представляется обоснованной [15, 16].

Предоперационный холангит, цитолиз и недостаточный объем остающейся паренхимы печени являются основными детерминантами печеночной недостаточности и связанной с ней летальности. Для восстановления функции печени больным МЖ необходима билиарная декомпрессия. Однако оптимальный предоперационный уровень билирубина остается предметом обсуждения. Предоперационный уровень билирубина <3 мг/дл был рекомендован М. Макуучи и соавт. [17], а также Y. Nimura и соавт. [18] еще в конце прошлого века. Примерно тогда же С.Н. Су и соавт. сообщили, что предоперационный уровень билирубина >10 мг/дл был значимо связан с послеоперационной летальностью [19]. В одном из последних исследований было указано, что предоперационный уровень билирубина >3 мг/дл был отрицательным фактором, влияющим на общую выживаемость (HR = 2,109, 95% CI: 1,026–4,335) [20].

Другой важный аспект при резектабельной воротной холангиокарциноме — это объем остающейся паренхимы печени. В настоящее время дооперационное дренирование остающейся паренхимы показано при ее объеме $<50\%$ [21]. При объеме остающейся паренхимы $<40\%$, помимо дренирования остающихся сегментов печени, необходимо рассмотреть показания к портовоенозной эмболизации (ПВЭ) [22].

Существует согласие авторов в том, что предоперационная билиарная декомпрессия при опухоли Клацкина показана больным с холангитом, пациентам, проходящим предоперацион-

ную противоопухолевую терапию, пациентам с нарушением всасывания пищи вследствие гипербилирубинемии, с печеночной или почечной недостаточностью, а также при малом объеме остающейся паренхимы, когда необходима ПВЭ [9, 23–25].

Таким образом, показания к дренированию при любом типе билиарного блока определяют исходя из тяжести механической желтухи, наличия холангита и сроков предстоящей радикальной операции.

● Когда можно отказаться от дренирования?

Различные исследования, проведенные за последние два десятилетия, показывают, что предоперационное дренирование может способствовать контаминации желчи и провоцировать холангит. В публикации 1999 г. S.N. Hochwald и соавт. продемонстрировали, что у 69% пациентов со стентом, установленным до операции, посевы желчи были положительными. Без стента посев желчи был положительным только в 14% наблюдений [25]. Эти данные подтвердили T. Herzog и соавт. — бактериальная культура в желчных протоках выявлена у 87% пациентов, перенесших билиарное дренирование, и у 21% пациентов без дренирования ($p < 0,001$) [26]. В большинстве метаанализов, посвященных дооперационному дренированию МЖ при раке поджелудочной железы, показано, что оно приводит к большему числу осложнений и его не следует применять рутинно [27]. К этому же выводу пришли N.A. van der Gaag и соавт., которые на основании своих проспективных исследований убедились в опасности безосновательного предоперационного билиарного дренирования и сформулировали положения, когда оно является обязательным для больных с перипапиллярными опухолями [14].

Эти же соображения относятся и к ситуациям с проксимальным уровнем опухолевого блока. В первую очередь большое значение приобретает холангит, развивающийся после дренирования, поскольку большинство пациентов поступают без него [28–31].

Результаты нескольких метаанализов показали высокую связь между дренированием желчных протоков и развитием холангита [32, 33]. Послеоперационная летальность составила 24,09% (33/137) у больных с холангитом до операции по сравнению с 11,58% (41/354) в группе пациентов без холангита. Поэтому, по мнению авторов, подход к этим пациентам должен быть максимально взвешенным, чтобы свести к минимуму риск развития холангита. Аналогичные данные получены также в двух других систематических обзорах (11 исследований — 711 пациентов, 9 исследований — 892 пациента). Установлено,

что предоперационное дренирование при воротной холангиокарциноме было ассоциировано с более высокой частотой послеоперационных инфекционных осложнений. При этом достоверной разницы в послеоперационной летальности не было [34, 35]. Также отсутствуют доказательства необходимости предоперационного дренирования желчевыводящих путей, если объем предполагаемого остатка печени $>50\%$. Для этих пациентов риск развития холангита и связанной с ним смертности после дренирования, по-видимому, перевешивает сомнительную пользу билиарной декомпрессии [36].

Принципиальным моментом при опухоли Клацкина, кроме всего прочего, также является тип опухоли по Bismuth–Corlette. При распространении опухоли на проток левой доли (тип IIIb) необходимости в дренировании левой доли печени нет, поскольку планируется ее удаление [37]. В то же время такое нецелое дренирование не только связано с риском осложнений, но и приводит к задержке оперативного вмешательства. В большинстве наблюдений достаточно селективного дренирования остающейся паренхимы. Тотальное билиарное дренирование обычно не рекомендуют, за исключением развития холангита после одностороннего дренирования или медленного разрешения гипербилирубинемии [38]. Поэтому так важно до принятия решения о необходимости предоперационного дренирования провести комплекс исследований, чтобы максимально достоверно установить диагноз и определить тактику лечения, основным этапом которого является возможность и объем радикальной операции.

В настоящее время нет убедительных исследований, результаты которых позволяли бы рекомендовать рутинное дооперационное дренирование желчных протоков всем пациентам с воротной холангиокарциномой и МЖ. Таким образом, общим мнением является то, что при МЖ опухолевого генеза при любом уровне билиарного блока не следует выполнять билиарную декомпрессию без многофакторной оценки конкретной клинической ситуации.

● Если дренировать, то как?

Это один из самых спорных вопросов гепатобилиарной хирургии. В большинстве ситуаций выбор способа желчеотведения зависит от уровня билиарного блока — дистального или проксимального. Традиционно при дистальном уровне билиарного блока применяют ретроградное стентирование пластиковыми или короткими нитиноловыми стентами [39, 40]. Однако в последние годы появляется все больше работ, авторы которых призывают отказаться от применения пластиковых стентов для предоперационного дренирования при перипапиллярных опухолях.

В мультицентровом исследовании показано отрицательное отношение к пластиковым стентам, что стало следствием неудовлетворительной проходимости и необходимости повторных вмешательств [41]. К такому же выводу пришли и авторы метаанализа, включавшего 4 ретроспективных и 1 проспективное исследование (704 пациента) [42]. Установлено, что имплантация металлических стентов сопровождалась меньшим числом повторных вмешательств, чем имплантация пластиковых стентов (3,4 и 14,8%). К тому же при установке пластиковых стентов частота несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза оказалась больше, чем при использовании коротких нитиноловых стентов — 11,41 и 5,1%. Похожие результаты получены и другими исследователями: частота осложнений после ПДР составила 25% после установки нитиноловых стентов и 46% — после имплантации пластиковых [43].

С учетом осложнений применения пластиковых стентов, многие авторы отдают предпочтение назобилиарным дренажам для подготовки пациентов к ПДР. В крупном метаанализе рандомизированных исследований показано значимое уменьшение частоты холангита при назобилиарном дренировании по сравнению с установкой пластикового стента [44].

Не стоит оставлять без внимания и антеградное дренирование при дистальном блоке. Чрескожное наружное дренирование желчных протоков является предпочтительным при холангите после неудачных ретроградных вмешательств и при дуоденальной непроходимости [45]. Наружное дооперационное дренирование также позволяет контролировать ситуацию при несостоятельности билиодигестивного анастомоза (БДА). Очевидным является и то, что при наружном дренировании из желчи высевают совершенно другие штаммы бактериальной флоры и в меньшей степени, чем при транспапиллярном наружновнутреннем дренировании.

В литературе сравнение антеградного и ретроградного дренирования оценивали при анализе национальной базы данных США вместе с двумя РКИ. Эти исследования включали как проксимальный, так и дистальный блок. Анализ выявил меньшее число осложнений при ретроградном доступе (8,6% по сравнению с 12,3%), меньшую продолжительность пребывания в стационаре и меньшие затраты [46]. Однако недостатком этого исследования является неравноценность групп вследствие преобладания эндоскопических методов и отсутствия применения ультразвуковой навигации, что увеличивает частоту осложнений при чрескожном доступе [47]. В целом европейские, американские и азиатские клинические рекомендации указывают, что при дистальном блоке необходимо выполнять декомпрессию с помощью ретроградных мето-

дов, а не хирургическим путем или чрескожно при отсутствии дуоденальной непроходимости (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств) [48, 49].

В отношении же проксимального блока хирургическое сообщество больше склоняется в пользу чрескожного метода декомпрессии. По данным двух метаанализов, включающих 4 ретроспективных исследования (433 пациента) и 3 ретроспективных исследования (265 пациентов), отмечено значительно меньшее число осложнений (холангит и панкреатит) и меньшее число конверсий при антеградном доступе [50, 51]. Аналогичные результаты получены в других метаанализах, согласно которым антеградное дренирование следует применять в качестве исходного способа билиарного дренирования у пациентов с опухолью Клацкина III или IV типа по Bismuth–Corlette для уменьшения частоты связанных с эндоскопической манипуляцией холангита и панкреатита [52, 53]. Уменьшению частоты развития холангита и панкреатита при проксимальном блоке может способствовать супрапапиллярная установка наружновнутреннего чрескожного дренажа, поскольку при этом исключена травма неизмененного большого сосочка двенадцатиперстной кишки [54]. Кроме того, поскольку дистальный сегмент дренажа располагается не в просвете кишки, бактериальная контаминация желчи меньше, чем при транспапиллярном дренировании. Однако в зарубежной литературе упоминаний о таком способе дренирования не найдено.

Несмотря на меньшую частоту холангита, антеградный доступ имеет свои негативные последствия, такие как имплантационные метастазы по ходу катетера — в плевральной полости и диссеминация по брюшине [55]. Поэтому для уменьшения риска имплантационного метастазирования и холангита было предложено выполнять назобилиарное дренирование остающейся доли [56]. В то же время, по данным ряда исследователей, отдаленные онкологические результаты и число рецидивов не отличаются при различных видах предоперационной декомпрессии [57, 58].

Общепризнанным является факт, что при проксимальном уровне билиарного блока следует применять тот способ декомпрессии желчных протоков, который наиболее хорошо развит в лечебном учреждении, однако при равнозначном развитии обоих направлений антеградный доступ является предпочтительным.

● Какова продолжительность дренирования?

Не вызывает сомнений то, что для достижения более низкого уровня общего билирубина необходим более продолжительный период дре-

нирования. Однако чем дольше дренаж находится в желчных протоках, тем больше вероятность осложнений и риск развития резистентной внутрипротоковой флоры, а также прогрессирования заболевания. В связи с этим становится понятным, что радикальную операцию не следует надолго откладывать, даже если желтуха недостаточно разрешена [39]. В исследованиях почти 20-летней давности продолжительность дренирования желчных протоков варьировала от 10 до 32 дней [26, 39, 59–60]. Нормализация уровня билирубина после дренирования была достигнута только у 2/3 пациентов. Для полного разрешения желтухи потребовалось 4–8 нед [61]. Что касается продолжительности дренирования, то было высказано предположение, что адекватное восстановление функции печени зависит от продолжительности МЖ до декомпрессии [10]. В других работах было показано, что продолжительное билиарное дренирование (как чрескожное, так и эндоскопическое) увеличивает риск нарушения функционирования дренажа [62, 63], а также вызывает обширную воспалительную реакцию в пределах желчного протока [64, 65]. Это соответственно вызывает бактериальную транслокацию в желчные протоки и обтурацию дренажной трубки, а также увеличивает риск несостоятельности БДА. По мнению авторов, проблемы, развивающиеся вследствие продолжительного дренирования желчных протоков, неизбежно приводят к задержке операции, что не может быть оправдано при потенциально резектабельной опухоли [14].

В недавнем исследовании было показано, что билиарное дренирование продолжительностью более 2 нед не способствует уменьшению частоты послеоперационных осложнений. В то же время частота осложнений, связанных с дренированием, и продолжительность пребывания в стационаре возрастают [66]. Увеличение продолжительности дренирования было связано с более низкой частотой “полной резекции” вследствие развития имплантационных метастазов. Таким образом, авторы считают, что продолжительность билиарного дренирования менее 2 нед перед радикальной операцией наиболее благоприятна для больных МЖ.

● Заключение

Результатами многочисленных исследований было показано, что билиарную декомпрессию в качестве подготовки к радикальной операции по поводу опухолей органов ГПДЗ не следует выполнять “по умолчанию” во всех клинических наблюдениях. Определяющими факторами для уточнения необходимости дренирования желчных протоков являются резектабельность опухоли по данным современных методов лучевой диагностики, при воротной холангиокарцино-

ме — тип опухоли по Bismuth—Corlette (дренирование только остающейся доли печени), тяжесть МЖ, сроки возможного выполнения радикальной операции.

Выбор антеградного или ретроградного доступа для билиарной декомпрессии в основном зависит от возможностей лечебного учреждения. При дистальном билиарном блоке предпочтительным является ретроградный (эндоскопический) способ, а при проксимальном — антеградный (чрескожный чреспеченочный). При этом в последние годы отмечена тенденция к отказу от применения пластиковых стентов даже при перипапиллярных опухолях в пользу назобилиарного дренирования или коротких нитиноловых стентов.

Сроки предоперационного дренирования зависят от нормализации показателей биохимического анализа крови больного, однако увеличение продолжительности дренирования может способствовать развитию ранних послеоперационных осложнений. Оптимальным сроком считают 2 нед.

Для успешного лечения больных МЖ опухолевого генеза необходимо в максимально короткие сроки определить причину ее развития. Современные диагностические методы позволяют в течение 2—3 сут получить сведения, необходимые для проведения мультидисциплинарного онкологического консилиума, определения стратегии и тактики в конкретной клинической ситуации. Целесообразность и способ билиарной декомпрессии следует уточнять с учетом накопленного клинического опыта. Несомненно, лечение больных МЖ опухолевого генеза более эффективно в условиях специализированных лечебных учреждений, обладающих различными возможностями для диагностики и оказания квалифицированной высокотехнологичной хирургической помощи.

Участие авторов

Кулезнева Ю.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Мелехина О.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Ефанов М.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование.

Алиханов Р.Б. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование.

Мусатов А.Б. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Огнева А.Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

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

Authors participation

Kulezneva Yu.V. — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text, editing, approval of the final version, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Melekhina O.V. — collection and processing of material, statistical data processing, writing text.

Efanov M.G. — concept and design of the study, collection and processing of material, editing.

Alikhanov R.B. — concept and design of the study, collection and processing of material, editing.

Musatov A.B. — collection and processing of material, statistical analysis.

Ogneva A.Y. — collection and processing of material, statistical analysis.

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

Список литературы

1. Kruse E.J. Palliation in pancreatic cancer. *Surg. Clin. North Am.* 2010; 90 (2): 355–364. <http://doi.org/10.1016/j.suc.2009.12.004>
2. Leng J.J., Zhang N., Dong J.H. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12 (1): 272. <http://doi.org/10.1186/1477-7819-12-272>
3. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum, Büschenfelde C., Friess H., Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010; 7 (4): e1000267. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>
4. Руководство по хирургии желчных путей. Изд. 2-е. Под ред. Гальперина Э.И., Ветшева П.С. М.: Видар, 2009. С. 284–287.
5. Подолужный В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018; 3 (2): 82–92.
6. Yoon W.J., Lee J.K., Lee K.H., Lee W.J., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B. A comparison of covered and uncovered wall stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63 (7): 996–1000.
7. Ferrero A., Lo Tesoriere R., Viganò L., Caggiano L., Sgotto E., Capussotti L. Preoperative biliary drainage increases infectious complications after hepatectomy for proximal bile duct tumor obstruction. *World J. Surg.* 2009; 33 (2): 318–325.
8. Papadopoulos V., Filippou D., Manolis E., Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16 (2): 177–186.
9. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford).* 2008; 10 (2): 130–133. <http://doi.org/10.1080/13651820801992666>
10. Iacono C., Ruzzenente A., Campagnaro T., Bortolasi L., Valdegamberi A., Guglielmi A. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann. Surg.* 2013; 257 (2): 191–204. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826f4b0e>
11. Strasberg S.M., Gao F., Sanford D., Linehan D.C., Hawkins W.G., Fields R., Carpenter D.H., Brunt E.M., Phillips C. Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB (Oxford).* 2014; 16 (2): 150–156. <http://doi.org/10.1111/hpb.12094>

12. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 17 (2): 26–33.
13. Sauvanet A., Boher J.M., Paye F., Bachellier P., Sa Cunha A., Le Treut Y.P., Adham M., Mabrut J.Y., Chiche L., Delpero J.R. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 221 (2): 380–389. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.058>
14. van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H., Bruno M.J., van der Harst E., Kubben F.J., Gerritsen J.J., Greve J.W., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Klinkenbijl J.H., Nio C.Y., de Castro S.M., Busch O.R., van Gulik T.M., Bossuyt P.M., Gouma D.J. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (2): 129–137. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0903230>
15. Nuzzo G., Giuliani F., Ardito F., Giovannini I., Aldrighetti L., Belli G., Bresadola F., Calise F., Dalla Valle R., D'Amico D.F., Gennari L., Giulini S.M., Guglielmi A., Jovine E., Pellicci R., Pernthaler H., Pinna A.D., Puleo S., Torzilli G., Capussotti L., Cillo U., Ercolani G., Ferrucci M., Mastrangelo L., Portolani N., Pulitanò C., Ribero D., Ruzzenente A., Scuderi V., Federico B. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch. Surg.* 2012; 147 (1): 26–34. <http://doi.org/10.1001/archsurg.2011.771>
16. Gouma D.J. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (2): 283–284. <http://doi.org/10.1002/bjs.8977>
17. Makuuchi M., Thai B.L., Takayasu K., Takayama T., Kosuge T., Gunvén P., Yamazaki S., Hasegawa H., Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990; 107 (2): 521–527.
18. Nimura Y., Hayakawa N., Kamiya J., Kondo S., Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J. Surg.* 1990; 14 (4): 535–543; discussion 544.
19. Su C.H., Tsay S.H., Wu C.C., Shyr Y.M., King K.L., Lee C.H., Lui W.Y., Liu T.J., P'eng F.K. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 1996; 223 (4): 384–394.
20. Cho M.S., Kim S.H., Park S.W., Lim J.H., Choi G.H., Park J.S., Chung J.B., Kim K.S. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (9): 1672–1679. <http://doi.org/10.1007/s11605-012-1960-0>
21. Tang Z., Yang Y., Meng W., Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (43): 8372.
22. Higuchi R., Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2014; 21 (8): 542–549. <http://doi.org/10.1002/jhbp.77>
23. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Cieslak K.P., Doussot A., van Klaveren D., Allen P.J., Besselink M.G., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., van Gulik T.M., Jarnagin W.R. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 223 (2): 321–331. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035>
24. Mansour J.C., Aloia T.A., Crane C.H., Heimbach J.K., Nagino M., Vauthey J.N. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015; 17 (8): 691–699. <http://doi.org/10.1111/hpb.12450>
25. Hochwald S.N., Burke E.C., Jarnagin W.R., Fong Y., Blumgart L.H. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch. Surg.* 1999; 134 (3): 261–266.
26. Herzog T., Belyaev O., Hessam S., Suelberg D., Janot M., Schrader H., Schmidt W.E., Anders A., Uhl W., Mueller C.A. Bacteribilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage – the influence of bacteria on postoperative outcome. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47 (7): 827–835. <http://doi.org/10.3109/00365521.2012.679684>
27. Scheufele F., Schorn S., Demir I.E., Sargut M., Tiefertunk E., Calavrezos L., Jäger C., Friess H., Ceyhan G.O. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017; 161 (4): 939–950. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.001>
28. Sakata J., Shirai Y., Tsuchiya Y., Wakai T., Nomura T., Hatakeyama K. Preoperative cholangitis independently increases in-hospital mortality after combined major hepatic and bile duct resection for hilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394 (6): 1065–1072. <http://doi.org/10.1007/s00423-009-0464-1>
29. Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann. Surg.* 2013; 258 (1): 129–140. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182708b57>
30. Yokoyama Y., Ebata T., Igami T., Sugawara G., Mizuno T., Nagino M. The adverse effects of preoperative cholangitis on the outcome of portal vein embolization and subsequent major hepatectomies. *Surgery*. 2014; 156 (5): 1190–1196. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2014.04.036>
31. Wiggers J.K., Coelen R.J., Rauws E.A., van Delden O.M., van Eijck C.H., de Jonge J., Porte R.J., Buis C.I., Dejong C.H., Molenaar I.Q., Besselink M.G., Busch O.R., Dijkgraaf M.G., van Gulik T.M. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma (DRAINAGE trial): design and rationale of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 20. <http://doi.org/10.1186/s12876-015-0251-0>
32. Ribero D., Zimmiti G., Aloia T.A., Shindoh J., Fabio F., Amisano M., Passot G., Ferrero A., Vauthey J.N. Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 223 (1): 87–97. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.060>
33. Wang Y., Fu W., Tang Z., Meng W., Zhou W., Li X. Effect of preoperative cholangitis on prognosis of patients with hilar cholangiocarcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (34): e12025. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000012025>
34. Liu F., Li Y., Wei Y., Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (3): 663–672. <http://doi.org/10.1007/s10620-010-1338-7>
35. Celotti A., Solaini L., Montori G., Cocolini F., Tognali D., Baiocchi G. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (9): 1628–1635. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.04.001>

36. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Cieslak K.P., Doussot A., Allen P.J., Besselink M.G., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., van Gulik T.M., Jarnagin W.R. Development of a preoperative risk score for postoperative mortality after liver resection for presumed perihilar cholangiocarcinoma. *HPB*. 2016; 18 (2): e863–e864. <http://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.01.491>
37. Farges O., Regimbeau J.M., Fuks D., Le Treut Y.P., Cherqui D., Bachellier P., Mabut J.Y., Adham M., Pruvot F.R., Gigot J.F. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (2): 274–283. <http://doi.org/10.1002/bjs.8950>
38. Paik W.H., Loganathan N., Hwang J.H. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: when and how? *World J. Gastrointest. Endosc.* 2014; 6 (3): 68–73. <http://doi.org/10.4253/wjge.v6.i3.68>
39. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2. 2015. National Comprehensive Cancer Network www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
40. Nagino M., Takada T., Miyazaki M., Miyakawa S., Tsukada K., Kondo S., Furuse J., Saito H., Tsuyuguchi T., Yoshikawa T., Ohta T., Kimura F., Ohta T., Yoshitomi H., Nozawa S., Yoshida M., Wada K., Amano H., Miura F. Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinoma. *J. HPB Surg.* 2008; 15 (1): 25–30. <http://doi.org/10.1007/s00534-007-1277-7>
41. Sasahira N., Hamada T., Togawa O., Yamamoto R., Iwai T., Tamada K., Kawaguchi Y., Shimura K., Koike T., Yoshida Y., Sugimori K., Ryozaawa S., Kakimoto T., Nishikawa K., Kitamura K., Imamura T., Mizuide M., Toda N., Maetani I., Sakai Y., Itoi T., Nagahama M., Nakai Y., Isayama H. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (14): 3793–3802. <http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i14.3793>
42. Crippa S., Cirocchi R., Partelli S., Petrone M.C., Muffatti F., Renzi C., Falconi M., Arcidiacono P.G. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016; 42 (9): 1278–1280. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.001>
43. Tol J.A.M., van Hooft J.E., Timmer R., Kubben F.J., van der Harst E., de Hingh I.H., Vleggaar F.P., Molenaar I.Q., Keulemans Y.C., Boerma D., Bruno M.J., Schoon E.J., van der Gaag N.A., Besselink M.G., Fockens P., van Gulik T.M., Rauws E.A., Busch O.R., Gouma D.J. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut*. 2016; 65 (12): 1981–1987. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308762>
44. Lin H., Li S., Liu X. The safety and efficacy of nasobiliary drainage versus biliary stenting in malignant biliary obstruction. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (46): e5253. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000005253>
45. Hong S.K., Jang J.-Y., Kang M.J., Han I.W., Kim S.W. Comparison of clinical outcome and cost-effectiveness after various preoperative biliary drainage methods in periampullary cancer with obstructive jaundice. *J. Korean Med. Sci.* 2012; 27 (4): 356–362. <http://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.4.356>
46. Inamdar S., Slattery E., Bhalla R., Sejpal D.V., Trindade A.J. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an inpatient national cohort. *JAMA Oncol.* 2016; 2 (1): 112–117. <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3670>
47. Wagner A., Mayr C., Kiesslich T., Berr F., Friesenbichler P., Wolkersdorfer G.W. Reduced complication rates of percutaneous transhepatic biliary drainage with ultrasound guidance. *J. Clin. Ultrasound.* 2017; 45 (7): 400–407. <http://doi.org/10.1002/jcu.22461>
48. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (5): 56–68.
49. Speer A.G., Cotton P.B., Russell R.C., Mason R.R., Hatfield A.R., Leung J.W., MacRae K.D., Houghton J., Lennon C.A. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet.* 1987; 2 (8550): 57–62.
50. Hameed A., Pang T., Chiou J., Pleass H., Lam V., Hollands M., Johnston E., Richardson A., Yuen L. Percutaneous vs. endoscopic preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma – a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2016; 18 (5): 400–410. <http://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.002>
51. Al Mahjoub A., Menahem B., Fohlen A., Dupont B., Alves A., Launoy G., Lubrano J. Preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: is percutaneous transhepatic biliary drainage safer and more effective than endoscopic biliary drainage? A meta-analysis. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2017; 28 (4): 576–582. <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.12.1218>
52. Liu J.G., Wu J., Wang J., Shu G.M., Wang Y.J., Lou C., Zhang J., Du Z. Endoscopic biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with resectable hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2018; 28 (9): 1053–1060. <http://doi.org/10.1089/lap.2017.0744>
53. Tang Z., Yang Y., Meng W., Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (43): e8372. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000008372>
54. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Курмансуитова Л.И., Ефанов М.Г., Цвиркун В.В., Огнева А.Ю., Мусатов А.Б., Патрушев И.В. Антеградное желчеотведение: анализ осложнений и способы их профилактики. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (3): 37–46. <http://doi.org/10.16931/1995-5464.2018337-46>
55. Yamashita H., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Mizuno T., Yamaguchi J., Onoe S., Watanabe N., Ando M., Nagino M. Pleural dissemination of cholangiocarcinoma caused by percutaneous transhepatic biliary drainage during the management of resectable cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2018; pii: S0039–6060 (18)30727–X. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2018.10.015>
56. Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann. Surg.* 2013; 258 (1): 129–140. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182708b57>
57. Zhang X.F., Beal E.W., Merath K., Ethun C.G., Salem A., Weber S.M., Tran T., Poultsides G., Son A.Y., Hatzaras I., Jin L., Fields R.C., Weiss M., Scoggins C., Martin R.C.G., Isom C.A., Idrees K., Mogal H.D., Shen P., Maithel S.K., Schmidt C.R., Pawlik T.M. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J. Surg. Oncol.* 2018; 117 (6): 1267–1277. <http://doi.org/10.1002/jso.24945>

58. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Coelen R.J., Doussot A., van Dieren S., Rauws E.A., Schattner M.A., van Lienden K.P., Brown K.T., Besselink M.G., van Tienhoven G., Allen P.J., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., Verheij J., Jarnagin W.R., van Gulik T.M. Percutaneous preoperative biliary drainage for resectable perihilar cholangiocarcinoma: no association with survival and no increase in seeding metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (3): 1156–S1163. <http://doi.org/10.1245/s10434-015-4676-z>
59. Figueras J., Llado L., Valls C., Serrano T., Ramos E., Fabregat J., Rafecas A., Torras J., Jaurrieta E. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2000; 6 (6): 786–794. <http://doi.org/10.1053/jlts.2000.18507>
60. Sewnath M.E., Karsten T.M., Prins M.H., Rauws E.J., Obertop H., Gouma D.J. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann. Surg.* 2002; 236 (1): 17–27.
61. Pisters P.W., Hudec W.A., Hess K.R., Lee J.E., Vauthey J.N., Lahoti S., Raijman I., Evans D.B. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann. Surg.* 2001; 234 (1): 47–55.
62. Watanapa P. Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression. *Am. J. Surg.* 1996; 171 (2): 230–234. [http://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89554-2](http://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89554-2)
63. Sewnath M.E., Birjmohun R.S., Rauws E.A., Huibregtse K., Obertop H., Gouma D.J. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 192 (6): 726–734. PMID: 11400966
64. van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H., Bruno M.J., van der Harst E., Kubben F.J., Gerritsen J.J., Greve J.W., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Klinkenbijn J.H., Nio C.Y., de Castro S.M., Busch O.R., van Gulik T.M., Bossuyt P.M., Gouma D.J. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (2): 129–137. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0903230>
65. Karsten T.M., Coene P.P., van Gulik T.M., Bosma A., van Marle J., James J., Lygidakis N.J., Kloppe P.J., van der Heyde M.N. Morphologic changes of extrahepatic bile ducts during obstruction and subsequent decompression by endoprosthesis. *Surgery.* 1992; 111 (5): 562–568. PMID: 1598676
66. Son J.H., Kim J., Lee S.H., Hwang J.H., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B., Jang J.Y., Kim S.W., Cho J.Y. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice. *Am. J. Surg.* 2013; 206: 40–46. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.07.047>
7. Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putej [Guideline for biliary surgery]. 2nd edition. Edited by Galperin E.I., Vetshev P.S. Moscow: Publishing House Vidar, 2009. P. 284–287. (In Russian)
5. Podoluzhnyj V.I. Obstructive jaundice: diagnostic approach and current surgical treatment. *Fundamentalnaya i klinicheskaya medicina.* 2018; 3 (2): 82–92. (In Russian)
6. Yoon W.J., Lee J.K., Lee K.H., Lee W.J., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B. A comparison of covered and uncovered wall stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63 (7): 996–1000.
7. Ferrero A., Lo Tesoriere R., Viganò L., Caggiano L., Sgotto E., Capussotti L. Preoperative biliary drainage increases infectious complications after hepatectomy for proximal bile duct tumor obstruction. *World J. Surg.* 2009; 33 (2): 318–325.
8. Papadopoulos V., Filippou D., Manolis E., Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16 (2): 177–186.
9. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford).* 2008; 10 (2): 130–133. <http://doi.org/10.1080/13651820801992666>
10. Iacono C., Ruzzenente A., Campagnaro T., Bortolasi L., Valdegamberi A., Guglielmi A. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreaticoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann. Surg.* 2013; 257 (2): 191–204. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826f4b0e>
11. Strasberg S.M., Gao F., Sanford D., Linehan D.C., Hawkins W.G., Fields R., Carpenter D.H., Brunt E.M., Phillips C. Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB (Oxford).* 2014; 16 (2): 150–156. <http://doi.org/10.1111/hpb.12094>
12. Galperin E.I. Classification of the obstructive jaundice severity. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2012; 17 (2): 26–33. (In Russian)
13. Sauvanet A., Boher J.M., Paye F., Bachellier P., Sa Cunha A., Le Treut Y.P., Adham M., Mabrut J.Y., Chiche L., Delperio J.R. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 221 (2): 380–389. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.058>
14. van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H., Bruno M.J., van der Harst E., Kubben F.J., Gerritsen J.J., Greve J.W., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Klinkenbijn J.H., Nio C.Y., de Castro S.M., Busch O.R., van Gulik T.M., Bossuyt P.M., Gouma D.J. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (2): 129–137. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0903230>
15. Nuzzo G., Giuliani F., Ardito F., Giovannini I., Aldrighetti L., Belli G., Bresadola F., Calise F., Dalla Valle R., D'Amico D.F., Gennari L., Giulini S.M., Guglielmi A., Jovine E., Pellicci R., Pernthaler H., Pinna A.D., Puleo S., Torzilli G., Capussotti L., Cillo U., Ercolani G., Ferrucci M., Mastrangelo L., Portolani N., Pulitanò C., Ribero D., Ruzzenente A., Scuderi V., Federico B. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch. Surg.* 2012; 147 (1): 26–34. <http://doi.org/10.1001/archsurg.2011.771>
16. Gouma D.J. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (2): 283–284. <http://doi.org/10.1002/bjs.8977>

References

1. Kruse E.J. Palliation in pancreatic cancer. *Surg. Clin. North Am.* 2010; 90 (2): 355–364. <http://doi.org/10.1016/j.suc.2009.12.004>
2. Leng J.J., Zhang N., Dong J.H. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12 (1): 272. <http://doi.org/10.1186/1477-7819-12-272>
3. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum, Büschenfelde C., Friess H., Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010; 7 (4): e1000267. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>

17. Makuuchi M., Thai B.L., Takayasu K., Takayama T., Kosuge T., Gunvén P., Yamazaki S., Hasegawa H., Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990; 107 (2): 521–527.
18. Nimura Y., Hayakawa N., Kamiya J., Kondo S., Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J. Surg.* 1990; 14 (4): 535–543; discussion 544.
19. Su C.H., Tsay S.H., Wu C.C., Shyr Y.M., King K.L., Lee C.H., Lui W.Y., Liu T.J., P'eng F.K. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 1996; 223 (4): 384–394.
20. Cho M.S., Kim S.H., Park S.W., Lim J.H., Choi G.H., Park J.S., Chung J.B., Kim K.S. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (9): 1672–1679. <http://doi.org/10.1007/s11605-012-1960-0>
21. Tang Z., Yang Y., Meng W., Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (43): 8372.
22. Higuchi R., Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2014; 21 (8): 542–549. <http://doi.org/10.1002/jhbp.77>
23. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Cieslak K.P., Doussot A., van Klaveren D., Allen P.J., Besselink M.G., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., van Gulik T.M., Jarnagin W.R. Postoperative mortality after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 223 (2): 321–331. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035>
24. Mansour J.C., Aloia T.A., Crane C.H., Heimbach J.K., Nagino M., Vauthey J.N. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015; 17 (8): 691–699. <http://doi.org/10.1111/hpb.12450>
25. Hochwald S.N., Burke E.C., Jarnagin W.R., Fong Y., Blumgart L.H. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch. Surg.* 1999; 134 (3): 261–266.
26. Herzog T., Belyaev O., Hessam S., Suelberg D., Janot M., Schrader H., Schmidt W.E., Anders A., Uhl W., Mueller C.A. Bacteribilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage – the influence of bacteria on postoperative outcome. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47 (7): 827–835. <http://doi.org/10.3109/00365521.2012.679684>
27. Scheufele F., Schorn S., Demir I.E., Sargut M., Tiefertunk E., Calavrezos L., Jäger C., Friess H., Ceyhan G.O. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017; 161 (4): 939–950. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.001>
28. Sakata J., Shirai Y., Tsuchiya Y., Wakai T., Nomura T., Hatakeyama K. Preoperative cholangitis independently increases in-hospital mortality after combined major hepatic and bile duct resection for hilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394 (6): 1065–1072. <http://doi.org/10.1007/s00423-009-0464-1>
29. Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann. Surg.* 2013; 258 (1): 129–140. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182708b57>
30. Yokoyama Y., Ebata T., Igami T., Sugawara G., Mizuno T., Nagino M. The adverse effects of preoperative cholangitis on the outcome of portal vein embolization and subsequent major hepatectomies. *Surgery*. 2014; 156 (5): 1190–1196. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2014.04.036>
31. Wiggers J.K., Coelen R.J., Rauws E.A., van Delden O.M., van Eijck C.H., de Jonge J., Porte R.J., Buis C.I., Dejong C.H., Molenaar I.Q., Besselink M.G., Busch O.R., Dijkgraaf M.G., van Gulik T.M. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma (DRAINAGE trial): design and rationale of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 20. <http://doi.org/10.1186/s12876-015-0251-0>
32. Ribero D., Zimmiti G., Aloia T.A., Shindoh J., Fabio F., Amisano M., Passot G., Ferrero A., Vauthey J.N. Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 223 (1): 87–97. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.060>
33. Wang Y., Fu W., Tang Z., Meng W., Zhou W., Li X. Effect of preoperative cholangitis on prognosis of patients with hilar cholangiocarcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (34): e12025. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000012025>
34. Liu F., Li Y., Wei Y., Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (3): 663–672. <http://doi.org/10.1007/s10620-010-1338-7>
35. Celotti A., Solaini L., Montori G., Coccolini F., Tognali D., Baiocchi G. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (9): 1628–1635. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.04.001>
36. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Cieslak K.P., Doussot A., Allen P.J., Besselink M.G., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., van Gulik T.M., Jarnagin W.R. Development of a preoperative risk score for postoperative mortality after liver resection for presumed perihilar cholangiocarcinoma. *HPB*. 2016; 18 (2): e863–e864. <http://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.01.491>
37. Farges O., Regimbeau J.M., Fuks D., Le Treut Y.P., Cherqui D., Bachellier P., Mabut J.Y., Adham M., Pruvot F.R., Gigot J.F. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (2): 274–283. <http://doi.org/10.1002/bjs.8950>
38. Paik W.H., Loganathan N., Hwang J.H. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: when and how? *World J. Gastrointest. Endosc.* 2014; 6 (3): 68–73. <http://doi.org/10.4253/wjge.v6.i3.68>
39. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2. 2015. National Comprehensive Cancer Network www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
40. Nagino M., Takada T., Miyazaki M., Miyakawa S., Tsukada K., Kondo S., Furuse J., Saito H., Tsuyuguchi T., Yoshikawa T., Ohta T., Kimura F., Ohta T., Yoshitomi H., Nozawa S., Yoshida M., Wada K., Amano H., Miura F. Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinoma. *J. HPB Surg.* 2008; 15 (1): 25–30. <http://doi.org/10.1007/s00534-007-1277-7>

41. Sasahira N., Hamada T., Togawa O., Yamamoto R., Iwai T., Tamada K., Kawaguchi Y., Shimura K., Koike T., Yoshida Y., Sugimori K., Ryozaawa S., Kakimoto T., Nishikawa K., Kitamura K., Imamura T., Mizuide M., Toda N., Maetani I., Sakai Y., Itoi T., Nagahama M., Nakai Y., Isayama H. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (14): 3793–3802. <http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i14.3793>
42. Crippa S., Cirocchi R., Partelli S., Petrone M.C., Muffatti F., Renzi C., Falconi M., Arcidiacono P.G. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016; 42 (9): 1278–1280. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.001>
43. Tol J.A.M., van Hooft J.E., Timmer R., Kubben F.J., van der Harst E., de Hingh I.H., Vleggaar F.P., Molenaar I.Q., Keulemans Y.C., Boerma D., Bruno M.J., Schoon E.J., van der Gaag N.A., Besselink M.G., Fockens P., van Gulik T.M., Rauws E.A., Busch O.R., Gouma D.J. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut.* 2016; 65 (12): 1981–1987. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308762>
44. Lin H., Li S., Liu X. The safety and efficacy of nasobiliary drainage versus biliary stenting in malignant biliary obstruction. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (46): e5253. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000005253>
45. Hong S.K., Jang J.-Y., Kang M.J., Han I.W., Kim S.W. Comparison of clinical outcome and cost-effectiveness after various preoperative biliary drainage methods in periampullary cancer with obstructive jaundice. *J. Korean Med. Sci.* 2012; 27 (4): 356–362. <http://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.4.356>
46. Inamdar S., Slatery E., Bhalla R., Sejal D.V., Trindade A.J. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an inpatient national cohort. *JAMA Oncol.* 2016; 2 (1): 112–117. <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3670>
47. Wagner A., Mayr C., Kiesslich T., Berr F., Friesenbichler P., Wolkersdörfer G.W. Reduced complication rates of percutaneous transhepatic biliary drainage with ultrasound guidance. *J. Clin. Ultrasound.* 2017; 45 (7): 400–407. <http://doi.org/10.1002/jcu.22461>
48. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (5): 56–68.
49. Speer A.G., Cotton P.B., Russell R.C., Mason R.R., Hatfield A.R., Leung J.W., MacRae K.D., Houghton J., Lennon C.A. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet.* 1987; 2 (8550): 57–62.
50. Hameed A., Pang T., Chiou J., Pleass H., Lam V., Hollands M., Johnston E., Richardson A., Yuen L. Percutaneous vs. endoscopic preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma – a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2016; 18 (5): 400–410. <http://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.002>
51. Al Mahjoub A., Menahem B., Fohlen A., Dupont B., Alves A., Launoy G., Lubrano J. Preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: is percutaneous transhepatic biliary drainage safer and more effective than endoscopic biliary drainage? A meta-analysis. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2017; 28 (4): 576–582. <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.12.1218>
52. Liu J.G., Wu J., Wang J., Shu G.M., Wang Y.J., Lou C., Zhang J., Du Z. Endoscopic biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with resectable hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2018; 28 (9): 1053–1060. <http://doi.org/10.1089/lap.2017.0744>
53. Tang Z., Yang Y., Meng W., Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (43): e8372. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000008372>
54. Kulezneva Y.V., Melekhina O.V., Kurmanseitova L.I., Efanov M.G., Cvirkun V.V., Ogneva A.Y., Musatov A.B., Patrushev I.V. Antegrade cholangiostomy: analysis and prevention of complications. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2018; 23 (3): 37–46. (In Russian) <http://doi.org/10.16931/1995-5464.2018337-46>
55. Yamashita H., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Mizuno T., Yamaguchi J., Onoe S., Watanabe N., Ando M., Nagino M. Pleural dissemination of cholangiocarcinoma caused by percutaneous transhepatic biliary drainage during the management of resectable cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2018; pii: S0039–6060 (18)30727-X. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2018.10.015>
56. Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann. Surg.* 2013; 258 (1): 129–140. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182708b57>
57. Zhang X.F., Beal E.W., Merath K., Ethun C.G., Salem A., Weber S.M., Tran T., Poultides G., Son A.Y., Hatzaras I., Jin L., Fields R.C., Weiss M., Scoggins C., Martin R.C.G., Isom C.A., Idrees K., Mogal H.D., Shen P., Maithel S.K., Schmidt C.R., Pawlik T.M. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J. Surg. Oncol.* 2018; 117 (6): 1267–1277. <http://doi.org/10.1002/jso.24945>
58. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., Coelen R.J., Doussot A., van Dieren S., Rauws E.A., Schattner M.A., van Lienden K.P., Brown K.T., Besselink M.G., van Tienhoven G., Allen P.J., Busch O.R., D'Angelica M.I., DeMatteo R.P., Gouma D.J., Kingham T.P., Verheij J., Jarnagin W.R., van Gulik T.M. Percutaneous preoperative biliary drainage for resectable perihilar cholangiocarcinoma: no association with survival and no increase in seeding metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (3): 1156–S1163. <http://doi.org/10.1245/s10434-015-4676-z>
59. Figueras J., Llado L., Valls C., Serrano T., Ramos E., Fabregat J., Rafecas A., Torras J., Jaurrieta E. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2000; 6 (6): 786–794. <http://doi.org/10.1053/jlts.2000.18507>
60. Sewnath M.E., Karsten T.M., Prins M.H., Rauws E.J., Obertop H., Gouma D.J. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann. Surg.* 2002; 236 (1): 17–27.
61. Pisters P.W., Hudec W.A., Hess K.R., Lee J.E., Vauthey J.N., Lahoti S., Rajman I., Evans D.B. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann. Surg.* 2001; 234 (1): 47–55.
62. Watanapa P. Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression. *Am. J. Surg.* 1996; 171 (2): 230–234. [http://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89554-2](http://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89554-2)

63. Sewnath M.E., Birjmohun R.S., Rauws E.A., Huibregtse K., Obertop H., Gouma D.J. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 192 (6): 726–734. PMID: 11400966
64. van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H., Bruno M.J., van der Harst E., Kubben F.J., Gerritsen J.J., Greve J.W., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Klinkenbijn J.H., Nio C.Y., de Castro S.M., Busch O.R., van Gulik T.M., Bossuyt P.M., Gouma D.J. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (2): 129–137. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0903230>
65. Karsten T.M., Coene P.P., van Gulik T.M., Bosma A., van Marle J., James J., Lygidakis N.J., Kloppel P.J., van der Heyde M.N. Morphologic changes of extrahepatic bile ducts during obstruction and subsequent decompression by endoprosthesis. *Surgery.* 1992; 111 (5): 562–568. PMID: 1598676
66. Son J.H., Kim J., Lee S.H., Hwang J.H., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B., Jang J.Y., Kim S.W., Cho J.Y. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice. *Am. J. Surg.* 2013; 206: 40–46. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.07.047>

Сведения об авторах [Authors info]

Кулезнева Юлия Валерьевна — доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Мелехина Ольга Вячеславовна — канд. мед. наук, научный сотрудник, врач-хирург отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: melekhnina530@gmail.com

Ефанов Михаил Германович — доктор мед. наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Алиханов Руслан Богданович — доктор мед. наук, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>. E-mail: r.alikhanov@mknc.ru

Мусатов Алексей Борисович — врач-хирург отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0002-7121-6680>. E-mail: ljeha@yandex.ru

Огнева Анна Юрьевна — аспирант кафедры факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-2412-4310>. E-mail: dr.annaogneva@gmail.com

Цвиркун Виктор Викторович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗМ. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: tsvirkunvv@mail.ru

Для корреспонденции *: Кулезнева Юлия Валерьевна — 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: +7-903-791-62-55. E-mail: kulezniova@yandex.ru; y.kulezneva@mknc.ru

Yuliya V. Kulezneva — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the X-ray Surgical Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Health. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Olga V. Melekhnina — Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, Surgeon of the X-ray Surgical Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Health. <http://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: melekhnina530@gmail.com

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

Ruslan B. Alikhanov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hepato-pancreatobiliary Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Health, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>. E-mail: r.alikhanov@mknc.ru

Alexei B. Musatov — Surgeon of the X-ray Surgical Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Health, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-7121-6680>. E-mail: ljeha@yandex.ru

Anna Yu. Ogneva — Postgraduate Student of the Chair of Faculty-Based Surgery №2, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Health of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-2412-4310>. E-mail: dr.annaogneva@gmail.com

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

For correspondence *: Yuliya V. Kulezneva — Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Department of Health; 86, Shosse Entuziastov, 111123, Russian Federation. Phone: +7-903-791-62-55. kulezniova@yandex.ru; y.kulezneva@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 22.03.2019.
Received 22 March 2019.

Принята к публикации 26.03.2019.
Accepted for publication 26 March 2019.

Миниинвазивные технологии при механической желтухе *Minimally invasive technologies for obstructive jaundice*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194123-129>

Синдром “быстрой” билиарной декомпрессии при лечении механической желтухи

Хоронько Ю.В.^{1*}, Коробка В.Л.^{1,2}, Грошилин В.С.¹, Толстомятов С.В.², Шитиков И.В.³

¹ ФГБОУ ВО “Ростовский государственный медицинский университет” Минздрава России; 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Российская Федерация

² ГБУ РО “Ростовская областная клиническая больница”; 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170, Российская Федерация

³ МБУЗ “Городская больница №20 города Ростова-на-Дону”; 344091, Ростов-на-Дону, просп. Коммунистический, д. 39, Российская Федерация

Цель. Улучшить результаты лечения больных с механической желтухой путем своевременного прогнозирования, ранней диагностики и применения эффективной терапии синдрома “быстрой” билиарной декомпрессии.

Материал и методы. Рассмотрены результаты лечения 5792 больных с механической желтухой с 2007 по 2018 г. Общее число миниинвазивных дренирующих вмешательств составило 7179. Эндоскопических транспапиллярных вмешательств выполнили 5013 (69,8%), чрескожных чреспеченочных — 288 (4%), сочетаний методов — 1878 (26,2%). Анализировали осложнения вмешательств, в том числе синдром “быстрой” билиарной декомпрессии, и летальность.

Результаты. Летальный исход наступил у 12 больных в результате усугубления печеночной недостаточности ($n = 5$) и гепаторенального синдрома ($n = 7$). У 11 из них в раннем послеоперационном периоде регистрировали быстрый темп билиарной декомпрессии. С использованием методов расчета темпа билиарной декомпрессии и интенсивности уменьшения уровня билирубина сформулированы клинические и лабораторные прогностические критерии и признаки синдрома “быстрой” билиарной декомпрессии. Разработан алгоритм лечения.

Заключение. При выполнении дренирующих вмешательств у больных с механической желтухой следует ожидать развития синдрома “быстрой” билиарной декомпрессии. Он может проявиться как отдельными признаками (печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия, расстройства гемостаза), так и их комбинацией, что требует незамедлительного применения разработанного алгоритма.

Ключевые слова: печень, желчные протоки, механическая желтуха, миниинвазивные билиарные вмешательства, билиарная декомпрессия, послеоперационные осложнения

Ссылка для цитирования: Хоронько Ю.В., Коробка В.Л., Грошилин В.С., Толстомятов С.В., Шитиков И.В. Синдром “быстрой” билиарной декомпрессии при лечении механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 123–129. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194123-129>

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

“Rapid” biliary decompression syndrome in obstructive jaundice surgery

Khoronko Yu.V.^{1*}, Korobka V.L.^{1,2}, Groshilin V.S.¹, Tolstopyatov S.V.², Shitikov I.V.³

¹ Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 29, Nakhichevanskiy str., Rostov-on-Don, 344022; Russian Federation

² Rostov Clinical Regional Hospital; 190, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015; Russian Federation

³ Rostov Municipal Clinical Hospital №20; 39, Kommunisticheskiiy avenue, Rostov-on-Don, 344091; Russian Federation

Objective. To improve the outcomes in patients with obstructive jaundice by well-timed prognosis, early diagnosis and effective treatment of “rapid” biliary decompression syndrome.

Material and methods. The outcomes in 5792 patients with obstructive jaundice for the period 2007–2018 were analyzed. There were 7179 minimally invasive drainage procedures including 5013 (69,8%) endoscopic transpapillary interventions, 288 (4,0%) percutaneous transhepatic procedures and 1878 (26,2%) combined interventions. Incidence of postoperative complications including “rapid” biliary decompression syndrome and mortality rate were analyzed.

Results. Twelve patients died due to progression of hepatic failure ($n = 5$) and hepatorenal syndrome ($n = 7$).

“Rapid” biliary decompression in early postoperative period was diagnosed in 11 patients. Clinical and laboratory prognostic criteria and signs of “rapid” biliary decompression syndrome were proposed using calculation of biliary decompression rate and decrease of bilirubin level. A treatment algorithm was developed.

Conclusion. Preoperative biliary drainage in patients with severe obstructive jaundice can result “rapid” biliary decompression syndrome. Clinical manifestations of this syndrome include various symptoms (hepatic failure, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy and coagulopathy) and their combination that requires emergency management.

Keywords: liver, bile ducts, obstructive jaundice, minimally invasive biliary interventions, biliary decompression, postoperative complications

For citation: Khoronko Yu.V., Korobka V.L., Groshilin V.S., Tolstopyatov S.V., Shitikov I.V. “Rapid” biliary decompression syndrome in obstructive jaundice surgery. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 123–129. (In Russian) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194123-129>

There is no conflict of interests.

● Введение

Выполнение хирургического вмешательства на фоне механической желтухи (МЖ) отличается значительным риском развития осложнений и характеризуется большой послеоперационной летальностью. Современный подход к ведению пациентов с МЖ, регламентирующий определенную последовательность проведения лечебных мероприятий, предполагает на первом этапе лечения билиарную декомпрессию с применением миниинвазивных методов [1]. Причину, приведшую к развитию МЖ, конечно же, следует иметь в виду, а это может быть холедохолитиаз, доброкачественная стриктура желчного протока, опухоль, метастатическое поражение лимфоузлов ворот печени. Однако наиболее значимыми факторами для выбора хирургической тактики являются, во-первых, выраженность печеночной недостаточности при МЖ, во-вторых, анатомический уровень билиарного блока. Выраженность печеночной недостаточности удобно оценивать при помощи классификации Э.И. Гальперина [2], учитывающей не только значения общего билирубина и общего белка сыворотки, но и осложнения, кратно усиливающие тяжесть МЖ (холангит, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, энцефалопатия, желудочно-кишечное кровотечение, сепсис).

Выбор любого из способов желчеотведения, будь то трансдуоденальный эндоскопический способ, или чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС), или даже трансабдоминальное дренирование, подчинен решению главной задачи — обеспечению оттока желчи [1, 3]. Достижение билиарной декомпрессии у большинства больных приводит к улучшению состояния и возможности проведения радикального хирургического пособия по устранению причины, приведшей к МЖ. При этом у некоторых пациентов, несмотря на, казалось бы, решение задачи адекватного и миниинвазивного дренирования протоковой системы, происходит усугубление печеночной недостаточности, развивается гепаторенальный синдром, нарастает печеноч-

ная энцефалопатия [4–6]. Подобное состояние, известное как синдром “быстрой” билиарной декомпрессии [7], является тяжелым осложнением, трудно поддающимся лечению, нередко приводящим к фатальным последствиям и нуждающимся в углубленном изучении.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с МЖ путем своевременного прогнозирования, ранней диагностики и применения эффективной терапии синдрома “быстрой” билиарной декомпрессии (ББД).

● Материал и методы

Аналізу подвергли результаты лечения 5792 больных с МЖ, находившихся в отделении эндовидеохирургии центра функциональной гастроэнтерологии и реконструктивной хирургии ГУЗ РОКБ, а также в хирургических отделениях клиники РостГМУ и городской больницы №20 Ростова-на-Дону в период с 2007 по 2018 г. Среди них было 3360 (58%) мужчин и 2432 (42%) женщины. Возраст больных варьировал от 17 до 98 лет. Пациенты 65 лет и старше преобладали в обеих возрастных группах — 1480 (60,9%) и 1854 (55,2%) соответственно. Продолжительность желтухи варьировала от 4 дней до 2 мес, уровень билирубинемии — от 28 до 1012 мкмоль/л. Признаки холангита при госпитализации отмечены у 464 (8,0%) больных. Диагностическая программа и лечебная тактика зависели от сроков заболевания, характера поражения желчных протоков, выраженности гипербилирубинемии, а также общего состояния больного. Всем пациентам при госпитализации проведено обследование, включавшее общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, уровень электролитов крови, коагулограмму, ЭКГ, УЗИ и КТ (МРТ) органов брюшной полости, ЭГДС, консультации специалистов по показаниям. Большинство пациентов оперировано в течение первых суток, а при отсутствии показаний для срочного вмешательства — в течение 2–3 дней. При наличии признаков острого билиарного панкреатита и вклинения камня в большой сосочек двенадцатиперстной кишки

Таблица 1. Распределение пациентов по этиологии МЖ**Table 1.** Etiology of obstructive jaundice

Причина механической желтухи	Число наблюдений, абс. (%)
Холедохолитиаз	2815 (48,6)
Доброкачественная билиарная стриктура (в том числе ампулы БСДПК)	580 (10)
Острый или хронический панкреатит с компрессией желчных протоков	412 (7,1)
Злокачественная опухоль гепатопанкреатодуоденальной зоны	1985 (34,3)
Итого	5792 (100)

(БСДПК) операцию проводили по экстренным показаниям до истечения двух часов. При ЭГДС подвергали осмотру зону БСДПК, канюлировали его ампулу и выполняли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) для установления причины, уровня билиарного блока и выбора оптимального способа его устранения с использованием транспапиллярных эндоскопических методов, таких как эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), литэкстракция, назобилиарное дренирование (НБД), стентирование. При невозможности реализовать лечебно-диагностическую программу эндоскопически (не преодоливая ретроградным путем обструкция желчных протоков) применяли антеградные пункционные чрескожные вмешательства (холангио- или холецистохолангиографию, дренирование желчных протоков, стентирование и др.). Распределение пациентов в зависимости от причины МЖ представлено в табл. 1.

Почти в четверти наблюдений потребовались повторные манипуляции, такие как ЭПСТ, литэкстракция в несколько этапов, замена назобилиарного дренажа на стент. Таким образом, у 5792 больных с МЖ общее число миниинвазивных вмешательств составило 7179. Для реализации лечебно-диагностической программы эндоскопических транспапиллярных вмешательств выполнили 5013 (69,8%), чрескожных чреспеченочных манипуляций — 288 (4%), сочетаний методов — 1878 (26,2%).

Для расчета темпа билиарной декомпрессии использовали формулу, предложенную Т. Shimizu [8] и модифицированную Э.И. Гальпериным [5]:

$$B = -100 (\ln y - \ln A) / x,$$

где B — темп декомпрессии, A — исходный уровень общего билирубина, y — уровень билирубина после декомпрессии, x — число дней после декомпрессии, -100 — поправочный коэффициент. Темп декомпрессии: быстрый — при $B > 9$, средний — при B от 5 до 9, медленный — при B от 2,5 до 5 и рефрактерный — при $B < 2,5$.

С 2015 г., когда исследование синдрома ББД приняло углубленный характер, оно обрело статус проспективного. Истории болезни пациентов, подвергшихся дренирующим хирургическим вмешательствам в связи с МЖ до 2015 г., проанализированы ретроспективно по имевшимся в них клиническим и лабораторным данным, возможно недооцененным ранее в контексте развития этого осложнения.

Для установления достоверности различия исследуемых параметрических показателей применяли критерий Стьюдента, использование которого подразумевает достоверными различия при величине ошибки менее 0,05.

● Результаты

Технический успех дренирующего пособия достигнут у всех пациентов. В ряде наблюдений послеоперационный период протекал с осложнениями (табл. 2).

Летальный исход, непосредственно связанный с выполнением эндоскопического вмешательства, наступил у 29 пациентов, послеоперационная летальность составила 0,4%. Структура летальности: кровотечение из зоны папиллотомии развилось у 2 больных, постманипуляционный острый панкреатит (панкреонекроз) —

Таблица 2. Осложнения эндоскопических дренирующих вмешательств**Table 2.** Complications of endoscopic biliary drainage

Осложнение	Число наблюдений, абс. (%)	Доля от числа осложнений, %
Кровотечение из зоны папиллотомии	169 (2,45)	33,9
Постманипуляционный острый панкреатит	239 (3,47)	48
Острый холангит	42 (0,61)	8,4
Ретродуоденальная перфорация	18 (0,26)	3,6
Обрыв, вклинение корзинки литотриптора	7 (0,1)	1,4
Сочетание нескольких осложнений (кровотечение и панкреатит, вклинение корзинки литотриптора и холангит)	23 (0,33)	4,6
Итого	498 (7,22)	100

у 18, ретроуденальная перфорация с развитием забрюшинной флегмоны — у 1 пациента, сочетание нескольких осложнений (кровотечение и панкреатит, вклинение корзинки литотриптора и холангит) — у 8. Еще у 12 больных летальный исход наступил от причин, не связанных, на первый взгляд, непосредственно с хирургическими манипуляциями. Прогрессирование печеночной недостаточности отмечено у 5 пациентов, гепаторенального синдрома 2 типа — у 7. При этом у 11 из них был зарегистрирован быстрый темп билиарной декомпрессии в раннем послеоперационном периоде.

Во всех наблюдениях дренирующее пособие осуществлено при уровне гипербилирубинемии, превышающем критически значимую величину 200 мкмоль/л [5] (в среднем $303,7 \pm 61,6$ (212–410) мкмоль/л), и продолжительности желтухи $13,7 \pm 5,9$ (6–25) сут. Средний возраст составил $66,2 \pm 12,3$ года. Отметим, что одному из пациентов было 34 года, преобладали мужчины — 7 пациентов. Клинические признаки холангита выявили лишь у 2 больных. Следует отметить два факта. Первый: в клинических наблюдениях, завершившихся летальным исходом, ухудшение состояния пациента и показателей анализов крови происходило не тотчас после дренирующей процедуры, а через несколько дней, на фоне временного улучшения. И второй факт: анализ историй болезни пациентов, умерших до 2015 г., позволил ретроспективно установить клинические и лабораторные признаки, характерные для синдрома ББД, и запоздалое применение лечебных мероприятий, обусловленное недооценкой выявленных осложнений.

В 2015–16 гг. были определены наиболее значимые прогностические маркеры синдрома ББД, что позволило разработать диагностический алгоритм для его установления и проводить необходимые лечебные мероприятия. Применением метода корреляционного анализа установлены наиболее значимые клинические и биохимические критерии, базирующиеся на ряде показателей сыворотки крови, оказывающие достоверное влияние на возможность прогнозирования развития синдрома ББД при выполнении дренирующего пособия у пациента с МЖ. Также были установлены границы значений изучаемых показателей, при которых отмечали скачкообразное нарастание вероятности развития этого тяжелого осложнения.

Установлена прямая корреляционная связь уровня общего билирубина >200 мкмоль/л ($r = 0,52$, $p = 0,038$), концентрации креатинина >135 мкмоль/л ($r = 0,31$, $p = 0,033$), калия плазмы ($r = 0,26$, $p = 0,043$) и обратная корреляционная связь уровня альбумина плазмы ($r = -0,27$, $p = 0,042$), концентрации натрия ($r = -0,32$, $p = 0,026$) и ухудшения состояния больного

в связи с развитием клинической картины осложнения, расцененного как синдром ББД. С учетом изложенного, если у больного выявляли быстрый темп билиарной декомпрессии со значением $B > 9$ и уменьшение уровня общего билирубина в первые сутки более чем на 30 мкмоль/л, это давало повод включить такого пациента в группу риска и прежде всего уменьшить интенсивность желчеотведения. Возраст старше 65 лет, мужской пол и дооперационный уровень билирубина >200 мкмоль/л расценивали в качестве признаков неблагоприятного исходного фона. Нарастание уровня общего билирубина за счет не прямой фракции, уменьшение уровня альбумина плазмы по сравнению с дооперационным, увеличение концентрации креатинина >135 мкмоль/л на фоне уменьшения суточного диуреза, повышение МНО $>1,5$ и его дальнейшее нарастание, возникновение гипонатриемии и гиперкалиемии были определены в качестве наиболее значимых лабораторных маркеров синдрома ББД. Также было установлено, что развитие печеночной энцефалопатии, выявляемой клинически (замедление речи, появление сонливости и заторможенности, “хлопающего” тремора) и при использовании нетрудоемких психометрических тестов (тест “связи чисел” и ухудшение почерка), является одним из неблагоприятных прогностических признаков. Повышение уровня Д-димеров >500 нг/мл (в единицах FEU), являющихся продуктами деградации фибрина, свидетельствовало о значимых расстройствах системы гемостаза.

Разработаны лечебные мероприятия, включавшие следующие направления терапии синдрома ББД.

1. Внутривенное введение 10–20%-го раствора альбумина.

2. Инфузии препаратов с доказанным гепатопротективным эффектом.

3. При признаках гепаторенального синдрома — отмена диуретиков, введение раствора 20%-го альбумина из расчета 1,0 г на кг массы тела больного, внутривенное введение селективных вазоконстрикторов из группы терлипрессина до 5000 мкг/сут, введение коллоидов (кристаллоидов) под контролем ЦВД.

4. При появлении симптоматики печеночной энцефалопатии — обеспечение ежедневного стула для полноценной элиминации продуктов аммониегенной микрофлоры кишечника, назначение препаратов лактулозы *per os* и в клизмах, неабсорбируемых антибиотиков из группы рифаксимина *per os*, инфузии препаратов L-орнитин-L-аспартата.

5. Применение антибактериальных препаратов при признаках холангита целесообразно по строгим показаниям вследствие гепато- и нефротоксичности многих из них.

6. При повышении уровня Д-димеров необходимы высокие дозы ингибиторов фибринолиза и применение антикоагулянтов и дезагрегантов с тщательным контролем показателей системы гемостаза.

Применение описанного диагностического и лечебного алгоритма с 2015 г. позволило уменьшить риск прогрессирования синдрома ББД и связанную с ним летальность. Из 7 пациентов с манифестацией синдрома ББД усугублением печеночной недостаточности и прогрессированием гепаторенального синдрома умерли 2 больных.

● Обсуждение

Синдром ББД — совокупность патологических признаков, возникающих у ряда больных после дренирования желчных протоков при МЖ. Полученные результаты и предложенный алгоритм ведения пациентов, подвергнутых билиарной декомпрессии в связи с МЖ, коррелируют с результатами исследований, посвященных анализу факторов риска и прогнозированию развития пострезекционной печеночной недостаточности [9, 10]. Сходной оказалась не только прогностическая значимость физического статуса пациента (мужской пол и возраст старше 65 лет) и изменений показателей, отражающих состоятельность секреторной и белково-синтетической функций печени (общий билирубин, альбумин, МНО). Установлено, что некоторые показатели анализа крови обладают высоким диагностическим потенциалом в ранней диагностике синдрома ББД. К таким признакам относится увеличение уровня общего билирубина на 2–5-е сутки после его временного уменьшения и особенно изменение пропорции фракций билирубина за счет преобладающего нарастания непрямой фракции. Значительную тревогу вызывает нарастание уровня креатинина >135 мкмоль/л. В сомнительных ситуациях необходимо дополнительно исследовать клиренс креатинина. При уменьшении его следует безотлагательно начинать проведение интенсивной терапии гепаторенального синдрома — внутривенно альбумин 1,0 г на кг массы тела больного в сутки, применение селективных вазоконстрикторов из группы терлипессина 1000 мкг внутривенно через 4–6 ч, введение растворов коллоидов (кристаллоидов) не менее 2 л в сутки. К весьма неблагоприятному прогностическому признаку относим увеличение уровня Д-димеров >500 нг/мл (в единицах FEU), а также гипонатриемию (<125 ммоль/л) и гиперкалиемию ($>5,0$ ммоль/л).

Выявление синдрома ББД по одному из четырех основных его признаков (печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия, расстройства системы гемостаза) или их комбинации является основа-

нием для незамедлительного проведения комплекса лечебных мероприятий.

Одним из значимых и хорошо известных, но недостаточно изученных факторов, приводящих к усугублению описанных осложнений, является ахолия. Непоступление желчи в кишку запускает каскад расстройств, суть которых сводится к нарастанию эндотоксемии продуктами кишечной микрофлоры с многообразными последствиями инфекционного и даже септического характера, а также развитием гепаторенального синдрома [11, 12]. В контексте патогенеза синдрома ББД важным лечебным мероприятием следует считать обеспечение поступления желчи в кишку.

● Заключение

Синдром ББД является тяжелым осложнением дренирующих вмешательств при МЖ (антеградных, ретроградных, сочетанных). Недооценка его значимости, запоздалая интерпретация клинических и лабораторных признаков, несвоевременное проведение лечебных мероприятий могут привести к тяжелым последствиям для пациента.

Синдром ББД может проявляться как отдельными признаками (печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия, расстройства гемостаза), так и комбинацией их. Диагностическая программа должна учитывать возможность развития синдрома ББД по этим четырем направлениям, а выявление даже одного из признаков требует проведения полного комплекса лечебных мероприятий.

Наибольшим прогностическим потенциалом обладает увеличение уровня общего билирубина за счет преобладающего нарастания непрямой фракции после кратковременного уменьшения на фоне выполненного дренирующего пособия, увеличение креатинина более 135 мкмоль/л на фоне уменьшения суточного диуреза, увеличение значения МНО более 1,5 и особенно уровня Д-димеров более 500 нг/мл (в единицах FEU), а также возникновение гипонатриемии и гиперкалиемии. Выявление этих лабораторных изменений, опережающих манифестацию развивающегося синдрома ББД клиническими признаками, требует незамедлительного проведения представленного комплекса лечебных мероприятий.

Участие авторов

Хоронько Ю.В. — концепция исследования, научное руководство, написание текста.

Коробка В.Л. — дизайн исследования, научное руководство, редактирование.

Грошилин В.С. — ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование.

Толстомятов С.В. — сбор материала, статистическая обработка данных.

Шитиков И.В. — сбор и обработка материала.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

Authors participation

Khoronko Yu.V. — concept of the study, overall direction, writing text.

Korobka V.L. — design of the study, overall direction, editing.

Groshilin V.S. — responsibility for integrity of all parts of the article, editing.

Tolstopyatov S.V. — collection of data, statistical analysis.

Shitikov I.V. — collection and processing of data.

All authors discussed the results and contributed in the final manuscript.

Список литературы

1. Руководство по хирургии желчных путей. Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. 2-е изд. М.: Видар-М, 2009. 568 с.
2. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; 1: 5–9.
3. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Курманseitova Л.И., Ефанов М.Г., Цвиркун В.В., Огнева А.Ю., Мусатов А.Б., Патрушев И.В. Антеградное желчеотведение: анализ осложнений и способы их профилактики. Анналы хирургической гепатологии. 2018; 23 (3): 37–46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018337-46>
4. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Конторщикова Е.С. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 16 (3): 9–15.
5. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние “мнимой стабильности”, последствия “второго удара”, принципы лечения. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 16 (3): 16–25.
6. Wang L., Yu W.F. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2014; 52 (1): 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2014.03.002>
7. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Кукушкин А.В., Михайлов М.М., Косырев В.Ю. Желчеотведение при механической желтухе опухолевого происхождения. IV Российская онкологическая конференция. М., 2000. С. 74–79.
8. Shimizu T., Sato O., Tsukada K. Reestimation of the bilirubin decrease rate “b” (b value) in patients with obstructive jaundice. *J. Hep. Bil. Pancr. Surg.* 1996; 3 (1): 12–16. <https://doi.org/10.1007/BF01212773>
9. Тупикин К.А., Коваленко Ю.А., Вишневецкий В.А. Новые возможности прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 70–74. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016370-74>
10. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., Dematteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS).

Surgery. 2011; 149 (5): 713–724.

<https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>

11. Long Y., Mi W., Yu W. Anesthesia for patients with obstructive jaundice. *J. Anesth. Perioper. Med.* 2018; 5: 149–160. <https://doi.org/10.24015/JAPM.2018.0058>
 12. Pavlidis E.T., Pavlidis T.E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2018; 17 (1): 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.008>
- ### References
1. *Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putey* [Guidance for biliary surgery]. Edited by E.I. Galperin, P.S. Vetshev. 2nd edition. Moscow: Vidar-M, 2009. 568 p. (In Russian)
 2. Galperin E.I., Momunova O.N. Classification of obstructive jaundice severity. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014; 1: 5–9. (In Russian)
 3. Kulezneva Y.V., Melekhina O.V., Kurmanseitova L.I., Efanov M.G., Tsvirkun V.V., Ogneva A.Y., Musatov A.B., Patrushev I.V. Antegrade cholangiostomy: analysis and prevention of complications. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2018; 23 (3): 37–46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018337-46>. (In Russian)
 4. Shevchenko Yu.L., Vetshev P.S., Stoiko Yu.M., Levchuk A.L., Kontorshchikova E.S. Priority trends in the treatment of obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2011; 16 (3): 9–15. (In Russian)
 5. Galperin E.I. Obstructive jaundice – a “false stable” condition, consequences of a “second hit”, management principles. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2011; 16 (3): 16–25. (In Russian)
 6. Wang L., Yu W.F. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2014; 52 (1): 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2014.03.002>
 7. Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kukushkin A.V., Mikhaylov M.M., Kosyrev V.Yu. *Zhelcheotvedenie pri mehanicheskoy zheltuhe opuholevogo proishozhdeniya* [Biliary decompression in malignant obstructive jaundice]. IV Russian Oncological Conference. Moscow, 2000. P. 74–79. (In Russian)
 8. Shimizu T., Sato O., Tsukada K. Reestimation of the bilirubin decrease rate “b” (b value) in patients with obstructive jaundice. *J. Hep. Bil. Pancr. Surg.* 1996; 3 (1): 12–16. <https://doi.org/10.1007/BF01212773>
 9. Tupikin K.A., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A. New options in prediction of post-resection liver failure. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (3): 70–74. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016370-74> (In Russian)
 10. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., Dematteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011; 149 (5): 713–724. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
 11. Long Y., Mi W., Yu W. Anesthesia for patients with obstructive jaundice. *J. Anesth. Perioper. Med.* 2018; 5: 149–160. <https://doi.org/10.24015/JAPM.2018.0058>
 12. Pavlidis E.T., Pavlidis T.E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2018; 17 (1): 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.008>

Сведения об авторах [Authors info]

Хоронько Юрий Владиленович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, врач-хирург хирургического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-3752-3193>. E-mail: khoronko507@gmail.com

Коробка Вячеслав Леонидович — доктор мед. наук, главный врач ГБУ РО РОКБ, доцент кафедры хирургических болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-3205-4647>. E-mail: rokb@aaanet.ru.

Грошин Виталий Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0001-9927-8798>. E-mail: groshilin@yandex.ru

Толстомятов Сергей Владимирович — заведующий хирургическим отделением №2 ГБУ РО РОКБ. <http://orcid.org/0000-0002-7731-8995>. E-mail: rokb@aaanet.ru

Шитиков Игорь Викторович — канд. мед. наук, заведующий отделением лучевой диагностики и интроскопии МБУЗ “Городская больница №20 города Ростова-на-Дону”. <http://orcid.org/0000-0002-2864-1956>. E-mail: i-shiyikov@mail.ru

Для корреспонденции*: Хоронько Юрий Владиленович — 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Российская Федерация. Тел.: 8-938-100-04-83. E-mail: khoronko507@gmail.com

Yuriy V. Khoronko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Surgeon of the Surgical Department, Rostov State Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-3752-3193>. E-mail: khoronko507@gmail.com

Vyacheslav L. Korobka — Doct. of Sci. (Med.), Chief Physician of the Rostov Regional Clinical Hospital, Associate Professor of the Chair of Surgical Diseases of Faculty of Post-Qualifying Education, Rostov State Medical University. <http://orcid.org/0000-0003-3205-4647>. E-mail: rokb@aaanet.ru

Vitaliy S. Groshilin — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases №2, Rostov State Medical University. <http://orcid.org/0000-0001-9927-8798>. E-mail: groshilin@yandex.ru

Sergey V. Tolstopyatov — Head of the Surgical Department №2, Rostov Regional Clinical Hospital. <http://orcid.org/0000-0002-7731-8995>. E-mail: rokb@aaanet.ru

Igor V. Shitikov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Diagnosis and Introspecty, Rostov Clinical Hospital №20. <http://orcid.org/0000-0002-2864-1956>. E-mail: i-shiyikov@mail.ru

For correspondence*: Yuriy V. Khoronko — 29, Nakhichevanskiy str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation. Phone: +7-938-100-04-83. E-mail: khoronko507@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 15.03.2019.
Received 15 March 2019.

Принята к публикации 26.03.2019.
Accepted for publication 26 March 2019.

Желчные пути / Bile ducts

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194131-138>**Интраоперационная визуализация желчных протоков с помощью индоцианина зеленого при лапароскопической холецистэктомии**

Панченков Д.Н.^{1, 2, 3}, Иванов Ю.В.^{1, 2}, Тупикин К.А.^{1*},
Астахов Д.А.^{1, 2}, Лискевич Р.В.^{1, 2, 3}

¹ 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

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

³ ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства», 121165, Москва, ул. Студенческая, д. 40, Российская Федерация

Цель. Оценка возможности ранней идентификации желчных протоков с применением света в ближнем инфракрасном диапазоне и флуоресцентного агента индоцианина зеленого при лапароскопической холецистэктомии у пациентов с повышенным риском повреждения желчных протоков.

Материал и методы. Лапароскопическая холецистэктомия выполнена 16 пациентам с различными факторами риска травмы желчных протоков. Для интраоперационного определения топографии желчных протоков применяли систему флуоресцентной диагностики.

Результаты. Применение интраоперационной диагностики в ряде наблюдений облегчило идентификацию трубчатых структур в проекции треугольника Кало и позволило избежать конверсии.

Заключение. Первый опыт интраоперационного обнаружения желчных протоков с помощью индоцианина зеленого при лапароскопической холецистэктомии свидетельствует о том, что метод может стать важной дополнительной процедурой у пациентов с повышенным риском повреждения желчных протоков. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации методов, определения дозы, времени и критериев отбора пациентов.

Ключевые слова: печень, желчный пузырь, желчные протоки, лапароскопическая холецистэктомия, индоцианин зеленый, флуоресцентная диагностика, повреждение желчных протоков

Ссылка для цитирования: Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Тупикин К.А., Астахов Д.А., Лискевич Р.В. Интраоперационная визуализация желчных протоков с помощью индоцианина зеленого при лапароскопической холецистэктомии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 131–138. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194131-138>

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Fluorescent imaging with indocyanine green for intraoperative biliary ducts examination during laparoscopic cholecystectomy

Panchenkov D.N.^{1, 2, 3}, Ivanov Yu.V.^{1, 2}, Tupikin K.A.^{1*}, Astakhov D.A.^{1, 2}, Liskevich R.V.^{1, 2, 3}

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

² Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia; 28, Orekhovy bul., Moscow, 115682, Russian Federation

³ Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA of Russia; 40, Studyencheskaya str., Moscow, 121165, Russian Federation

Aim. Assessment of the capability of early identification of the bile ducts using near infrared light and fluorescent agent indocyanine green in laparoscopic cholecystectomy in patients with an increased risk of bile duct injury.

Methods. Laparoscopic cholecystectomy using fluorescent imaging system was performed in 16 patients with different risk factors for bile duct injury.

Results. The use of intraoperative imaging in a number of cases facilitated the identification of tubular structures in the Calot triangle and allowed to avoid the conversion.

Conclusion. The first experience of intraoperative imaging of bile ducts using indocyanine green in laparoscopic cholecystectomy indicate that this method can become an important additional diagnostic procedure in patients with an increased risk of bile duct injury. Further research is needed to optimize methods, dosage, time and patient selection criteria.

Keywords: liver, gall bladder, bile duct, laparoscopic cholecystectomy, indocyanine green, fluorescent imaging, bile duct injury

For citation: Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Tupikin K.A., Astakhov D.A., Liskevich R.V. Fluorescent imaging with indocyanine green for intraoperative bile ducts examination during laparoscopic cholecystectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 131–138. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194131-138>

No conflict of interests to declare.

● Введение

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является методом выбора в лечении пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Несмотря на известные преимущества лапароскопических вмешательств, обратной стороной минимально инвазивных операций является несколько больший риск повреждения желчных протоков. Типичное повреждение желчных протоков происходит в ситуации, когда общий желчный проток (ОЖП) ошибочно принимают за пузырный, что приводит к частичному или полному пересечению ОЖП [1, 2]. Повреждение желчных протоков приводит к увеличению продолжительности госпитализации, ухудшению качества жизни и неблагоприятному результату лечения даже спустя 10 лет после травмы [1,3].

В настоящее время признано необходимым соблюдать “критический вид безопасности” (critical view of safety, КВБ) до клипирования любой трубчатой структуры. Однако по данным последних исследований, частота повреждений желчных протоков до сих пор сохраняется на уровне 0,26–0,7%, что может составлять до 3000 травм желчных протоков в год [4–6].

Методом, позволяющим помочь хирургам уточнить анатомическое строение желчных протоков, многие десятилетия считали интраоперационную холангиографию. Однако рутинное применение холангиографии связано с увеличением времени операции, повышением стоимости вмешательства, трудностями канюляции желчных протоков и интерпретации снимков, необходимостью наличия персонала и дополнительного оборудования [7–10]. Альтернативным способом поиска желчных протоков при холецистэктомии являются методы флуоресцентной диагностики, позволяющие хирургу безошибочно определять внепеченочные желчные протоки в составе печечно-двенадцатиперстной связки.

Исследования в области применения красителя индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG) показали, что его применение может улучшить понимание анатомии билиарного тракта. Для возбуждения флуоресценции ICG применяют NIR-камеру с длиной волны света 805–835 нм (ближний инфракрасный диапазон, near

infrared, NIR). Такой подход для идентификации желчных протоков считают целесообразным при неосложненной ЖКБ. При этом отсутствуют отрицательные моменты применения холангиографии [11–27]. Возможности применения ICG имеют явный потенциал к расширению, применению метода при так называемой трудной анатомии желчных протоков, у пациентов с высоким риском их повреждения.

Технология флуоресцентной диагностики с применением ICG увеличивает возможности интраоперационной идентификации, позволяя дифференцировать критически важные анатомические структуры, не различимые в стандартном режиме белого света, что существенно расширяет диагностический арсенал хирурга и может определять хирургическую тактику и объем оперативного вмешательства.

Индоцианин зеленый впервые был испытан в 1957 г. в клинике Мейо (Mayo Clinic) и после утверждения FDA в 1959 г. сначала использовался для исследования функции печени, позднее – в кардиологии и офтальмологии [1]. Для клинического применения ICG разводят водой для инъекций в требуемых дозах.

Цель исследования – оценка возможности ранней идентификации билиарного тракта с применением света в ближнем инфракрасном диапазоне и флуоресцентного агента ICG при ЛХЭ у пациентов с повышенным риском повреждения желчных протоков.

● Материал и методы

Критерии включения пациентов в исследование: возраст ≥ 18 лет, планируемая ЛХЭ по поводу осложненной ЖКБ при остром или хроническом холецистите, билиарном панкреатите, наличие чрескожного желчного дренажа, холедохолитиаз без признаков камней в ОЖП при ЭРХПГ или хирургическом вмешательстве. Критерии исключения: изолированный симптомный холелитиаз, непереносимость йода, гипертиреоз, гипотиреоз, применение медикаментов, влияющих на захват ICG печенью.

Применяемый препарат. ICG – флуоресцентный маркер, состоящий из небольших частиц, которые проявляют диффузную флуоресценцию под воздействием возбуждающего света

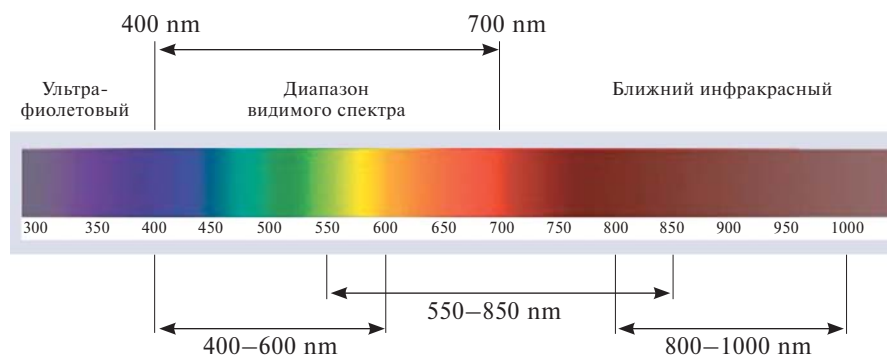


Рис. 1. Электромагнитный спектр.

Fig. 1. Electromagnetic spectrum.

в ближнем инфракрасном диапазоне ($\lambda = 600\text{--}900\text{ nm}$). Источник света – специальная оптическая система (рис. 1). Спектр поглощения этого красителя демонстрирует пик возбуждения при $\lambda = 805\text{ nm}$ и пик флуоресцентной эмиссии при $\lambda = 835\text{ nm}$. ICG способен излучать свет в ближнем инфракрасном диапазоне спектра, что уменьшает фоновую аутофлуоресценцию основных компонентов крови (гемоглобина и воды). Глубина проникновения в ткани, которая может быть использована для NIR-флуоресценции, составляет $0,5\text{--}1,5\text{ cm}$. После внутривенного введения ICG связывается с крупными белками плазмы, в результате чего гарантированно остается в сосудистом русле. Внешний вид операционного поля после введения препарата не изменяется в обычном режиме, поскольку этот диапазон невидим для человека.

Риск нежелательных явлений при применении ICG весьма невелик. Частота аллергических реакций составляет 1:42000 наблюдений. Из соображений безопасности применение ICG противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью, а также пациентам, не переносящим вещества, содержащие йод, который в небольшом количестве входит в состав красителя [23–25].

Система диагностики. Во всех наблюдениях применяли диагностическую систему KARL STORZ OPAL1®, способную работать в двойном режиме – в белом свете и в режиме ICG-флуоресценции. Система обеспечивает качество изображения Full HD в режиме белого света и фоновой подсветки с реалистичной цветопередачей. Для переключения из стандартного режима белого света в NIR-режим применяли педаль. Отображение в обоих режимах улучшается за счет использования системы KARL STORZ IMAGE1 S™, поставляемой вместе с различными модулями, которые хирурги могут выбирать согласно своим предпочтениям. Система KARL STORZ OPAL1® для NIR/ICG-диагностики полностью совместима с такими передовыми методами, как трехмерное изображение, с гибкой эндоскопией и с открытыми операциями.

Пациенты были подготовлены к хирургическому лечению в соответствии со стандартными протоколами, принятыми в клинике. Непосредственно после индукции общей анестезии в операционной пациентам внутривенно болюсно вводили $0,2\text{ mg/kg}$ ICG, разведенного в воде для инъекций. При ЛХЭ применяли камеру IMAGE 1 S H3-Z KARL STORZ с функцией NIR, поставляемую в комплекте со специальной



Рис. 2. Интраоперационная ICG-флуоресцентная диагностика желчных протоков: а – изображение в режиме белого света; б, в – изображение с активированной NIR-камерой в разных режимах.

Fig. 2. Intraoperative indocyanine green-fluorescent imaging of the bile ducts: а – image in white light mode; б and в – image with an activated near-infrared camera in different modes.

Таблица 1. Результаты осмотра желчных протоков в белом свете и с помощью NIR-камеры
Table 1. Bile duct imaging with conventional and indocyanine green near-infrared (ICG-NIR) imaging

Параметр	Осмотр 1	Осмотр 2	Осмотр 3
Число пациентов, абс.	16	10	16
Среднее время после введения ICG, мин	30 (20–72)	70 (28–91)	51 (10–117)
Обнаружение желчных протоков	5	4	16
Обычный осмотр в белом свете (число пациентов, абс.)			
Обнаружение ПП	1	2	16
Обнаружение ОЖП	0	0	3
Протоки не обнаружены	15	13	0
Осмотр с применением NIR-камеры (число пациентов, абс.)			
Обнаружение ПП	4	4	11
Обнаружение ОЖП	2	2	7
Протоки не обнаружены	10	3	5

оптикой HOPKINS™. Систему применяли для определения флюоресценции желчных протоков, в частности пузырного протока (ПП) и ОЖП.

Первый NIR-осмотр (осмотр 1) применяли всем пациентам после надсечения перитонеальной брюшины перед диссекцией в области треугольника Кало. Если не удавалось рассмотреть ПП в начале диссекции, то осуществляли второй NIR-осмотр (осмотр 2) в максимально ранние сроки диссекции, но до скелетизации анатомических структур. Третий NIR-осмотр (осмотр 3) выполняли всем пациентам, когда достоверно можно было определить ОЖП. Картина интраоперационной флюоресцентной диагностики представлена на рис. 2 Желчные протоки, обнаруженные при помощи NIR-камеры либо при обычном освещении, идентифицировали хирург и ассистенты. Обнаруженные структуры и время наблюдения регистрировали соответствующим образом.

Холецистэктомию выполняли стандартным способом. Наблюдение за пациентами и выписку также осуществляли в соответствии со стандартными протоколами ведения.

● Результаты

После получения устного и письменного информированного согласия в исследование были включены 16 пациентов, которым была выполнена ЛХЭ. Всего было 7 мужчин и 9 женщин в возрасте 28–80 лет (средний возраст 65 лет), индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 16,8 до 38 кг/м² (средний ИМТ 25,45 кг/м²). Конверсий не было. Три пациента страдали билиарным панкреатитом. У 7 пациентов был диагностирован острый холецистит. У 5 пациентов выявлен холедохолитиаз: 1 больному была выполнена МРХПГ, 4 пациентам —однократная ЭРХПГ перед операцией. Среднее время между инъекцией ICG и первым осмотром с помощью NIR-камеры составило 30 мин (20–72 мин).

Результаты, полученные при осмотрах желчных протоков в белом свете и с применением описанной системы диагностики, представлены в табл. 1.

ПП наблюдали у 1 из 16 пациентов при обычном осмотре и у 4 больных из 16 с помощью NIR-камеры. У 1 пациента ПП можно было рассмотреть как в белом свете, так и с помощью NIR-камеры. ОЖП был виден у 2 из 16 пациентов при использовании NIR-камеры. У остальных 10 пациентов при первом NIR-осмотре не удалось обнаружить желчные протоки. При втором NIR-осмотре ПП был обнаружен с применением белого света и NIR-камеры у 1 пациента и только с обычным белым светом — у 2 пациентов, без необходимости применения NIR-режима. У 2 пациентов ПП и ОЖП можно было обнаружить только с помощью NIR-камеры. У 2 пациентов анатомия была неясной без NIR-камеры, что помогло хирургу предотвратить конверсию.

КВБ был достигнут через 48 мин (12–115 мин) после инъекции ICG. ПП идентифицировали у всех 16 пациентов с использованием обычного белого света, тогда как ОЖП был идентифицирован только у 3 из 16 пациентов. С применением NIR-камеры ПП был идентифицирован у 11 из 16 пациентов, а ОЖП можно было идентифицировать у 7 из 16 пациентов.

При сравнении пациентов, у которых ПП был идентифицирован при помощи ICG-NIR, с пациентами, у которых флюоресцентная диагностика не применялась, не было выявлено различий по возрасту, ИМТ или продолжительности симптомов до операции (табл. 2). Среднее общее время операции составило 75 мин (42–122 мин), при использовании диагностической системы — 90 мин (50–120 мин), достоверных различий не выявлено.

Время между инъекцией ICG и первым NIR-осмотром и время между инъекцией и КВБ

Таблица 2. Сравнение результатов применения NIR-камеры и осмотра в обычном свете**Table 2.** Comparison of conventional and indocyanine green near-infrared imaging results

Параметр	ICG-NIR	Исследование в белом свете	<i>p</i>
Число больных, абс.	11	5	
Возраст	65 (28–80)	65 (26–73)	0,964
ИМТ, кг/м ²	25,45 (16,8–38,0)	25,6 (19,4–33,0)	0,750
Средняя продолжительность первого осмотра, мин	30 (20–72)	42 (23–57)	0,750
Среднее время КВБ, мин	49 (25–117)	60 (10–101)	0,892
Средняя продолжительность операции, мин	75 (42–122)	90 (50–120)	0,892

также были сопоставимы между группами. Это свидетельствует о том, что достоверных различий в сложности хирургического вмешательства не было. Повреждений желчных протоков в исследуемой группе не произошло, других осложнений также не отмечено. Анатомических изменений внепеченочных желчных протоков в исследуемой группе пациентов не установлено.

● Обсуждение

Исследование было проведено для оценки эффективности ICG-NIR для ранней идентификации ПП и дополнительного обнаружения ОЖП по сравнению со стандартной ЛХЭ у пациентов с осложненной ЖКБ. Флюоресцентная идентификация ПП была возможна в большинстве наблюдений при достижении КВБ и улучшила идентификацию ОЖП по сравнению с обычной процедурой поиска протоков. Однако следует подчеркнуть, что число пациентов, включенных в исследование, было невелико, и раннее обнаружение ПП с помощью ICG-NIR было возможно только у нескольких пациентов. Во-вторых, общие показатели идентификации ПП и ОЖП с флюоресценцией были значительно меньше, чем показатели, описанные для неосложненного холецистолитиаза [11–22].

Ухудшение отображения желчных протоков с ICG-NIR в представленной группе пациентов, возможно, было вызвано выраженным отеком или плотными спайками в результате острого или ранее перенесенного воспаления либо перенесенной ЭРХПГ [22–25].

Важно иметь в виду, что глубина проникновения индоцианина зеленого ограничена ($\pm 1,0$ см) и, вероятно, недостаточна для отображения желчных протоков, если они покрыты утолщенными, инфильтрованными тканями. Этого также следует ожидать у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²), при котором желчные протоки покрыты висцеральной жировой клетчаткой [26–28]. Не обнаружили существенного влияния ИМТ пациентов на успешность обнаружения билиарных структур. Можно предположить, что другие факторы, связанные с пациентом и хи-

рургическим вмешательством, включая воспаленные ткани, могут влиять на результаты флюоресцентной диагностики желчных протоков в сложных ситуациях.

Важными вопросами, касающимися метода ICG-NIR, являются большие различия во временных интервалах для осмотра желчных протоков после инъекции ICG и значимые различия в дозах препарата. В литературе сообщается, что сроки введения ICG при неосложненной ЖКБ варьируют от 30 до 60 мин до начала операции и до окончания эндотрахеальной интубации. Улучшается ли отображение при большом интервале (до 24 ч) — пока неизвестно [27–29]. В настоящем исследовании применяли дозу ICG 0,2 мг/кг; в литературе доза ICG варьирует от болюсной 2,5 мг до 0,5 мг/кг. ICG вводили после индукции общей анестезии. Принимая во внимание низкие показатели отображения желчных протоков в обсуждаемом исследовании, особенно по сравнению с неосложненными клиническими наблюдениями, предполагаем, что доза и временные рамки являются решающими для эффективности флюоресцентной диагностики.

При нормальной функции печени 95% ICG захватывается гепатоцитами в течение 15 мин после инъекции и поступает в желчь. У пациентов со сниженной функцией печени выведение ICG из крови в желчь задерживается. Это свидетельствует о том, что более раннее введение ICG способно улучшить показатели обнаружения ПП и ОЖП в сложных клинических ситуациях. Показано, что в неосложненных наблюдениях оптимальное отображение желчных протоков достигается инъекцией 10 мг ICG за 24 ч до операции, и обусловлено это большей контрастностью ОЖП по сравнению с фоном печени [29]. Авторы утверждают, что введение ICG должно быть выполнено как можно раньше у всех пациентов, чтобы обеспечить оптимальный клиренс контрастного препарата из печени перед проведением ЛХЭ с NIR-флюоресцентной диагностикой. Тем не менее это будет трудновыполнимо при плановой ЛХЭ и у пациентов, страдающих

острым холециститом и требующих раннего хирургического вмешательства.

В четырех исследованиях описаны небольшие группы пациентов, в которых ICG-NIR-диагностику применяли при ЛХЭ ввиду осложненного холецистита [16–17]. Наиболее сложными пациентами, включенными в эти исследования, были больные острым холециститом. Показатели обнаружения ПП и ОЖП, описанные в этих исследованиях, были значительно лучше, чем в представленном исследовании (91,6 и 100%, а также 72 и 79,1% по сравнению с 72 и 38% соответственно). За исключением выбора пациента, в этих работах не показано больших различий во времени и дозе препарата по сравнению с обсуждаемым исследованием, что позволяет предположить, что характер заболевания влияет на эффективность ICG. В настоящее время непонятно, может ли это явление быть связано с задержкой клиренса ICG из крови в желчь, что описано выше. Поэтому в будущих исследованиях следует попытаться установить оптимальные дозы и сроки введения ICG и поиска желчных протоков в зависимости от различных заболеваний, а также определить целесообразность рутинного применения в повседневной хирургической практике.

● Заключение

Метод ICG-NIR достаточно прост, не увеличивает время операции и в ряде ситуаций полезен для хирургов. Поэтому можно предположить, что диагностика при помощи индоцианина зеленого при ЛХЭ может стать важным дополнительным исследованием в заведомо трудных ситуациях. Ранняя идентификация пузырного протока и дополнительное обнаружение ОЖП позволят увеличить безопасность ЛХЭ и могут быть альтернативой интраоперационной холангиографии у пациентов с повышенным риском повреждения желчных протоков. Однако необходимы дальнейшие исследования для оптимизации методов, определения дозы, времени и критериев отбора пациентов, для установления необходимости применения ICG-NIR рутинно у пациентов с повышенным риском повреждения желчных протоков при ЛХЭ.

Участие авторов

Панченков Д.Н. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Иванов Ю.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Тупикин К.А. — статистическая обработка материала, написание текста.

Астахов Д.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование статьи.

Лискевич Р.В. — сбор и обработка материала, написание текста.

Authors participation

Panchenkov D.N. — concept and design of the study, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ivanov Yu.V. — concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Tupikin K.A. — statistical analysis, writing text.

Astakhov D.A. — collection and analysis of data, statistical analysis, editing.

Liskevich R.V. — collection and analysis of data, writing text.

● Список литературы [References]

1. Ankersmit M., van Dam D.A., van Rijswijk A.-S., van den Heuvel B., Tuynman J.B., Meijerink W.J.H.J. Fluorescent imaging with indocyanine green during laparoscopic cholecystectomy in patients at increased risk of bile duct injury. *Surg. Innov.* 2017; 24 (3): 245–252. <https://doi.org/10.1177/1553350617690309>
2. Cohen J.T., Charpentier K.P., Beard R.E. An update on iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management. *Surg. Clin. North Am.* 2019; 99 (2): 283–299. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.11.006>
3. Machi J., Johnson J.O., Deziel D.J., Soper N.J., Berber E., Siperstein A., Hata M., Patel A., Singh K., Arregui M.E. The routine use of laparoscopic ultrasound decreases bile duct injury: a multicenter study. *Surg. Endosc.* 2009; 23 (2): 384–388. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9985-x>
4. Avgerinos C., Kelgiorgi D., Touloumis Z., Baltatzis L., Dervenis C. One thousand laparoscopic cholecystectomies in a single surgical unit using the “critical view of safety” technique. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13 (3): 498–503. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0748-8>
5. Ambe P.C., Plambeck J., Fernandez-Jesberg V., Zarras K. The role of indocyanine green fluoroscopy for intraoperative bile duct visualization during laparoscopic cholecystectomy: an observational cohort study in 70 patients. *Patient Saf. Surg.* 2019; 13: 2. <https://doi.org/10.1186/s13037-019-0182-8>
6. Khan O.A., Balaji S., Branagan G., Bennett D.H., Davies N. Randomized clinical trial of routine on-table cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (3): 362–367. <https://doi.org/10.1002/bjs.7356>
7. Tania O., Jain M., Khanna S., Sen B. Iatrogenic biliary injury: 13,305 cholecystectomies experienced by a single surgical team over more than 13 years. *Surg. Endosc.* 2008; 22 (4): 1077–1086. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9740-8>
8. Coffin S.J., Wrenn S.M., Callas P.W., Abu-Jaish W. Three decades later: investigating the rate of and risks for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2018; 32 (2): 923–929. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5767-7>
9. Machado N.O. Biliary complications postlaparoscopic cholecystectomy: mechanism, preventive measures, and approach to management: a review. *Diagn. Ther. Endosc.* 2011; 2011: 967017. <https://doi.org/10.1155/2011/967017>
10. Trastulli S., Cirocchi R., Desiderio J., Guarino S., Santoro A., Parisi A., Noya G., Boselli C. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing single-incision

- versus conventional laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (2): 191–208. <https://doi.org/10.1002/bjs.8937>
11. Machado N.O. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics. *JSLS*. 2012; 16 (3): 392–400. [10.4293/108680812X13462882736493](https://doi.org/10.4293/108680812X13462882736493)
 12. Buddingh K.T., Nieuwenhuijs V.B. The critical view of safety and routine intraoperative cholangiography complement each other as safety measures during cholecystectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15 (6): 1069–1070; author reply 1071. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1413-1>
 13. Massarweh N.N., Devlin A., Elrod J.A., Symons R.G., Flum D.R. Surgeon knowledge, behavior, and opinions regarding intraoperative cholangiography. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 207 (6): 821–830. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.011>
 14. Tabone L.E., Sarker S., Fisichella P.M., Conlon M., Fernando E., Yi S., Luchette F.A. To ‘gram or not’? Indications for intraoperative cholangiogram. *Surgery*. 2011; 150 (4): 810–819. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.07.062>
 15. Schols R.M., Bouvy N.D., Masclee A.A., van Dam R.M., Dejong C.H., Stassen L.P. Fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a feasibility study on early biliary tract delineation. *Surg. Endosc.* 2013; 27 (5): 1530–1536. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2635-3>
 16. Spinoglio G., Priora F., Bianchi P.P., Lucido F.S., Licciardello A., Maglione V., Grosso F., Quarati R., Ravazzoni F., Lenti L.M. Real-time near-infrared (NIR) fluorescent cholangiography in single-site robotic cholecystectomy (SSRC): a single-institutional prospective study. *Surg. Endosc.* 2013; 27 (6): 2156–2162. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2733-2>
 17. Daskalaki D., Fernandes E., Wang X., Bianco F.M., Elli E.F., Ayloo S., Masur M., Milone L., Giulianotti P.C. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography during robotic cholecystectomy: results of 184 consecutive cases in a single institution. *Surg. Innov.* 2014; 21 (6): 615–621. <https://doi.org/10.1177/1553350614524839>
 18. Osayi S.N., Wendling M.R., Drosdeck J.M., Chaudhry U., Perry K.A., Noria S.F., Mikami D.J., Needleman B.J., Muscarella P. 2nd, Abdel-Rasoul M., Renton D.B., Melvin W.S., Hazey J.W., Narula V.K. Near-infrared fluorescent cholangiography facilitates identification of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2015; 29 (2): 368–375. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3677-5>
 19. van Dam D.A., Ankersmit M., van de Ven P., van Rijswijk A.S., Tuynman J.B., Meijerink W.J. Comparing near-infrared imaging with indocyanine green to conventional imaging during laparoscopic cholecystectomy: a prospective crossover study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* 2015; 25 (6): 486–492. <https://doi.org/10.1089/lap.2014.0248>
 20. Kaneko J., Ishizawa T., Masuda K., Kawaguchi Y., Aoki T., Sakamoto Y., Hasegawa K., Sugawara Y., Kokudo N. Indocyanine green reinjection technique for use in fluorescent angiography concomitant with cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2012; 22 (4): 341–344. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3182570240>
 21. Buchs N.C., Hagen M.E., Pugin F., Volonte F., Bucher P., Schiffer E., Morel P. Intra-operative fluorescent cholangiography using indocyanine green during robotic single site cholecystectomy. *Int. J. Med. Robot.* 2012; 8 (4): 436–440. <https://doi.org/10.1002/rcs.1437>
 22. Boni L., David G., Mangano A., Dionigi G., Rausei S., Spampatti S., Cassinotti E., Fingerhut A. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 2015; 29 (7): 2046–2055. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3895-x>
 23. Dip F., Roy M., Lo Menzo E., Simpfendorfer C., Szomstein S., Rosenthal R.J. Routine use of fluorescent incisionless cholangiography as a new imaging modality during laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2015; 29 (6): 1621–1626. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3853-7>
 24. Tagaya N., Shimoda M., Kato M., Nakagawa A., Abe A., Iwasaki Y., Oishi H., Shirotani N., Kubota K. Intraoperative exploration of biliary anatomy using fluorescence imaging of indocyanine green in experimental and clinical cholecystectomies. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010; 17 (5): 595–600. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0195-2>
 25. Prevot F., Rebibo L., Cosse C., Browet F., Sabbagh C., Regimbeau J.M. Effectiveness of intraoperative cholangiography using indocyanine green (versus contrast fluid) for the correct assessment of extrahepatic bile ducts during day-case laparoscopic cholecystectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2014; 18 (8): 1462–1468. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2560-y>
 26. Schols R.M., Bouvy N.D., van Dam R.M., Masclee A.A., Dejong C.H., Stassen L.P. Combined vascular and biliary fluorescence imaging in laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2013; 27 (12): 4511–4517. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3100-7>
 27. van der Pas M.H., Ankersmit M., Stockmann H.B., Silvis R., van Grieken N.C., Bril H., Meijerink W.J. Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: description of a new technique and feasibility study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* 2013; 23 (4): 367–371. <https://doi.org/10.1089/lap.2012.0407>
 28. Dip F., Nguyen D., Montorfano L., Szretter Noste M.E., Lo Menzo E., Simpfendorfer C., Szomstein S., Rosenthal R. Accuracy of near infrared-guided surgery in morbidly obese subjects undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Obes. Surg.* 2016; 26 (3): 525–530. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1781-9>
 29. Verbeek F.P., Schaafsma B.E., Tummers Q.R., van der Vorst J.R., van der Made W.J., Baeten C.I., Bonsing B.A., Frangioni J.V., van de Velde C.J., Vahrmeijer A.L., Swijnenburg R.J. Optimization of near-infrared fluorescence cholangiography for open and laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 2014; 28 (4): 1076–1082.

Сведения об авторах [Authors info]

Панченко Дмитрий Николаевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, советник директора — главный научный сотрудник ФГБУ ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Иванов Юрий Викторович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, главный научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Тупикин Кирилл Алексеевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5467-0737>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Астахов Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, врач-онколог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-8776-944X>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Лискевич Роман Витальевич — младший научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, врач-хирург ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, врач-хирург ФГБУ ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-5455-2439>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Для корреспонденции*: Тупикин Кирилл Алексеевич — 140070, Московская обл., Томилино, ул. Гоголя, д. 54, корп. 1, кв. 67, Российская Федерация. Тел.: 8-909-382-42-34. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Dmitry N. Panchenkov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery of Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Advisor to the Director — Chief Researcher of the Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine of FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Yury V. Ivanov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of FMBA, Chief Researcher of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery of Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Kirill A. Tupikin — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery of Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5467-0737>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Dmitry A. Astakhov — Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery of Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Oncologist in Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8776-944X>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Roman V. Liskevich — Junior Researcher of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery of Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Surgeon in Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of FMBA, Surgeon in Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine of FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5455-2439>. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

For correspondence*: Тупикин Кирилл Алексеевич — 140070, Московская обл., Томилино, ул. Гоголя, д. 54, корп. 1, кв. 67, Российская Федерация. Тел.: 8-909-382-42-34. E-mail: kirilltupikin87@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 29.09.2019.
Received 29 September 2019.

Принята к публикации 26.11.2019.
Accepted for publication 26 November 2019.

Клиническое наблюдение / Case report

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194139-146>**Эндоскопическое лечение последствий высокой интраоперационной травмы протока правой доли печени***Шаповальянц С.Г.^{1, 2}, Паньков А.Г.^{2*}, Будзинский С.А.^{1, 2}, Бахтиозина Д.В.^{1, 2}*

¹ Кафедра госпитальной хирургии №2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

² Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г. Москвы; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, Российская Федерация

Описано клиническое наблюдение пациентки, перенесшей холецистэктомию по поводу острого холецистита и холедохолитиаза, холедохолитотомии, холедоходуоденостомии по Юрашу–Виноградову. Послеоперационный период осложнился желчным перитонитом, формированием скопления желчи под печенью и неполным наружным желчным свищом. Пациентке выполнено этапное рентгенэндоскопическое миниинвазивное лечение, включавшее стентирование скопления желчи и правого печеночного протока. В результате лечения наступило выздоровление. Срок послеоперационного наблюдения составил 2 года, признаков рецидива нарушения оттока желчи нет. Представлен краткий анализ данных литературы о ятрогенных повреждениях желчных протоков и современных подходах к их миниинвазивному устранению.

Ключевые слова: желчный пузырь, желчные протоки, холецистэктомия, желчный свищ, ЭРПХГ, стентирование, скопление желчи

Ссылка для цитирования: Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Будзинский С.А., Бахтиозина Д.В. Эндоскопическое лечение последствий высокой интраоперационной травмы протока правой доли печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 139–146. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194139-146>

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Endoscopic treatment of the consequences of intraoperative trauma of the right hepatic duct complicated by persistent external biliary fistula*Shapovaliyants S.G.^{1, 2}, Pankov A.G.^{2*}, Budzinskiy S.A.^{1, 2}, Bakhtiozina D.V.^{1, 2}*

¹ Chair of Hospital-Based Surgery No.2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Moscow City Hospital No.31 of the Moscow Healthcare Department; 42, Lobachevsky str., Moscow, 119415, Russian Federation

A 67-year-old woman with acute cholecystitis and choledocholithiasis undergoing cholecystectomy, choledocholithotomy, choledochoduodenostomy by Yurash-Vinogradov is reported. Postoperative period was complicated by biliary peritonitis, bile accumulation under the liver and partial external biliary fistula. The patient underwent a staged x-ray endoscopic minimally invasive treatment including stenting of bile accumulation and the right hepatic duct. Treatment resulted complete recovery. Postoperative follow-up was 2 years, there were no signs of recurrent biliary obstruction. Literature review devoted to iatrogenic injury of the bile ducts and modern approaches to their minimally invasive elimination is presented.

Keywords: gallbladder, bile ducts, cholecystectomy, biliary fistula, ERCP, stenting, biloma

For citation: Shapovaliyants S.G., Pankov A.G., Budzinskiy S.A., Bakhtiozina D.V. Endoscopic treatment of the consequences of intraoperative trauma of the right hepatic duct complicated by persistent external biliary fistula. *Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 139–146. (In Russian) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194139-146>.

No conflict of interests to declare.

Проблема лечения ятрогенных повреждений желчных протоков остается далекой от разрешения. Существующие многочисленные классификации как “свежих” травм, так и рубцовых послеоперационных стриктур билиарного тракта не отражают всего многообразия повреждений, вариантов клинического течения, диагностических программ и стратегии ведения пациентов. Определенные затруднения в выбор тактики лечения вносит постоянно пополняющийся арсенал лечебно-диагностических методов, прежде всего миниинвазивных. Все это обуславливает персональный тактический подход в каждом клиническом наблюдении и является в определенной степени индивидуальным сценарием лечения таких больных, особенно при высоком уровне повреждений. С учетом указанных позиций считаем демонстративным следующее клиническое наблюдение.

Пациентка 67 лет госпитализирована 15.05.2017 с жалобами на боль в правом подреберье, субфебрильную температуру, общее недомогание, отсутствие аппетита. При изучении анамнеза и медицинской документации (выписки, содержащей неполную информацию) установлено, что 13.03.2017 в стационаре по месту проживания (Казахстан) больной в неотложном порядке выполнена холецистэктомия, холедохолитотомия, холедоходуоденостомия по Юрашу–Виноградову, дренирование брюшной полости из минилапаротомного доступа по поводу острого флегмонозного холецистита, холедохолитиаза. Послеоперационный период протекал тяжело, сохранялась гипертермия, парез кишечника, выделение желчи по дренажу до 300 мл в сутки. В связи с ухудшением состояния и появлением перитонеальной симптоматики 18.04.2017 пациентке выполнена экстренная лапароскопия, при которой выявлены признаки панкреонекроза и распространенный желчный перитонит. Источник истечения желчи не установлен. Выполнена лапаротомия, при которой причина желчеистечения также не была определена. Брюшная полость санирована, установлены дренажи под печень, в правый латеральный канал и малый таз. Лечение проводили в реанимационном отделении. После операции по дренажам из брюшной полости продолжалось поступление желчи до 100 мл в сутки. На 20-е сутки после последней операции с дренажами больная была выписана на амбулаторное долечивание. 15.05.2017 госпитализирована в ГКБ №31. Состояние средней тяжести, пациентка ослаблена. Кожный покров обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах справа, здесь же определяется притупление перкуторного звука. ЧСС 84 в минуту, АД 130 и 80 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, участвует в дыхании. В эпигастриальной области и в правом подреберье окрепшие послеоперационные рубцы после мини- и верхнесрединной лапаротомии. В правой мезогастральной области две дренажные трубки,

кожный покров вокруг дренажей гиперемирован, мацерирован. По дренажам отделяется желчь до 150 мл в сутки. Патологические образования не пальпируются. Перитонеальных симптомов нет. Физиологические отправления в норме. В клиническом и биохимическом анализе крови и мочи, кроме незначительной анемии (гемоглобин 107 г/л) и лимфопении (лимфоцитов 9,1%), патологических изменений не выявлено. При рентгенографии грудной клетки – правосторонний гидроторакс, затемнение до уровня переднего отрезка 6-го ребра. При пункции плевральной полости эвакуировано 800 мл серозной жидкости соломенного цвета. При микробиологическом исследовании – обильный рост *Klebsiella oxytoca*. Выполнена фистулография (16.05.2017). Под контролем ЭОП в один из дренажей брюшной полости введено 20 мл Омнипака. Контрастирована полость под печенью неправильной формы 2,9 × 4,8 см, отмечен сброс контраста в двенадцатиперстную кишку. В полости определяется и фрагмент второго дренажа. Желчные протоки не контрастируются (рис. 1). После фистулографии дренажи из брюшной полости удалены и заменены на катетер Фолея №6. При УЗИ брюшной полости – диффузные изменения печени и поджелудочной железы, а также отграниченное жидкостное скопление под печенью до 5 см. 19.05.2017 выполнена дуоденоскопия, ретроградная холангиография. При контрастировании желчных протоков через устье ХДА в 3 см от конfluence со стороны протока правой доли печени выявлен затек овальной формы 5 × 3 см, из которого контрастное вещество поступало в сегментарные протоки правой доли печени. Первым этапом выполнена установка назобилиарного дренажа 7 Fr



Рис. 1. Фистулограмма. Ятрогенное повреждение внепеченочных желчных протоков. Под печенью видна полость неправильной формы, сброс контрастного препарата в двенадцатиперстную кишку.

Fig.1. Fistulography. Iatrogenic injury of extrahepatic bile ducts. Irregularly shaped cavity under the liver and contrast agent discharge into the duodenum are visualized.

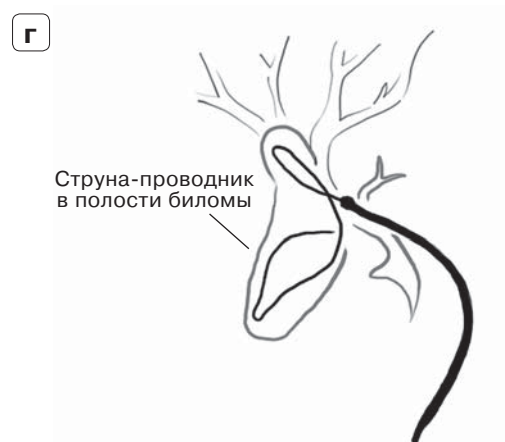
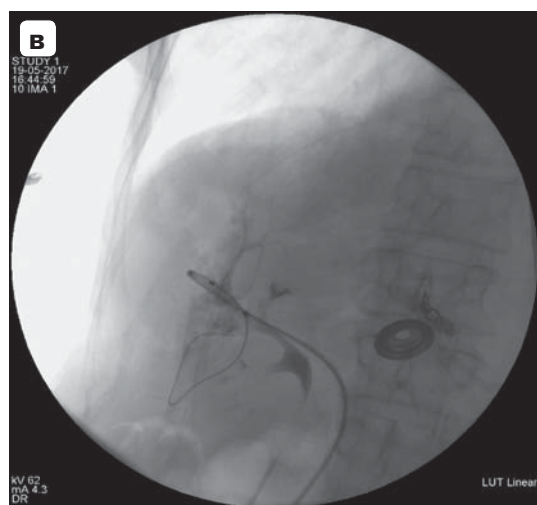
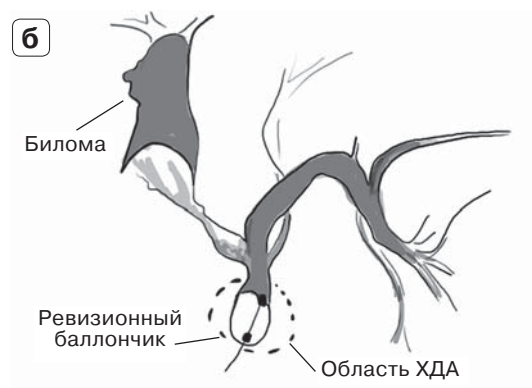
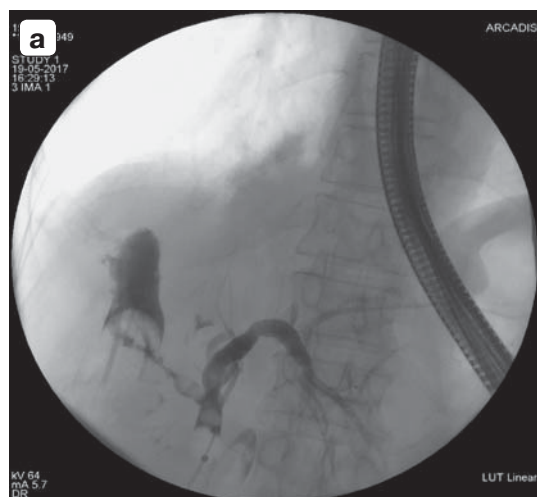


Рис. 2. Этапы первого миниинвазивного вмешательства: а — холангиограмма, ретроградное контрастирование скопления желчи; б — схема; в — холангиограмма, ретроградная установка назобилиарного дренажа в скопление желчи; г — схема.

Fig. 2. Stages of the first minimally invasive intervention: a — cholangiogram, retrograde contrast enhancement of biloma; b — scheme; c — cholangiogram, retrograde deployment of nasobiliary drainage into biloma; d — scheme.

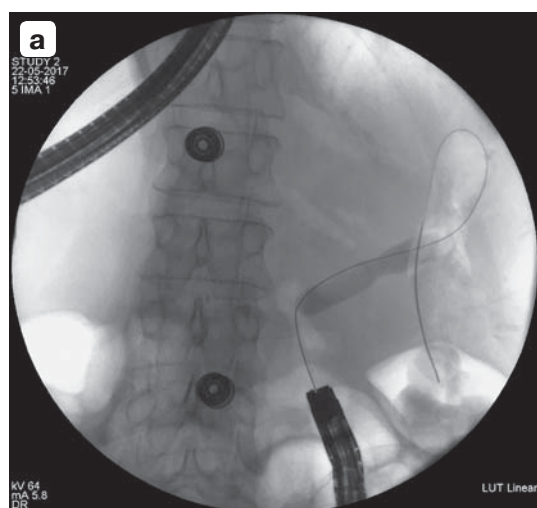


Рис. 3. Ретроградная баллонная дилатация устья патологической полости: а — холангиограмма; б — схема.

Fig. 3. Retrograde balloon dilation of biloma orifice: a — cholangiogram, b — scheme.

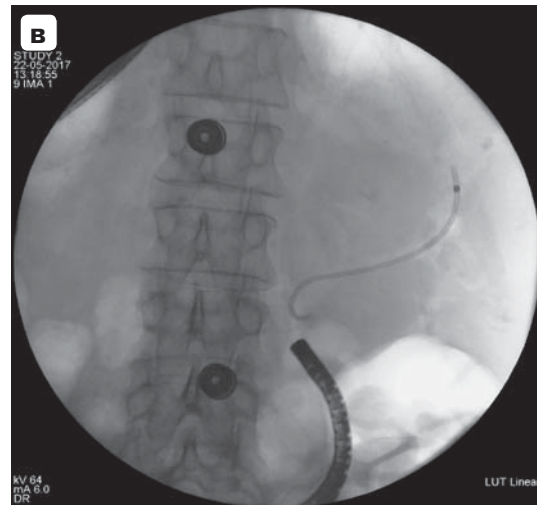
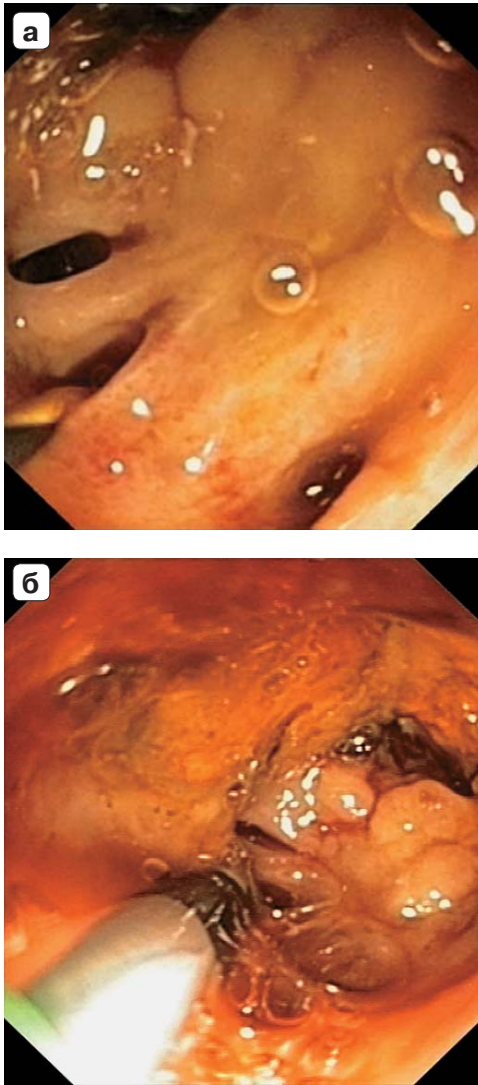


Рис. 4. Пероральная холедохоскопия трансназальным гастроскопом, стентирование сегментарного протока пластиковым стентом: а — эндоскопическое фото, осмотр сегментарных протоков правой доли печени проксимальнее дефекта протока правой доли и скопления желчи, проведение струны; б — эндоскопическое фото, установка пластикового билиарного стента при пероральной холангиоскопии; в — холангиограмма, установка пластикового билиарного стента при пероральной холангиоскопии.

Fig. 4. Oral cholangioscopy using a transnasal gastroscope, stenting of segmental duct with a plastic stent: a — endoscopic photo, visualization of segmental ducts of the right liver lobe proximal to the defect of the right liver lobe duct and biloma, guidewire passage; b — endoscopic photo, plastic biliary stent placement during cholangioscopy; c — cholangiogram, plastic biliary stent placement during cholangioscopy.

в скопление желчи через билиодигестивное соустье (рис. 2). Послеоперационный период протекал гладко. Дебит желчи по назобилиарному дренажу составлял 100 мл, а по наружному уменьшился до 15 мл. На 4-е сутки после первичного вмешательства выполнена повторная операция. Проведена баллонная дилатация терминального отдела протока правой доли печени и устья скопления желчи дилатационным баллоном 8 мм (рис. 3). В дальнейшем выполнена пероральная холедохоскопия трансназальным гастроскопом, стентирование одного из сегментарных протоков пластиковым стентом 5 Fr. Столь малый диаметр установленного эндопротеза был связан с размером инструментального канала аппарата 1,8 мм (рис. 4). После замены трансназального аппарата на дуоденоскоп вмешательство было завершено дополнительным дренированием скопления желчи через ХДА в двенадцатиперстную кишку эндопротезом 8,5 Fr (рис. 5). После установки обоих стентов отмечено активное поступление неизмененной желчи. Через сутки после манипуляции состояние больной расценивается как удовлетворительное. Поступления желчи по дренажу Фолея нет. Дренаж удален, и через 2 сут па-

циентка выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией повторной госпитализации через 4 нед. Повторно госпитализирована 21.06.2017. Жалоб пациентки практически не предъявляла. Свищ на передней брюшной стенке полностью закрылся. Гипертермии нет. Прибавка массы тела составила 3 кг. В анализах крови и мочи, выполненных амбулаторно, патологических изменений не было. При УЗИ брюшной полости — диффузные изменения печени и поджелудочной железы, два билиодуоденальных стента расположены адекватно. 22.06.2017 выполнена ретроградная холангиография, ревизия билиарных стентов, их санация и установка дополнительного пластикового билиодуоденального дренажа 8,5 Fr в полость скопления желчи. Размеры скопления желчи уменьшились до 3 × 2 см (рис. 6). Послеоперационный период протекал гладко, выписана на 3-и сутки. При третьей госпитализации (18.09.2017) состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Раны от бывших дренажных отверстий эпителизированы. Прибавка массы тела составила 5 кг. Гипертермии нет. Представленные лабораторные анализы в пределах нормы. 20.09.2017 выполнено очередное ретроградное контрастирование

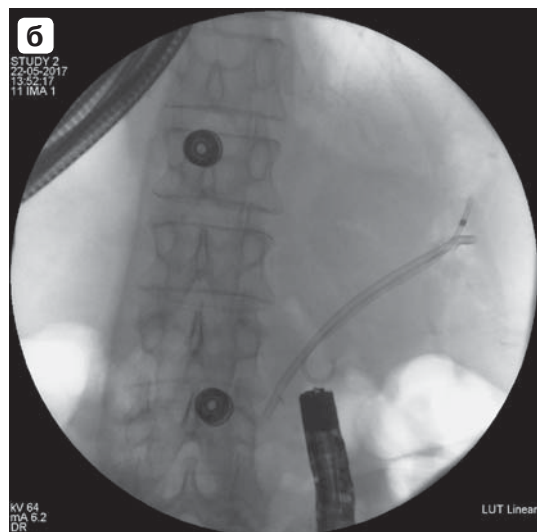
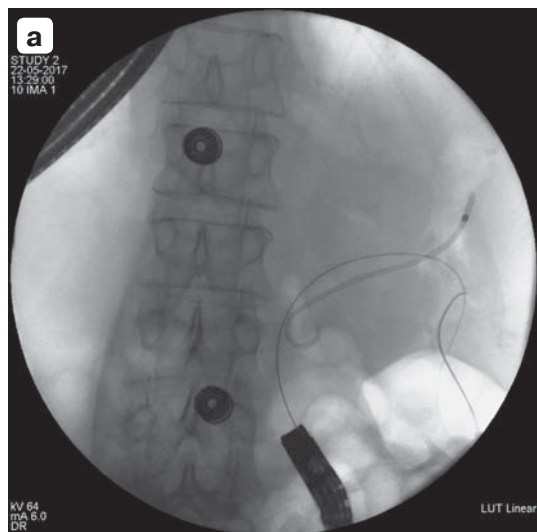


Рис. 5. Холангиограмма. Дополнительное дренирование скопления желчи через ХДА в двенадцатиперстную кишку: а – холангиограмма, проведение струны в просвет скопления желчи; б – ретроградная установка пластикового билиодуоденального протеза в скопление желчи.

Fig. 5. Cholangiogram. Additional drainage of biloma into the duodenum: a – cholangiogram, guidewire passage into biloma; b – retrograde placement of plastic stent into biloma.

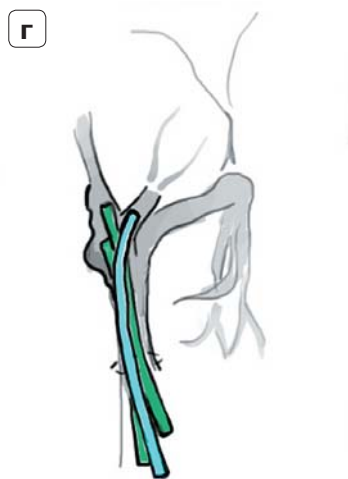
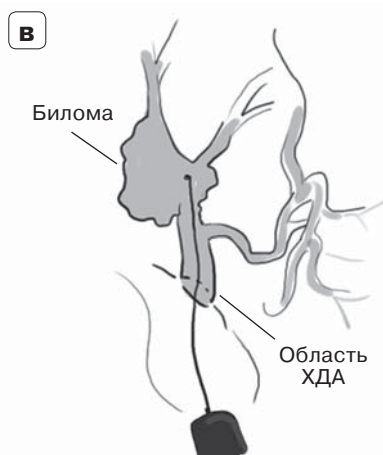
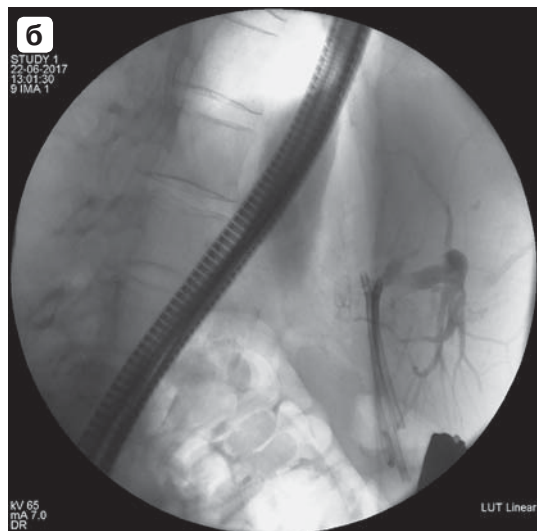
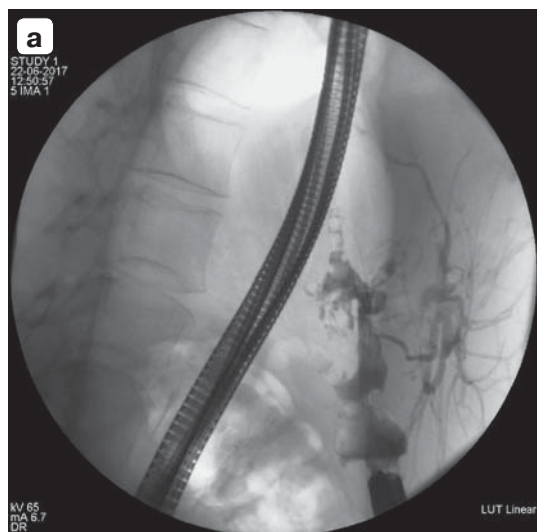


Рис. 6. Ревизия билиарных стентов: а – холангиограмма, размер скопления желчи уменьшился; б – схема; в – холангиограмма, ретроградная установка дополнительного пластикового стента в остаточную полость; г – схема.

Fig. 6. Assessment of biliary stents: a – cholangiogram, reduced dimension of biloma; b – scheme; c – cholangiogram, additional retrograde plastic stent placement into residual cavity of biloma; d – scheme.

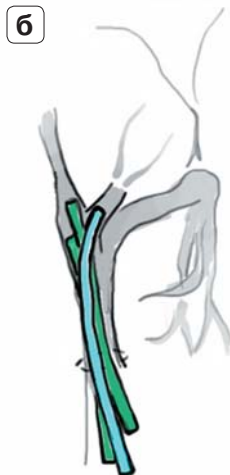
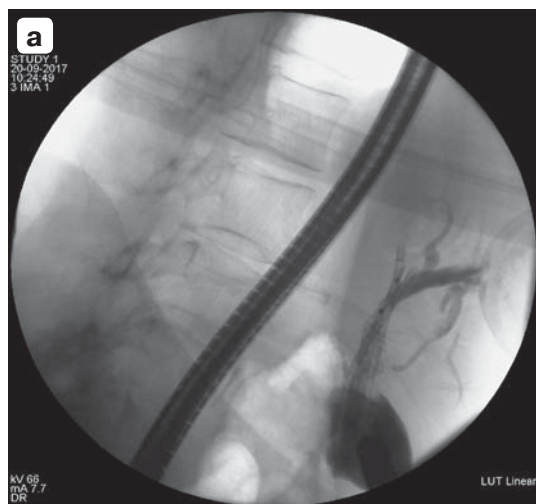


Рис. 7. Контрольное обследование: а — холангиограмма; б — схема.

Fig. 7. Control examination: a — cholangiogram; b — scheme.

желчных протоков через ХДА. Отмечена полная редукция патологической полости. Контуры желчных протоков четкие и ровные — по диаметру стентов, область ранее выявлявшегося желчного затека достоверно не определена (рис. 7). Принято решение удалить все билиарные эндопротезы. После этого при контрольной холангиографии признаки стриктуры или затека контрастного препарата также отсутствовали, эвакуация его из билиарного тракта происходила в течение 4 мин в полном объеме. На 3-и сутки после завершающего вмешательства пациентка была выписана из стационара, вернулась на место постоянного проживания. При динамическом наблюдении в течение 16 мес после завершения этапного эндоскопического лечения (биохимический анализ крови, УЗИ и КТ брюшной полости, опрос) данных за рецидив скопления желчи, а также признаков нарушения оттока желчи не выявлено.

Клиническое наблюдение убедительно демонстрирует широкие возможности эндоскопических манипуляций в лечении различных проявлений так называемого постхолецистэктомического синдрома и, в частности, ятрогенного повреждения желчных протоков. По данным мировой литературы, частота повреждений желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии составляет 0,06–0,3% [1–5]. Среди всех травм внепеченочных желчных протоков наиболее сложным для дальнейшего ведения и коррекции является полное высокое пересечение протоков, относящееся к типу D по Ганновской классификации [6, 7]. В подобных ситуациях пациентов ожидают повторные хирургические вмешательства, заключающиеся, как правило, в формировании холедохо-, гепатико-, бигепатико- или тригепатикоеюноанастомоза, в зависимости от уровня и характера повреждения [8]. Миниинвазивные операции в стандартном объеме, а именно транспапиллярное или чрескожное чреспеченочное стентирование под рентгеноскопическим контро-

лем, в таких ситуациях являются технически трудными вследствие сложности проведения струн-проводников в проксимальные отделы разобщенных желчных протоков. Именно поэтому общепринятым подходом в лечении этих пациентов в настоящее время является реконструктивная хирургическая операция, выполненная после предварительного чрескожного дренирования билиарного тракта или затеков желчи под печенью [8]. Однако подобный вариант коррекции является весьма травматичным, поскольку пациентов приходится подвергать одному или нескольким оперативным вмешательствам.

В связи с этим, как и ряд других авторов, первым этапом стараемся применять миниинвазивные методы лечения, позволяющие при определенных “благоприятных” анатомических условиях корректировать подобные осложнения. Выполняем эндоскопические ретроградные транспапиллярные вмешательства, в том числе антеградно-ретроградные типа “рандеву” [9, 10], проводим струну-проводник транспапиллярно во время пероральной холангиоскопии под визуальным контролем. Это вмешательство можно выполнять с помощью гастроскопа малого диаметра, как в представленном наблюдении, либо с помощью холангиоскопа, проведенного через инструментальный канал дуоденоскопа, с последующим стентированием желчных протоков [11]. С 80-х гг. прошлого столетия подобные вмешательства выполняли с помощью системы, включавший “материнский” аппарат большого диаметра со сверхшироким инструментальным каналом, через просвет которого свободно проходил “дочерний” эндоскоп для выполнения внутрипротоковых манипуляций. В последние годы к клиническому применению предложена одноразовая электронная система типа Spy Glass для проведения пероральных внутрипротоковых исследований и вмешательств, предназначенная

для одного оператора. Технология позволяет увеличить эффективность наиболее сложных лечебных манипуляций на органах и структурах гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Участие авторов

Шаповальянц С.Г. — руководство лечебным процессом, редактирование статьи, анализ научных фактов.

Паньков А.Г. — лечащий врач пациентки, оформление предварительного варианта статьи.

Будзинский С.А. — основной хирург-эндоскопист оператор, анализ современной отечественной и зарубежной литературы.

Бахтиозина Д.В. — участие в операциях, оформление иллюстративного материала.

Authors' participation

Shapovaliants S.G. — management of clinical process, editing, analysis of scientific facts.

Pankov A.G. — attending physician, design of the preliminary version of the article.

Budzinskiy S.A. — main endoscopic surgeon, analysis of modern national and foreign literature.

Bakhtiozina D.V. — participation in operations, design of illustrative material.

Список литературы

1. Руководство по хирургии желчных путей. Под ред. Гальперина Э.И., Ветшева П.С. М.: Видар-М, 2006. С. 493–557. ISBN 5-88429-092-6
2. Артемьева Н.Н., Вишневецкий В.А., Коханенко Н.Ю., Кулезнева Ю.В., Ефанов М.Г., Шаповальянц С.Г., Будзинский С.А., Федоров Е.Д., Глебова А.В., Кашинцев А.А., Луговой А.Л., Данилов С.А., Ульянов Ю.Н., Ширяев Ю.Н. Повреждения и рубцовые стриктуры желчных протоков: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2018. С. 229–309. ISBN 978-5-299-00885-2
3. Sicklick J.K., Camp M.S., Lillemoe K.D., Melton G.B., Yeo C.J., Campbell K.A., Talamini M.A., Pitt H.A., Coleman J., Sauter P.A., Cameron J.L. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann. Surg.* 2005; 241 (5): 786–792.
4. Chun K. Recent classifications of the common bile duct injury. *Korean J. HBP Surg.* 2014; 18 (3): 69–72. <http://doi.org/10.14701/kjhbps.2014.18.3.69>
5. Kaman L., Sanyal S., Behera A., Singh R., Katariya R.N. Comparison of major bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *ANZ J. Surg.* 2006; 76 (9): 788–791.
6. Bektas H., Schrem H., Winny M., Klempnauer J. Surgical treatment and outcome of iatrogenic bile duct lesions after cholecystectomy and the impact of different clinical classification systems. *Br. J. Surg.* 2007; 94 (9): 1119–1127.
7. Bektas H., Kleine M., Tamac A., Klempnauer J., Schrem H. Clinical application of the hanover classification for iatrogenic bile duct lesions. *HPB Surgery.* 2011; 2011: 612384. <http://doi.org/10.1155/2011/612384>
8. Gouma D.J., Obertop H. Management of bile duct injuries: treatment and long-term results. *Dig. Surg.* 2002; 19 (2): 117–122.

9. Schreuder A.M., Booi K.A.C., de Reuver P.R., van Delden O.M., van Lienden K.P., Besselink M.G., Busch O.R., Gouma D.J., Rauws E.A.J., van Gulik T.M. Percutaneous-endoscopic rendezvous procedure for the management of bile duct injuries after cholecystectomy: short- and long-term outcomes. *Endoscopy.* 2018; 50 (6): 577–587. <http://doi.org/10.1055/s-0043-123935>
10. Meek J., Fletcher S., Crumley K., Culp W.C., Meek M. Percutaneous rendezvous technique for the management of a bile duct injury. *Radiol. Case Rep.* 2017; 13 (1): 175–178. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.11.004>
11. Chen Y.K., Parsi M.A., Binmoeller K.F., Hawes R.H., Pleskow D.K., Slivka A., Haluszka O., Petersen B.T., Sherman S., Deviere J., Meisner S., Stevens P.D., Costamagna G., Ponchon T., Peetermans J.A., Neuhaus H.S. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74 (4): 805–814. <http://doi.org/10.1016/j.gie.2011.04.016>

References

1. *Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putej (rukovodstvo dlya vrachej)* [Guidelines for biliary surgery (a management for doctors)] Moscow: Vidar-M, 2006. P. 493–557. ISBN 5-88429-092-6. (In Russian)
2. Artemyeva N.N., Vishnevsky V.A., Kokhanenko N.Yu., Kulezneva Yu.V., Efanov M.G., Shapovalyants S.G., Budzinsky S.A., Fedorov E.D., Glebova A.V., Kashintsev A.A., Lugovoy A.L., Danilov S.A., Ulyanov Yu.N., Shiryayev Yu.N. *Povrezhdeniya i rubcovye striktury zhelchnykh protokov: rukovodstvo dlya vrachej* [Injury and strictures of the bile ducts: a guide for physicians]. St. Petersburg: SpecLit, 2018. P. 229–309. ISBN 978-5-299-00885-2. (In Russian)
3. Sicklick J.K., Camp M.S., Lillemoe K.D., Melton G.B., Yeo C.J., Campbell K.A., Talamini M.A., Pitt H.A., Coleman J., Sauter P.A., Cameron J.L. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann. Surg.* 2005; 241 (5): 786–792.
4. Chun K. Recent classifications of the common bile duct injury. *Korean J. HBP Surg.* 2014; 18 (3): 69–72. <http://doi.org/10.14701/kjhbps.2014.18.3.69>
5. Kaman L., Sanyal S., Behera A., Singh R., Katariya R.N. Comparison of major bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *ANZ J. Surg.* 2006; 76 (9): 788–791.
6. Bektas H., Schrem H., Winny M., Klempnauer J. Surgical treatment and outcome of iatrogenic bile duct lesions after cholecystectomy and the impact of different clinical classification systems. *Br. J. Surg.* 2007; 94 (9): 1119–1127.
7. Bektas H., Kleine M., Tamac A., Klempnauer J., Schrem H. Clinical application of the hanover classification for iatrogenic bile duct lesions. *HPB Surgery.* 2011; 2011: 612384. <http://doi.org/10.1155/2011/612384>
8. Gouma D.J., Obertop H. Management of bile duct injuries: treatment and long-term results. *Dig. Surg.* 2002; 19 (2): 117–122.
9. Schreuder A.M., Booi K.A.C., de Reuver P.R., van Delden O.M., van Lienden K.P., Besselink M.G., Busch O.R., Gouma D.J., Rauws E.A.J., van Gulik T.M. Percutaneous-endoscopic rendezvous procedure for the management of bile duct injuries after cholecystectomy: short- and long-term outcomes. *Endoscopy.* 2018; 50 (6): 577–587. <http://doi.org/10.1055/s-0043-123935>

10. Meek J., Fletcher S., Crumley K., Culp W.C., Meek M. Percutaneous rendezvous technique for the management of a bile duct injury. *Radiol. Case Rep.* 2017; 13 (1): 175–178. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.11.004>
11. Chen Y.K., Parsi M.A., Binmoeller K.F., Hawes R.H., Pleskow D.K., Slivka A., Haluszka O., Petersen B.T., Sherman S., Devière J., Meisner S., Stevens P.D., Costamagna G., Ponchon T., Peetermans J.A., Neuhaus H.S. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74 (4): 805–814. <http://doi.org/10.1016/j.gie.2011.04.016>

Сведения об авторах [Authors info]

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0003-2396-223X>. E-mail: sgs31@mail.ru

Панков Александр Геннадьевич — канд. мед. наук, заведующий 2-м хирургическим отделением ГКБ №31. <https://orcid.org/0000-0003-2641-4271>. E-mail: pankov-ag@mail.ru

Будзинский Станислав Александрович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; старший ординатор отделения эндоскопии ГКБ №31. <https://orcid.org/0000-0001-7983-7900>. E-mail: stanislav.budzinskiy@mail.ru

Бахтиозина Дарья Владимовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГКБ №17. <https://orcid.org/0000-0002-5631-5605>. E-mail: l.lilano@yandex.ru

Для корреспонденции *: Панков Александр Геннадьевич — 117513, Москва, Ленинский проспект, д. 123, кв. 454, Российская Федерация. Тел.: +7-985-928-78-24. E-mail: pankov-ag@mail.ru

Sergey G. Shapovaliyants — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery No.2 of the Pirogov Russian National Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-2396-223X>. E-mail: sgs31@mail.ru

Alexander G. Pankov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No. 2 of the Moscow City Hospital No.31. <https://orcid.org/0000-0003-2641-4271>. E-mail: pankov-ag@mail.ru

Stanislav A. Budzinskiy — Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Pirogov Russian National Research Medical University; Senior Resident of the Endoscopic Department of the Moscow City Hospital No.31. <https://orcid.org/0000-0001-7983-7900>. E-mail: stanislav.budzinskiy@mail.ru

Daria V. Bakhtiozina — Research Fellow of the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Pirogov Russian National Research Medical University, Physician of the Endoscopic Department of the Moscow City Hospital No.31. <https://orcid.org/0000-0002-5631-5605>. E-mail: l.lilano@yandex.ru

For correspondence *: Alexander G. Pankov — apt. 454, 123, Leninsky prospect, Moscow, 117513, Russian Federation. Phone: + 7-985-928-78-24. E-mail: pankov-ag@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 31.10.2018.
Received 31 October 2018.

Принята к публикации 19.02.2019.
Accepted for publication 19 February 2019.

Клиническое наблюдение / Case report

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194147-153>**Гастрэктомия с левосторонней гемигепатэктомией при местнораспространенном раке**

Ручкин Д.В., Рымарь О.А. *, Чжао А.В.

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

Клиническое наблюдение демонстрирует продолжительную безрецидивную выживаемость пациента, перенесшего гастрэктомию с левосторонней гемигепатэктомией по поводу местнораспространенного рака желудка с метастазами в левой доле печени. Агрессивная хирургическая тактика с расширением объема вмешательства при метастатическом раке желудка в отдельных клинических ситуациях может быть оправдана достижением R0-статуса.

Ключевые слова: желудок, рак, печень, метастазы, гастрэктомия, гемигепатэктомия, отдаленные результаты**Ссылка для цитирования:** Ручкин Д.В., Рымарь О.А., Чжао А.В. Гастрэктомия с левосторонней гемигепатэктомией при местнораспространенном раке. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 147–153.
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194147-153>**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.****Gastrectomy with left-sided hemihepatectomy for locally advanced stomach cancer**

Ruchkin D.V., Rymar O.A. *, Chzhao A.V.

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

Case report demonstrates long-term recurrence-free survival of a patient who underwent gastrectomy combined with left-sided hemihepatectomy for locally advanced stomach cancer with metastases in the left liver lobe. Aggressive surgical strategy with advanced intervention for metastatic gastric cancer may be justified by the achievement of R0-resection in some cases.

Keywords: stomach, cancer, liver, metastases, gastrectomy, hemihepatectomy, long-term results.**For citation:** Ruchkin D.V., Rymar O.A., Chzhao A.V. Gastrectomy with left-sided hemihepatectomy for locally advanced stomach cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 147–153. (In Russian)
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194147-153>**There is no conflict of interests.**

Рак желудка (РЖ) — вторая по частоте причина онкологической смертности после рака легкого. На долю РЖ приходится 12% всех смертей от онкологических заболеваний [1, 2]. В России это заболевание выявляют на III или IV стадии у 64,2% пациентов [3]. Та же тенденция отмечается и в странах Запада — в США РЖ у двух третей пациентов диагностируют на III или IV стадии, из них 34% уже имеют отдаленные метастазы [4, 5].

Согласно NCCN Guidelines Ver. 2.2018, всем больным РЖ со стадией T1b и более (кроме уже подтвержденных M1) рекомендовано на первом этапе выполнять лапароскопию с исследованием перитонеальных смывов. Начинать лечение с хирургического вмешательства рекомендовано

только пациентам с T1. Остальным пациентам без отдаленных метастазов (M0) первым этапом выполняют неоадьювантную химиотерапию с негарантированным положительным результатом, возможным прогрессированием и последующим отказом от хирургического вмешательства. Больным раком желудка M1, включая больных с позитивным цитологическим исследованием перитонеальных смывов (CYT+), рекомендована только паллиативная химиотерапия [6]. Напротив, в японских рекомендациях в качестве стандарта лечения РЖ M1 рекомендованы паллиативные хирургические вмешательства, радиотерапия и полихимиотерапия (ПХТ) [7].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент 62 лет госпитализирован 14.11.2011 в ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” с жалобами на ноющую боль в правом подреберье, плотное выбухание в этой области, общую слабость. За 2 мес похудел на 5 кг. Больным себя считал с сентября 2011 г. За прошедшее время отмечал бледность кожного покрова и черный стул. При госпитализации состояние больного стабильное, средней степени тяжести. Живот мягкий, неправильной формы за счет выбухания в правом подреберье, где пальпировали умеренно болезненное плотное образование 10 см. Ректально — каловые массы черного цвета. Гемоглобин при поступлении 109 г/л. Выполнена МСКТ. Обнаружена опухоль тела желудка с поражением лимфоузлов малой кривизны и ворот печени, солитарный метастаз во II, III и частично в IV сегменте печени 13 × 10 см, тромбоз воротной вены (рис. 1). Выполнена ЭГДС. На уровне тела желудка по большой кривизне

с распространением на переднюю и заднюю стенки блюдцеобразная опухоль 7 см с бугристыми краями и фрагментирующейся слизистой. Поверхность опухоли контактно кровоточила и была усеяна язвенными и эрозивными дефектами, покрытыми свежими сгустками с признаками состоявшегося кровотечения. При гистологическом исследовании материала биопсии — умеренно дифференцированная аденокарцинома. Клинический диагноз: рак тела желудка T3N3M1, состоявшееся желудочное кровотечение, тромбоз воротной вены. Несмотря на IV стадию РЖ, с учетом угрозы повторного желудочного кровотечения, солитарного характера поражения печени, отсутствия данных о других отдаленных метастазах принято решение провести срочное оперативное вмешательство. Пациент оперирован 17.11.2011 (рис. 2). При ревизии брюшной полости в левой доле печени (II, III и частично IV сегмент) солитарное бугристое

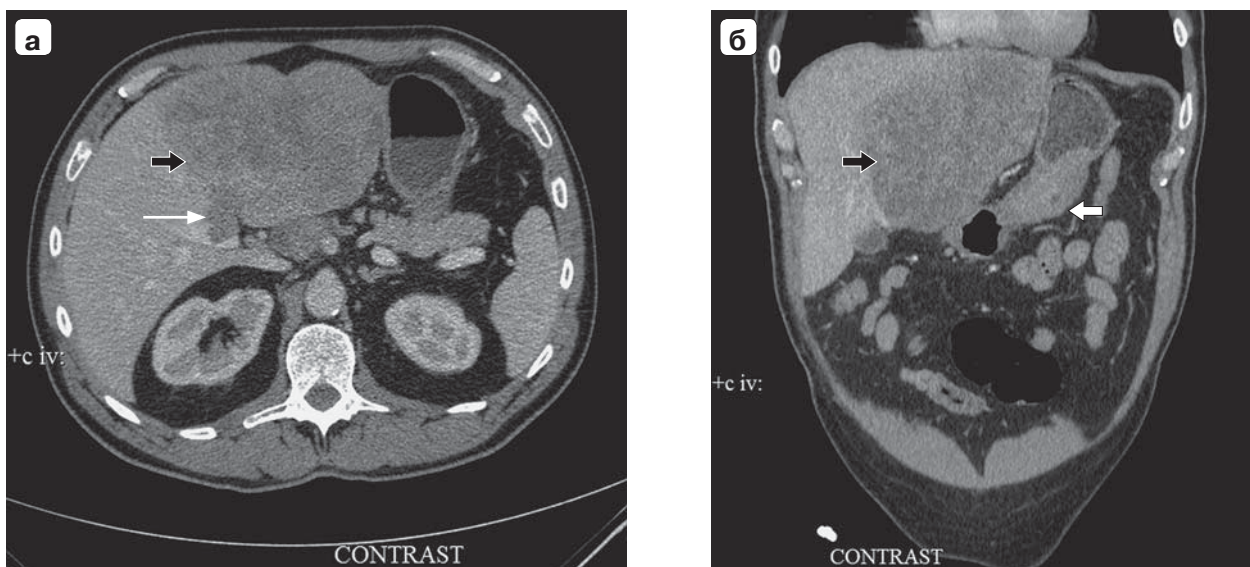


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Рак желудка с метастазами в печень: а — аксиальная проекция; б — коронарная проекция. Метастазы в печени указаны черной стрелкой, опухоль желудка — белой стрелкой, опухолевый тромб в правой ветви воротной вены — тонкой белой стрелкой.

Fig. 1. CT-scan. Stomach cancer with liver metastases: a) axial plane, b) coronal plane. Black arrow — liver metastases; white arrow — stomach tumor; thin white arrow — tumor thrombus in the right branch of the portal vein.

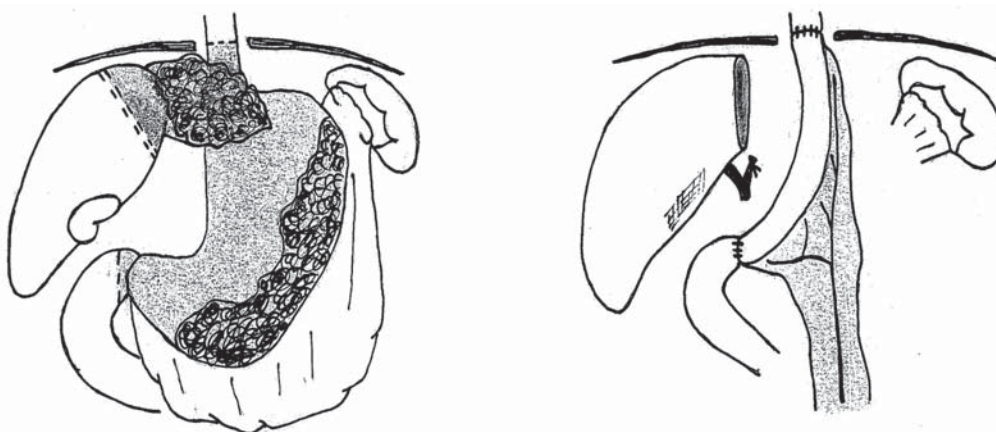


Рис. 2. Схема оперативного вмешательства.

Fig. 2. Scheme of surgery.



Рис. 3. Макрофото. Метастазы в печени: а — общий вид левой доли; б — конгломерат метастазов 12 × 11 × 8,3 см на разрезе.

Fig. 3. Macroscopic image. Liver metastases: a — left liver lobe; b — conglomerate of metastases 12 × 11 × 8.3 cm.



Рис. 4. Тромбэктомия из правой ветви воротной вены: а — интраоперационное фото, этап извлечения тромботических масс; б — макрофото, тромботические массы.

Fig. 4. Thrombectomy from the right branch of the portal vein: a — intraoperative photo, extraction of blood clots; b — macroscopic photo, thrombotic masses.

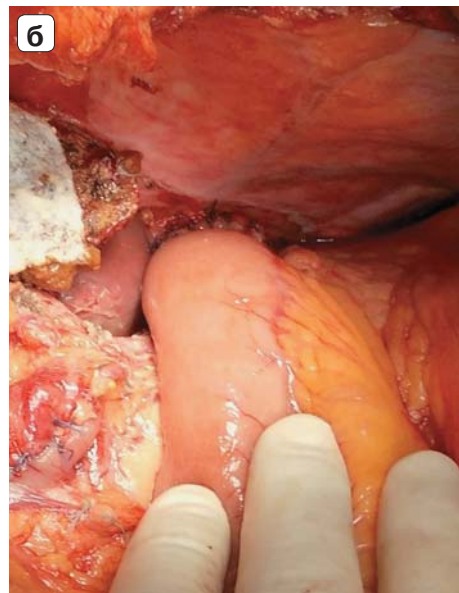
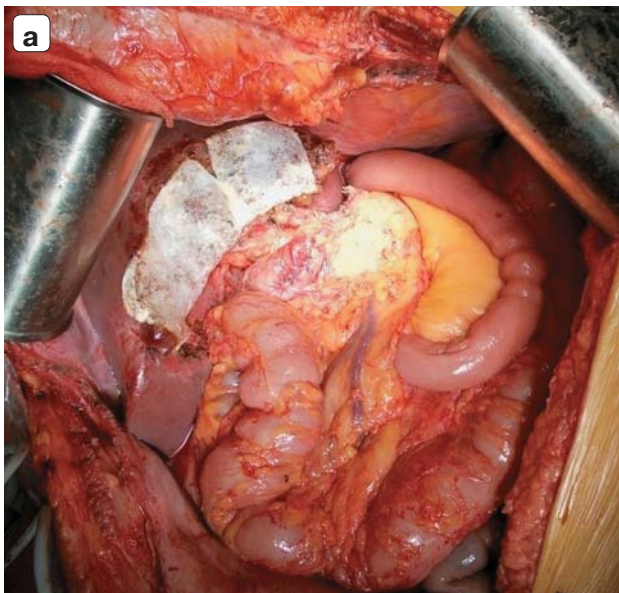


Рис. 5. Интраоперационное фото. Этап завершения операции: а — общий вид; б — однорядный эзофагоjejуностомоз.

Fig. 5. Intraoperative photo. Final surgical stage: a — general view; b — single-row esophagojejunostomy.

образование 15 × 15 см. В нижней трети тела желудка по большой кривизне и задней стенке инфильтративно-язвенная бугристая опухоль с кратером в центре, порядка 7 см, распространяющаяся на антральный отдел и прорастающая серозный покров. Выявлено множество плотных лимфоузлов от 1 до 3 см — паракардиальные лимфоузлы, малой кривизны, левые желудочные, правые желудочно-сальниковые, пилорические, печеночно-двенадцатиперстной связки. Выполнена типичная холецистэктомия с раздельной перевязкой пузырного протока и пузырной артерии. На левую долевую ножку наложен турникет. Начато разделение паренхимы печени по границе опухолевого роста при помощи биполярного электрокоагулятора, пересечением и лигированием, клипированием трубчатых структур в плоскости разделения паренхимы печени. Выполнена левосторонняя гемигепатэктомия (рис. 3). Линия резекции прошла в непосредственной близости от срединной вены. Левая печеночная вена перевязана у основания. Левая ветвь воротной вены пересечена тотчас выше бифуркации вместе с протоком левой доли и артерией (перевязаны). В просвете вены опухолевые массы (опухолевый тромб), подтвержденные при ИОУЗИ. При помощи зонда Фогарти из просвета бифуркации и правой ветви воротной вены извлечены опухолевые тромбы — 4 фрагмента от 1 до 1,5 см (рис. 4). Кровоток восстановлен. Контрольное ИОУЗИ: просвет правой воротной вены без дополнительных включений. Пересечена на зажимах печеночно-кардиальная связка. Пересечена мембрана Лаймера. Мобилизован и взят на держалку абдоминальный отдел пищевода. Пересечены оба блуждающих нерва. Желудок мобилизован единым блоком с большим и малым сальником. Перевязаны все питающие желудок сосуды — правая и левая желудочная артерия, правая и левая желудочно-сальниковая, а также задняя и короткие артерии. Скелетирована печеночно-двенадцатиперстная связка. Пищевод пересечен на Г-образном зажиме на 5 см выше кардии. Двенадцатиперстная кишка отсечена аппаратом УО-40 тотчас ниже привратника. Макропрепарат желудка удален единым блоком вместе с сальниками. Выполнена лимфаденэктомия вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, левой желудочной и селезеночной артерий, в воротах селезенки. Сформирована петля тонкой кишки по Ру с односторонним межкишечным анастомозом “конец в бок”. На уровне диафрагмы сформирован односторонний эзофагоэюноанастомоз “конец в конец” (сафил 3/0; рис. 5). Окно в брыжейке ушито отдельными швами. Таким образом, выполнена гастрэктомия (ГЭ), стандартная абдоминальная лимфаденэктомия в объеме D2, левосторонняя гемигепатэктомия, тромбэктомия из правой ветви воротной вены, холецистэктомия, изоперистальтическая эюногастропластика. Послеоперационный период протекал гладко. Пациента перевели из реанимации в палату профильного отделения на первые сутки. Дренажи удалены на 3-й день. На 5-й день выполнили кон-

трольную рентгенографию с водорастворимым контрастом: пассаж препарата по кишечной вставке не нарушен, все анастомозы состоятельны. Пациент переведен на полное пероральное питание. На 8-е сутки после оперативного вмешательства пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у онколога-химиотерапевта. Результат гистологического исследования: умеренно дифференцированная аденокарцинома тела и антрального отдела желудка pT4aN3b(22/33)M1 (Her), метастазы левой доли печени с опухолевым тромбом воротной вены, с периневральной и сосудистой инвазией. Линия резекции на уровне пищевода и двенадцатиперстной кишки без опухолевого роста (R0). Спустя 6 нед после операции начата адьювантная ПХТ по схеме XELOX (6 курсов), которую пациент перенес без осложнений. Срок наблюдения составил 60 мес. За этот период признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Пациент социально адаптирован, физически активен в соответствии со своим возрастом и не испытывает психологического дискомфорта в связи с заболеванием и перенесенной операцией.

Согласно NCCN Guidelines Ver. 2.2018 и Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4), при M1 рекомендованы ПХТ и паллиативное хирургическое лечение (при кровотечении, перфорации опухоли или декомпенсированном опухолевом стенозе). Такие рекомендации продиктованы не только высоким риском послеоперационных осложнений и летальности, но и отсутствием значимого увеличения продолжительности жизни после хирургического лечения. В то же время в комментариях к японским стандартам лечения РЖ 2014 г. указано, что при ретроспективном анализе данных ряда центров отмечена пятилетняя выживаемость от 10 до 40% после резекции печени по поводу метастазов РЖ. Число таких наблюдений небольшое — в среднем за 15 лет по 25 пациентов. В 23,4% наблюдений выполнили гемигепатэктомию, в 76,6% — атипичную резекцию печени. Послеоперационная летальность составила 1,1% [8].

N. Takemura и соавт. (2012) сообщили о хирургическом лечении 64 пациентов с метастатическим поражением печени в 1993–2011 гг. Им выполнили резекцию желудка различного объема и резекцию печени. Медиана выживаемости составила 34 мес [9]. Y. Miki и соавт. с 1995 по 2009 г. выполнили комбинированные вмешательства на желудке и печени 25 пациентам, добившись медианы выживаемости 33,4 мес [10]. По данным H. Makino и соавт. (2010), у 16 больных, подвергнутых лечению в 1992–2007 гг. таким же образом, медиана выживаемости составила 38,3 мес [11].

Однако по данным других авторов, при комбинированном лечении РЖ с метастазами в печень у 30 пациентов в 2003–2008 гг. удалось до-

стичь медианы выживаемости всего 11 мес [12]; у 24 (1988–2002) – 10 мес [13], у 64 (1983–2004) – 15 мес [14].

По данным Т. Kinoshita и соавт., при комбинированном лечении 256 пациентов медиана выживаемости составила 31,1 мес [15]. Согласно исследованию Н. Shirasu и соавт., из 24 пациентов с двумя или тремя синхронными метастазами РЖ в печени гастрэктомию с резекцией печени выполнили 9, паллиативную ПХТ провели 15. Медиана выживаемости составила 38,1 и 24,8 мес соответственно [16]. У 28 пациентов, которым выполнили резекцию метастазов РЖ в печени, пятилетняя выживаемость достигла 32% [17].

Системная ПХТ при метастазах РЖ позволяет рассчитывать на куда более скромные результаты – пятилетняя выживаемость составила всего 1,7% [18]. Радиочастотная абляция (РЧА) позволяет воздействовать на метастазы печени до 5 см, но результаты противоречивы. Так, по данным Н.-R. Kim и соавт., у 20 пациентов после ГЭ и РЧА синхронных метастазов печени медиана выживаемости составила 30,7 мес [19], тогда как у Н.-О. Kim и соавт. при том же объеме лечения 7 пациентов этот показатель составил всего 11 мес [20]. Комбинация ГЭ с трансартериальной химиоэмболизацией и РЧА метастазов печени 7 больным обеспечила медиану выживаемости 16,5 мес [21].

Медиана выживаемости после радикальной резекции печени по поводу метастазов РЖ в комбинации с ГЭ и послеоперационной ПХТ составляет 21,9–33,4 мес, после паллиативной ГЭ в сочетании с адъювантной ПХТ – 10,5–12,5 мес, после только паллиативной ПХТ – 7–8,7 мес [10, 22, 23].

Авторы по-разному рассматривают критерии резектабельности вторичных образований печени, позволяющие рассчитывать на благоприятный результат: размер до 6 см [24], до 5 см [9, 15, 25], до 4 см [26], до 3 см [27]; солитарный метастаз [12, 27–31], не более 3 метастазов [15–17, 32]; монолобарное поражение [11, 26]. Главное в подобных ситуациях – чтобы резекция печени носила радикальный характер (R0). Резекция печени R1 по поводу метастазов РЖ не улучшает отдаленные результаты в отличие от паллиативной ГЭ [28, 33].

Представленное клиническое наблюдение не соответствует большинству описанных критериев резектабельности метастазов печени: множественные метастазы, сливающиеся в единый конгломерат до 13 см. Однако, несмотря на число и размеры метастазов, занимавших практически всю левую долю печени, а также опухолевые тромботические массы в воротной вене, удалось выполнить комбинированную операцию. В сочетании с химиотерапией удалось добиться

хорошего результата лечения – безрецидивный период превысил 60 мес. Считаем оправданным одномоментное комбинированное вмешательство на желудке и печени при условии достижения R0. Для обеспечения необходимой безопасности пациента подобные операции следует выполнять в специализированных мультидисциплинарных центрах.

Участие авторов

Ручкин Д.В. – участвовал в операции и принимал участие в разработке тактики хирургического лечения, разработал концепцию и дизайн статьи.

Рымарь О.А. – участвовал в операции, собирал и обрабатывал материал, участие в создании концепции статьи, написание статьи.

Чжао А.В. – участвовал в операции и принимал участие в разработке тактики хирургического лечения.

Authors participation

Ruchkin D.V. – participant of surgery and development of surgical strategy, concept and design of the article

Rymar O.A. – participant of surgery, collection and processing of material, concept of the article, writing text

Zhao A.V. – participant of surgery and development of surgical strategy

Список литературы [References]

1. Butte J.M., Kerrigan N., Waugh E., Meneses M., Parad H., Visscher A., Becker F., De la Fuente H. Complications and mortality of extended gastrectomy for gastric cancer. *Rev. Med. Chile*. 2010; 138 (12): 1487–1494. <http://doi.org/S0034-98872010001300003>
2. Knight G., Earle C.C., Cosby R., Coburn N., Youssef Y., Malthaner R., Wong R.K. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer*. 2013; 16 (1): 28–40. <http://doi.org/10.1007/s10120-012-0148-3>
3. Стилиди И.С., Недер С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местнораспространенного рака желудка. *Практическая онкология*. 2009; 10 (1): 20–27. Stilidi I.S., Neder S.N. Modern ideas about the basic principles of the surgical treatment of locally-advanced gastric cancer. *Practical oncology*. 2009; 10 (1): 20–27. (In Russian)
4. Izuishi K., Mori H. Recent strategies for treating stage IV gastric cancer: roles of palliative gastrectomy, chemotherapy, and radiotherapy. *J. Gastrointest. Liver Dis*. 2016; 25 (1): 87–94. <http://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.rv2>
5. Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J., Steele G. Jr., Winchester D., Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann. Surg.* 1993; 218 (5): 583–592.
6. NCCN Guidelines Version 2.2018 – May 22, 2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#gastric (дата обращения 26.11.2018).
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017; 20 (1): 1–19. <http://doi.org/10.1007/s10120-016-0622-4>
8. Kodera Y., Fujitani K., Fukushima N., Ito S., Muro K., Ohashi N., Yoshikawa T., Kobayashi D., Tanaka C.,

- Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer*. 2014; 17 (2): 206–212.
9. Takemura N., Saiura A., Koga R., Arita J., Yoshioka R., Ono Y., Hiki N., Sano T., Yamamoto J., Kokudo N., Yamaguchi T. Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections. *Langenbecks Arch. Surg.* 2012; 397 (6): 951–957. <http://doi.org/10.1007/s00423-012-0959-z>
10. Miki Y., Fujitani K., Hirao M., Kurokawa Y., Mano M., Tsujie M., Miyamoto A., Nakamori S., Tsujinaka T. Significance of surgical treatment of liver metastases from gastric cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32 (2): 665–670.
11. Makino H., Kunisaki C., Izumisawa Y., Tokuhisa M., Oshima T., Nagano Y., Fujii S., Kimura J., Takagawa R., Kosaka T., Ono H.A., Akiyama H., Tanaka K., Endo I. Indication for hepatic resection in the treatment of liver metastasis from gastric cancer. *Anticancer Res.* 2010; 30 (6): 2367–2376.
12. Wang Y.N., Shen K.T., Ling J.Q., Gao X.D., Hou Y.Y., Wang X.F., Qin J., Sun Y.H., Qin X.Y. Prognostic analysis of combined curative resection of the stomach and liver lesions in 30 gastric cancer patients with synchronous liver metastases. *BMC Surg.* 2012; 12: 12–20. <http://doi.org/10.1186/1471-2482-12-20>
13. Thelen A., Jonas S., Benckert C., Lopez-Hänninen E., Neumann U., Rudolph B., Schumacher G., Neuhaus P. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34 (12): 1328–1334. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.022>
14. Adam R., Chiche L., Aloia T., Elias D., Salmon R., Rivoire M., Jaeck D., Saric J., Le Treut Y.P., Belghiti J., Manton G., Mentha G. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. Analysis of 1425 patients and development of a prognostic model. *Ann. Surg.* 2006; 244 (4): 524–535.
15. Kinoshita T., Kinoshita T., Saiura A., Esaki M., Sakamoto H., Yamanaka T. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* 2015; 1: 102–107. <http://doi.org/10.1002/bjs.9684>
16. Shirasu H., Tsushima T., Kawahira M., Kawai S., Kawakami T., Kito Y., Yoshida Y., Hamauchi S., Todaka A., Yokota T., Machida N., Yamazaki K., Fukutomi A., Onozawa Y., Terashima M., Uesaka K., Yasui H. Role of hepatectomy in gastric cancer with multiple liver-limited metastases. *Gastric Cancer*. 2018; 21 (2): 338–344. <http://doi.org/10.1007/s10120-017-0730-9>
17. Tatsubayashi T., Tanizawa Y., Miki Y., Tokunaga M., Bando E., Kawamura T., Sugiura T., Kinugasa Y., Uesaka K., Terashima M. Treatment outcomes of hepatectomy for liver metastases of gastric cancer diagnosed using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Gastric Cancer*. 2017; 20 (2): 387–393. <http://doi.org/10.1007/s10120-016-0611-7>
18. Yoshida M., Ohtsu A., Boku N., Miyata Y., Shirao K., Shimada Y., Hyodo I., Koizumi W., Kurihara M., Yoshida S., Yamamoto S. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2004; 34 (11): 654–659.
19. Kim H.R., Cheon S.H., Lee K.H., Ahn J.R., Jeung H.C., Lee S.S., Chung H.C., Noh S.H., Rha S.Y. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int. J. Hypertherm.* 2010; 26 (4): 305–315. <http://doi.org/10.3109/02656730903555696>
20. Kim H.O., Hwang S.I., Hong H.P., Yoo C.H. Radiofrequency ablation for metachronous hepatic metastases from gastric cancer. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2009; 19 (3): 208–212. <http://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181a033d7>
21. Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H., Mori Y., Tonouchi H., Kusunoki M., Kida H., Takeda K. Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; 16 (12): 1747–1751.
22. Mohri Y., Tanaka K., Ohi M., Saigusa S., Yasuda H., Toiyama Y., Araki T., Inoue Y., Kusunoki M. Identification of prognostic factors and surgical indications for metastatic gastric cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14: 409–418. <http://doi.org/10.1186/1471-2407-14-409>
23. Yao G.L., Fan Y.G., Zhai J.M., Lu B.S., Liu K.L. Radical gastrectomy with hepatoarterial catheter implantation for late-stage gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (9): 2754–2758. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2754>
24. Tsujimoto H., Ichikura T., Ono S., Sugawara H., Hiraki S., Sakamoto N., Yaguchi Y., Hatsuse K., Yamamoto J., Hase K. Outcomes for patients following hepatic resection of metastatic tumors from gastric cancer. *Hepatol. Int.* 2010; 4 (1): 406–413. <http://doi.org/10.1007/s12072-009-9161-y>
25. Komeda K., Hayashi M., Kubo S., Nagano H., Nakai T., Kaibori M., Wada H., Takemura S., Kinoshita M., Koga C., Matsumoto M., Sakaguchi T., Inoue Y., Hirokawa F., Kwon A.H., Uchiyama K. High survival in patients operated for small isolated liver metastases from gastric cancer: a multi-institutional study. *World J. Surg.* 2014; 38 (10): 2692–2697. <http://doi.org/10.1007/s00268-014-2608-x>
26. Sakamoto Y., Sano T., Shimada K., Esaki M., Saka M., Fukagawa T., Katai H., Kosuge T., Sasako M. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2007; 95 (7): 534–539.
27. Oki E., Tokunaga S., Emi Y., Kusumoto T., Yamamoto M., Fukuzawa K., Takahashi I., Ishigami S., Tsuji A., Higashi H., Nakamura T., Saeki H., Shirabe K., Kakeji Y., Sakai K., Baba H., Nishimaki T., Natsugoe S., Maehara Y. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer*. 2016; 19 (3): 968–976. <http://doi.org/10.1007/s10120-015-0530-z>
28. Garancini M., Uggeri F., Degrate L., Nespoli L., Gianotti L., Nespoli A., Uggeri F., Romano F. Surgical treatment of liver metastases of gastric cancer: is local treatment in a systemic disease worthwhile? *HPB (Oxford)*. 2012; 14 (3): 209–215. <http://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00428.x>
29. Miyazaki M., Itoh H., Nakagawa K., Ambiru S., Shimizu H., Togawa A., Shiobara M., Ohtsuka M., Sasada K., Shimizu Y., Yoshioka S., Nakajima N., Suwa T., Kimura F. Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92 (3): 490–493.
30. Okano K., Maeba T., Ishimura K., Karasawa Y., Goda F., Wakabayashi H., Usuki H., Maeta H. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann. Surg.* 2002; 235 (1): 86–91.
31. Schildberg C.W., Croner R., Merkel S., Schellerer V., Müller V., Yedibela S., Hohenberger W., Peros G., Perrakis A. Outcome of operative therapy of hepatic metastatic stomach carcinoma: a retrospective analysis. *World J. Surg.* 2012; 36 (4): 872–878. <http://doi.org/10.1007/s00268-012-1492-5>
32. Shirabe K., Shimada M., Matsumata T., Higashi H., Yakeishi Y., Wakiyama S., Ikeda Y., Ezaki T., Fukuzawa S., Takenaka K.,

Kishikawa K., Ikeda T., Taguchi K., Maehara Y., Sugimachi K. Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50 (53): 1560–1563.

33. Yamaguchi K., Yoshida K., Tanahashi T., Takahashi T., Matsuhashi N., Tanaka Y., Tanabe K., Ohdan H. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy. *Gastric Cancer*. 2018; 21 (2): 315–323. <http://doi.org/10.1007/s10120-017-0738-1>

Сведения об авторах [Authors info]

Ручкин Дмитрий Валерьевич — доктор мед. наук, руководитель группы реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>. E-mail: ruchkindmitry@gmail.com

Рымарь Олег Александрович — врач-хирург группы реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4670-5079>. E-mail: o.a.rymar@gmail.com

Чжао Алексей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по связи с регионами ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: alexeyzhao@gmail.com

Для корреспонденции *: Рымарь Олег Александрович — ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: +7-909-158-71-03. E-mail: o.a.rymar@gmail.com

Dmitriy V. Ruchkin — Doct. of Med. Sci., Head of the Group for Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, Vishnevsky Research Medical Center for Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>. E-mail: ruchkindmitry@gmail.com

Oleg A. Rymar — Surgeon of the Group for Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, Vishnevsky Research Medical Center for Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4670-5079>. E-mail: o.a.rymar@gmail.com

Alexey V. Chzhao — Doct. of Med. Sci., Professor, Deputy Director for Communication with the Regions, Vishnevsky Research Medical Center for Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: alexeyzhao@gmail.com

For correspondence *: Oleg A. Rymar — Vishnevsky Research Medical Center for Surgery, 27, str. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: + 7-909-158-71-03. E-mail: o.a.rymar@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 06.12.2018.
Received 6 December 2018.

Принята к публикации 18.12.2018.
Accepted for publication 18 December 2018.

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

DOI: 10.16931/1995-5464.20194154-157

Рефераты иностранных журналов

Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г.

Abstracts of current foreign publications

Akhaladze G.G., Akhaladze D.G.

*J. Clin. Oncol. 2017; 35: 4 suppl, 747–747
https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.747*

Hepatic artery therapies for unresectable colorectal liver metastases: Pooled survival analysis of 968 patients from TACE, yttrium-90, and HAI studies

Трансартериальное лечение при нерезектабельных колоректальных метастазах в печени: анализ общей выживаемости 968 пациентов после применения ТАХЭ, радиоэмболизации с иттрием-90 и ХИПА

*Moutinho V., Connell L.C., D'Angelica M.I., Kemeny N.E.
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York*

Впервые выявленный колоректальный рак (КРР) ежегодно в мире регистрируют приблизительно у 140 000 человек, а у 50 000 пациентов он становится причиной смерти. В последние годы благодаря применению современных химиотерапевтических и биологических средств отмечено улучшение показателей выживаемости. У 60% больных выявляют метастазы КРР в печени, нередко требующие проведения трансартериальных вмешательств. При этом обращает внимание отсутствие достоверных данных о результатах применения трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), радиоэмболизации микросферами с иттрием-90 (Y-90) и инфузии химиопрепаратов в печеночную артерию (ХИПА), полученных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Аналізу подвергли показатели общей выживаемости у 968 пациентов с нерезектабельными метастазами КРР. В лечении применяли такие трансартериальные методы лечения, как ТАХЭ, Y-90 и ХИПА. Аналізу предшествовал скрупулезный отбор результатов других исследований, обеспечивший взаимообмен данными из разных работ и адекватное сравнение групп наблюдения. Кривые выживаемости по Kaplan–Meier подвергнуты реконструкции и совмещению. Показатели выживаемости в группах пациентов с наличием

и отсутствием внепеченочных проявлений болезни исследованы отдельно.

Получены следующие результаты: 968 больных, средний возраст 60,5 лет, 65,5% мужчин, у 64,9% – активность 0 баллов по шкале ECOG, у 42,4% выявлены внепеченочные проявления болезни. При первичном анализе установлено достоверное уменьшение риска смерти при сравнении ХИПА и Y-90 (OR = 0,45 (0,38; 0,55)). Отмечено 67%-ное уменьшение риска смерти при сравнении ХИПА с ТАХЭ (OR = 0,33 (0,27; 0,41)). Медиана выживаемости пациентов с внепеченочными проявлениями болезни и без них составила соответственно 32 и 16 мес для ХИПА, 11 и 6 мес для Y-90 и 11 и 8 мес для ТАХЭ ($p < 0,0001$).

Закключение. У пациентов с нерезектабельными метастазами КРР применение ХИПА улучшает показатели выживаемости по сравнению с ТАХЭ и Y-90. Преимущество ХИПА установлено и у больных с внепеченочными проявлениями заболевания.

*Langenbecks Arch. Surg. 2015; 400 (6): 641–659.
<https://doi.org/10.1007/s00423-015-1308-9>*

Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases – current status and critical review

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) при метастазах колоректального рака в печени: современное состояние проблемы и критический обзор

Massmann A., Rodt T., Marquardt S.

Трансартериальная химиотерапия не относится к стандартным методам лечения при метастазах колоректального рака в печени (МКРРП). Тем не менее трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) находит все более частое применение у пациентов с МКРРП при отсутствии эффекта от хирургического лечения или системной химиотерапии. Несмотря на ограниченное число публикаций, в них демонстрируется эффективность ТАХЭ в качестве пред- и послеопераци-

онного мероприятия, позволяющего добиться уменьшения размера опухоли и улучшить показатели общей выживаемости у больных с МКРРП. В обзоре представлены современные данные о применении ТАХЭ при МКРРП. Обсуждены критические комментарии, логическое обоснование, технические достижения, осложнения, токсичность, побочные явления, а также онкологические результаты. Подчеркнута роль ТАХЭ в качестве ценного метода, дополняющего хирургическое лечение, обеспечивающего уменьшение размеров метастатического поражения, его приведение в резектабельную стадию и, как результат, уменьшение риска рецидива после резекции печени. Также обсуждена концепция применения ТАХЭ при лечении метастатического поражения печени в контексте разработки новых технологий эмболизации.

Заключение. Установлены обнадеживающие факторы, обеспечивающие достижение технического успеха, безопасности и онкологической эффективности ТАХЭ в лечении МКРРП. К сожалению, в большинстве публикаций авторы анализируют результаты нерандомизированных одноцентровых исследований, зачастую касающихся проведения ТАХЭ на фоне неудовлетворительных результатов системной химиотерапии препаратами второй и третьей линии. Внедрение новых технологий, таких как эмболизация калиброванными микросферами с добавлением дополнительных цитостатиков, применение деградирующих микросфер из крахмала, а также технические инновации, как, например, КТ с коническим лучом, могут способствовать более качественному осуществлению ТАХЭ. Реальная эффективность ТАХЭ при МКРРП в адьювантном и неоадьювантном режимах или в качестве метода паллиативного лечения может быть оценена только при проведении проспективного рандомизированного исследования.

Radiology. 2018 May; 102: 138–145.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.015>

Survival of patients with non-resectable, chemotherapy-resistant colorectal cancer liver metastases undergoing conventional lipiodol-based transarterial chemoembolization (сТАХЭ) palliatively versus neoadjuvantly prior to percutaneous thermal ablation

Выживаемость больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени, резистентными к химиотерапии, после стандартной масляной трансартериальной химиоэмболизации (с-ТАХЭ) на основе липиодола по сравнению с ее применением в неоадьювантном режиме перед чрескожной термоабляцией

Vogla Th.J., Lahrsowa M., Albrechta M.H., Hammerstingla R., Thompson Z.M., Gruber-Rouha T., Metrics P.

Цель — оценить общую и безрецидивную выживаемость (ОВ и БРВ) у больных с нерезектабельными и резистентными к химиотерапии метастазами колоректального рака в печени (МКРРП) после проведения стандартной масляной трансартериальной химиоэмболизации (с-ТАХЭ) в качестве монопроцедуры с результатами ее применения в неоадьювантном режиме перед чрескожной термоабляцией.

Анализировали результаты лечения 452 пациентов с МКРРП, которым выполнены 2654 процедуры с-ТАХЭ. 233 пациента подвергнуты паллиативному лечению с использованием только с-ТАХЭ, еще 219 пациентам с-ТАХЭ применена в неоадьювантном режиме с последующей микроволновой или лазерной термоабляцией метастазов. Химиотерапевтические агенты использовали в монорежиме, а также в комбинации двух или трех препаратов, таких как митомицин С, гемцитабин, иринотекан и цисплатин. Анализировали прогностическую ценность отдельных факторов и их влияние на ОВ и БРВ.

После применения паллиативной с-ТАХЭ показатели ОВ и БРВ составили 12,6 и 5,9 мес, а после неоадьювантной с-ТАХЭ — 25,8 и 10,8 мес соответственно. Различия между аналогичными показателями в группах сравнения статистически достоверны ($p < 0,001$). Наличие внепеченочных метастазов стало достоверным прогностическим признаком для ОВ и БРВ в паллиативной и неоадьювантной группе. Число, локализация и средний размер метастазов установлены в качестве достоверных прогностических факторов ОВ и БРВ для неоадьювантной группы. Половая принадлежность, расположение первичной опухоли, параметры “Т” и “N” системы стадирования TNM, время появления печеночных метастазов, методика абляции и возраст больного достоверно не влияли на ОВ и БРВ ни в одной из групп. Наибольший лечебный эффект с-ТАХЭ отмечен при использовании комбинации трех химиопрепаратов ($p = 0,021$).

Заключение. С-ТАХЭ является эффективным методом лечения при нерезектабельных МКРРП. Применение с-ТАХЭ до процедуры абляции метастазов улучшает показатели выживаемости. Комбинация трех химиотерапевтических средств увеличивает эффективность с-ТАХЭ.

J. Cancer Res. Ther. 2017; 13 (4): 642–646.

https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_213_17

A retrospective analysis of the efficacy of microparticle-mediated chemoembolization in liver metastases arising from gastrointestinal tumors

Ретроспективный анализ эффективности химиоэмболизации метастазов в печени, развившихся из гастроинтестинальных опухолей

Li C., Liu Y., Zhou J., Zhang Y.W.

Рассмотрена клиническая эффективность химиоэмболизации микрочастицами желатиновой губки (МЖГ) в лечении пациентов с метастатическим поражением печени, ранее оперированных по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта.

В ретроспективном исследовании анализировали результаты лечения 37 пациентов с метастазами в печени, подвергнутых химиоэмболизации МЖГ. Все больные ранее перенесли операции по поводу гастроинтестинальных опухолей. Результаты лечения изучали с использованием модифицированных критериев оценки ответа солидных опухолей на химиотерапию. Кроме того, изучали функцию печени и регистрировали побочные явления.

Химиоэмболизация приводила к некрозу опухолевой ткани и уменьшению размеров метастазов. У 2 больных полученный результат расценен как полный ответ (ПО), еще 27 пациентов продемонстрировали частичный ответ (ЧО). У 5 больных отмечено отсутствие динамики и у 3 — прогрессирование процесса. Общая частота ответа опухоли на терапию (ПО + ЧО) составила 78%, побочных явлений не отмечено. Таким образом, при использовании химиоэмболизации МЖГ установлена высокая клиническая эффективность в отношении печеночных метастазов после операций по поводу гастроинтестинальных опухолей. Однако требуются большие когортные и клинические контролируемые исследования.

*Spandidos Publications: 2018; June 7: 2654–2660.
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.8925>*

Cell-free DNA and chemoembolization in patients with liver metastases from colorectal cancer

Внеклеточная ДНК и химиоэмболизация у пациентов с метастазами колоректального рака в печени

Boysen A.K., Jensen M., Nielsen D.T.,
Mortensen F.V., Sørensen B.S., Jensen A.R.,
Spindler K.L.

Трансартериальная химиоэмболизация микросферами, насыщенными иринотеканом (DEBIRI-TACE), представляет собой инновационный метод лечения больных с метастазами колоректального рака (МКРР). Проанализированы результаты применения метода DEBIRI-TACE в сочетании с проведением первой линии химиотерапии по схеме mFOLFOX 6 + бевацизумаб,

а также изучено клиническое значение циркулирующей внеклеточной ДНК (вк-ДНК). В исследование включены пациенты с МКРР печени, не подвергавшиеся ранее резекции, процедурам локальной деструкции метастазов и химиотерапии. Схема лечения заключалась в проведении до 4 процедур DEBIRI-TACE (каждую долю эмболизировали дважды с интервалами 4 нед), дополняя процедуру химиоэмболизации химиотерапией через 24 ч. Конечные точки исследования включали ответ опухоли на терапию, выживаемость, токсичность и транслиционный анализ. Проведение исследования было прекращено досрочно ввиду плохой переносимости пациентами токсичных препаратов. Общую вк-ДНК определяли методом прямого флуоресцентного анализа. С декабря 2012 по февраль 2014 г. 14 пациентов получили 49 курсов лечения с применением метода DEBIRI-TACE. Средний срок наблюдения составил 1,7 года, средняя безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 240 дней (при 95% ДИ 161–357) и 522 дня (95% ДИ 174–1054) соответственно. Степень ответа опухоли на терапию составила 50%. 12 пациентов испытали токсичность 3-й степени или больше. Динамика вк-ДНК варьировала в зависимости от проводимой терапии.

Заключение. Применение метода DEBIRI-TACE у 14 пациентов с МКРР продемонстрировало 50% эффективность при оценке ответа на терапию и среднюю ОВ 522 дня. Лечение сопровождалось неприемлемой токсичностью, что стало причиной вынужденного прекращения исследования. Уровень вк-ДНК коррелировал с течением болезни, ответом на лечение и его результатами.

Испытание зарегистрировано как: The European Clinical Trials database (EudraCT no. 2012-000987-11) at 05-14-2012.

*Clinical & Translational Oncology. 2019 April;
21 (4): 443–450. <https://doi.org/10.1007/s1209>*

Transarterial chemoembolization with raltitrexed-based or floxuridine-based chemotherapy for unresectable colorectal cancer liver metastasis

Трансартериальная химиоэмболизация на основе ралтитрекседа или флоксуридина при нерезектабельных метастазах колоректального рака

Wei N., Zhang B., Wang Y., He X.H., Xu L.C.,
Li G.D., Wang Y.H., Wang G.Z., Huang H.Z.,
Li W.T.

Цель: оценить и сравнить эффективность и безопасность трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) на основе ралтитрекседа и флоксуридина (ФУДР) у больных нерезектабельными

метастазами колоректального рака в печени (МКРРП).

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 81 пациента с нерезектабельными МКРРП. У всех больных системная химиотерапия оказалась неэффективной. В связи с этим с октября 2014 по октябрь 2017 г. им выполняли ТАХЭ. 61 пациент получил ТАХЭ с использованием ралтитрекседа, оксалиплатина и пирарубицина (группа ралтитрекседа) и 20 больных — ТАХЭ с применением ФУДР, оксалиплатина и пирарубицина (группа ФУДР). В двух группах сравнения изучали степень ответа опухоли (СОО), степень сдерживания болезни (ССБ), общую выживаемость (ОВ от первой ТАХЭ), безрецидивную выживаемость (БРВ от первой ТАХЭ) и побочные явления. Также анализировали прогностические факторы ОВ.

СОО группы ралтитрекседа и группы ФУДР составила 67,2 и 45% соответственно ($p=0,076$),

ССБ — 86,9 и 80% ($p=0,452$). Средняя ОВ (от первой ТАХЭ) составила 14 мес в группе ралтитрекседа и 13 мес в группе ФУДР ($p=0,556$). Средняя БРВ (от первой ТАХЭ) составила 2,1 мес в группе ралтитрекседа и 2,4 мес — в группе ФУДР ($p=0,878$). Применение моно- и многофакторного анализа показало, что размер первичной опухоли, класс по Child–Pugh и комбинация с применением методов локальной абляции метастазов (РЧА или КРА) являлись независимыми достоверными факторами, влияющими на выживаемость. Не отмечено достоверных различий в частоте побочных эффектов между группами ($p>0,05$) и летальных исходов, непосредственно обусловленных использованием вариантов ТАХЭ.

ТАХЭ на основе ралтитрекседа или ФУДР является эффективной и безопасной альтернативой при нерезектабельных МКРРП.

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 рентгенорадиологии» МЗ РФ.
Ахаладзе Дмитрий Гурамович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Для корреспонденции *: Ахаладзе Гурам Германович — 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4. Тел.: +7-499-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com

Guram G. Akhaladze — Doct. of Sci. (Med.), 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 Sci. (Med.), 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