

ISSN 1995-5464 (Print)

ISSN 2408-9524 (Online)

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2021 Том 26 №2

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY

2021 Vol. 26 N2



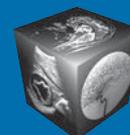
МЕЖДУНАРОДНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

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



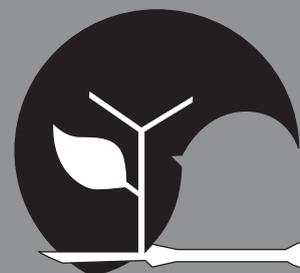
ВИДАР
VIDAR

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

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2021, Том 26, №2

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2021, Vol. 26, №2



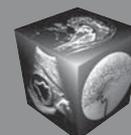
МЕЖДУНАРОДНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

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 ГЕПАТОЛОГИИ



ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY

Учредители:

Международная общественная организация «Ассоциация хирургов-гепатологов»
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

2021, Том 26, № 2

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 Института клинической медицины 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 “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Заслуженный врач РФ, председатель координационного совета “Миниинвазивные технологии” Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, 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>

Ефанов Михаил Германович – доктор мед. наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>

Панченков Дмитрий Николаевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и хирургических технологий с 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

Ревишвили Амиран Шотаевич – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ, главный хирург Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

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

Бурiev 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) – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии №1 Института клинической медицины 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, член-корр. РАН, 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, Нью-Дели, Индия, член Королевского колледжа хирургов (Эдинбург), член Королевского колледжа хирургов (Глазго). <https://orcid.org/0000-0002-0418-1940>

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>

Дюжева Татьяна Геннадьевна – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины 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 ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Минздрава России, главный врач Больницы Центросоюза РФ, Москва, Россия.

Йенгпруксаван Анусак – директор Института роботической и миниинвазивной хирургии Клиники Веллей, Нью-Джерси, 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) – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, 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 Института клинической медицины 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 – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, 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>

Кулзенева Юлия Валерьевна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ “Московский клинический научный центр 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” Минздрава России, 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.

Хатьков Игорь Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ”, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Хоронько Юрий Владиленович (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>

Цвиркун Виктор Викторович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ “Московский клинический научный центр 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 ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, 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 ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Шулутко Александр Михайлович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 Института клинической медицины 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 ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>
- Багненко Сергей Федорович** — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-4131-6293>
- Безов Бахадыр Хакимович** — доктор мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГОУ ВПО “Кыргызско-Российский славянский университет”, Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0003-1587-5814>
- Бебуришвили Андрей Георгиевич** — доктор мед. наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами эндоскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России, 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, академик 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 Федорович** — 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” Минздрава России, 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 ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России, 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.
- Полуэтов Владимир Леонидович** — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России, 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 ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, 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 ФПО 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, ученый секретарь ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>
- Тимербулатов Виль Мамилевич** — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” Минздрава России, Уфа, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-1696-3146>
- Штофин Сергей Григорьевич** — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, 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 библиографическую и реферативную базу данных **Scopus**.

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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: 8-495-768-04-34, 8-495-589-86-60. <http://www.vidar.ru>

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

Подписано в печать 15.06.2021 г.



ANNALS OF HPB SURGERY

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

Founder:

International public organization "HepatoPancreatoBiliary Association of Commonwealth of Independent States"
A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery

2021, V. 26, N2

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 Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of Russian Federation, Chairman of the Coordination Council "Minimally invasive technologies" of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>

ASSOCIATE EDITORS

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

Mikhail 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 Department of Surgery and Surgical Technologies with 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

Amiran Sh. Revishvili – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Surgeon of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

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

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

Bjorn Edwin – MD, PhD, Professor, Head of the Clinical Research Unit of the Interventional Center and Hepatopancreatobiliary Surgery Department of Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway. <https://orcid.org/0000-0002-3137-6225>. Scopus Author ID: 7004352983.

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Iliya 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>

Sergey 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.), Corresponding-member of RAS, 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>

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>

Tatiyana 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 Centrosoyuz 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) – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of RAS, 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. Nazzyrov – 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/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. Shapovaliyants – 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>

Sergey 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, Academician of RAS, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

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

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

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

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

Vladimir L. Poluektov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery with the Course of Urology, Omsk State Medical University, vice-rector for medical work, Omsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-9395-5521>

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

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

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

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

Yulia A. Stepanova – Doct. of Sci. (Med.), Academic Secretary 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 **Scopus** bibliographic and abstract database.

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

The editorial board is not responsible for advertising content

The authors’ point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board

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: 15.06.2021

СОДЕРЖАНИЕ

**ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРОТОКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЧЕСКОМ
ПАНКРЕАТИТЕ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ**

Татьяна Геннадьевна Дюжева –
редактор раздела 10

От редактора раздела
Повреждение протока поджелудочной железы
при остром некротическом панкреатите
и его последствия 11

Диагностика повреждения протока поджелудочной
железы при остром панкреатите
*Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Джус Е.В.,
Токарев М.В., Степанченко А.П.,
Гальперин Э.И.* 15

Ранние вмешательства при повреждении
протока поджелудочной железы у больных
острым панкреатитом
*Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г.,
Шефер А.В., Котовский А.Е.,
Семененко И.А., Мудряк Д.Л.* 25

Эндоскопическое стентирование протока
поджелудочной железы в лечении больных
панкреонекрозом
*Шабунин А.В., Бедин В.В.,
Тавобиллов М.М., Шиков Д.В.,
Колотильщиков А.А., Маер Р.Ю.* 32

Факторы риска формирования
наружных и внутренних панкреатических свищей
после панкреонекроза
*Котельникова Л.П., Плаксин С.А.,
Бурнышев И.Г., Трушников Д.В.* 39

“Молниеносный” острый панкреатит:
диагностика, прогнозирование, лечение
Корымасов Е.А., Хорошилов М.Ю. 50

Комментарий редколлегии к статье
«“Молниеносный” острый панкреатит:
диагностика, прогнозирование, лечение» 60

Этапное лечение пациента с острым некротическим
панкреатитом с учетом конфигурации некроза
поджелудочной железы (клиническое наблюдение)
Шефер А.В., Белых Е.Н. 61

ПЕЧЕНЬ

Отдаленные результаты трансплантации печени
при гепатоцеллюлярном раке
*Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И.,
Кольшев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К.,
Рудаков В.С., Шабалин М.В., Сушков А.И.,
Попов М.В., Мальцева А.П., Светлакова Д.С.,
Муктаржан М., Садыхов З., Видмер Е.В.* 68

Химиоэмболизация печеночной артерии
при метастазах колоректального рака у больных
пожилого и старческого возраста
Стукалова О.Ю., Генс Г.П., Шугушев З.Х. 83

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Опыт внедрения модифицированного этапного
подхода при инфицированном панкреонекрозе
*Каминский М.Н., Рахимова С.Н.,
Коновалов В.А.* 91

Нарушения микроциркуляции в ассоциации
с полиморфизмом гена eNOS (C774T)
в прогрессировании острого панкреатита
*Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С.,
Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова Т.А.,
Рубцов О.Ю., Умнов Л.Н.* 101

ЖЕЛЧНЫЕ ПУТИ

Комбинированное лечение при раке
большого сосочка двенадцатиперстной кишки
*Расулов Р.И., Назарова Д.В.,
Нурбекян Г.В., Сонголов Г.И.* 110

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Комбинированное лечение больных с метастазами
колоректального рака в печени
*Костромицкий Д.Н., Добродеев А.Ю.,
Афанасьев С.Г., Тарасова А.С.* 120

Трудности оценки тяжести дисфункции печени
при механической желтухе
*Кабанов М.Ю., Семенцов К.В.,
Бояринов Д.Ю., Мянзелин М.Н.,
Беликова М.Я., Алексеев В.В.* 129

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Оценка эффективности гемостатических материалов
в остром эксперименте *in vivo*
*Липатов В.А., Гаврилюк В.П.,
Северинов Д.А., Григорьян А.Ю.* 137

РЕФЕРАТЫ ИНОСТРАННЫХ ЖУРНАЛОВ

Рефераты иностранных журналов
Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г. 144

ЮБИЛЕЙ

Рахман Кулиевич Ташиев
К 85-летию со дня рождения 149

Борис Сергеевич Запорожченко
К 80-летию со дня рождения 150

Николай Алексеевич Ефименко
К 70-летию со дня рождения 151

НЕКРОЛОГ

Борис Константинович Шуркалин 152
Петр Николаевич Зубарев 154
Сергей Александрович Совцов 156

CONTENTS

**PANCREATIC DUCT DISRUPTION
IN ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS
AND ITS CONSEQUENCES**

- Tatiana G. Dyuzheva –
editor of the issue** 10
- From editor of the issue
Pancreatic duct disruption in acute
necrotizing pancreatitis and its consequences** 11
- Diagnosis of pancreatic duct disruption
in acute pancreatitis**
*Dyuzheva T.G., Shefer A.V., Dzhus E.V.,
Tokarev M.V., Stepanchenko A.P., Galperin E.I.* ... 15
- Early interventions for disconnected pancreatic duct
syndrome in acute pancreatitis**
*Galperin E.I., Dyuzheva T.G., Shefer A.V.,
Kotovskiy A.E., Semenenko I.A., Mudryak D.L.* ... 25
- Endoscopic transpapillary pancreatic duct stent
placement in patients with necrotizing pancreatitis**
*Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M.,
Shikov D.V., Kolotilshchikov A.A., Maer R.Y.* 32
- Predictors for external and internal
pancreatic fistulas after pancreatic necrosis**
*Kotelnikova L.P., Plaksin S.A.,
Burnyshev I.G., Trushnikov D.V.*..... 39
- “Fulminant” acute pancreatitis:
diagnosis, prognosis, treatment**
Korymasov E.A., Khoroshiov M.Yu. 50
- Commentary of the editorial board on the article
«“Fulminant” acute pancreatitis: diagnosis,
prognosis, treatment»**..... 60
- Staged treatment of acute necrotizing pancreatitis
given the configuration of pancreatic necrosis
(case report)**
Shefer A.V., Belykh E.N. 61

LIVER

- Long-term results of liver transplantation
for hepatocellular cancer**
*Voskanyan S.E., Naidenov E.V., Artemiev A.I.,
Kolyshev I.Yu., Zabezshinsky D.A., Gubarev K.K.,
Rudakov V.S., Shabalin M.V., Sushkov A.I.,
Popov M.V., Maltseva A.P., Svetlakova D.S.,
Muktarzhan M., Sadykhov Z., Vidmer E.V.* 68
- Role of hepatic arterial chemoembolization
in the treatment of elderly and geriatric patients
with metastatic colorectal cancer**
Stukalova O.Y., Guens G.P., Shugushev Z.H. 83

PANCREAS

- Experience in the implementation
of a modified Step-up approach in the treatment
of infected pancreatic necrosis**
*Kaminskiy M.N., Rakhimova S.N.,
Kononov V.A.*..... 91
- Microcirculation disorders in association
with eNOS (C774T) gene polymorphism
in the progression of acute pancreatitis**
*Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaisi Sh.S.,
Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A.,
Rubtsov O.Yu., Umnov L.N.* 101

BILE DUCTS

- Combined treatment for cancer of the ampulla of Vater**
*Rasulov R.I., Nazarova D.V.,
Nurbekyan G.V., Songolov G.I.* 110

REVIEW

- Combined treatment of patients
with liver colorectal cancer metastases**
*Kostromitsky D.N., Dobrodeev A.Y.,
Afanasyev S.G., Tarasova A.S.* 120
- Difficulties in assessing the severity
of liver dysfunction for obstructive jaundice**
*Kabanov M.Yu., Sementsov K.V., Boyarinov D.Yu.,
Myanzelin M.N., Belikova M.Ya., Alekseev V.V.* . 129

EXPERIMENTAL STUDY

- Effectiveness evaluation of hemostatic materials
in acute exposure in vivo**
*Lipatov V.A., Gavrilyuk V.P., Severinov D.A.,
Grigoryan A.Yu.* 137

ABSTRACTS

- Abstracts of current foreign publications**
Akhaladze G.G., Akhaladze D.G. 144

JUBILEE

- Rakhman K. Taschiev
To 85th anniversary** 149
- Boris S. Zaporozhchenko
To 80th anniversary** 150
- Nikolaj A. Efimenko
To 70th anniversary** 151

OBITUARY

- Boris K. Shurkalin** 152
- Pyotr N. Zubarev** 154
- Sergei A. Sovtsov** 156

Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия
Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences



**Татьяна Геннадьевна Дюжева –
редактор раздела**

Tatiana G. Dyuzheva – editor of the issue

Татьяна Геннадьевна Дюжева – доктор медицинских наук, профессор по специальности “хирургия”, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

После окончания лечебного факультета 1-го ММИ им. И.М. Сеченова и клинической ординатуры по хирургии на базе Института скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского работает в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова последовательно в должности младшего, старшего, ведущего, главного научного сотрудника. С 2007 по 2017 г. заведовала отделом хирургии печени и метаболической хирургии, в дальнейшем – отделом регенеративной хирургии печени и поджелудочной железы. С 2018 г. – профессор кафедры госпитальной хирургии. Является представителем научной школы профессора Э.И. Гальперина, участвует в разработке новых подходов к хирургическому лечению больных, основанных на современных знаниях общей патологии. Имеет большой опыт реконструктивных и резекционно-дренирующих операций на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны. За последние годы была руководителем 5 проектов: в рамках ФЦП Министерства образования РФ (2), РФФИ (1), Госзадания Министерства здравоохранения РФ (2), посвященных изуче-

нию репаративной регенерации печени, созданию тканеинженерного желчного протока, разработке стандартов диагностики и дифференцированного инвазивного лечения панкреатита. Награждена Премией Правительства РФ в области науки и техники за разработку и внедрение в клиническую практику современных методов хирургического лечения хронического панкреатита (2015). Имеет медаль МОО “Ассоциация хирургов-гепатологов” за заслуги в развитии гепатопанкреатобилиарной хирургии (2017). Обладатель Почетной грамоты Министерства здравоохранения РФ за многолетнюю научно-педагогическую деятельность, большой вклад в развитие здравоохранения и высшей медицинской школы (2008), Почетной грамоты Департамента здравоохранения г. Москвы за разработку и внедрение новых методов лечения (2015).

Т.Г. Дюжева на протяжении 20 лет была генеральным секретарем МОО “Ассоциация хирургов-гепатологов”. Является почетным членом Общества панкреатологов Республики Беларусь, экспертом Российского панкреатологического клуба. С 2016 по 2018 г. – главный редактор журнала “Анналы хирургической гепатологии”. За эти годы введено двойное “слепое” рецензирование статей и подготовлены материалы для вступления журнала в базу данных международных индексов научного цитирования Scopus.

Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия
Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-11-14>

От редактора раздела. Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия

Дюжева Т.Г.

Кафедра госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

From editor of the issue. Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences

Dyuzheva T.G.

Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Последние годы ознаменовались новыми сведениями, которые отражены в международных консенсусах и отечественных рекомендациях. Они касаются ключевых проблем диагностики и лечения острого панкреатита (ОП), служат справочным стандартом для практики и основанием для будущих исследований.

Получены данные о фазном течении заболевания, различном характере скоплений при интерстициальном и некротическом панкреатите на ранних сроках и их эволюции через 4 нед от начала заболевания. Определены критерии тяжести ОП, основанные на продолжительности органной дисфункции и наличии местных осложнений. Основным показанием к инвазивным вмешательствам является инфицирование. Многолетние исследования, которые были направлены на изучение различных способов инвазивных вмешательств, убедительно доказали преимущества *step-up* подхода с первоначальным применением миниинвазивных технологий, которые рекомендуют осуществлять после 4 нед от начала заболевания, когда происходит демаркация некроза (*walled-off necrosis (WON)*).

Новым критерием, который фигурирует в консенсусах как показание к инвазивным вмешательствам, является повреждение протока поджелудочной железы (ППЖ) с нарушением его целостности (*disconnected pancreatic duct*

syndrome, DPDS). Вмешательства рекомендуют выполнять через 8 нед (IAP/APA, 2013) при отсутствии инфицирования, наличии боли, осложнений, связанных со сдавлением органов (оценка рекомендации 2с), или через 4 нед (WSES, 2019) от начала заболевания при ухудшении клинического состояния, наличии или подозрении на инфицирование (оценка рекомендации 1с), производят чрескожное или эндоскопическое дренирование скоплений.

Диагностика и лечение DPDS в последние годы привлекают пристальное внимание исследователей. Об этом свидетельствуют публикации последних лет и метаанализ, представленный Dutch Pancreatitis Study Group (<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06413-0>). Однако в большинстве работ проблему DPDS рассматривают не в ранние сроки ОП, когда формируются экстрапанкреатические осложнения, а на этапе ограниченных некрозов, псевдокист и панкреатических свищей или в контексте осложнений хронического панкреатита, отмечая, что DPDS — это частое и тяжелое осложнение ОП. Рекомендованных стандартов ранней диагностики DPDS при ОП в настоящее время нет. Изучают диагностические возможности МРТ (в том числе с использованием секретиона), эндо-УЗИ, КТ, ЭРПХГ.

Между тем прогнозирование и раннее выявление повреждения ППЖ при некротическом

панкреатите представляется очень важным, поскольку можно предположить, что нарушение проходимости, а затем и целостности протока с выходом панкреатического сока за пределы ПЖ является одной из главных причин развития парапанкреатита. Масштаб поражения, вероятно, будет зависеть от многих причин: степени повреждения протока (частичное, полное), зоны повреждения (различные отделы ПЖ), количества панкреатического сока, выделяемого жизнеспособной паренхимой, расположенной дистальнее зоны повреждения и утерявшей связь с двенадцатиперстной кишкой. Нельзя исключить, что раннее формирование парапанкреатита может быть фактором, усугубляющим тяжесть системных осложнений первой фазы ОП. Имеются данные о том, что объем перипанкреатического некроза коррелирует с тяжестью органных дисфункций в первую неделю заболевания (Olivier Meurignac et al., 2015).

Общепризнано, что КТ является стандартом диагностики некроза ПЖ и может давать информацию о характере перипанкреатических скоплений при ОП. Однако известные критерии Balthazar, основанные на объеме некроза ПЖ и выраженности воспалительных изменений, не дают информации о признаках повреждения ППЖ. Более того, по заключению международного консенсуса IAP/APA (2013) КТ-индекс тяжести не имеет преимуществ перед клиническими показателями тяжести ОП. Раннее выявление некроза ПЖ не влияет на результаты лечения, поэтому КТ не рекомендуют проводить для первичной оценки тяжести заболевания. Можно предположить, что потеря интереса к ранней КТ как методу определения тактики лечения обусловлена тем, что критерии Balthazar не отражают взаимосвязь некроза ПЖ с формированием перипанкреатических скоплений и их прогрессированием.

Представляет интерес, поможет ли критерий конфигурации некроза ПЖ, основанный на глубине некротического поражения паренхимы, и синтопия зоны некроза и жизнеспособной ткани по-новому оценить возможности ранней КТ в оценке тяжести ОП и получить информацию для изменения тактики лечения больных? Глубина некроза ПЖ в сагиттальной плоскости может дать косвенную информацию о вовлечении ППЖ в зону некроза. Прямым доказательством наличия повреждения протока и выхода панкреатического сока за пределы ПЖ будут служить данные о высокой активности α -амилазы

в перипанкреатических скоплениях. Такие скопления являются аналогом внутреннего панкреатического свища. Ожидаемо, что прогрессирование скоплений наступит, если за глубоким некрозом, вызвавшим повреждение протока, будет расположена жизнеспособная паренхима ПЖ. В такой ситуации для предотвращения развития распространенного парапанкреатита целесообразно изучить эффективность ранних вмешательств по “переводу” внутреннего панкреатического свища в наружный путем чрескожного дренирования. Транслуминальные методы дренирования, которые с успехом применяют на этапе walled-off necrosis, при лечении стерильных неотграниченных некротических скоплений сомнительны ввиду риска инфицирования. Возможным методом ликвидации сообщения протока ПЖ в зоне повреждения с перипанкреатическим скоплением является эндоскопическое транспапиллярное дренирование (стентирование) протока через зону повреждения. Ранние дренирующие вмешательства, направленные на предотвращение выделения сока за пределы ПЖ, создают условия для демаркации некроза и выполнения секвестрэктомии в поздние сроки.

Акцент на DPDS как на пропущенном осложнении ОП (цит. по К. Sandrasegaran и соавт., 2007), важен не только для поиска неиспользованных резервов лечения острого некротического панкреатита, но и для разработки мероприятий по прогнозированию, профилактике и лечению осложненных псевдокист, стойких панкреатических свищей, стриктур протока и фиброза паренхимы ПЖ.

В статьях раздела представлены данные исследований, которые были выполнены в клиниках, имеющих мультидисциплинарные команды врачей и большой опыт лечения больных ОП. В работах содержится информация о ранней диагностике повреждения ППЖ, особенностях парапанкреатита при различных типах конфигурации некроза ПЖ, сроках его формирования и влиянии на тяжесть системных осложнений. Представлен опыт ранних миниинвазивных и лапаротомных дренирующих вмешательств. Обсуждаются возможные факторы риска осложненных псевдокист и стойких панкреатических свищей после перенесенного панкреонекроза. Полученные результаты позволяют констатировать, что повреждению ППЖ при ОП следует уделять большее внимание и рассматривать его в качестве одной из целей будущих исследований.

Ключевые слова: панкреонекроз, диагностика повреждения протока поджелудочной железы, компьютерная томография, конфигурация некроза

Ссылка для цитирования: Дюжева Т.Г. От редактора раздела. Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (2): 11–14. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-11-14>.

Recent years have been marked by new information, which is reflected in international consensus and national guidelines. They address key issues in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis (AP), serve as a reference standard of management and guide future clinical research.

Data were obtained on the disease phases, the different nature of the pancreatic fluid collections in the early stages of interstitial and necrotizing pancreatitis and their evolution in 4 weeks after the onset of the disease. The criteria of the severity of AP were determined, based on the duration of organ dysfunction and the presence of local complications. The main indication for interventions is infection. Long-term studies of various methods of interventions, have showed conclusively the advantages of the “step-up” approach with the initial use of minimally invasive technologies, which are recommended to be carried out after 4 weeks from the onset of the disease, in case of pancreatic walled-off necrosis (WON).

Disconnected pancreatic duct syndrome (DPDS) is a new criterion that appears in consensus as an indication for interventions. Interventions are recommended to be performed after 8 weeks (IAP/APA, 2013) in the absence of infection, in the presence of pain, organ compression complications (Grade 2c recommendation), or after 4 weeks (WSES, 2019) from the onset of the disease if the clinical status worsens, there is the presence or suspicion of infection (Grade 1c recommendation), perform percutaneous or endoscopic drainage of the collections.

The diagnosis and treatment of DPDS has attracted close attention of researchers in last years. Recent publications and a meta-analysis provided by the Dutch Pancreatitis Study Group (<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06413-0>) is the evidence of this. However, in most studies, the problem of DPDS is considered not in the early stages of AP, when extrapancreatic complications are formed, but at the stage of walled-off necrosis, pseudocysts and pancreatic fistulas or in the context of chronic pancreatitis complications, noting that DPDS is a frequent and severe complication of AP. There are currently no recommended standards for early diagnosis of DPDS in AP. Diagnostic capabilities of MRI (including the use of secretin), endo-ultrasound, CT, ERCP are studied.

Meanwhile, the prediction and early detection of the pancreatic duct disruption in necrotizing pancreatitis is very important, since it can be assumed that duct obstruction, and then the leakage of pancreatic fluid outside the pancreas is one of the main reasons for the development of peripancreatitis. The extent of the lesion is likely to depend on many reasons: the degree of the duct disruption (partial, complete), the area of the lesion (different segments of the pancreas), the amount of pancreatic fluid secreted by the viable parenchyma located distal to the area of disruption and loss of its connection with the duodenum. It is possible that the early formation

of peripancreatitis may worsen the severity of systemic complications in the first phase of AP. There is evidence that the volume of peripancreatic necrosis correlates with the severity of organ dysfunction in the first week of the disease (Olivier Meyrignac et al., 2015).

It is widely considered that CT is the standard for the diagnosis of pancreatic necrosis and can provide information about the nature of peripancreatic collections in AP. However, the well-known Balthazar criteria based on the volume of pancreatic necrosis and the severity of inflammatory changes do not provide information on the symptoms of pancreatic duct disruption. Moreover, according to the conclusion of the international consensus IAP/APA (2013), the CT severity index has no advantages over the clinical indicators of the severity of AP. Early detection of pancreatic necrosis does not affect the results of treatment; therefore, CT is not recommended for the initial assessment of the severity of the disease. It can be assumed that the loss of interest in early CT as a method for determining treatment tactics is due to the fact that the Balthazar criteria do not reflect the relationship of pancreatic necrosis with the formation of peripancreatic collections and their progression.

It is of interest whether the criterion of the pancreatic necrosis configuration, based on the depth of necrotic lesion of the parenchyma, and syntopy of the zone of necrosis and viable tissue, will help to re-evaluate the possibilities of early CT in assessing the severity of AP? Will it help to obtain information for changing the tactics of patient treatment? The depth of pancreatic necrosis in the sagittal plane can provide indirect information about the involvement of the pancreatic duct in the necrosis zone. Data on the high activity of α -amylase in the peripancreatic collections will serve as direct evidence of the pancreatic duct disruption and the leakage of pancreatic fluid outside the pancreas. Such collections are analogous to an internal pancreatic fistula. It is expected that the progression of collections will occur if a viable pancreatic parenchyma is located behind the deep necrosis that caused a disruption of the duct. In that case, to prevent the development of widespread peripancreatitis, it is recommended to study the effectiveness of early interventions to “transfer” an internal pancreatic fistula to an external one by percutaneous drainage. Transluminal drainage techniques, which are successfully used at the stage of walled-off necrosis, in the treatment of sterile, unbounded necrotic collections are questionable due to the risk of infection.

Endoscopic transpapillary drainage (stenting) of the pancreatic duct through the disrupted area is a possible method of eliminating the communication between the pancreatic duct in lesion with peripancreatic collections. Early drainage interventions aimed to prevent the leakage of pancreatic fluid be-

yond the pancreas create conditions for the walled-off necrosis and sequestrectomy in the later period.

The emphasis on DPDS as a missed complication of AP (cited by K. Sandrasegaran et al., 2007) is important not only for finding unused reserves for the treatment of acute necrotizing pancreatitis, but also for developing measures for the prognosis, prevention and treatment of complicated pseudocysts, persistent pancreatic fistulas, duct strictures and fibrosis of the pancreatic parenchyma.

The articles in this section present studies data that were carried out in clinics with multidisciplinary teams of doctors and extensive experience in treating

patients with AP. The works contain information on the early diagnosis of pancreatic duct disruption, the features of peripancreatitis in different types of pancreatic necrosis configuration, the timing of its formation and the effect on the severity of systemic complications. The experience of early minimally invasive and laparotomic drainage interventions is presented. Possible risk factors for complicated pseudocysts and persistent pancreatic fistulas after pancreatic necrosis are discussed. The results obtained allow us to state that more attention should be paid to the disruption of pancreatic duct in AP and should be considered as one of the goals of future studies.

Keywords: *necrotizing pancreatitis, the diagnosis of pancreatic duct disruption, computed tomography, pancreatic necrosis configuration*

For citation: Dyuzheva T.G. From editor of the issue. Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 11–14. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-11-14>.

Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия

Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-15-24>

Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите

Дюжева Т.Г.^{1*}, Шефер А.В.², Джус Е.В.³, Токарев М.В.¹,
Степанченко А.П.², Гальперин Э.И.¹

¹ Кафедра госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ”; 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4, Российская Федерация

³ АО Группа компаний “МЕДСИ” КДЦ на Белорусской; 123056, г. Москва, Грузинский переулок, д. 3а, Российская Федерация

Цель. Изучить признаки повреждения протока поджелудочной железы в раннюю фазу некротического панкреатита.

Материал и методы. КТ с болюсным контрастированием проведена 227 больным, у 67 — на 2–3-й день заболевания. Повреждение поджелудочной железы оценивали по конфигурации некроза: глубине его в сагиттальной плоскости (поперечный некроз) и синтопии с жизнеспособной паренхимой. При 1 типе конфигурации она находилась дистальнее некроза, при 2 типе — отсутствовала. Парапанкреатит оценивали по критериям Ishikawa, исследовали активность α -амилазы в жидкостных скоплениях. Сравнивали влияние глубины некроза и его объема (критерий Balthazar) на выраженность парапанкреатита.

Результаты. Некротический панкреатит выявлен у 200 больных: у 132 — 1 тип (некроз головки, перешейка, тела, начальный отдел хвоста железы), у 30 — 2 тип (некроз хвоста), у 38 — некротический панкреатит с локализацией острых некротических скоплений только в забрюшинной клетчатке. Распространенный парапанкреатит в ранние сроки был выявлен у 80% больных, присутствовал у 19 из 26 больных с ранней органной недостаточностью, был более выражен при 1 типе по сравнению со 2 типом конфигурации по критериям Ishikawa ($5,28 \pm 0,25$ и $4,27 \pm 0,43$; $p < 0,05$), объему скоплений (278 и 166 см³; $p < 0,05$), активности α -амилазы в жидкости >1000 ед/л. Глубина некроза больше, чем его объем, определяла степень парапанкреатита при первой и повторной КТ.

Заключение. Глубокий поперечный некроз у больных с 1 типом конфигурации и высокая активность α -амилазы в жидкостных скоплениях являются ранними признаками повреждения протока поджелудочной железы. Они определяют тяжесть парапанкреатита и системных осложнений. КТ позволяет получить информацию в первые 2–3 дня от начала заболевания.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреонекроз, глубина некроза, конфигурация некроза, нарушение целостности протока поджелудочной железы, парапанкреатит, компьютерная томография

Ссылка для цитирования: Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Джус Е.В., Токарев М.В., Степанченко А.П., Гальперин Э.И. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 15–24. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-15-24>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Diagnosis of pancreatic duct disruption in acute pancreatitis

Dyuzheva T.G.^{1*}, Shefer A.V.², Dzhus E.V.³, Tokarev M.V.¹,
Stepanchenko A.P.², Galperin E.I.¹

¹ Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Yudin Moscow State Clinical Hospital; 4, str. Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russian Federation

³ JSC “MEDSI” Group of Companies, CDC Belorusskaya; 3a, Gruzinskiy per., Moscow, 123056, Russian Federation

Objective. To study signs of pancreatic duct disruption in the early phase of necrotizing pancreatitis.

Material and methods. Contrast-enhanced CT was performed in 227 patients, in 67 patients – on the 2nd and 3rd days from the disease onset. Damage of the pancreas was estimated according to the configuration of necrosis: the depth of necrosis in the sagittal plane (transverse necrosis) and the mutual location of necrosis and healthy parenchyma. At the 1st type of configuration it was more distal than necrosis, at the 2nd type – absent. Peripancreatitis was assessed according to Ishikawa criteria, we studied alpha-amylase activity in fluid collections. The effect of the depth of necrosis and its volume (the Balthazar criterion) on the severity of peripancreatitis was compared.

Results. Necrotizing pancreatitis was detected in 200 patients: in 132 patients – type 1 (necrosis of the head, isthmus, body, initial part of the tail), in 30 – type 2 (necrosis of the tail), in 38 – necrotizing pancreatitis with localization of acute necrotic collections only in the retroperitoneal tissue. Advanced peripancreatitis was revealed in 80% of patients at early term and was present in 19 of 26 patients with early organ failure. It was more severe in type 1 in comparison with type 2 by Ishikawa criteria (5.28 ± 0.25 vs 4.27 ± 0.43 , $p < 0.05$), by accumulation volume (278 and 166 cc, $p < 0.05$), by presence of high (over 1000 units/L) alpha-amylase activity in fluid. The depth of necrosis greater than the volume determined the degree of peripancreatitis in the first and second CT studies (data from multivariate variance and regression analyses).

Conclusion. Deep transverse necrosis in patients with type 1 configuration and high alpha-amylase activity in fluid collections are early signs of disconnected pancreatic duct syndrome. They determine the severity of peripancreatitis and systemic complications. Computed tomography allows you to diagnose this in the first 2–3 days from the onset of the disease.

Keywords: *pancreas, necrotizing pancreatitis, the depth of necrosis, configuration of necrosis, peripancreatitis, disconnected pancreatic duct syndrome, computed tomography*

For citation: Dyuzheva T.G., Shefer A.V., Dzhus E.V., Tokarev M.V., Stepanchenko A.P., Galperin E.I. Diagnosis of pancreatic duct disruption in acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2021; 26 (2): 15–24. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-15-24>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Проблему повреждения протока поджелудочной железы (ППЖ), известную в литературе как disconnected pancreatic duct syndrome (DPDS) [1], долгие годы рассматривали как проблему хронического панкреатита. Вопросам разгерметизации протоковой системы поджелудочной железы (ПЖ) на ранних сроках некротического панкреатита уделяют недостаточно внимания. Несмотря на то что этот признак отмечен как важное, но пропущенное осложнение острого панкреатита (ОП) [2], он до сих пор не фигурирует в классификационных критериях заболевания. В международных консенсусах не рассмотрена его роль в формировании парапанкреатита, а вмешательства, связанные с разгерметизацией ППЖ, рекомендуют проводить не ранее 4 нед от начала заболевания при сохранении органной дисфункции [3, 4]. Как правило, к этому времени уже формируется распространенный парапанкреатит (РП) и наступает инфицирование [5].

Диагностика DPDS не стандартизована. В первом систематическом обзоре по диагностике DPDS при ОП (тяжелом и средней тяжести), представленном авторитетной группой по изучению панкреатита [6], сообщено о 100% чувствительности диагностики с помощью ЭРПХГ и активности α -амилазы в жидкости, выделяемой по дренажу. Чувствительность МР-панкреатографии, в том числе с использованием секретина, составляла 83%, специфичность – 100%. Чувствительность КТ брюшной полости варьировала от 0 до 80%. Следует отметить, что представлены

только 2 исследования по применению КТ не в ранние сроки ОП, а на этапе отграниченного некроза (walled-off necrosis). Исследований в более ранние сроки нет. Обсуждают возможное изменение тактики лечения в связи с DPDS при ОП [6, 7], однако результата нет, поскольку нет крупных проспективных исследований. Нет данных по эффективности консервативного лечения. В качестве будущих задач рассматривают изучение уровня повреждения протока и степени повреждения (частичный или полный разрыв). Эти данные свидетельствуют об актуальности проблемы и большом интересе исследователей.

Цель работы – изучить признаки повреждения ППЖ в раннюю фазу некротического панкреатита.

● Материал и методы

Проведено проспективное исследование (2009–2016), в которое были включены 227 больных ОП, 163 (72%) из них поступили в первый день заболевания. Пациентам была проведена КТ с внутривенным болюсным введением контрастного препарата. Анализировали изображения, полученные в нативной, артериальной и венозной фазах исследования. Некротические изменения ПЖ оценивали по зонам, в которых отсутствовало накопление контрастного препарата по общепринятым единицам плотности [8]. Изучали локализацию некроза в различных отделах ПЖ (головка, перешеек, тело, хвост), его объем (по Balthazar) [9], глубину в сагиттальной плоскости (поперечный некроз) и наличие жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной

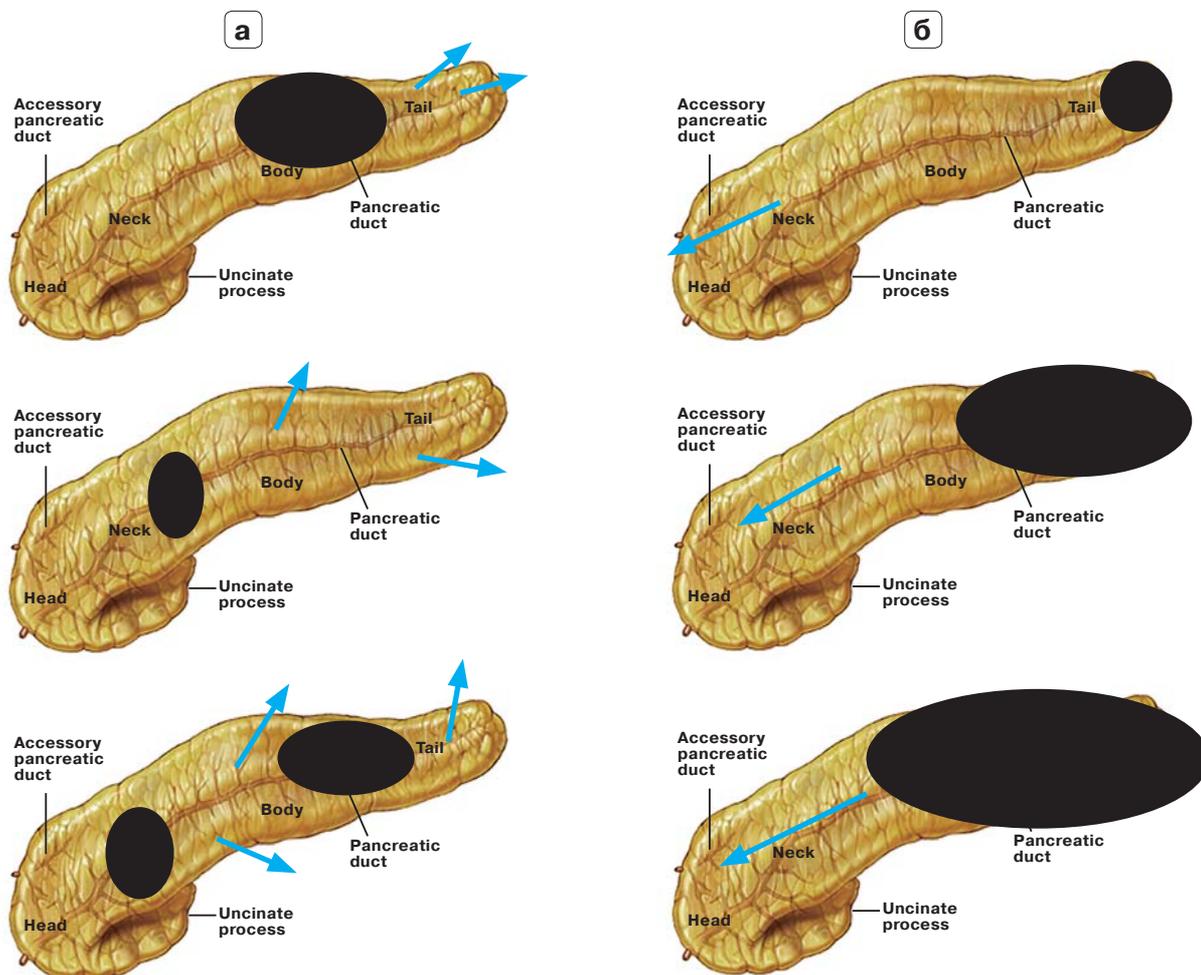


Рис. 1. Схема. Варианты расположения зоны некроза и жизнеспособной паренхимы: **а** – 1 тип конфигурации некроза ПЖ; **б** – 2 тип конфигурации некроза ПЖ. Зона некроза отмечена черным цветом. Стрелками показан путь сока ПЖ. Адаптировано по http://www.hopkins-gi.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=BB532D8A-43CB-416C-9FD2-A07AC6426961&GDL_Disease_ID=3D279407-583B-4A0C-A93B-74F8E4F90F56

Fig. 1. Schema. Variants of the location of necrosis and viable parenchyma: **a** – types 1 of the configuration of pancreatic necrosis; **b** – type 2 of the configuration of pancreatic necrosis. The necrosis zone is marked in black. The arrows show the path of pancreatic juice. Adapted by http://www.hopkins-gi.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=BB532D8A-43CB-416C-9FD2-A07AC6426961&GDL_Disease_ID=3D279407-583B-4A0C-A93B-74F8E4F90F56

дистально по отношению к некрозу. Глубину некроза при КТ изучали по глубине некротического поражения паренхимы железы перпендикулярно ее центральной оси. Изучали изображения в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях. Условно были выделены 3 степени поперечного некроза: 1-я степень – <50% поражения в сагиттальной плоскости, когда некрозом была поражена менее чем 1/2 поперечного сечения; 2-я степень – >50% поражения, то есть более 1/2 поперечного сечения; 3-я степень – 100%, если в перпендикулярной плоскости относительно центральной оси ПЖ не выявляли сохраненные дольки железы. Некроз <50% поперечного сечения паренхимы считали неглубоким, предполагая, что вероятность повреждения ППЖ будет меньше, чем при глубоком некрозе (>50% и 100%). Особое внимание обращали на

синтопию некроза и жизнеспособной паренхимы ПЖ (конфигурацию некроза). При 1 типе конфигурации дистальнее зоны поперечного некроза сохранялась жизнеспособная паренхима ПЖ, при 2 типе конфигурации ее не было (рис. 1).

Местные осложнения (парапанкреатит) оценивали по классификации К. Ishikawa и соавт. [10]. Распространенным парапанкреатитом считали изменения, соответствующие III–V степени, локальным – I–II степени по указанной классификации. О виде перипанкреатических скоплений (острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС) или острое некротическое скопление (ОНС)) судили по критериям, предложенным международным консенсусом Classification of Acute Pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [11].

Проводили сравнительный анализ различных характеристик некроза ПЖ и выраженности поражения забрюшинной клетчатки. У 62 больных с локализацией некроза в головке и перешейке ПЖ изучали частоту развития РП в зависимости от объема жизнеспособной паренхимы, расположенной дистальнее некроза, который рассчитывали по формуле для объектов неправильной конфигурации: $V = A \times B \times C \times 0,5$, где A – длина, B – ширина, C – высота, $0,5$ – коэффициент. Тяжесть системных осложнений в ранней фазе заболевания оценивали по шкалам APACHE II, MODS II (Marshall) [12]. О наличии внутреннего панкреатического свища судили по высокой активности α -амилазы в жидкости (>1000 ед/л), полученной при пункции скоплений.

Статистический анализ проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 19 и MS Excel 2007. Проверку групп на нормальность распределения осуществляли методом Колмогорова–Смирнова, дисперсию на однородность – критерием Ливиня. Количественные показатели различных групп сравнивали с применением критерия Стьюдента (для 2 групп сравнения), критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони (для сравнения >2 групп), дисперсионного анализа (для сравнения >2 групп), парного критерия Стьюдента для сравнения показателя до и после лечения, критерия Даннета для сравнения нескольких групп с контрольной. Качественные показатели различных групп сравнивали с применением критерия χ^2 . Линейную связь двух количественных признаков оценивали при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Для выяснения степени влияния каждой из независимых переменных (глубины и объема некроза ПЖ) на распределение зависимой переменной (распространенность парапанкреатита) использовали многофакторный дисперсионный анализ (Analysis Of Variances, ANOVA). Для выявления внутри каждой группы корреляционной связи зависимой переменной с совокупностью нескольких независимых переменных применяли множественный регрессионный анализ с определением коэффициента регрессии β для каждого независимого предиктора и его статистической значимости (p). Уровень значимости (p -уровень) определяли как двухсторонний. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$).

● Результаты и обсуждение

1. Некроз ПЖ и парапанкреатит. Тяжесть поражения ПЖ принято оценивать по КТ-индексу тяжести Balthazar – сумме баллов некроза ПЖ (критерий – объем некроза) и воспалительных изменений, наиболее значимые из которых определяются числом жидкостных скоплений [13]. Автор показал, что с увеличением значений

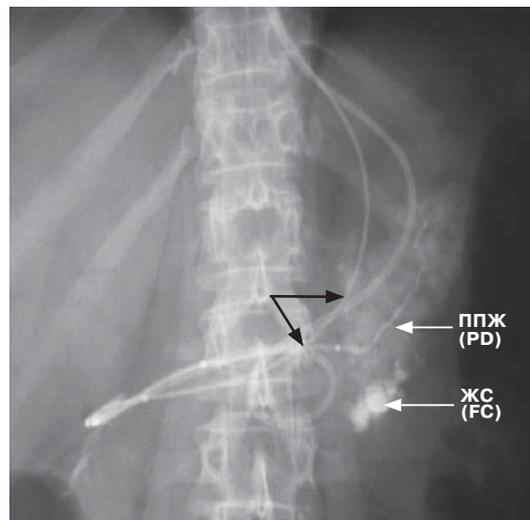


Рис. 2. Фистулограмма. ОП, панкреонекроз. Контрастный препарат введен через назопанкреатический дренаж (указан черными стрелками), установленный в ППЖ через зону глубокого некроза в перешейке. Видны проток, ПЖ и жидкостное скопление (ЖС), расположенное за пределами ПЖ.

Fig. 2. Fistulogram. Acute necrotizing pancreatitis. The contrast agent is introduced through the nasopancreatic drainage (black arrows), conducted into the pancreatic duct (PD) through the zone of deep necrosis in the isthmus. The duct, pancreas and fluid collection (FC) located outside the pancreas are visible.

индекса возрастают число осложнений заболевания и летальность, что позволяет рассматривать его в качестве фактора прогноза течения заболевания. Однако в последних работах международного консенсуса не отмечено преимуществ этого показателя перед клиническими данными, определяющими тяжесть ОП [14]. Сделано заключение, что ранняя КТ не улучшает результаты лечения. Этот критерий не рассматривает возможность повреждения ППЖ.

В представленном исследовании за признак тяжести некротического повреждения ПЖ и повреждения ППЖ был принят не объем некроза, а его глубина. За признак, определяющий тяжесть парапанкреатита, приняли объем жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистально по отношению к глубокому некрозу. Оба эти признака являются составляющими предложенного нами термина “конфигурация некроза ПЖ” [15, 16]. Глубина поперечного некроза $>50\%$ увеличивает вероятность включения в зону некроза ППЖ, приводит к нарушению его проходимости. Вследствие развития гипертензии в протоковой системе ПЖ происходит разрыв протоков 3–4-го порядка по ее периферии (рис. 2). С течением времени наступает разобщение участка ППЖ, поэтому часть панкреатического сока будет уклоняться за пределы ПЖ (в салниковую сумку, забрюшинно) и опреде-

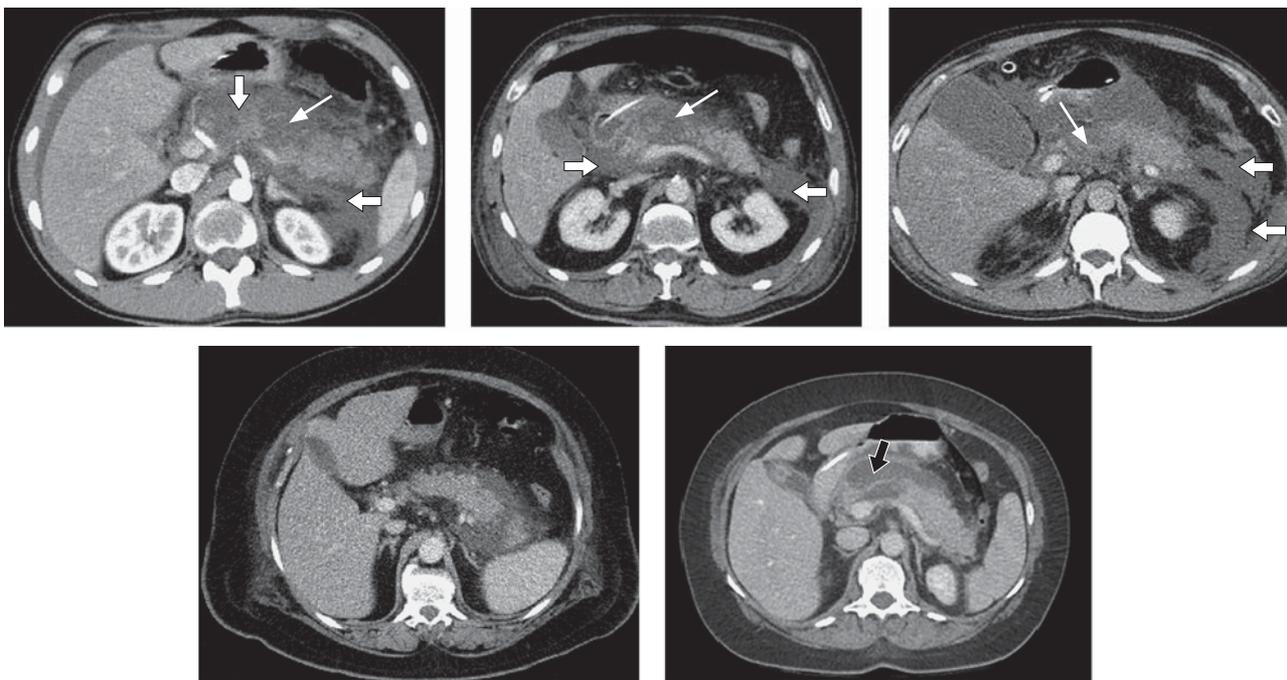
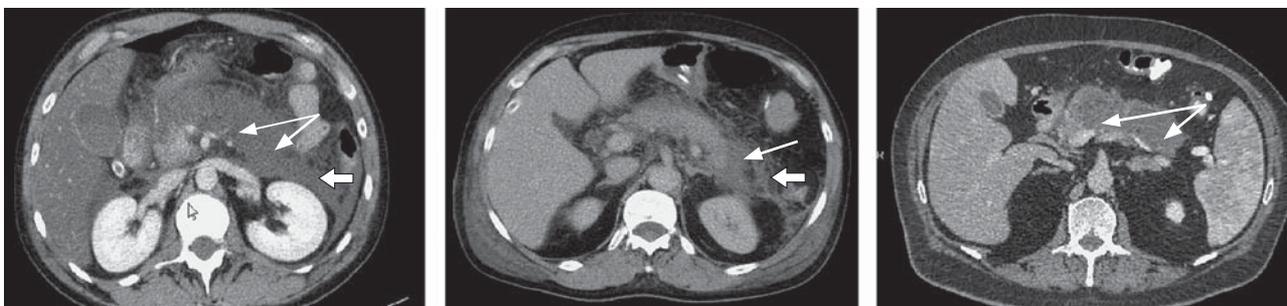
а Варианты конфигурации некроза 1 типа**б** Варианты конфигурации некроза 2 типа

Рис. 3. Компьютерные томограммы. Варианты конфигурации некроза ПЖ: **а** – 1 тип; **б** – 2 тип. Зона поперечного некроза указана тонкими белыми стрелками, перипанкреатит – толстыми белыми стрелками. Черной стрелкой показан сохраненный проток в зоне глубокого некроза ПЖ. Отток сока в двенадцатиперстную кишку сохранен. Перипанкреатита нет.

Fig. 3. CT-scan. Configuration options for pancreatic necrosis: **a** – type 1; **b** – type 2. Zone of transverse necrosis is indicated by thin white arrows, peripancreatitis – by thick white. The black arrow shows the preserved duct in the area of deep pancreatic necrosis. The outflow of pancreatic juice into the duodenum is preserved. Peripancreatitis is not present.

лять условия для образования внутреннего панкреатического свища и перипанкреатита [17].

По данным КТ у 200 (88%) из 227 больных был выявлен некротический панкреатит: у 162 (71%) – с локализацией в ПЖ, у 38 (17%) отмечен перипанкреатический некроз (ОНС в забрюшинной клетчатке) без некроза в ПЖ. У 27 (12%) больных некроза ПЖ и ОНС в забрюшинной клетчатке не было выявлено, что свидетельствовало о наличии интерстициального панкреатита. Характер перипанкреатических скоплений при некротическом панкреатите по морфологическим признакам соответствовал ОНС, при интерстициальном – ОПЖС.

1.1. Конфигурация некроза и перипанкреатит. Первый тип конфигурации некроза выявлен у 132 (81%) из 162 больных с локализацией некроза в ПЖ, 2 тип – у 30 (19%; рис. 3). При 1 типе конфигурации поперечный некроз располагался в головке ПЖ у 28 (21%) больных, в перешейке – у 49 (37%), в теле – у 17 (13%), в нескольких отделах – у 38 (29%) больных, при этом участвовал перешеек ПЖ. Глубокий поперечный некроз ПЖ выявлен у 90 (68%) из 132 больных с 1 типом конфигурации некроза, наиболее часто отмечен при локализации в перешейке – у 39 (80%) из 49 больных – и множественных некрозах – у 36 (95%) из 38. Для головки этот по-

Таблица 1. Зависимость выраженности парапанкреатита (суммарно по 2 фланкам) от глубины поперечного некроза
Table 1. Severity of peripancreatitis (by 2 flanks) depending on the depth of transverse necrosis

Тип конфигурации	Характеристика парапанкреатита по Ishikawa				p
	неглубокий некроз (<50%)		глубокий некроз (>50% и 100%)		
	число больных, абс.	значение	число больных, абс.	значение	
1	42	3,9 ± 0,3	90	5,6 ± 0,25	<0,001
2	8	2,6 ± 0,57	22	4,27 ± 0,37	<0,05
p	—	<0,05	—	<0,01	—

казатель составил 39% (11 из 28 больных), для тела — 24% (4 из 17 больных). Соответственно в головке и теле ПЖ преобладали неглубокие некрозы: 17 (61%) и 13 (76%; $p < 0,001$) в сравнении с пациентами с поражением перешейка. При 2 типе конфигурации глубокий поперечный некроз диагностирован у 22 (73%) из 30 больных, что было сравнимо с 1 типом конфигурации.

Несмотря на одинаковое число больных с глубоким некрозом ПЖ при 1 и 2 типах конфигурации, распространенность парапанкреатита при 1 типе была достоверно больше, чем при 2 типе, суммарно по правому и левому фланкам составляла по Ishikawa $5,28 \pm 0,25$ и $4,27 \pm 0,43$ ($p < 0,05$). При 1 типе конфигурации в равной степени отмечено правостороннее и левостороннее поражение забрюшинной клетчатки ($2,5 \pm 0,15$ и $2,78 \pm 0,14$), при 2 типе конфигурации некроза парапанкреатит развивался преимущественно по левому типу ($2,92 \pm 0,22$), справа показатели соответствовали $1,35 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). В табл. 1 представлены данные по выраженности парапанкреатита у 162 больных при глубоком и неглубоком поперечном некрозе ПЖ. С увеличением глубины некроза возрастала степень парапанкреатита, при этом достоверно большие значения отмечены у больных с 1 типом конфигурации некроза. Различия касались не только фактора распространения, но и характера парапанкреатических скоплений: при 1 типе в структуре воспалительных изменений преобладал жидкостный компонент с высокой активностью α -амилазы (>1000 ед/л), что подтверждает наличие внутреннего панкреатического свища, при 2 типе — инфильтративный, а при наличии жидкости активность α -амилазы была низкой. При этом объем скоплений до каких-либо вмешательств при 1 типе конфигурации некроза был достоверно больше, чем при 2 типе: 278 ± 34 и 166 ± 45 см³ ($p < 0,05$).

1.2. Жизнеспособная паренхима, расположенная дистальнее некроза, и парапанкреатит. Рассчитали частоту распространенного парапанкреатита при различном объеме жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной за поперечным некрозом. Анализ вариационного ряда ($n = 62$) позволил сформировать 3 группы, значения которых по объему жизнеспособной паренхимы

железы достоверно ($p < 0,01$) отличались друг от друга: $13,86 \pm 0,8$ см³ ($n = 15$), $28,4 \pm 0,98$ см³ ($n = 34$) и $53,1 \pm 2,9$ см³ ($n = 13$). По мере увеличения объема жизнеспособной паренхимы за некрозом возрастала частота РП, который выявлен соответственно у 5 (33%), 21 (62%) и 12 (92%) больных. Достоверность различий между 1-й и 2-й группами составила $p = 0,07$, между 1-й и 3-й — $p < 0,01$, между 2-й и 3-й — $p < 0,05$. У этих же больных РП при неглубоком некрозе выявлен у 6 (24%) из 25 больных, при глубоком (>50%) некрозе — у 13 (54%) из 24 больных ($p = 0,03$), при полном поперечном некрозе — у 9 (69%) из 13 больных ($p < 0,01$ по сравнению с неглубоким некрозом). Достоверных различий между числом больных с РП при глубоких поперечных некрозах (>50% и 100%) не было.

1.3. Глубина поперечного некроза или его объем определяют распространенный парапанкреатит? Для сравнительной оценки влияния критериев объема и глубины некроза ПЖ на распространенность парапанкреатита применили многофакторный дисперсионный и регрессионный анализ у больных с 1 и 2 типами конфигурации некроза до каких-либо вмешательств при первой и второй КТ. Многофакторный дисперсионный анализ ANOVA влияния независимых переменных глубины и объема некроза на распространенность парапанкреатита у больных с 1 типом конфигурации при первой КТ (на 5,8 дня, $n = 90$) показал достоверное влияние глубины некроза на общую распространенность парапанкреатита ($p = 0,009$) и его распространенность по правому фланку ($p = 0,013$). Достоверное влияние объема некроза было установлено только на правый фланк ($p = 0,016$). При второй КТ (14-й день, $n = 29$) сохранялось достоверное влияние глубины некроза на общую распространенность парапанкреатита ($p = 0,053$) и его распространение по правому фланку ($p = 0,042$). Достоверного влияния объема некроза на выраженность парапанкреатита не получено. У больных со 2 типом некроза при первой КТ (6,5 дня, $n = 20$) выявлено достоверное ($p = 0,01$) влияние глубины поражения ПЖ на общую распространенность парапанкреатита. Достоверного влияния объема некроза не отмечено. При второй КТ (16,7 дня, $n = 11$) достоверного влияния глубины и объема

Таблица 2. Регрессионный анализ зависимости распространенности перипанкреатита от глубины и объема некроза ПЖ у больных с 1 типом конфигурации некроза

Table 2. Regression analysis of the dependence of peripancreatitis prevalence on the depth and volume of pancreatic necrosis in patients with type 1 necrosis configuration

Зависимая переменная – распространенность парапанкреатита по Ishikawa	Независимая переменная	1-я КТ (5,8 сут, n = 90)		2-я КТ (14,3 сут, n = 29)	
		β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Левый и правый фланки	глубина	0,458	0,023	0,512	0,042
	объем	0,109	0,467	0,317	0,302
Левый фланк	глубина	0,432	0,037	0,672	0,021
	объем	0,136	0,360	0,237	0,390
Правый фланк	глубина	0,642	0,031	0,573	0,046
	объем	0,060	0,694	0,249	0,455

Таблица 3. Регрессионный анализ зависимости распространенности перипанкреатита от глубины и объема некроза ПЖ у больных со 2 типом конфигурации некроза

Table 3. Regression analysis of the dependence of peripancreatitis prevalence on the depth and volume of pancreatic necrosis in patients with type 2 necrosis configuration

Зависимая переменная – распространенность парапанкреатита по Ishikawa	Независимая переменная	1-я КТ (6,5 сут, n = 20)		2-я КТ (16,7 сут, n = 11)	
		β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Левый и правый фланки	глубина	0,673	0,002	0,364	0,287
	объем	-0,271	0,169	0,208	0,534
Левый фланк	глубина	0,622	0,004	0,363	0,281
	объем	-0,474	0,020	-0,322	0,336
Правый фланк	глубина	0,527	0,025	0,281	0,346
	объем	-0,049	0,823	0,523	0,099

некроза ПЖ на распространенность парапанкреатита не было выявлено.

Регрессионный анализ (табл. 2) показал достоверную ($p < 0,05$) прямую зависимость глубины поражения ПЖ и распространенности парапанкреатита как при первой, так и при второй КТ у больных с 1 типом некроза. Достоверной связи между объемом некроза и распространенностью парапанкреатита в этой группе больных выявлено не было. У больных со 2 типом некроза ПЖ регрессионный анализ (табл. 3) продемонстрировал достоверную прямую зависимость между глубиной поражения ПЖ и распространенностью парапанкреатита только при первом исследовании, при втором такой зависимости не отмечено.

Таким образом, многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы также показали, что распространенность парапанкреатических изменений в брюшинной клетчатке связана прежде всего с глубиной поперечного некроза ПЖ. Эта зависимость была выражена и прослеживалась в динамике в значительной степени у больных с 1 типом конфигурации некроза. Полученные данные позволяют сделать важное заключение о том, что глубина некроза, в отличие от его объема, у больных с 1 типом конфигурации некроза является важным критерием прогрессирования парапанкреатита в динамике, тогда как при 2 типе конфигурации некроза этот показатель не является определяющим.

2. Ранняя органная недостаточность (ОН), конфигурация некроза ПЖ и парапанкреатит.

Согласно современной концепции ОП, системные осложнения, обусловленные органной дисфункцией, определяют тяжесть состояния пациентов в ранней фазе заболевания (первая неделя) [18]. Ранняя ОН отмечена у 28 (14%) из 200 больных с некротическим панкреатитом. Конфигурация некроза изучена у 26 больных при ранней ОН. Двум больным проведена только нативная КТ, позволяющая оценить выраженность парапанкреатита, но не некротическое поражение ПЖ. У 19 (73%) из 26 больных наблюдали 1 тип конфигурации некроза ПЖ (у 15 больных зона некроза затрагивала перешеек ПЖ), 2 тип некроза был выявлен только у 4 (15%; $p < 0,01$). Еще у 3 (12%) больных при отсутствии некроза в ПЖ отмечены острые некротические скопления в брюшинной клетчатке. При конфигурации некроза 1 типа в структуре органной дисфункции преобладала полиорганная недостаточность (12 (63%) больных), представленная острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и острой сердечно-сосудистой недостаточностью (ОССН; $n = 3$), ОДН, ОССН и острым повреждением почек (ОПП; $n = 9$), носившая характер постоянной. У 7 пациентов отмечена только ОДН, у 3 она была транзиторной. При 2 типе конфигурации у 3 больных отмечена органная (ОДН или ОПП), у 1 – полиорганная недостаточность (ОДН, ОССН и ОПП).

Таблица 4. Распространенность парапанкреатита по Ishikawa у больных ОП с ранней ОН или без нее**Table 4.** Prevalence of peripancreatitis according to the K. Ishikawa scale in patients with acute pancreatitis with the presence and absence of early organ failure

Распространение парапанкреатита	Группы по ОН	Число больных, абс.	Средняя	Стандартная ошибка	Стандартное отклонение
Слева	1	9	3,11	,539	1,616
	2	6	2,17*	,477	1,169
	3	13	3,69	,444	1,601
	1–3	28	3,18**	,300	1,588
	без ОН	199	2,44	,100	–
Справа	1	9	2,00*	,624	1,871
	2	6	1,83*	,401	,983
	3	13	3,38	,417	1,502
	1–3	28	2,61**	,314	1,663
	без ОН	199	1,87	,120	–
Слева и справа	1	9	5,11	,935	2,804
	2	6	4,00*	,516	1,265
	3	13	7,08	,796	2,871
	1–3	28	5,79**	,533	2,820
	без ОН	199	4,31	,190	–

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) относительно 3-й группы с использованием коэффициента НЗР для множественных сравнений; ** – $p < 0,01$ в сравнении с группой больных без ОН.

В табл. 4 представлены данные по выраженности парапанкреатита у 227 больных: 28 – с ранней органной и полиорганной недостаточностью (группы разделены по числу органов, вовлеченных в дисфункцию) и 199 – при ее отсутствии.

Анализ табл. 4 свидетельствует о достоверно большей выраженности парапанкреатита у больных с ранней ОН по сравнению с больными, у которых в ранние сроки заболевания ОН не было ($p < 0,01$). При этом у больных с недостаточностью трех органов отмечены достоверно ($p < 0,05$) более выраженные изменения брюшинной клетчатки как при левостороннем, так и при правостороннем поражении, что подтверждает роль парапанкреатита в развитии органной дисфункции. Практически у всех больных с некрозом ПЖ (20 из 23) был глубокий поперечный некроз ($n = 9$, $>50\%$, у 11 – полный поперечный), при этом у 14 пациентов объем некроза не превышал 30% (2 балла по Balthazar). Умерли 17 (74%) из 23 больных: у 16 был 1 тип, у 1 – 2 тип конфигурации некроза ПЖ. Летальный исход в течение первых 11 дней (5–11) наступил у 7 больных (у 6 была недостаточность трех систем органов), у 10 – в сроки от 15 до 48 дней (недостаточность трех систем отмечена у 5). У 6 выживших пациентов ранняя органная дисфункция была представлена ОДН ($n = 3$), ОПП ($n = 1$), ОДН и ОССН ($n = 1$), ОДН и ОПП ($n = 1$).

3. Сроки формирования парапанкреатита при некрозе ПЖ. Согласно международному консенсусу, местные осложнения (парапанкреатит) развиваются в конце первой недели (первой фазы)

заболевания, в дальнейшем могут прогрессировать. Проведенное исследование показало, что парапанкреатит формируется не в конце первой недели, а уже в первые дни заболевания. КТ на 2–3-и сутки выполнена 67 (41%) из 162 больных с некрозом ПЖ, у 54 (80%) выявлен распространенный парапанкреатит. Это свидетельствует о том, что не только некроз ПЖ, но и парапанкреатит является морфологическим субстратом, на фоне которого манифестируют системные осложнения в первую фазу заболевания.

Полученные данные позволяют дискутировать об отсутствии доказательств того, что клиническая картина приоритетна, а результаты КТ лишь дополняют картину [14], и о том, что рано выполненная КТ не приводит к улучшению результатов лечения. Приняв за основу предложенный критерий конфигурации некроза ПЖ, можем с уверенностью заключить, что ранняя КТ позволяет выявить факторы риска повреждения ППЖ и распространенного парапанкреатита, связанные с формированием внутреннего панкреатического свища (глубокий поперечный некроз с дистально расположенной жизнеспособной паренхимой ПЖ). Также она позволяет рано выявить “угрожаемую” группу больных, на которую приходится основная доля системных осложнений в первую неделю заболевания и осложнений второй фазы ОП.

● Заключение

Глубокий поперечный некроз у больных с 1 типом конфигурации и высокая активность α -амилазы в жидкостных скоплениях являются ранними признаками повреждения ППЖ. Они

определяют тяжесть парапанкреатита и системных осложнений. КТ позволяет получить информацию в первые 2–3 дня от начала заболевания.

Участие авторов

Дюжева Т.Г. — идея и дизайн исследования, анализ данных, подготовка и редактирование статьи.

Шефер А.В. — создание базы данных и их анализ, статистическая обработка, подготовка статьи.

Джус Е.В. — методика оценки глубины некроза поджелудочной железы.

Токарев М.В. — анализ данных литературы.

Степанченко А.П. — интерпретация данных КТ.

Гальперин Э.И. — общее редактирование статьи.

Authors participation

Dyuzheva T.G. — idea and design of the study, data analysis, preparation and editing of the article.

Shefer A.V. — database creation and analysis, statistical processing, article preparation.

Dzhus E.V. — methodology for assessing the depth of pancreatic necrosis.

Tokarev M.V. — literature analysis.

Stepanchenko A.P. — CT interpretation.

Galperin E.I. — general editing.

● Список литературы [References]

- Kozarek R.A., Traverso L.W. Pancreatic fistulas: etiology, consequences, and treatment. *Gastroenterologist*. 1996; 4 (4): 238–244. PMID: 8957097.
- Sandrasegaran K., Tann M., Jennings S.G., Maglinte D.D., Peter S.D., Sherman S., Howard T.J. Disconnection of the pancreatic duct: an important but overlooked complication of severe acute pancreatitis. *RadioGraphics*. 2007; 27 (5): 1389–1400. <https://doi.org/10.1148/rg.275065163>.
- Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., Ball C.G., Parry N., Sartelli M., Wolbrink D., van Goor H., Baiocchi G., Ansaloni L., Biffi W., Coccolini F., Di Saverio S., Kluger Y., Moore E., Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
- Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 2020; 158 (1): 67–75.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>.
- van Brunschot S., Bakker O.J., Besselink M.G., Bollen T.L., Fockens P., Gooszen H.G., van Santvoort H.C. Treatment of necrotizing pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10 (11): 1190–1201. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.005>.
- Timmerhuis H.C., van Dijk S.M., Verdonk R.C., Bollen T.L., Bruno M.J., Fockens P., van Hoof J.E., Voermans R.P., Besselink M.G., van Santvoort H.C. Various modalities accurate in diagnosing a disrupted or disconnected pancreatic duct in acute pancreatitis: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2020 Jun 27. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06413-0>. Online ahead of print.
- Maatman T.K., Mahajan S., Roch A.M., Ceppa E.P., House M.G., Nakeeb A., Schmidt C.M., Zyromski N.J. Disconnected pancreatic duct syndrome predicts failure of percutaneous therapy in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2020; 20 (3): 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.01.014>.
- Tsuji Y., Takahashi N., Isoda H., Koizumi K., Koyasu S., Sekimoto M., Imanaka Y., Yazumi S., Asada M., Nishikawa Y., Yamamoto H., Kikuchi O., Yoshida T., Inokuma T., Katsushima S., Esaka N., Okano A., Kawanami C., Kakiuchi N., Shiokawa M., Kodama Y., Moriyama I., Kajitani T., Kinoshita Y., Chiba T. Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2017; 52 (10): 1130–1139. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1330-5>. Erratum in: *J. Gastroenterol.* 2017; 52 (10): 1147–1148.
- Balthazar E.J., Ranson J.H., Naidich D.P., Megibow A.J., Caccavale R., Cooper M.M. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985; 156 (3): 767–772. <https://doi.org/10.1148/radiology.156.3.4023241>.
- Ishikawa K., Idoguchi K., Tanaka H., Tohma Y., Ukai I., Watanabe H., Matsuoka T., Yokota J., Sugimoto T. Classification of acute pancreatitis based on retroperitoneal extension: application of the concept of interfascial planes. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60 (3): 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.06.014>.
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- Kuo D.C., Rider A.C., Estrada P., Kim D., Pillow M.T. Acute pancreatitis: what's the score? *J. Emerg. Med.* 2015; 48 (6): 762–770. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.02.018>.
- Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174 (2): 331–338. <https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296641>.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13 (4 Suppl. 2): e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
- Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Рамишвили В.Ш., Шефер А.В., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009; 14 (4): 54–63. Dyuzheva T.G., Dzhus E.V., Ramishvili V.Sh., Shefer A.V., Platonova L.V., Galperin E.I. Early CT predictors of the different form peripancreonecrosis development. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2009; 14 (4): 54–63. (In Russian)
- Dyuzheva T. Pancreatic necrosis configuration determines local complications development and the choice of treatment approach in acute pancreatitis. *HPB*. 2014; 16 (suppl.): 657.
- Verma S., Rana S.S. Disconnected pancreatic duct syndrome: updated review on clinical implications and management. *Pancreatology*. 2020; 20 (6): 1035–1044. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.07.402>.
- Garg P.K., Singh V.P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019; 156 (7): 2008–2023. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>.

Сведения об авторах [Authors info]

Дюжева Татьяна Геннадьевна – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>. E-mail: dtg679@gmail.com

Шефер Александр Валерьевич – канд. мед. наук, врач первого хирургического отделения ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ”. <https://orcid.org/0000-0001-7279-6827>. E-mail: sasha8167@rambler.ru

Джус Евгений Владимирович – заведующий отделением лучевой диагностики АО Группы компаний “МЕДСИ” КДЦ на Белорусской. <https://orcid.org/0000-0002-2276-1295>. E-mail: djss8888@mail.ru

Токарев Марк Валерьевич – ассистент кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0002-4407-7283>. E-mail: tokmv9@gmail.com

Степанченко Андрей Петрович – канд. мед. наук, заведующий рентгенологическим отделением ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ”. <https://orcid.org/0000-0001-5655-2929>. E-mail: aps65@mail.ru

Гальперин Эдуард Израилевич – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Почетный президент Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

Для корреспонденции *: Дюжева Татьяна Геннадьевна – 115432, г. Москва, ул. Сайкина, д. 21, кв. 42, Российская Федерация. Тел.: +7-916-983-58-97. E-mail: dtg679@gmail.com

Tatiana G. Dyuzheva – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>. E-mail: dtg679@gmail.com

Alexander V. Shefer – Cand. of Sci. (Med.), Physician of the First Surgical Department, Yudin City Clinical Hospital, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-7279-6827>. E-mail: Sasha8167@rambler.ru

Evgeniy V. Dzhus – Head of the Radiology Department, JSC “MEDSI” Group of Companies, CDC Belorusskaya, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2276-1295>. E-mail: djss8888@mail.ru

Mark V. Tokarev – Assistant of the Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0002-4407-7283>. E-mail: tokmv9@gmail.com

Andrei P. Stepanchenko – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Radiological Department of the Yudin City Clinical Hospital, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5655-2929>. E-mail: aps65@mail.ru

Eduard I. Galperin – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Honorary President of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS. <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

For correspondence *: Tatiana G. Dyuzheva – 42, 21, Saikina str., Moscow, 115432, Russian Federation. Phone: +7-916-983-58-97. E-mail: dtg679@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 19.03.2021.
Received 19 March 2021.

Принята к публикации 23.03.2021.
Accepted for publication 23 March 2021.

Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия

Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-25-31>

Ранние вмешательства при повреждении протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом

Гальперин Э.И.¹, Дюжева Т.Г.^{1*}, Шефер А.В.², Котовский А.Е.¹, Семенов И.А.¹, Мудряк Д.Л.¹

¹ Кафедра госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ”; 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4, Российская Федерация

Цель. Определить показания к ранним вмешательствам при синдроме повреждения протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом и оценить их эффективность.

Материал и методы. В исследование включены 180 больных: 1 тип конфигурации некроза выявлен у 150, 2 тип – у 30. Диагноз синдрома повреждения протока поджелудочной железы устанавливали по данным КТ (1 тип конфигурации некроза поджелудочной железы) и высокой активности α -амилазы в жидкостных скоплениях. Консервативное лечение провели 50 больным, чрескожные пункции/дренирование скоплений – 33, операции выполнили в 54 наблюдениях, двухэтапное лечение (чрескожные пункции/дренирование на 1–2-й неделе и секвестрэктомия на 3–5-й неделе) – в 25. В 18 наблюдениях при 1 типе некроза на 1–4-й день заболевания выполнили эндоскопическую реканализацию протока поджелудочной железы через зону поперечного некроза.

Результаты. Общая летальность составила 22,8%: при 1 типе конфигурации некроза – 26,6%, при 2 типе – 3,3% ($p < 0,01$). Консервативное лечение и чрескожные пункции были эффективными у 22 (73%) больных при 2 типе конфигурации некроза и у 53 (35%) больных с 1 типом при неглубоком некрозе и отсутствии высокой активности α -амилазы в жидкости. Летальность при синдроме повреждения протока поджелудочной железы и двухэтапном лечении составила 9%, что значительно меньше, чем при ранних (58%) и поздних (39%) операциях.

Заключение. Показанием к ранним вмешательствам является высокая активность α -амилазы в жидкостных скоплениях при 1 типе конфигурации некроза. Ранние вмешательства должны носить миниинвазивный характер и быть направлены на перевод внутреннего свища в наружный. Это предотвращает прогрессирование парапанкреатита и позволяет выполнить второй этап (секвестрэктомия) в поздние сроки. Двухэтапное лечение значительно снижает летальность по сравнению с ранними и поздними операциями.

Ключевые слова: поджелудочная железа, поперечный некроз, конфигурация некроза, компьютерная томография, синдром повреждения протока поджелудочной железы, ранние инвазивные вмешательства

Ссылка для цитирования: Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Котовский А.Е., Семенов И.А., Мудряк Д.Л. Ранние вмешательства при синдроме повреждения протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (2): 25–31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-25-31>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Early interventions for disconnected pancreatic duct syndrome in acute pancreatitis

Galperin E.I.¹, Dyuzheva T.G.^{1*}, Shefer A.V.², Kotovskiy A.E.¹, Semenenko I.A.¹, Mudryak D.L.¹

¹ Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Yudin Moscow Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy proezd, Moscow, 115446, Russian Federation

Aim. To determine the indications for early interventions in patients with acute pancreatitis and disconnected pancreatic duct syndrome, and evaluate their effectiveness.

Material and methods. The study included 180 patients: type 1 of the necrosis configuration was detected in 150, type 2 – in 30. The diagnosis of disconnected pancreatic duct syndrome was established according to CT data (type 1 of pancreatic necrosis) and high activity of alpha-amylase in fluid collections. The patients underwent various treatments: only conservative (50), percutaneous punctures / drainage of collections (33), surgery (54), 2-stage treatment (percutaneous punctures / drainage at 1–2 weeks and sequestrectomy at 3–5 weeks) – in 25. In 18 patients with type 1 necrosis, endoscopic recanalization of the pancreatic duct through the zone of transverse necrosis was performed on days 1–4 from the onset of the disease.

Results. The overall mortality rate was 22.8%: with type 1 of the necrosis configuration – 26.6%, with type 2 – 3.3%, $p < 0.01$. Conservative treatment and percutaneous punctures were effective in 22 (73%) patients with type 2 necrosis configuration and in 53 (35%) with type 1 with shallow necrosis and the absence of high alpha-amylase activity in the fluid. In patients with disconnected pancreatic duct syndrome, the mortality rate in 2-stage treatment was 9%, which was significantly lower than in early (58%) and late (39%) surgery.

Conclusion. The indication for early intervention is the high activity of alpha-amylase in fluid collections with type 1 necrosis configuration. Early interventions should be minimally invasive and aimed at transferring an internal fistula to an external one. This prevents the progression of parapancreatitis and allows to perform stage 2 (sequestrectomy) at a later date. Two-stage treatment significantly reduces mortality compared to early and late surgery.

Keywords: *pancreas, transverse necrosis, necrosis configuration, computed tomography, disconnected pancreatic duct syndrome, early invasive interventions*

For citation: Galperin E.I., Dyuzheva T.G., Shefer A.V., Kotovskiy A.E., Semenenko I.A., Mudryak D.L. Early interventions for disconnected pancreatic duct syndrome in acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 25–31. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-25-31>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Основные положения лечебной тактики, изложенные в международном консенсусе 2012 г. [1, 2], констатируют, что лечение асептического острого панкреатита (ОП) должно быть консервативным. Стерильные жидкостные скопления в ранние сроки не требуют вмешательства (за исключением компартмент-синдрома), в поздние (через несколько недель) – только при наличии боли, непроходимости двенадцатиперстной кишки и желчных протоков. Применяют повторные чрескожные пункции и дренирование. Лечение при инфицированном панкреонекрозе рекомендуют проводить по принципу “step-up approach”, выполнять операцию – не ранее 4–6-й недели заболевания, когда наступит секвестрация некротических тканей. В то же время эволюция лечебной тактики в стерильную фазу заболевания в последние годы претерпевает изменения и, согласно международным рекомендациям, сводится к следующему. Важным критерием считают нарушение целостности протоковой системы поджелудочной железы (ПЖ), однако отсутствуют четкие показания к вмешательству – существует только предположение “если нельзя отсрочить” [3]. Вновь возникает вопрос о ранних вмешательствах при ОП, пока без четких ориентиров, кому, когда и что предпринимать.

Разработанный и проанализированный нами новый критерий конфигурации некроза ПЖ дает возможность применять КТ для раннего выделения “угрожаемой” группы больных, имеющих признаки нарушения целостности протока поджелудочной железы (ППЖ), развития внутреннего панкреатического свища и распростра-

ненного парапанкреатита. Прогрессирование жидкостных коллекторов у больных с 1 типом конфигурации некроза при наличии глубокого поперечного некроза дало основание для более активного применения миниинвазивных методов их дренирования. Это необходимо для перевода внутреннего панкреатического свища в наружный в раннюю фазу ОП до наступления инфицирования. Для этого была разработана тактика двухэтапного лечения: ранние пункционно-дренирующие вмешательства на первом этапе и проведение операций для удаления секвестрированных тканей в поздние сроки – на 3–5-й неделе заболевания.

Цель работы – определить показания к ранним вмешательствам у больных острым некротическим панкреатитом и оценить их эффективность.

● Материал и методы

Проведен анализ лечения 180 больных, у которых по данным КТ было выявлено некротическое повреждение ПЖ: у 150 пациентов – 1 тип конфигурации некроза, у 30 – 2 тип. Всем больным проводили комплексное консервативное лечение. При получении данных КТ, свидетельствующих о 1 типе конфигурации некроза, 45 больным выполнили чрескожные пункции, определяли активность α -амилазы в жидкости для подтверждения внутреннего панкреатического свища, проводили бактериологическое исследование. При высокой активности α -амилазы у подавляющего числа больных для профилактики инфицирования дренирование не использовали, выполняли многократные пункции. В 18 наблюдениях на 1–4-й день заболевания

выполнили эндоскопические вмешательства — транспапиллярное дренирование (стентирование) ППЖ через зону поперечного некроза таким образом, чтобы кончик дренажа (стента) был установлен в протоке жизнеспособной ткани ПЖ, расположенной за зоной некроза. Контрастный препарат для профилактики инфицирования использовали в минимальном объеме, не старались на основании этого исследования получить информацию о нарушении герметичности протоковой системы. При недостаточности применения ранних методов дренирования на втором этапе выполняли операции. Без предварительного миниинвазивного вмешательства операции выполнены 49 больным с 1 типом конфигурации некроза ПЖ, 31 — на 1–2-й неделе, 18 — на 3-й неделе заболевания. У больных со 2 типом конфигурации некроза ввиду отсутствия условий для формирования внутреннего панкреатического свища тактика ведения в ранней фазе заболевания была выжидательной.

Статистический анализ проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 19 и MS Office Excel 2007.

● Результаты и обсуждение

Общая летальность составила 22,8%, умер 41 из 180 больных. Летальность при 1 типе конфигурации некроза ПЖ значительно превышала летальность при 2 типе: умерли 40 (26,6%) из 150 и 1 (3,3%) из 30 больных ($p < 0,01$).

1 тип конфигурации некроза. Наибольший интерес представляет анализ результатов лечения 150 больных с 1 типом конфигурации некроза. Это обусловлено как высоким показателем летальности, так и наличием факторов риска повреждения ППЖ, способствующих формированию внутреннего панкреатического свища и распространенного парапанкреатита. Только консервативное лечение проведено 38 больным, оперативное — 49, чрескожные пункции и дренирование — 45 (22 пациентам на втором этапе выполнены операции), эндоскопическая реканализация ППЖ через зону поперечного некроза — 18.

Консервативное лечение. Четверо из 38 больных умерли в результате ранней органной и полиорганной недостаточности на 5, 8, 8 и 10-е сутки от начала заболевания. У всех погибших пациентов отмечен глубокий поперечный некроз ПЖ ($2,25 \pm 0,28$ и $1,6 \pm 0,1$ у выживших; $p < 0,05$) и распространенный парапанкреатит по Ishikawa ($6,5 \pm 1,8$ и $4,2 \pm 0,5$ у выживших; $p = 0,27$). У 8 (23%) из 34 больных при выписке по данным УЗИ сохранялись отграниченные жидкостные скопления небольшого объема. Таким образом, консервативное лечение при 1 типе некроза ПЖ было эффективным при неглубоком поперечном некрозе и отсутствии распространенного парапанкреатита.

Оперативное лечение. Из 49 больных первая операция на 1-й неделе заболевания выполнена 19 пациентам, на 2-й неделе — 12, на 3–4-й неделе — 18 больным. В 42 наблюдениях выполнили лапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости и забрюшинной клетчатки с последующим формированием бурсостомы ($n = 19$), люмбостомы ($n = 8$), бурсо- и люмбостомы ($n = 9$), бурсостомы, люмбостомы и ретроперитонеостомы доступом по Пирогову ($n = 1$), дренированием брюшной полости и забрюшинной клетчатки ($n = 5$). Шести пациентам сформирована бурсостома без лапаротомии, 1 больному осуществлена санация брюшной полости при лапароскопии. Повторные вмешательства от 1 до 6 выполнены 28 больным путем релапаротомии ($n = 11$) или через сформированные забрюшинные доступы ($n = 17$). Умерли 25 (51%) из 49 больных, летальность при ранних операциях (оперированные на 1–2-й неделе) составила 58% (18 из 31 больного), при операциях, выполненных на 3–4-й неделе, — 39% (7 из 18 больных). Причиной смерти 4 больных была ранняя полиорганная недостаточность (летальный исход на 5–11-е сутки заболевания), у 20 — сепсис (смерть на 21–78-й день), у 1 больной — острый инфаркт миокарда на 42-е сутки после операции. Пациенты, оперированные в ранние и поздние сроки, достоверно не отличались по глубине поперечного некроза (у 69–73% больных был глубокий некроз) и выраженности парапанкреатита (>5 баллов по Ishikawa). Эти данные свидетельствуют о том, что оперативное лечение, несмотря на ранние или поздние сроки проведения операции от начала заболевания, сопровождалось высокой летальностью.

Чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства и двухэтапное лечение. Первый этап лечения был предпринят у 45 больных. У 23 пациентов он был окончательным видом лечения, 19 из них после первого этапа были выписаны из клиники через $24 \pm 3,4$ дня. Умерло 4 пациента: 3 вследствие неустраняемой ранней органной недостаточности, 1 — на 36-е сутки от гнойно-септических осложнений, в том числе в результате отказа от оперативного вмешательства. У 22 больных только пункционное вмешательство было недостаточным, им предпринят второй этап лечения. У подавляющего числа больных на первом этапе предпочтение отдавали пункционным, в том числе многократным, вмешательствам во избежание инфицирования.

Провели сравнение двух категорий больных — с эффективным и недостаточным пункционным лечением. Установлено, что эти категории отличались по глубине некроза ($1,9 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,1$; $p < 0,01$) и числу наблюдений распространенного парапанкреатита — 5 (26%) и 15 (68%; $p < 0,01$). Отличалось и число больных с высокой

(>1000 ед/л) активностью α -амилазы в жидкости (3 пациента из 12 и 18 из 20; $p < 0,01$) – при эффективном лечении этот показатель носил транзиторный характер. Объем удаляемой жидкости также варьировал (50 ± 5 и 177 ± 16 мл; $p < 0,001$). Подтверждением панкреатического свища при недостаточном только пункционном лечении служили не только указанные показатели, но и потребность в повторных пункциях вследствие прогрессирования скоплений, число которых в группе неэффективного лечения составило $2,9 \pm 0,5$ по сравнению с $1,8 \pm 0,2$ при эффективным ($p < 0,05$).

Провели детальный анализ лечения 22 больных, подвергнутых двухэтапному лечению. На 1-й неделе заболевания ($5,0 \pm 0,4$ дня) чрескожные пункции (дренирование) осуществили 12 больным, на 2-й неделе ($9,6 \pm 0,3$ дня) – 10. Показанием считали результаты КТ, выполненной на 2–4-й день болезни. У всех пациентов диагностирован глубокий поперечный некроз ($2,3 \pm 0,2$ и $2,6 \pm 0,2$) с локализацией в головке ($n = 2$), перешейке ($n = 9$), теле ($n = 2$), в нескольких отделах ПЖ, включая перешеек ($n = 9$), и распространенный парапанкреатит ($5,7 \pm 0,8$ и $5,5 \pm 0,5$). После получения информации выполняли чрескожную пункцию, подтверждавшую внутренний панкреатический свищ (высокая активность α -амилазы в жидком компоненте перипанкреатического скопления). Учитывая наличие внутреннего панкреатического свища, для предотвращения дальнейшего распространения парапанкреатита выполняли чрескожную пункцию (многократно, от 2–3 до 8) или дренирование скоплений с эвакуацией жидкости. Операцию стремились отложить до этапа секвестрации некротических тканей. Было важно, чтобы у больных, которым выполняли чрескожные пункции, а не дренирование, промежуток между последней пункцией, обеспечивающей эвакуацию жидкого компонента скоплений, и операцией на втором этапе не был продолжительным. Он составил в среднем 3 ± 1 день. Второй этап осуществляли на 3–4-й неделе заболевания, в среднем на 19-й день ± 3 дня. Однократную санационную операцию выполнили 10 больным, повторные вмешательства – 12 пациентам. При однократной операции в 6 из 10 наблюдений применяли трансректальный доступ слева, вскрытие брюшинной клетчатки через сальниковую сумку. Выполняли секвестрэктомии, санацию и дренирование зон поражения с формированием бурсооментостомы. Четырем больным выполнена лапаротомия, формирование бурсо- и (или) люмбостомы. Перенесшим повторные вмешательства 12 пациентам (отметим, что выраженность парапанкреатита у этих больных была больше) первично выполнили лапаротомию, бурсооментостомию,

люмбостомию ($n = 8$), лапаротомию, бурсооментостомию ($n = 2$). Число повторных вмешательств “по требованию” варьировало от 1 до 5, их выполняли через сформированные на первой операции забрюшинные доступы. В 3 наблюдениях во время повторных вмешательств дополнительно сформирована люмбостома. Перед повторными операциями всегда выполняли КТ. Умерло 2 (9%) из 22 больных. Таким образом, разработанная тактика двухэтапного лечения больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ позволила значительно улучшить результаты.

Эндоскопическая реканализация ППЖ через зону глубокого некроза. Эндоскопические вмешательства широко применяют в лечении больных с панкреатическими свищами при хроническом панкреатите, отдаленных последствиях ОП, а также для профилактики ОП после манипуляций на большом сосочке двенадцатиперстной кишки [4–8]. Есть сообщения о дренировании ППЖ при ОП без учета некроза и его конфигурации. В 2011 г. было предложено раннее (первые 2–3 дня) дренирование ППЖ для восстановления оттока панкреатического сока от жизнеспособной паренхимы в двенадцатиперстную кишку – метод реканализации ППЖ через зону глубокого некроза [9]. Обязательным условием для выполнения манипуляции считаем наличие результатов КТ и минимальное применение контрастного препарата для профилактики инфицирования. Опубликованы результаты эффективного применения метода в других клиниках [10].

Провели анализ лечения 18 больных с 1 типом конфигурации некроза. Глубокий поперечный некроз располагался в головке ($n = 2$) ПЖ, перешейке ($n = 13$), теле ($n = 1$), в нескольких отделах, включая перешеек ($n = 2$). Реканализацию протока ПЖ через зону поперечного некроза осуществляли установкой назопанкреатического дренажа ($n = 12$) или стента ($n = 6$). В 1 наблюдении выполнили дренирование ППЖ и литэкстракцию из общего желчного протока. Умерло 5 из 18 больных: 4 в результате полиорганной недостаточности на 6–9-е сутки от начала заболевания и 1 – на 52-е сутки от тромбоэмболии легочной артерии при подготовке к выписке. Анализ неудовлетворительных результатов лечения 4 больных, умерших в ранние сроки, показал, что у 2 пациентов были множественные некрозы ПЖ, что могло служить причиной неэффективности такого подхода к лечению. Результаты динамической КТ свидетельствовали о прогрессировании парапанкреатита от 4 (2-е сутки) до 6 (5-е сутки) баллов и от 4 (2-е сутки) до 8 (4-е сутки) баллов по Ishikawa. Высокая активность α -амилазы (8944 и 2748 ед/л) в перипанкреатическом скоплении свидетельствовала о продолжающемся уклонении сока за пределы

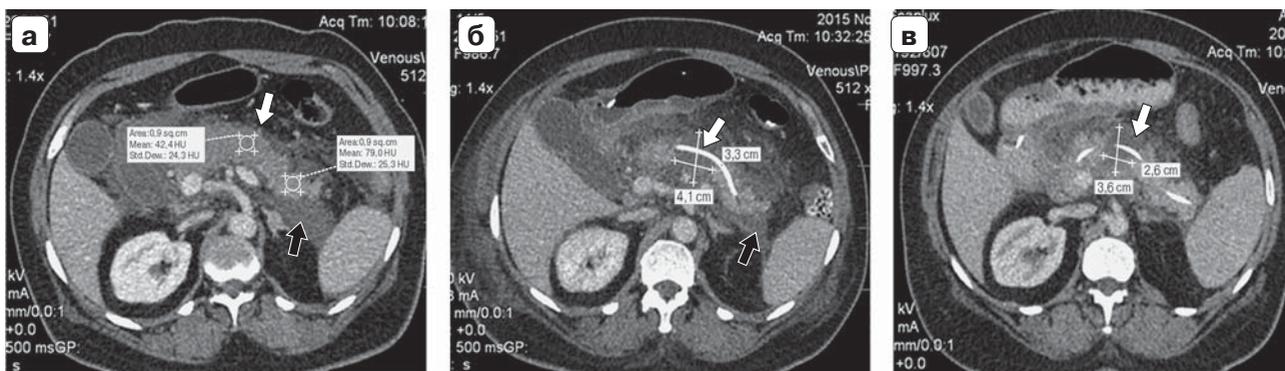


Рисунок. Компьютерные томограммы. Глубокий некроз тела ПЖ, 1 тип конфигурации, венозная фаза исследования: **а** – 1-й день заболевания до стентирования ППЖ, зона гипоперфузии в теле отмечена белой стрелкой, парапанкреатит – черной; **б** – 6-й день после стентирования; **в** – 16-й день после стентирования. Сформированная зона некроза в теле указана белой стрелкой, уменьшение парапанкреатических скоплений на 6-й день – черной стрелкой; на 16-е сутки парапанкреатические скопления отсутствуют.

Fig. CT-scan. Deep pancreatic body necrosis, venous phase: **a** – 1 day from the onset of the disease before pancreatic duct stenting, the zone of hypoperfusion in the body is marked with a white arrow, parapancreatitis – black; **б** – 6th day after stenting, **в** – 16th day after stenting. The formed zone of necrosis in the body is indicated by a white arrow, a decrease in parapancreatic collections on day 6 is indicated by a black arrow; on the 16th day, parapancreatic collections are absent.

ПЖ. У 1 больного с некрозом в зоне перешейка отмечено неадекватное расположение дренажа в ППЖ, дренаж был извлечен. Еще 1 пациент с глубоким некрозом в области головки ПЖ через 4 дня после установки назопанкреатического дренажа был оперирован по поводу перитонита, вызванного прорывом инфицированного забрюшинного скопления в брюшную полость; летальный исход на 3-й день после операции.

Анализ течения заболевания у 13 больных, выписанных из клиники, также позволяет сделать определенные выводы. Среди этих больных не было пациентов с множественными некрозами ПЖ. У подавляющего числа больных некроз был непротяженным, располагался в зоне перешейка ($n = 11$, у 1 из них переходил на область тела). У 1 больного отмечен некроз в области головки и у 1 – в области тела ПЖ (рисунок). У 4 больных дополнительных вмешательств, кроме дренирования (стентирования) ППЖ, не было; двум из них для коррекции положения стента выполнили рестентирование. Четверем пациентам дополнительно осуществили дренирование брюшной полости по поводу ферментативного перитонита ($n = 2$) и забрюшинного отграниченного жидкостного скопления ($n = 2$) под контролем УЗИ. На 12-е сутки после стентирования 1 пациенту выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. На втором этапе 4 из 13 больных в связи с инфицированием были проведены некрэксеквестрэктомия, санация и дренирование забрюшинной клетчатки (операции числом 1, 3 или 6 были выполнены на 2–4 и 5-й неделях заболевания). У оперированных больных на момент эндоскопического вмешательства выраженность парапанкреатита была больше, чем

у неоперированных: $7,7 \pm 1$ ($n = 4$) и $2,9 \pm 0,4$ ($n = 9$; $p = 0,0017$). В то же время прогрессирования парапанкреатита после реканализации протока через зону глубокого некроза, выполненной в 1–3-и сутки заболевания, при КТ отмечено не было.

Полученные результаты определяют целесообразность дренирования ППЖ для его реканализации в зоне непротяженного глубокого некроза ПЖ (в основном перешейка). Однако такие процедуры следует применять по четким показаниям и только в специализированных клиниках, специалисты которых обладают большим опытом эндоскопических вмешательств на ППЖ.

2 тип конфигурации некроза ПЖ. При 2 типе конфигурации некроза ПЖ у большинства больных ($n = 22$, 73%) признаков повреждения ППЖ с формированием внутреннего панкреатического свища не было. Им проведено консервативное или миниинвазивное пункционное лечение. Пять пациентов были однократно оперированы на 2-й неделе от начала заболевания, умер 1 больной на 15-е сутки в результате полиорганной недостаточности, 3 больным проведено двухэтапное лечение. При 2 типе конфигурации некроза зависимости летальности от глубины некроза не отмечено, неблагоприятный исход наблюдали только у 1 больного. Несмотря на полный поперечный некроз у 16 (53%) из 30 больных, все пациенты были выписаны из клиники.

Эта работа основана на результатах проспективного исследования, проведенного в 2009–2016 гг. На основании анализа полученных в клинике данных разработаны подходы к ранним вмешательствам у “угрожаемой” группы больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ при

глубоком поперечном некрозе и доказанном внутривенном панкреатическом свище. Этой тактики придерживаемся все годы, с той лишь разницей, что вместо многократных пункций стали применять чрескожное дренирование. Результаты нового опыта будут представлены в дальнейшем.

● Заключение

Показанием к ранним вмешательствам при ОП является высокая активность α -амилазы в жидкостных скоплениях при наличии косвенных признаков повреждения ППЖ по данным КТ: 1 тип конфигурации некроза. Ранние вмешательства должны носить миниинвазивный характер и быть направлены на перевод внутреннего свища в наружный. Это предотвращает прогрессирование парапанкреатита и позволяет выполнить второй этап (секвестрэктомия) в поздние сроки, на 3–4-й неделе заболевания. Двухэтапное лечение значительно уменьшает летальность по сравнению с ранними и поздними операциями.

Участие авторов

Гальперин Э.И. — утверждение окончательного варианта статьи.

Дюжева Т.Г. — концепция, дизайн исследования, обработка данных, редактирование.

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

Котовский А.Е. — анализ результатов эндоскопических вмешательств.

Семенов И.А. — ответственность за целостность всех частей статьи.

Мудряк Д.Л. — анализ литературы.

Authors participation

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

Dyuzheva T.G. — study concept and design, data processing, editing.

Shefer A.V. — collection and processing of material, statistical data processing, text writing.

Kotovsky A.E. — analysis of the results of endoscopic procedures.

Semenenko I.A. — responsibility for the integrity of all parts of the article.

Mudryak D.L. — analysis of literature.

● Список литературы

1. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013; 13 (4 Suppl 2): e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
3. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., Ball C.G., Parry N., Sartelli M., Wolbrink D., van Goor H., Baiocchi G., Ansaloni L., Biffi W.,

Coccolini F., Di Saverio S., Kluger Y., Moore E., Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.

4. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Будзинский С.А., Шабрин А.В. Эндоскопическое протезирование протока поджелудочной железы в лечении панкреатических свищей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 17 (2): 51–54.
5. Arvanitakis M., Delhay M., Bali M., Matos C., Le Moine O., Deviere J. Endoscopic treatment of external pancreatic fistulas: when draining the main pancreatic duct is not enough. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (3): 516–524. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01014.x>.
6. Lawrence C., Howell D.A., Stefan A.M., Conklin D.E., Lukens F.J., Martin R.F., Landes A., Benz B. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67 (4): 673–679. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.07.017>.
7. Pelaez-Luna M., Vege S., Petersen B., Chari S.T., Clain J.E., Levy M.J., Pearson R.K., Topazian M.D., Farnell M.B., Kendrick M.L., Baron T.H. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 68 (1): 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.11.041>.
8. van Wanrooij R.L.J., van Hooft J.E. Prevention of post-ERCP pancreatitis: NSAID or pancreatic stent or both? *Endosc. Int. Open*. 2019; 7(7): E869–E870. <https://doi.org/10.1055/a-0889-7796>.
9. Котовский А.Е., Дюжева Т.Г., Глебов К.Г., Шефер А.В. Эндоскопическое дренирование главного панкреатического протока при остром панкреатите. Материалы IV Беломорского конгресса с международным участием. Архангельск, 2011. С. 18.
10. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 76–83. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018276-83>

● References

1. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013; 13 (4 Suppl 2): e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
3. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., Ball C.G., Parry N., Sartelli M., Wolbrink D., van Goor H., Baiocchi G., Ansaloni L., Biffi W., Coccolini F., Di Saverio S., Kluger Y., Moore E., Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
4. Shapovalyants S.G., Mylnikov A.G., Budzinsky S.A., Shabrin A.V. Endoscopic stenting of the main pancreatic duct in pancreatic fistula patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2012; 17 (2): 51–54. (In Russian)
5. Arvanitakis M., Delhay M., Bali M., Matos C., Le Moine O., Deviere J. Endoscopic treatment of external pancreatic fistulas: when draining the main pancreatic duct is not enough. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (3): 516–524. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01014.x>.

6. Lawrence C., Howell D.A., Stefan A.M., Conklin D.E., Lukens F.J., Martin R.F., Landes A., Benz B. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67 (4): 673–679. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.07.017>.
7. Pelaez-Luna M., Vege S., Petersen B., Chari S.T., Clain J.E., Levy M.J., Pearson R.K., Topazian M.D., Farnell M.B., Kendrick M.L., Baron T.H. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 68 (1): 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.11.041>.
8. van Wanrooij R.L.J., van Hooft J.E. Prevention of post-ERCP pancreatitis: NSAID or pancreatic stent or both? *Endosc. Int. Open.* 2019; 7 (7): E869–E870. <https://doi.org/10.1055/a-0889-7796>.
9. Kotovskiy A.E., Dyuzheva T.G., Glebov K.G., Shefer A.V. *Endoskopicheskoe drenirovanie glavnogo pankreaticheskogo protoka pri ostrom pankreatite* [Main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with acute pancreatitis]. Materials of 4-th Belomorskiy Congress with international participation. Arkhangelsk, 2011. P. 18.
10. Darwin V.V., Onishchenko S.V., Loginov E.V., Kabanov A.A. Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2018; 23 (2): 76–83. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018276-83> (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Гальперин Эдуард Израилевич – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Почетный президент Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

Дюжева Татьяна Геннадьевна – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>. E-mail: dtg679@gmail.com

Шефер Александр Валерьевич – канд. мед. наук, врач первого хирургического отделения ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ”. <https://orcid.org/000-0001-7279-6827>. E-mail: sasha8167@rambler.ru

Котовский Андрей Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0001-5656-3935>. E-mail: aekotov@mail.ru

Семенов Иван Альбертович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <http://orcid.org/0000-0002-2246-4311>. E-mail: semenenko1979@mail.ru

Мудряк Даниил Леонидович – ассистент кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0002-6570-3909>. E-mail: mdl.surg@gmail.com

Для корреспонденции*: Дюжева Татьяна Геннадьевна – 115432, г. Москва, ул. Сайкина, д. 21, кв. 42, Российская Федерация. Тел.: +7-916-983-58-97. E-mail: dtg679@gmail.com

Eduard I. Galperin – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; Honorary President of the Hepatopancreatobiliary Surgeons Association of CIS countries. <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

Tatiana G. Dyuzheva – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>. E-mail: dtg679@gmail.com

Alexandr V. Shefer – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the First Surgical Department, Yudin Moscow Clinical Hospital. <https://orcid.org/000-0001-7279-6827>. E-mail: sasha8167@rambler.ru

Andrey E. Kotovskiy – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-5656-3935>. E-mail: aekotov@mail.ru

Ivan A. Semenenko – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-2246-4311>. E-mail: semenenko1979@mail.ru

Daniil L. Mudryak – Assistant of the Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6570-3909>. E-mail: mdl.surg@gmail.com

For correspondence*: Tatiana G. Dyuzheva – Flat 42, 21, Saikina str., Moscow, 115432, Russian Federation. Phone: +7-916-983-58-97. E-mail: dtg679@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 18.03.2021.
Received 18 March 2021.

Принята к публикации 23.03.2021.
Accepted for publication 23 March 2021.

Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия
Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-32-38>

Эндоскопическое стентирование протока поджелудочной железы в лечении больных панкреонекрозом

Шабунин А.В.^{1,2}, Бедин В.В.^{1,2}, Тавобилов М.М.^{1,2}, Шиков Д.В.², Колотильщиков А.А.^{2}, Маер Р.Ю.²*

¹ Кафедра хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125933, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

Цель. Улучшить результаты лечения больных панкреонекрозом с признаками разобщения дистальных и проксимальных отделов поджелудочной железы применением эндоскопического стентирования протока поджелудочной железы.

Материал и методы. За 2018–2020 гг. попытка стентирования протока поджелудочной железы предпринята 25 пациентам с панкреонекрозом и диагностированным синдромом разобщения протока. В течение 24–72 ч от начала заболевания поступило 20 (80%) пациентов, 5 (20%) пациентов – позднее 72 ч. У всех больных диагностированы деструктивные изменения в головке и перешейке поджелудочной железы (модель III).

Результаты. Положительный результат установки стента отмечен у 18 (72%) пациентов (основная группа), из которых 16 человек поступили до 48 ч от начала заболевания, а 2 пациента – через 48–72 ч. У 7 (28%) пациентов (контрольная группа) не удалось провести эндоскопическое стентирование протока. В основной группе осложнения выявлены в 2 (11,1%) наблюдениях: дислокация стента в двенадцатиперстную кишку и кровотечение из зоны эндоскопической папиллосфинктеротомии. Инфицированный панкреонекроз развился в 4 наблюдениях. Летальный исход – 1 (5,5%). В 2 (28,6%) наблюдениях контрольной группы развилось аррозивное кровотечение. Инфицированный панкреонекроз в этой группе был диагностирован у 3 пациентов. Отмечен 1 (14,3%) летальный исход.

Заключение. Эндоскопическое стентирование протока поджелудочной железы является эффективным мало-травматичным способом лечения больных панкреонекрозом с признаками разобщения проксимальных и дистальных отделов поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, панкреонекроз, проток поджелудочной железы, синдром разобщения, эндоскопическое стентирование, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Ссылка для цитирования: Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Шиков Д.В., Колотильщиков А.А., Маер Р.Ю. Эндоскопическое стентирование протока поджелудочной железы в лечении больных панкреонекрозом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 32–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-32-38>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Endoscopic transpapillary pancreatic duct stent placement in patients with necrotizing pancreatitis

Shabunin A.V.^{1,2}, Bedin V.V.^{1,2}, Tavobilov M.M.^{1,2}, Shikov D.V.², Kolotilshchikov A.A.^{2}, Maer R.Y.²*

¹ Department of Surgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; 2/11, 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125933, Russian Federation

² Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 5, 2-nd Botkinskiy passage, Moscow, 125284, Russian Federation

Aim. Improvement of treatment results in patients with necrotizing pancreatitis and signs of the dissociation between the distal and proximal parts of the pancreas by using endoscopic transpapillary stent placement.

Material and methods. There were 25 patients with acute necrotizing pancreatitis and disconnected pancreatic duct syndrome, which have been managed by using endoscopic transpapillary stent placement throughout 2018–2020. Twenty patients have been admitted into hospital in first 24–72 hours of onset, while 5 patients – later than 72 hours. We have diagnosed necrotizing process located in the head and the neck of the pancreas and peripancreatic space in all these patients (“Model III”).

Results. Positive results related to transpapillary stent placement were noted in 18 patients (72% – main group). Sixteen patients from this group were admitted into hospital in first 24–72 hours, two patients – later than 72 hours from the disease onset. Transpapillary stent placement failed in 7 (28%) patients (control group). Complications in the main group occurred in 2 patients (11,1%): in one case – the dislocation of stent into duodenum and one patient with bleeding after papillosphincterotomy, infected necrotized pancreatitis developed in 4 patients. Mortality observed in 1 case (5.5%). Complications among control group occurred in 2 patients (28.6) – arrosive bleeding, infected necrotized pancreatitis developed in 3 patients. Mortality observed in 1 case (14.3%).

Conclusions. Endoscopic transpapillary stent placement is an effective minimally invasive approach in management of patients with necrotizing pancreatitis.

Keywords: *pancreas, acute pancreatitis, necrotizing pancreatitis, pancreatic duct, disconnected pancreatic duct syndrome, endoscopic stent placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography*

For citation: Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Shikov D.V., Kolotilshchikov A.A., Maer R.Y. Endoscopic transpapillary pancreatic duct stent placement in patients with necrotizing pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2021; 26 (2): 32–38. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-32-38>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Панкреонекроз – одно из наиболее тяжелых экстренных хирургических заболеваний, составляющее 15–20% среди всех больных острым панкреатитом (ОП), характеризуется большой частотой послеоперационных осложнений и летальностью, которая достигает 39–45% при инфицированной форме [1, 2]. За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении этой категории больных, связанные с применением высокоинформативных инструментальных методов исследования, мультидисциплинарным подходом, совершенствованием комплексной интенсивной терапии, а также внедрением в практику малотравматичных подходов в хирургической тактике [3]. Все это находит отражение в национальных и международных клинических рекомендациях [4, 5].

В хирургической клинике Боткинской больницы разработаны принципы диагностического моделирования панкреонекроза (ПН), основанные на клинико-инструментальной и морфологической диагностике, позволяющей распределить пациентов на 4 “модели” в зависимости от локализации некротических изменений паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) и забрюшинной клетчатки [6]. Это позволяет обосновать применение наиболее эффективной лечебной тактики и выбрать оптимальный способ лечения.

Особое место занимают пациенты с острым деструктивным панкреатитом, при котором патологические изменения локализованы в проксимальных отделах ПЖ. К этой форме заболевания относят больных с синдромом разобщения протока ПЖ (ППЖ) [7, 8]. Синдром разобщения ППЖ – состояние, характеризующееся наруше-

нием пассажа панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку (ДПК) вследствие разобщения проксимальной и дистальной частей ППЖ. Чаще всего разобщение протока происходит на уровне некроза головки и перешейка ПЖ, что приводит к формированию массивного парапанкреатического инфильтрата вследствие агрессивного воздействия сока железы на окружающую забрюшинную клетчатку [9].

Стоит обратить внимание на аспекты патогенеза ОП и ПН, согласно которым основные воспалительные и некротические изменения в паренхиме ПЖ развиваются в течение 24–72 ч заболевания. Дальнейшая некротическая трансформация забрюшинной клетчатки носит прогрессирующий характер, приводя к ухудшению состояния пациента [10].

Диагностика синдрома разобщения ППЖ основана на данных КТ с внутривенным контрастированием, а в ряде ситуаций – на дополнительных данных, полученных при МРТ, эндозузи и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) [11].

Опубликованы работы, в которых предложена методика транспапиллярного стентирования ППЖ для лечения больных ОП [12, 13], однако не определены показания к ее применению, не обоснованы оптимальные сроки вмешательства, не уточнена продолжительность стентирования.

● Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ лечения 25 больных ПН, находившихся на лечении в хирургической клинике Боткинской больницы в период с 2018 по 2020 г., которым выполняли транспапиллярное стентирование ППЖ по по-

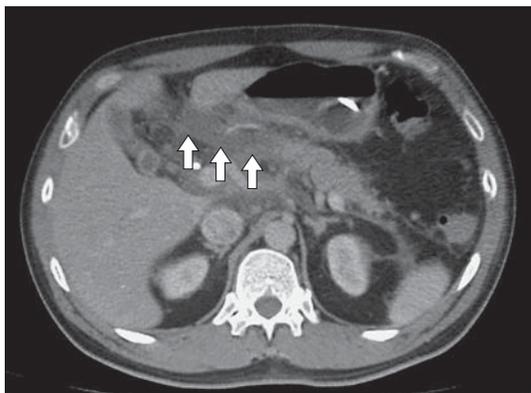


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Острый деструктивный панкреатит, разобщение ППЖ. Состояние до проведения эндоскопического транспапиллярного стентирования (стрелками указана зона некроза и инфильтрата).

Fig. 1. CT-scan. Necrotizing pancreatitis with disconnected pancreatic duct syndrome. Condition before transpapillary stent placement (area of necrosis and infiltrate are indicated by arrows).

воду его диссоциации. Всем пациентам перед выполняемым вмешательством проводили комплексное обследование: лабораторные общеклинические исследования, определение уровня α -амилазы крови и С-пептида, УЗИ и рентгенологические исследования. Во всех наблюдениях выполняли КТ органов брюшной полости с многофазным внутривенным контрастированием в течение 24–48 ч от начала заболевания или сразу при поступлении при более позднем обращении пациента. Двадцать (80%) пациентов госпитализированы в течение 24–72 ч от начала заболевания, 5 (20%) больных – позднее 72 ч. У всех пациентов были определены показания к стентированию ППЖ.

У всех больных при КТ диагностированы деструктивные изменения паренхимы ПЖ в области головки и перешейка, а также инфильтративные изменения в правых отделах забрюшинной клетчатки, характерные для модели II (рис. 1).

Видеодуоденоскопию, ЭРХПГ с попыткой стентирования ППЖ выполняли в условиях специально оборудованной рентгеноперационной с применением эндо-УЗИ для навигации. С целью устранения разобщения протоковой системы ПЖ проводили ретроградное стентирование ППЖ пластиковым мультиперфорированным стентом 5–7 Fg под комбинированным эндотрахеальным наркозом. В дальнейшем осуществляли инструментальный (УЗИ, КТ) и лабораторный контроль. КТ выполняли каждые 7–10 дней.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от результата эндоскопического вмешательства. Основная группа – 18 больных, которым удалось выполнить стентирование ППЖ. Контрольная группа – 7 пациентов, у которых попытка проведения эндоскопического

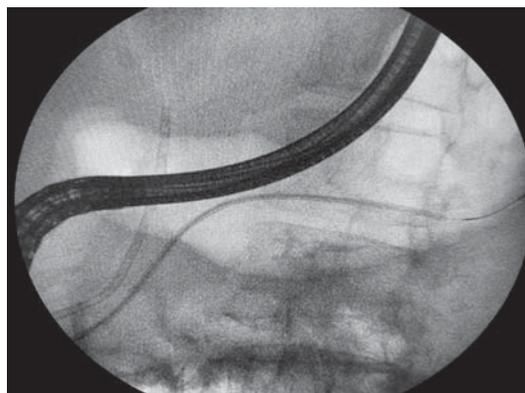


Рис. 2. Ретроградная холангиопанкреатикограмма. Этап стентирования ППЖ.

Fig. 2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatogram. Endoscopic transpapillary stent placement of the main pancreatic duct.

транспапиллярного стентирования не увенчалась успехом. Группы были сопоставимы по полу и возрасту: 12 мужчин и 6 женщин в основной группе (средний возраст $44 \pm 0,5$ года), 5 мужчин и 2 женщины – в контрольной (средний возраст $48 \pm 0,5$ года). В обеих группах применен единый лечебно-диагностический алгоритм.

● Результаты

Положительный результат с установкой стента (рис. 2) отмечен у 18 (72%) пациентов (основная группа), 16 из которых госпитализированы до 48 ч от начала заболевания, 2 пациента госпитализированы через 48–72 ч от дебюта заболевания. Следует отметить, что у пациентов, госпитализированных через 48–72 ч от начала заболевания, при проведении ЭРХПГ было выявлено разобщение ППЖ с затеком контрастного препарата в забрюшинную клетчатку в зоне перешейка ПЖ (рис. 3), что свидетельствует о необходимости своевременного выполнения стентирования. У 7 (28%) пациентов (контрольная группа), которым не удалось выполнить эндоскопическое стентирование ППЖ, процедура завершена установкой назоинтестинального зонда для кормления. Два пациента поступили через 48–72 ч от начала заболевания, 5 пациентов – позднее 72 ч.

У 13 (72,2%) пациентов основной группы в течение следующих после стентирования 48 ч наблюдали ликвидацию проявлений синдрома интоксикации (нормализовалась температура тела, уменьшился лейкоцитоз и ЦРБ), уменьшение интенсивности (а в ряде наблюдений полное устранение) болевого абдоминального синдрома. По данным контрольных инструментальных исследований (УЗИ, КТ) отмечено отсутствие прогрессирования и нарастания инфильтративно-воспалительных изменений паренхимы ПЖ и забрюшинной клетчатки. У оставшихся

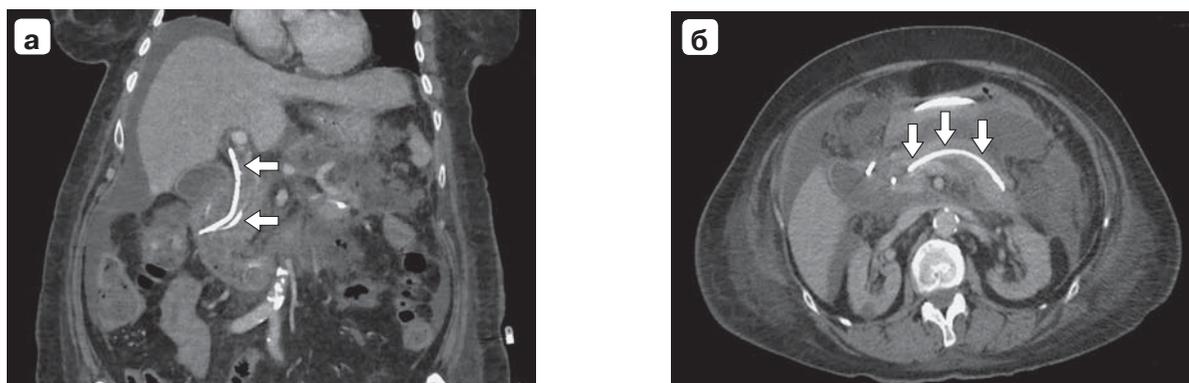


Рис. 3. Компьютерные томограммы. Панкреонекроз. Стент в ППЖ: **а** – фронтальная проекция; **б** – аксиальная проекция. Стрелками указаны стенты в ППЖ и общем желчном протоке.

Fig. 3. CT-scan. Necrotizing pancreatitis. Endoscopic transpapillary stent placement of the main pancreatic duct: **a** – coronal plane; **б** – axial plane. Arrows indicate stents in the pancreatic and common hepatic duct.

5 (27,8%) пациентов основной группы дальнейшего развития заболевания характеризовалось более стабильным течением и меньшей выраженностью инфильтративно-воспалительных изменений.

Развитие инфицирования зон некроза и парапанкреатического инфильтрата, потребовавшее проведения оперативного лечения, отметили у 4 (22,2%) пациентов основной группы. В 1 наблюдении применен пункционно-дренирующий способ, в лечении другого пациента применена эндоскопическая транслюминальная секвестрэктомия (потребовалось 3 санационных вмешательства). В 2 наблюдениях применили комбинацию пункционно-дренирующего способа и открытой секвестрэктомии.

В основной группе осложнения развились в 2 (11,1%) наблюдениях. У 1 пациента отмечена дислокация стента в ДПК, выполнено его эндо-

скопическое удаление и повторная установка. У 1 больного развилось кровотечение из зоны ЭПСТ; кровотечение было остановлено комбинированным эндоскопическим гемостазом. Летальный исход отмечен в 1 (5,5%) наблюдении и был обусловлен прогрессированием полиорганной недостаточности на фоне панкреатогенного шока.

В контрольной группе отмечены выраженные инфильтративно-воспалительные изменения в паренхиме ПЖ и забрюшинной клетчатке (рис. 4), последующее тяжелое течение заболевания с сохранением интоксикационного и болевого абдоминального синдромов, постепенным нарастанием размеров парапанкреатического инфильтрата. Инфицированный панкреонекроз в контрольной группе диагностирован в 3 (42,9%) наблюдениях, что послужило показанием к оперативному лечению. В 1 наблюдении выполняли эндоскопическую транслюминальную секвестрэктомия, в 2 – применена комбинация пункционно-дренирующего способа и открытой секвестрэктомии. Осложнения диагностированы у 2 (28,6%) пациентов: аррозивное кровотечение на этапе применения открытого способа секвестрэктомии. Летальный исход наступил у 1 (14,3%) пациента на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности: он был госпитализирован позднее 72 ч от начала заболевания, попытка эндоскопического стентирования ППЖ не увенчалась успехом.

При сравнении продолжительности пребывания в стационаре установлено, что в основной группе она составила $40,2 \pm 0,5$ дня, в контрольной группе – $54,6 \pm 0,5$ дня.

● Обсуждение

В настоящее время на фоне активного развития медицинских технологий и совершенствования инструментальной диагностики все более широкое применение находят малотравматич-



Рис. 4. Компьютерная томограмма. Острый деструктивный панкреатит, панкреонекроз у пациента, которому не удалось выполнить стентирование ППЖ. Стрелками указан парапанкреатический инфильтрат.

Fig. 4. CT-scan. Necrotizing pancreatitis in patient, who failed in endoscopic transpapillary stent placement of the main pancreatic duct (peripancreatic infiltrate is indicated by arrows).

ные способы лечения. У пациентов с ПН наряду с миниинвазивными способами секвестрэктомии, которые применяют в фазе гнойно-септических осложнений, на ранних этапах развития заболевания начали использовать малотравматичный способ — эндоскопическое транспапиллярное стентирование ППЖ.

На основании собственного опыта отмечаем, что ранняя диагностика патологического процесса и своевременное применение эндоскопического транспапиллярного стентирования протоковой системы ПЖ по строго обоснованным показаниям способствуют достижению положительных результатов при ПН. Применение метода у пациентов основной группы позволило в значительной части наблюдений (72,2%) добиться устранения проявлений синдрома интоксикации, уменьшения интенсивности болевого синдрома, но что более значимо — прервать прогрессирование и нарастание инфильтративно-воспалительных изменений паренхимы ПЖ и забрюшинной клетчатки, которые определяли тяжесть и дальнейший прогноз течения заболевания.

Дальнейшее развитие инфицированной формы ПН среди пациентов, которым удалось выполнить стентирование ППЖ, наблюдали у меньшего числа больных (22,2%) по сравнению с контрольной группой (42,9%). В свою очередь оперативное лечение потребовалось меньшему числу пациентов (22,2% в основной группе и 42,9% в контрольной). Также отмечено уменьшение продолжительности пребывания в стационаре с $40,2 \pm 0,5$ до $54,6 \pm 0,5$ дня и летальности. Описанная тактика лечения пациентов с ПН на начальных стадиях патологического процесса позволяет прервать прогрессирование заболевания и развитие парапанкреатического инфильтрата. Это дает хирургам возможность избежать необходимости выступать в роли “догоняющих” при лечении этого грозного заболевания. Однако требуется продолжение накопления опыта в применении указанного перспективного эндоскопического способа лечения и проведение анализа результатов. Кроме того, важным аспектом, требующим дальнейшего обсуждения, является определение сроков, на которые следует устанавливать дренаж в протоковую систему ПЖ.

Стоит обратить внимание, что подобные манипуляции следует осуществлять только в специализированных хирургических клиниках с достаточным опытом и высокой степенью подготовки профильных специалистов, что в первую очередь обусловлено технической сложностью такого эндоскопического вмешательства.

Таким образом, дальнейшее активное применение эндоскопического стентирования ППЖ по строго обоснованным показаниям будет способствовать улучшению результатов лечения пациентов с ПН.

● Заключение

Применение эндоскопического стентирования ППЖ у больных ПН целесообразно при диагностированных патологических изменениях, локализованных в проксимальных отделах и перешейке ПЖ с признаками разобщения протоковой системы (модель III), на ранних сроках развития заболевания (24–72 ч). Требуется дальнейшее продолжение исследования для накопления опыта и повышения достоверности результатов, а также уточнение продолжительности стентирования протоковой системы ПЖ.

Участие авторов

Шабунин А.В. — концепция и дизайн, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Бедин В.В. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Тавобилов М.М. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Шиков Д.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Маер Р.Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Authors participation

Shabunin A.V. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Bedin V.V. — collecting and processing of the material, text writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Tavobilov M.M. — collecting and processing of the material, text writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Shikov D.V. — collecting and processing of the material, statistical analysis, text writing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Kolotilshchikov A.A. — collecting and processing of the material, statistical analysis, text writing.

Maer R.Yu. — collecting and processing of the material, statistical analysis, text writing.

● Список литературы

1. Isaji S., Takada T., Mayumi T., Yoshida M., Wada K., Yokoe M., Gabata T. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: Revised concepts and updated points. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (6): 433–445. <https://doi.org/10.1002/jhbp.260>.
2. Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 2020; 158 (1): 67–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.201907.064>.
3. Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Джус Е.В., Новоселова Е.В., Котовский А.Е., Гальперин Э.И. Роль конфигурации

- некроза поджелудочной железы в дифференцированном подходе к лечению больных острым панкреатитом. Материалы пленума правления Ассоциации гепатопанкреато-абилиарных хирургов стран СНГ. Под редакцией В.А. Вишневого, Э.И. Гальперина, Ю.А. Степановой, Е.А. Корымасова, А.Г. Сониса, Б.Н. Грачева. М., 2015. С. 49–51.
- Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., Ball C.G., Parry N., Sartelli M., Wolbrink D., Goor H., Baiocchi G., Ansaloni L., Biffi W., Coccolini F., Saverio S.D., Kluger Y., Moore E., Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14 (27). <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
 - Mowery N.T., Bruns B.R., MacNew H.G., Agarwal S., Enniss T.M., Khan M., Guo W.A., Cannon J.W., Lissauer M.E., Duane T.M., Hildreth A.N., Pappas P.A., Gries L.M., Kaiser M., Robinson B.R.H. Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83 (2): 316–327. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001510>.
 - Шабунин А.В., Араблинский А.В., Лукин А.Ю. Панкреонекроз. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 89 с.
 - Maatman T.K., Roch A.M., Lewellen K.A., Heimberger M.A., Ceppa E.P., House M.G., Nakeeb A., Schmidt C.M., Zyromski N.J. Disconnected pancreatic duct syndrome: spectrum of operative management. *J. Surg. Res.* 2020; 247: 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.068>.
 - Machado N.O. Disconnected duct syndrome: a bridge to nowhere. *Pancreat. Disord. Ther.* 2015; 5 (2): 153. <https://doi.org/10.4172/2165-7092.1000153>.
 - Bendersky V.A., Mallipeddi M.K., Perez A., Pappas T.N. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 345–350. <https://doi.org/10.2147/CEG.S99824>.
 - Taglieri E., Micelli-Neto O., Bonin E.A., Goldman S.M., Kemp R., Dos Santos J.S., Ardengh J.C. Analysis of risk factors associated with acute pancreatitis after endoscopic papillectomy. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 4132. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60941-3>.
 - Sheu Y., Furlan A., Almusa O., Papachristou G., Bae K.T. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a CT imaging guide for radiologists. *Emerg. Radiol.* 2012; 19 (3): 237–243. <https://doi.org/10.1007/s10140-011-1001-4>.
 - Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018; 23 (2): 76–83. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018276-83>
 - Chen Y., Jiang Y., Qian W., Yu Q., Dong Y., Zhu H., Liu F., Du Y., Wang D., Li Z. Endoscopic transpapillary drainage in disconnected pancreatic duct syndrome after acute pancreatitis and trauma: long-term outcomes in 31 patients. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19 (1): 54. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0977-1>.
 - Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 2020; 158 (1): 67–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.201907.064>.
 - Dyuzheva T.G., Shefer A.V., Dzhus E.V., Novoselova Ye.V., Kotovskiy A.Ye., Galperin E.I. *Rol' konfiguracii nekroza podzheludochnoj zhelezy v differencirovannom podhode k lecheniyu bol'nyh ostrym pankreatitom* [The role of pancreatic necrosis configuration in a differentiated approach to the treatment of patients with acute pancreatitis]. Materials of the Plenum of the Board of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries. Edited by V.A. Vishnevsky, E.I. Galperin, Yu.A. Stepanova, E.A. Korymasov, A.G. Sonis, B.N. Grachev. Moscow, 2015. P. 49–51. (In Russian)
 - Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., Ball C.G., Parry N., Sartelli M., Wolbrink D., Goor H., Baiocchi G., Ansaloni L., Biffi W., Coccolini F., Saverio S.D., Kluger Y., Moore E., Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14 (27). <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
 - Mowery N.T., Bruns B.R., MacNew H.G., Agarwal S., Enniss T.M., Khan M., Guo W.A., Cannon J.W., Lissauer M.E., Duane T.M., Hildreth A.N., Pappas P.A., Gries L.M., Kaiser M., Robinson B.R.H. Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83 (2): 316–327. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001510>.
 - Shabunin A.V., Arablinsky A.V., Lukin A.Yu. *Pankreonekroz. Diagnostika i lechenie* [Pancreatic necrosis. Diagnostic and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 89 p. (In Russian)
 - Maatman T.K., Roch A.M., Lewellen K.A., Heimberger M.A., Ceppa E.P., House M.G., Nakeeb A., Schmidt C.M., Zyromski N.J. Disconnected pancreatic duct syndrome: spectrum of operative management. *J. Surg. Res.* 2020; 247: 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.068>.
 - Machado N.O. Disconnected duct syndrome: a bridge to nowhere. *Pancreat. Disord. Ther.* 2015; 5 (2): 153. <https://doi.org/10.4172/2165-7092.1000153>.
 - Bendersky V.A., Mallipeddi M.K., Perez A., Pappas T.N. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 345–350. <https://doi.org/10.2147/CEG.S99824>.
 - Taglieri E., Micelli-Neto O., Bonin E.A., Goldman S.M., Kemp R., Dos Santos J.S., Ardengh J.C. Analysis of risk factors associated with acute pancreatitis after endoscopic papillectomy. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 4132. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60941-3>.
 - Sheu Y., Furlan A., Almusa O., Papachristou G., Bae K.T. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a CT imaging guide for radiologists. *Emerg. Radiol.* 2012; 19 (3): 237–243. <https://doi.org/10.1007/s10140-011-1001-4>.
 - Darvin V.V., Onishchenko S.V., Loginov Ye.V., Kabanov A.A. Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2018; 23 (2): 76–83. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018276-83> (In Russian)
 - Chen Y., Jiang Y., Qian W., Yu Q., Dong Y., Zhu H., Liu F., Du Y., Wang D., Li Z. Endoscopic transpapillary drainage in disconnected pancreatic duct syndrome after acute pancreatitis and trauma: long-term outcomes in 31 patients. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19 (1): 54. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0977-1>.

References

- Isaji S., Takada T., Mayumi T., Yoshida M., Wada K., Yokoe M., Gabata T. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: Revised concepts and updated points. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (6): 433–445. <https://doi.org/10.1002/jhbp.260>.

Сведения об авторах [Authors info]

Шабунин Алексей Васильевич – доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, главный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0002-4230-8033>. E-mail: info@botkinmoscow.ru

Бедин Владимир Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, заместитель главного врача ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина по хирургии. <https://orcid.org/0000-0001-8441-6561>. E-mail: bedinvv@yandex.ru

Тавобиллов Михаил Михайлович – доктор мед. наук, доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. <http://orcid.org/0000-0003-0335-1204>. E-mail: botkintmm@yandex.ru

Шиков Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, заведующий операционным блоком экстренной хирургии №45 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. <https://orcid.org/0000-0002-1754-0199>. E-mail: gunyadv@mail.ru

Колотильщиков Андрей Александрович – заведующий отделением экстренной хирургической помощи №76 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. <https://orcid.org/0000-0002-9294-4724>. E-mail: kolotun2110@inbox.ru

Маер Руслан Юрьевич – врач-хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии №50 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. <https://orcid.org/0000-0001-9727-2456>. E-mail: dr.maer@mail.ru

Для корреспонденции *: Колотильщиков Андрей Александрович – 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 3, корп. 4, кв. 56, Российская Федерация. Тел.: +7-964-597-70-53. E-mail: kolotun2110@inbox.ru

Aleksey V. Shabunin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Physician of the Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Chief Surgeon of the Moscow Healthcare Department. <http://orcid.org/0000-0002-4230-8033>. E-mail: info@botkinmoscow.ru

Vladimir V. Bedin – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Healthcare Ministry of the Russian Federation, Deputy Chief Physician of the Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department. <https://orcid.org/0000-0001-8441-6561>. E-mail: bedinvv@yandex.ru

Mikhail M. Tavobilov – Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Healthcare Ministry of the Russian Federation, Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department No.50 of the Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department. <http://orcid.org/0000-0003-0335-1204>. E-mail: botkintmm@yandex.ru

Dmitry V. Shikov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Emergency Surgery Suite No.45 of the Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department. <https://orcid.org/0000-0002-1754-0199>. E-mail: gunyadv@mail.ru

Andrey A. Kolotilshchikov – Head of the Emergency Surgery Department No.76 of the Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department. <https://orcid.org/0000-0002-9294-4724>. E-mail: kolotun2110@inbox.ru

Ruslan Yu. Maer – Surgeon of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department No.50 of the Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department. <https://orcid.org/0000-0001-9727-2456>. E-mail: dr.maer@mail.ru

For correspondence *: Andrey A. Kolotilshchikov – Apt. 56, 3-4 Ryabinovaya str., Moscow, 121471, Russian Federation. Phone: +7964-597-70-53. E-mail: kolotun2110@inbox.ru

Статья поступила в редакцию журнала 17.03.2021.
Received 17 March 2021.

Принята к публикации 23.03.2021
Accepted for publication 23 March 2021

Повреждение протока поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите и его последствия
Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-39-49>

Факторы риска формирования наружных и внутренних панкреатических свищей после панкреонекроза

Котельникова Л.П.^{1}, Плаксин С.А.¹, Бурнышев И.Г.², Трушников Д.В.²*

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, 61400, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, Российская Федерация

² ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», 614000, г. Пермь, ул. Куйбышева, д. 43, Российская Федерация

Цель. Изучить исходы панкреонекроза в зависимости от глубины, локализации повреждения ткани поджелудочной железы, определить основные факторы риска развития наружных и внутренних панкреатических свищей.

Материал и методы. Анализировали отдаленные результаты лечения 81 больного панкреонекрозом. Лечение в клинике на этапе острого панкреатита проходили 53 пациента, в других лечебных учреждениях – 28 больных. Алгоритм обследования включал КТ с контрастированием, фистулографию, МРПХГ и (или) ЭРХПГ. Влияние различных факторов на развитие псевдокист и панкреатических свищей изучено с помощью коэффициента корреляции Спирмана.

Результаты. Признаки повреждения протока железы выявлены у 19 (36%) из 53 больных; у 9 диагностированы псевдокисты, у 10 сохранялись наружные панкреатические свищи. Суточный дебит панкреатического сока (α -амилаза >20950 ед/л) составлял 300–350 мл. Вмешательства (миниинвазивные, открытые) выполнены 10 (52,6%) больным. Коэффициент корреляции наружных панкреатических свищей с глубиной некроза железы составил 0,46 ($p = 0,00005$), с КТ-индексом Balthazar – 0,05 ($p = 0,63$), с локализацией некроза в перешейке – 0,31 ($p = 0,006$), с объемом отделяемого по дренажу – 0,55 ($p = 0,000001$), с активностью α -амилазы жидкости – 0,53 ($p = 0,000002$). Выявлена достоверная положительная корреляция медиастинальных панкреатогенных кист с псевдокистами по задней поверхности железы ($r = 0,7$, $p = 0,003$), плевральным выпотом с высокой активностью α -амилазы ($r = 0,87$, $p = 0,0005$) и алкогольной этиологией острого панкреатита ($r = 0,75$, $p = 0,002$).

Заключение. Факторами риска наружных панкреатических свищей, резистентных к консервативному лечению, являются глубокий некроз, особенно в области перешейка поджелудочной железы, дебит отделяемого по дренажу >150 мл с активностью α -амилазы >1000 ед/л. Фактором риска развития внутренних панкреатических свищей с проникновением в средостение является локализация псевдокист по задней поверхности поджелудочной железы в области тела и хвоста.

Ключевые слова: поджелудочная железа, проток поджелудочной железы, острый панкреатит, панкреонекроз, факторы риска, предикторы, панкреатический свищ, псевдокиста, медиастинальная панкреатогенная киста

Ссылка для цитирования: Котельникова Л.П., Плаксин С.А., Бурнышев И.Г., Трушников Д.В. Факторы риска формирования наружных и внутренних панкреатических свищей после панкреонекроза. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (2): 39–49. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-39-49>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors for external and internal pancreatic fistulas after pancreatic necrosis

Kotelnikova L.P.^{1}, Plaksin S.A.¹, Burnyshev I.G.², Trushnikov D.V.²*

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 61400, Russian Federation

² Perm Regional Clinical Hospital; 43, Kuibyshev str., Perm, 614000, Russian Federation

Aim. To analyze the outcomes of pancreatic necrosis depending on the depth and localization of damage to the pancreatic tissue, to determine the main risk factors for the development of external and internal pancreatic fistulas.

Materials and methods. The analysis of long-term results of treatment of pancreatic necrosis in 81 patients was carried out: 53 patients were treated at the stage of acute pancreatitis in our clinic, 28 – in other medical institutions. The algorithm of the survey included a CT scan with contrast enhancement, fistulography, MRI-pancreatocholangiography and/or endoscopic retrograde cholangiopancreatography. The influence of various factors on the development of pseudocysts and pancreatic fistulas was estimated using the Spearman correlation coefficient.

Results. Signs of damage to the pancreatic duct were detected in 19 (36%) of 53 patients: 9 were diagnosed with pseudocysts, 10 had external pancreatic fistulas. The daily flow rate of pancreatic juice (α -amylase activity >20950 u/l) was 300–350 ml. Interventions (minimally invasive, open surgery) required 10 patients (52.6%). The correlation coefficient of external pancreatic fistulas with the depth of pancreatic necrosis was 0.46 ($p = 0.00005$), the CT severity index according to Balthazar – 0.05 ($p = 0.63$), the localization of necrosis in the neck – 0.31 ($p = 0.006$), the amount of drainage discharge – 0.55 ($p = 0.000001$), the activity of α -amylase fluid – 0.53 ($p = 0.000002$). There was a significant positive correlation of mediastinal pancreatogenic cysts with pseudocysts located on the posterior surface of the pancreas ($r = 0.7$; $p = 0.003$), pleural effusion with high activity of α -amylase ($r = 0.87$, $p = 0.0005$) and alcoholic etiology of acute pancreatitis ($r = 0.75$, $p = 0.002$).

Conclusion. Predictors of resistant to conservative treatment external pancreatic fistulas are deep necrosis, especially in the area of the neck of the pancreas, the discharge flow rate through the drainage is more than 150 ml with an α -amylase activity of more than 1000 u/l. A risk factor for the development of internal pancreatic fistulas with penetration into the mediastinum is the localization of pseudocysts on the posterior surface of the pancreas in the body and tail area.

Keywords: *pancreas, pancreatic duct, acute pancreatitis, pancreatic necrosis, risk factors, predictors, pancreatic fistula, pseudocyst, mediastinal pancreatogenic cyst.*

For citation: Kotelnikova L.P., Plaksin S.A., Burnyshev I.G., Trushnikov D.V. Predictors for external and internal pancreatic fistulas after pancreatic necrosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2021; 26 (2): 39–49. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-39-49>.

The authors declare that there is no conflict of interest.

● Введение

В РФ послеоперационная летальность при тяжелом остром деструктивном панкреатите (ОДП) уменьшилась с 22% в 2000 г. до 15,4% в 2017-м, что связано с изменением хирургической тактики в последние десятилетия [1]. При асептическом панкреонекрозе (ПН) лечение начинают с интенсивной терапии, а при инфицированном – выполняют оперативные вмешательства, в основном миниинвазивные [2, 3]. Перенесенный ОДП редко заканчивается полным выздоровлением. У выживших пациентов развивается фиброз поджелудочной железы (ПЖ), формируются наружные и внутренние панкреатические свищи (ПС), псевдокисты (ПК), недостаточность функций органа, требующие различных видов дополнительного лечения – консервативного, эндоскопического или хирургического – и значительно ухудшающие качество жизни. Частота развития псевдокист в исходе ПН варьирует от 9 до 30%, наружных и внутренних фистул – от 5 до 50% [4–7]. Большинство наружных ПС закрывается в результате консервативного лечения или эндоскопического стентирования [8–10]. В то же время некоторые из них могут функционировать месяцами и даже годами. Хирургическое лечение длительно существующих ПС с большим дебитом остается трудной для хирургов задачей, сопровождается большим числом послеоперационных осложнений и летальных исходов [5, 9, 10].

К внутренним ПС относят панкреатогенный асцит, панкреатикоплевральные фистулы и псевдокисты ПЖ, которые в 0,4% наблюдений проникают в средостение и могут приводить к развитию тяжелых, угрожающих жизни осложнений. Диагностика и лечение внутренних ПС остаются предметом дискуссий. Для их обнаружения применяют ЭРХПГ, КТ, в последнее время – МР-панкреатикохолангиографию (МРПХГ). Хирургическая тактика также варьирует от консервативного лечения до открытых резекций ПЖ и дренирующих протоковую систему операций [9–11]. Исходы ОДП зависят от многих факторов – тяжести заболевания, формы ПН, его глубины, локализации, конфигурации, степени повреждения протока ПЖ (ППЖ) [12–14]. В то же время основные факторы риска формирования наружных и внутренних ПС не определены. Прогнозирование исходов ПН позволит оптимизировать лечение и уменьшить число пациентов, которым требуется повторное открытое хирургическое вмешательство.

Цель исследования – изучить исходы ПН в зависимости от глубины, локализации повреждения ткани ПЖ и определить основные факторы риска развития наружных и внутренних панкреатических свищей.

● Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 103 пациентов Пермской краевой клинической больницы (ПККБ), проходивших ле-

чение по поводу тяжелого ОДП с 2010 по 2020 г. Тяжесть состояния при поступлении по шкале APACHE варьировала от 10 до 23 (медиана 17), по шкале SOFA – от 0 до 19 (медиана 10,5). В результате клинических, лабораторно-инструментальных исследований у 42 (41%) был диагностирован асептический ПН (АПН), у 61 (59%) – инфицированный (ИПН). Для определения глубины и локализации ПН выполняли КТ с болюсным контрастным усилением. Треть пациентов с АПН ($n = 14$) удалось излечить консервативно. Остальные 89 больных – 28 с АПН и 61 с ИПН – были оперированы в разные сроки с момента заболевания с использованием миниинвазивных методов и традиционных открытых операций, при этом 37 (41%) из них – два и более раз. Послеоперационная летальность составила 17,97% ($n = 16$). При выписке из стационара по клиническим данным, результатам УЗИ и (или) КТ оценивали наличие ПС и формирующихся псевдокист ПЖ.

Больных осматривали в поликлинике ПМКБ 1 раз в 6 мес. За 1 год 7 больных умерли от причин, не связанных с заболеванием ПЖ. Удалось проследить результаты лечения у 53 (80,3%) человек: у 13 пациентов после АПН и у 40 – после ИПН. Изучали наличие и характер жалоб, проводили рутинные лабораторные исследования крови, УЗИ и КТ органов брюшной полости. При наличии жалоб, выявлении псевдокист и наружных ПС пациентов повторно госпитализировали для дополнительного лечения.

Кроме того, за последние 10 лет в ПМКБ обследовано и подвергнуто лечению 28 больных с наружными ПС ($n = 22$) и медиастинальными панкреатогенными кистами ($n = 6$), которые ранее перенесли ПН и на том этапе проходили лечение в других клиниках. Возраст пациентов варьировал от 18 до 62 лет (медиана 45,5 лет). Мужчин было 19, женщин – 9. Алгоритм обследования включал фистулографию при наружных ПС, КТ с болюсным контрастным усилением, МРПХГ и (или) ЭРХПГ.

Результаты были обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft. Для описания полученных количественных признаков использовали среднюю арифметическую, ошибку репрезентативности средней арифметической ($M \pm m$) и медиану. Влияние различных факторов риска на развитие наружных и внутренних ПС после оперативного вмешательства по поводу ИПН изучено с помощью определения рангового коэффициента корреляции R Спирмана, который считали достоверным при $p < 0,05$.

● Результаты

Из 53 выписанных после перенесенного ПН и наблюдавшихся пациентов у 19 (36%) через год были выявлены псевдокисты ($n = 9$) или пан-

креатические свищи ($n = 10$). Размеры псевдокист ПЖ варьировали от 3 до 10 см. В 3 наблюдениях размер не превышал 3–4 см, жалоб и осложнений не было. Пациенты получали консервативное лечение. На этапе ОП у этих больных при КТ диагностировали деструкцию ткани глубиной до 20% в области хвоста ($n = 2$) и тела ($n = 1$) ПЖ. Вмешательства были проведены 6 больным при симптоматических ПК. Двум больным в связи с клиническими и лабораторными признаками инфицирования выполнено наружное дренирование из мини-доступа с удалением секвестров, 2 (ПК 5 см в головке ПЖ, α -амилаза 14620 и 21500 ед/л, болевой синдром) – формирование цистодуодено- или продольного панкреатоеюноанастомоза, еще 2 больным (ПК тела и хвоста ПЖ 8 и 10 см с расширением ППЖ) – формирование эндоскопического цистогастроанастомоза под контролем эндоУЗИ (стент double pig-tail 10 Fr – 6 см).

Наружные ПС, образовавшиеся после хирургического лечения по поводу ОДП и функционировавшие к моменту выписки из стационара с дебитом 50–350 мл, наблюдали у 10 (19%) из 53 пациентов. Через 2–3 мес у 6 пациентов наружный ПС самостоятельно закрылся, при этом в 2 наблюдениях образовались кисты головки ПЖ небольших размеров (2–3 см), которые не потребовали дополнительного инвазивного вмешательства. На этапе ОП у этих пациентов деструкция ткани ПЖ локализовалась в головке ($n = 2$), теле ($n = 2$) и хвосте ($n = 2$) с глубиной поражения до 50%, по поводу чего они были оперированы миниинвазивными ($n = 3$) и открытыми способами ($n = 3$).

У 4 пациентов сохранялся стойкий наружный ПС с ежедневным выделением 300–350 мл панкреатического сока (α -амилаза 20950–332600 ед/л). По данным КТ с болюсным усилением на этапе лечения ОП в 3 наблюдениях зона ПН располагалась в области перешейка по передней поверхности, в 1 – в проекции тела с глубиной $\geq 50\%$ (рис. 1).

После оперативного вмешательства по поводу ИПН у этих пациентов уже в раннем послеоперационном периоде отмечено значительное количество отделяемого (150–1000 мл) по дренажу из сальниковой сумки и (или) забрюшинному дренажу с активностью α -амилазы 1200–13800 ед/л.

Показанием к оперативному вмешательству при наружных ПС в исходе ПН считали клинические и КТ-признаки полного перерыва ППЖ, большой дебит по панкреатической фистуле (>150 мл), наличие расширения и (или) стриктур ППЖ, смешанные (поджелудочно-толстокишечные, панкреатикобилиарные) ПС, неэффективность других видов лечения. Трем больным сформирован концевой панкреатоеюноанасто-

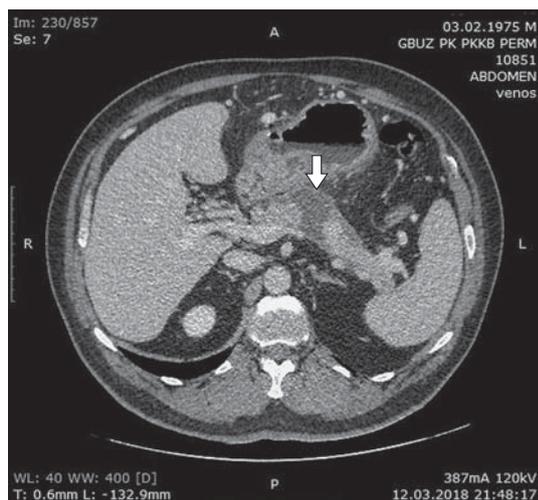


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Панкреонекроз, состояние после дренирования сальниковой сумки. Исследование перед выпиской. В области тела ПЖ некроз ткани на всю толщину паренхимы (указан стрелкой), протяженность дефекта ППЖ 2 см.

Fig. 1. CT-scan. Pancreatic necrosis. Examination after draining the lesser sac before discharge. In the area of the pancreatic body there is necrosis for the entire thickness of the pancreas with a main pancreatic duct defect and diastasis of its ends 2 cm (arrow).

моз оригинальным способом [15], 1 больному выполнена дистальная резекция ПЖ и спленэктомия.

Таким образом, признаки повреждения ППЖ в течение года после перенесенного ОДП обнаружены у 19 (36%) из 53 обследованных больных, о чем свидетельствовало наличие псевдокист и наружных ПС.

После проведения статистической обработки данных установлено отсутствие зависимости формирования стойкого наружного ПС от пола, возраста, тяжести состояния пациента на этапе ОП по шкалам APACHE, SOFA, активности α -амилазы крови и мочи, а также КТ-индекса тяжести ОП по шкале Balthazar. Выявлена слабая положительная корреляция с формой ПН – наружные ПС чаще обнаруживали, если ИПН диагностировали при поступлении, а не после лечения АПН (таблица).

Предикторами формирования наружных свищей ПЖ, которые не закрывались в результате интенсивной консервативной терапии, оказались локализация зоны некроза в области перешейка с его глубиной $\geq 50\%$, большой дебит отделяемого по контрольному дренажу из сальниковой сумки или забрюшинному дренажу (>150 мл) с высокой активностью α -амилазы (>1000 ед/л).

Из 28 больных, которые по поводу ОДП проходили лечение в других лечебных учреждениях, у 22 были диагностированы наружные и у 6 – внутренние панкреатические свищи ПЖ.

Таблица. Факторы риска формирования наружного ПС
Table. Predictors for external pancreatic fistulas

Фактор	R	p
Тяжесть состояния по Balthazar*	0,05	0,63
Возраст	0,08	0,46
Пол	0,09	0,41
Тяжесть состояния по APACHE 2*	0,09	0,41
Тяжесть состояния по SOFA*	0,12	0,32
Активность α -амилазы в крови	0,16	0,38
Активность α -амилазы в моче	0,18	0,32
Форма ПН* (асептический, инфицированный)	0,3	0,008
Локализация ПН в перешейке ПЖ	0,31	0,006
Глубина ПН	0,46	0,00005
Объем отделяемого по дренажу за сутки	0,55	0,000001
Активность α -амилазы в отделяемом по дренажу	0,53	0,000002

Примечание: * – при поступлении.

Пациенты с наружными ПС были многократно оперированы по поводу гнойных осложнений ОДП. Им выполняли дренирование сальниковой сумки, некрэксеквестрэктомии с бурсостомией или наружное дренирование нагноившихся кист ПЖ. У 2 пациентов во время операции был обнаружен дефект ППЖ на $1/2$ диаметра в области перешейка, дистальную часть протока удалось дренировать полихлорвиниловой трубкой.

Лечение 22 больных с наружными панкреатическими свищами начинали с консервативной терапии. Вводили октреотид, назначали ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, НПВС, в результате чего у 12 (54,5%) пациентов наружные ПС с умеренным дебитом 30–200 мл в сроки от 1 до 6,6 мес закрылись. Через 2–3 мес у этих больных появилась характерная для хронического панкреатита боль, связанная с приемом пищи, а при КТ органов брюшной полости были обнаружены псевдокисты 5–14 см, сообщающиеся с протоковой системой ПЖ. Пяти пациентам выполнено видеоэндоскопическое дренирование кист тела и хвоста ПЖ с использованием стента double pig-tail 10 Fr – 6 см. Остальные 7 были оперированы, сформирован цистоеюноанастомоз ($n = 3$) или панкреатоеюноанастомоз на выключенной по Ру петле тощей кишки ($n = 4$).

Несмотря на адекватное и продолжительное (1–36 мес) консервативное лечение, у 10 (45,5%) пациентов наружные ПС не закрылись. Они рецидивировали или трансформировались в смешанные свищи. Количество отделяемого по свищу варьировало от 50 до 1000 мл, что зависело от локализации и величины дефекта ППЖ, пищевого режима, проводимой медикаментоз-

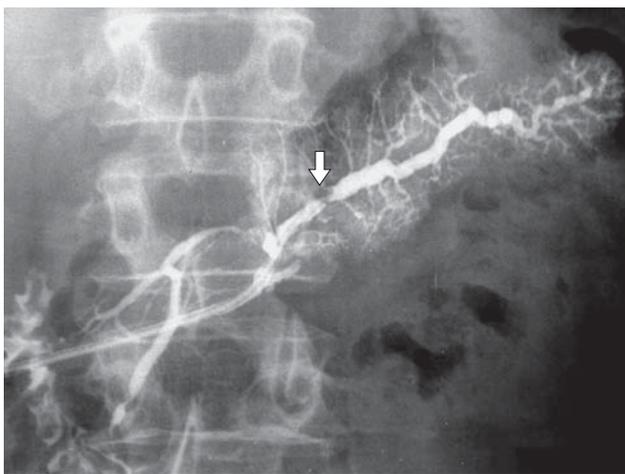


Рис. 2. Фистулограмма. Панкреонекроз. Контрастный препарат попадает в ППЖ через дефект в области перешейка. Расширение ППЖ 3–4 мм.

Fig. 2. Fistulogram. Pancreatic necrosis. The contrast agent enters the main pancreatic duct through a defect in the neck. Expansion of the pancreatic ductis 3–4 mm.

ной терапии. Наружный ПС с дебитом панкреатического сока 400–1000 мл сформировался у 4 больных, 100–400 мл – у 5 и <100 мл – у 1 пациента. В среднем объем панкреатического сока по наружному ПС составил $422,2 \pm 360,7$ мл до консервативного лечения и $477,8 \pm 390,6$ мл – после него. У одного пациента сформировался смешанный поджелудочно-толстокишечный свищ. Несмотря на значительный сброс по ПС и длительное его существование, питание больных значительно не страдало, выраженной анемии и гипопроteinемии у них не обнаружено. Активность α -амилазы крови варьировала от 95 до 800 ед/л (медиана 177 ед/л) при норме 220 ед/л, α -амилазы мочи – от 110 до 2100 ед/л (медиана 1133 ед/л) при норме до 1000 ед/л. Уровень эластазы-1 кала у большинства больных (61,9%) составил 100–200 мкг/г, что соответствовало средней степени экзокринной недостаточности ПЖ. Лишь у 1 пациента эластаза-1 была <100 мкг/г. У остальных экзокринная функция ПЖ была в норме. Высокая активность α -амилазы (медиана 32700 ед/л) в отделяемом из наружного ПС и фистулография подтверждали связь свищевого хода с протоковой системой ПЖ (рис. 2). При КТ органов брюшной полости у всех 10 пациентов с функционирующими наружными ПС обнаружены фиброзные изменения ткани ПЖ в области дефекта ППЖ, где нативная плотность ткани составляла 40–60 НУ. Плотность ПЖ в других отделах варьировала от 20 до 60 НУ, отмечали чередование участков уплотнения и разрежения. Диаметр ППЖ варьировал от 2 до 8 мм (средний $3,7 \pm 2,3$ мм). Дефект ПЖ с полным перерывом ППЖ у 4 пациентов был обнаружен на уровне перешейка, у 4 – запо-

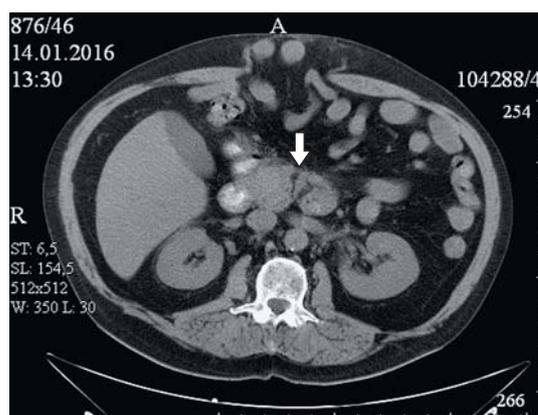


Рис. 3. Компьютерная томограмма. Панкреонекроз, наружный панкреатический свищ. Свищевой ход от кожи до перешейка ПЖ, в котором виден дефект ткани на всю толщину паренхимы (указан стрелкой). Парапанкреатическая клетчатка не изменена.

Fig. 3. CT scan. Pancreatic necrosis. External pancreatic fistula. There is a fistula from the skin to the pancreatic neck, where there is a tissue defect for its entire thickness (arrow). Parapancreatic fiber is not changed.

дозрен на уровне тела, у двух – не найден (рис. 3). Легочно-плевральных осложнений у пациентов с наружными ПС не обнаружено.

При наличии наружного ПС и полном перерыве ППЖ в области перешейка при сохранной паренхиме дистального отдела ПЖ 4 пациентам сформирован концевой дистальный инвагинационный панкреатоюноанастомоз на выключенной по Ру петле тощей кишки оригинальным способом [15]. При сохранной задней стенке ППЖ и наличии его дефекта в перешейке ($n = 1$) или теле ПЖ ($n = 4$), участков сужения и расширения протока 5 больным был сформирован продольный панкреатоюноанастомоз на выключенной по Ру петле тощей кишки. Одному пациенту с локализацией дефекта ППЖ в зоне фиброзно-измененного хвоста ПЖ в сочетании ПС со свищом поперечной ободочной кишки выполнены дистальная резекция ПЖ, спленэктомия, ушивание дефекта толстой кишки.

Таким образом, у всех 22 больных с наружными ПС консервативная терапия была неэффективной, временное закрытие наружного ПС сопровождалось образованием псевдокист ПЖ, что в дальнейшем потребовало проведения хирургического лечения. Вероятно, неэффективность консервативного лечения была обусловлена наличием функционирующей паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее повреждения ППЖ.

У 6 пациентов, поступивших с псевдокистами ПЖ, которые проникали в средостение, кроме жалоб на боль в верхних отделах живота отмечены одышка, затруднение дыхания, а у 1 – дисфагия. Четыре пациента поступили в торакальное отделение и 2 – в хирургическое отделение через 4–5 мес после консервативного лечения по

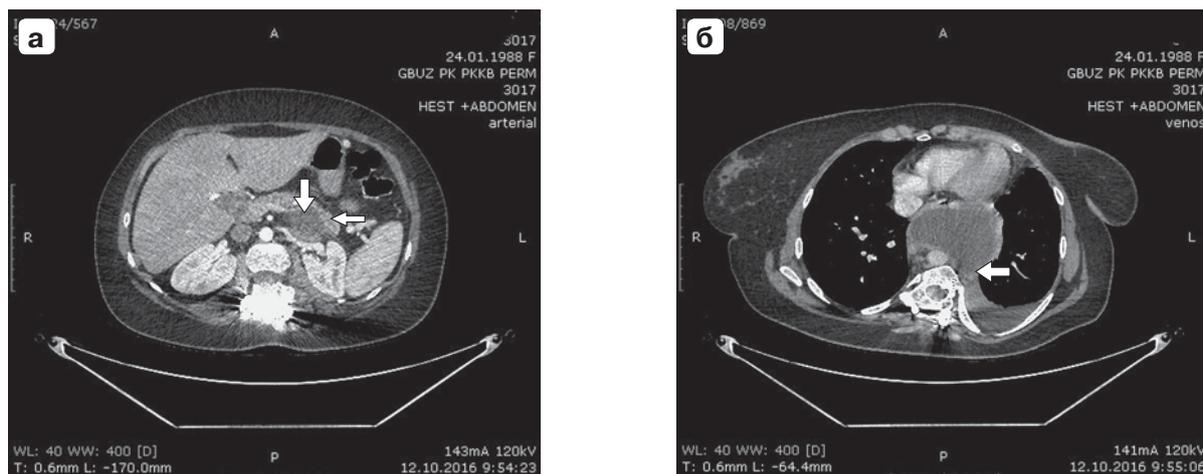


Рис. 4. Компьютерная томограмма, артериальная фаза. Панкреонекроз, псевдокиста ПЖ, панкреатикоплевральный свищ: **а** – псевдокиста по задней поверхности тела и хвоста ПЖ 52 × 48 мм (указана стрелкой), ППЖ дистальнее псевдокисты в зоне хвоста расширен (указан тонкой стрелкой); **б** – распространение кисты задней поверхности ПЖ в заднее средостение, панкреатикоплевральный свищ слева (указан стрелкой).

Fig. 4. CT scan. Arterial phase. Pancreatic necrosis, pancreatic pseudocyst, pancreaticopleural fistula: **a** – on the back surface of the body and tail of the pancreas there is a pseudocyst 52 × 48 mm (arrow). The main pancreatic duct, located distal to the cyst in the area of the tail of the pancreas, is expanded (thin arrow); **b** – spread of the cyst of the posterior surface of the pancreas into the posterior mediastinum, pancreaticopleural fistula on the left (arrow).

поводу тяжелого ОП алкогольной этиологии в районных больницах. При обследовании у 4 был выявлен панкреатогенный плеврит с формированием “большого” или “среднего” гидроторакса. При рентгенологическом исследовании и КТ грудной клетки плевральный выпот обнаружен слева в 2 наблюдениях, справа – в 1, с двух сторон – в 1. При плевральной пункции был получен геморрагический экссудат с высокой активностью α -амилазы (медиана 25380 ед/л). У 1 пациентки при длительном отсутствии адекватного лечения образовались неправильной формы осумкованные полости, содержавшие газ и неоднородную жидкость, по передней и задней поверхности легкого, инфильтративные изменения правого легкого. При КТ органов грудной клетки и брюшной полости обнаружены псевдокисты хвоста и (или) тела по задней поверхности ПЖ, которые распространялись забрюшинно и через пищеводное отверстие диафрагмы проникали в заднее средостение (рис. 4).

Вертикальные размеры медиастинальных панкреатогенных кист (МПК) варьировали от 5 до 42 см (медиана 17,2 см), горизонтальные – от 3 до 11 см (медиана 6,5 см), поперечные – от 2 до 8,2 см (медиана 5,8 см). Их конфигурация часто имела причудливую форму, образуя отрочки вокруг пищевода. Плотность содержимого составила 12–25 НУ, в 1 наблюдении в полости обнаружили газ (рис. 5). Еще в 1 наблюдении

МПК распространялась по заднему средостению до ротоглотки, вызывая сдавление пищевода (рис. 6).

При наличии одышки, компрессии легкого, осумкованного плеврита 4 пациентам в первую очередь была проведена видеоторакоскопия, при которой было удалено в среднем $1504,0 \pm 618,5$ мл плеврального экссудата. Затем были выполнены дренирующие операции по поводу псевдокист ПЖ (наружное дренирование – 2, цистогастроанастомоз – 1, панкреатоеюноанастомоз – 1). МПК были дренированы через пищеводное отверстие диафрагмы и брюшную полость дополнительным дренажом. В 1 наблюдении при величине кисты ПЖ $3,1 \times 2,9 \times 2$ см с успехом ограничились видеоторакоскопией с дренированием МПК в сочетании с консервативной терапией октреотидом, блокаторами протонной помпы, НПВС. Эндоскопическое ретроградное стентирование ППЖ выполнено 1 пациенту при наличии дефекта ППЖ на $1/3$ диаметра по задней поверхности тела ПЖ. После эндоскопического вмешательства МПК спалась.

Корреляционный анализ позволил установить выраженную зависимость формирования внутренних ПС с распространением в область средостения от наличия псевдокист по задней поверхности ПЖ ($r = 0,7; p = 0,003$), алкогольного панкреатита ($r = 0,75; p = 0,002$), плеврального выпота с высокой активностью α -амилазы ($r = 0,87; p = 0,0005$).

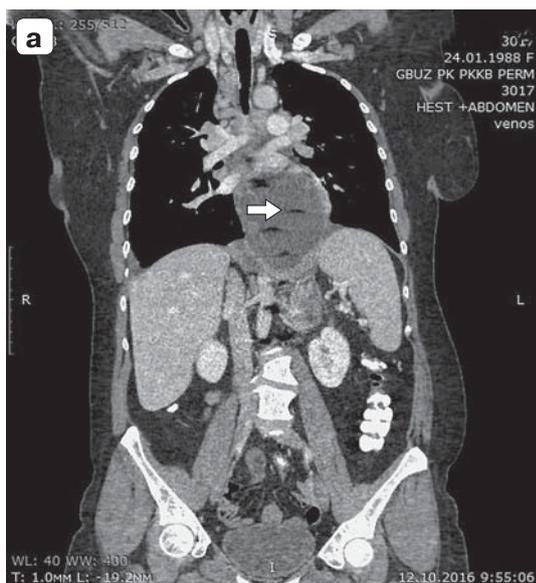


Рис. 5. Компьютерная томограмма, венозная фаза. Панкреонекроз, медиастинальная псевдокиста: **а** – фронтальная проекция, псевдокиста в заднем средостении $88 \times 78 \times 156$ мм с включением газа (указан стрелками); **б** – сагиттальная проекция, псевдокиста ПЖ распространяется в заднее средостение (указана стрелкой).

Fig. 5. CT-scan. Venous phase. Pancreatic necrosis. Mediastinal pancreatic pseudocyst: **a** – coronal image, pseudocyst in the posterior mediastinum $88 \times 78 \times 156$ mm with the presence of gas (arrow); **b** – sagittal image, pseudocyst of the pancreas with a spread to the posterior mediastinum (arrow).



Рис. 6. Компьютерная томограмма, венозная фаза. Панкреонекроз, псевдокиста ПЖ: **а** – по задней поверхности тела и хвоста ПЖ образование 100×30 мм (указано стрелкой), инфильтрация парапанкреатической клетчатки не выражена; **б** – распространение псевдокисты через пищеводное отверстие диафрагмы в заднее средостение и вдоль пищевода до уровня ротоглотки (указано стрелкой).

Fig. 6. CT scan, venous phase. Pancreatic necrosis. Pancreatic pseudocyst: **a** – there is a cyst 100×30 mm (arrow) on the posterior surface of the body and tail of the pancreas, the infiltration of parapancreatic fiber is not pronounced; **b** – the spread of pseudocysts through the esophageal hiatus of the diaphragm into the posterior mediastinum and further along the esophagus to the level of the oropharynx (arrow).

● Обсуждение

По данным литературы, наружные и внутренние ПС формируются в исходе тяжелого ОП в 4–88% наблюдений [16–19]. Большинство наружных ПС закрывается в результате консервативного лечения или эндоскопического стентирования ППЖ [7–10]. Число операций, выполненных в отдаленном периоде по поводу наружных ПС, варьирует от 3 до 21% [3–5, 10, 11]. ОДП в отдаленном периоде в 10–25% наблюдений приводит к формированию псевдокист. Многие хирурги указывают, что только 1/4 из них в дальнейшем требуют оперативного лечения [11, 16].

Наблюдение за пациентами в течение года после хирургического лечения по поводу ОДП показало, что в 64% наблюдений не потребовалось дальнейших оперативных вмешательств. У 36% больных исходом ПН было формирование наружных ПС (19%) или постнекротических кист (17%). Вмешательства (миниинвазивные, открытые) потребовались 6 из 9 больных с ПК и 4 из 10 пациентов с наружными ПС.

По результатам некоторых исследований, предсказать закрытие наружных ПС после хирургического лечения ИПН невозможно [11, 12]. В то же время многие хирурги отмечают, что наличие больших жидкостных скоплений внутри ПЖ, наличие глубоких некрозов ее ткани на ранних стадиях заболевания приводят после хирургического вмешательства и миниинвазивного дренирования к развитию наружных ПС, резистентных к консервативному лечению [12, 16]. Вероятность развития внутреннего ПС при глубине некроза ПЖ $\geq 50\%$, особенно в области перешейка, при наличии жизнеспособной паренхимы ПЖ дистальнее зоны деструкции, отмечена Т.Г. Дюжевой и соавт. [13, 14]. Все наши пациенты, у которых наружный свищ не закрывался в результате консервативного лечения, имели большой дебит отделяемого, а по результатам обследования у них выявляли полный перерыв ППЖ в области перешейка ($n = 3$) или тела ПЖ ($n = 1$).

Определение активности α -амилазы в экссудате из брюшной полости в качестве раннего предиктора формирования послеоперационного наружного ПС активно применяют многие хирурги [6, 17, 20]. Для определения риска образования резистентного к консервативному лечению наружного ПС после хирургического вмешательства или чрескожного миниинвазивного дренирования скоплений жидкости по поводу ПН оценивали глубину и локализацию некроза ПЖ, дебит по контрольному дренажу из сальниковой сумки и (или) забрюшинному дренажу с определением активности α -амилазы в отделяемом. На основании статистического анализа установили, что предикторами формирования стойких наружных ПС в исходе ИПН, которые требуют хирургической коррекции, слу-

жат глубокие некрозы ($>50\%$) в области перешейка и большой объем (>150 мл в сутки) отделяемого по контрольному дренажу с активностью α -амилазы >1000 ед/л.

Внутренние ПС в виде панкреатико-плевральных фистул и медиастинальных панкреатогенных кист относят к редким осложнениям ОДП, поэтому их часто диагностируют с опозданием. По данным литературы, только в 0,4–1% наблюдений псевдокисты ПЖ проникают в средостение или образуют сообщение с плевральной полостью [21–23]. Некроз задней поверхности ПЖ в результате ОДП приводит к формированию в дальнейшем псевдокисты или панкреатико-плеврального свища, который может распространяться в заднее средостение через отверстие аорты или пищевода и в переднее – через отверстие Морганьи или нижней полой вены [24–26]. Для диагностики МПК исследуют активность α -амилазы в плевральном экссудате. Большое ее содержание указывает на панкреатико-плевральный свищ и (или) МПК [27–29]. В редких наблюдениях они могут достигать ротоглотки [29]. Активность α -амилазы в плевральном содержимом >1000 ед/л свидетельствует о формировании панкреатико-плеврального свища, а обнаружение псевдокист по задней поверхности ПЖ в области тела и хвоста служит фактором риска их распространения в средостение.

● Заключение

Факторами риска формирования наружных ПС в исходе ОДП, резистентных к консервативному лечению, служат глубокий некроз ($>50\%$), особенно в области перешейка ПЖ, дебит отделяемого по дренажу >150 мл с активностью α -амилазы >1000 ед/л. К факторам риска развития внутренних ПС в виде медиастинальных панкреатогенных кист следует относить псевдокисты по задней поверхности тела и хвоста ПЖ, алкогольную этиологию панкреатита.

Участие авторов

Котельникова Л.П. – дизайн исследования, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи для опубликования.

Плаксин С.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания.

Бурнышев И.Г. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Трушников Д.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания.

Authors participation

Kotelnikova L.P. – research design, article preparation, final approval of the article for publication.

Plaksin S.A. — data collection, data analysis and interpretation, critical revision in terms of meaningful intellectual content.

Burnyshev I.G. — data collection, data analysis and interpretation, drafting of the article.

Trushnikov D.V. — data collection, data analysis and interpretation, critical revision in terms of meaningful intellectual content.

● Список литературы

1. Ревишвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 3: 88–97. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>.
2. Doctor N., Philip S., Gandhi V., Hussain M., Barreto S.G. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (3): 366–371. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i3.366>.
3. Красильников М.Д., Абдульянов А.В., Зайнуллин И.В., Бородин М.А., Зефилов Р.А., Имамова А.М. Хирургическая тактика при панкреонекрозе и его осложнениях. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97 (6): 898–903. <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-898>.
4. Бурчуладзе Н.Ш., Бебуришвили А.Г., Рязанова И.И., Михайлов Д.В. Отдаленные результаты и качество жизни больных после хирургического лечения панкреонекроза. *Вестник ВолГМУ*. 2007; 23 (3): 25–29.
5. Коробка В.Л., Шаповалов А.М., Данильчук О.Я., Громыко Р.Е., Коробка Р.В. Варианты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом, осложненным панкреатической свищом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012; 5 (2): 423–429.
6. Chen J.Y., Feng J., Wang X.Q., Cai S.W., Dong J.H., Chen Y.L. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J. Surg.* 2015; 21 (19): 5926–5933. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5926>.
7. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Будзинский С.А., Шабрин А.В. Эндоскопическое протезирование протоков поджелудочной железы в лечении панкреатических свищей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 17 (2): 53–58.
8. Репин М.В., Трушников Д.В., Лобанов А.Д. Успешное излечение осложненного хронического панкреатита эндоскопическим стентированием главного панкреатического протока. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 180 (8): 98–102. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-98-102>.
9. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Шабрин А.В. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование в лечении свищей поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; 2: 32–44. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017232-44>.
10. Степан Е.В., Иванов П.А., Рогаль М.Л. Современные возможности диагностики и лечения наружных панкреатических свищей (обзор литературы). *Хирург*. 2015; 2: 70–79.
11. Calu V., Dutu M., Parvuletu R., Miron A. Persistent pancreatic fistula after necrosectomy for severe pancreatitis. *Chirurgia*. 2012; 107 (6): 796–801.
12. Pelaez-Luna M., Vege S.S., Petersen B.T., Chari S.T., Clain S.T., Levy M.J., Pearson R.K., Topazian M.D., Farmell M.B., Kendrick M.L., Baron T.H. Disconnection pancreatic duct syndrome: clinical and imaging characteristics and outcomes in cohort of 31 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 68 (1): 91–97. <https://doi.org/10.1016/gie.2007.11.041>.
13. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18 (1): 92–102.
14. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Рамишвили В.Ш., Шефер А.В., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009; 14 (4): 54–63.
15. Котельникова Л.П., Бурнышев И.Г., Кудрявцев П.Л. Способ формирования инвагинационного панкреатоюно-анастомоза. *Пермский медицинский журнал*. 2014; 31 (2): 25–29.
16. Sikora S.S., Khare R., Srikanth G., Kumar A., Saxena R., Kapoor V.K. External pancreatic fistula as a sequel to management of acute severe necrotizing pancreatitis. *Dig. Surg.* 2005; 22 (6): 446–451. <https://doi.org/10.1159/000091448>.
17. Кригер А.Г., Ахтанин Е.А., Земсков В.М., Горин Д.С., Смирнов А.В., Берелавичус С.В., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Глотов А.В. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016; 7: 4–10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201674-10>.
18. Wen Z., Guo Y., Xu B., Xiao K., Peng T., Peng M. Developing risk prediction models for postoperative pancreatic fistula: a systematic review of methodology and reporting. *Indian J. Surg.* 2016; 78 (2): 136–143. <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1439-9>.
19. Wronski M., Slodkowski M., Cebulski W., Moronczyk D., Krasnodebski I.W. Optimizing management of pancreaticopleural fistulas. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (42): 4696–4703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i42.4696>.
20. Dabrowski K., Bialek A., Kukla M., Wójcik J., Smereczyński A., Kołaczyk K., Grodzki T., Starzyńska T. Mediastinal pancreatic pseudocysts. *Clin. Endosc.* 2017; 50 (1): 76–80. <https://doi.org/10.5946/ce.2016.089>.
21. Segamalai D., Abdul Jameel A.R., Kannan N., Anbalagan A., Duraisamy B., Raju P., Devy Gounder K. Mediastinal pseudocyst: varied presentations and management-experience from a tertiary referral care centre in India. *HPB Surg.* 2017; 2017: 5247626. <https://doi.org/10.1155/2017/5247626>.
22. Bassi C., Butturini G., Falconi M., Salvia R., Frigerio I., Pederzoli P. Outcome of open necrosectomy in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2003; 3 (2): 128–132. <https://doi.org/10.1159/000070080>.
23. Solanki R., Koganti S.B., Bheerappa N., Sastry R.A. Disconnected duct syndrome: refractory inflammatory external pancreatic fistula following percutaneous drainage of an infected peripancreatic fluid collection. A case report and review of the literature. *JOP*. 2011; 12 (2): 177–180.
24. Xu H., Zhang X., Christie A., Ebner L., Zhang S., Luo Z., Wu Y., Li Y., Tian F. Anatomic pathways of peripancreatic fluid draining to mediastinum in recurrent acute pancreatitis: visible human project and CT study. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062025>.

25. Ajmera A.V., Judge T.A. Mediastinal extension of pancreatic pseudocyst: a case with review and management guidelines. *Am. J. Ther.* 2012; 19 (5): e152–e156. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e3181f62947>.
26. Bhasin D.K., Rana S.S., Nanda M., Chandail V.S., Masoodi I., Kang M., Kalra N., Sinha S.K., Nagi B., Singh K. Endoscopic management of pancreatic pseudocyst atypical locations. *Surg. Endosc.* 2010; 24 (5): 1085–1091. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0732-8>.
27. Tajima Y., Tsutsumi R., Kuroki T., Mishima T., Adachi T., Kitasato A., Kanematsu T. Evaluation and management of pancreaticopleural fistula. *Surgery.* 2006; 140 (5): 773–778. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.02.020>.
28. Gupta R., Munoz J.C., Garg P., Masri G., Nahman N.S. Jr, Lambiase L.R. Mediastinal pancreatic pseudocyst – a case report and review of the literature. *Med. Gen. Med.* 2007; 9 (2): 8.
29. Grudzinska E., Pilch-Kowalczyk J., Kusnierz K. Pancreaticopleural and pancreaticomediastinal fistula extending to cervical region, with dysphagia as initial symptom. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (5): e14233. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014233>.
10. Stepan E.V., Ivanov P.A., Rogal M.L. Modern diagnostics and treatment of external pancreatic fistula (review). *Surgeon.* 2015; 2: 70–79 (In Russian)
11. Calu V., Dutu M., Parvuletu R., Miron A. Persistent pancreatic fistula after necrosectomy for severe pancreatitis. *Chirurgia.* 2012; 107 (6): 796–801.
12. Pelaez-Luna M., Vege S.S., Petersen B.T., Chari S.T., Clain S.T., Levy M.J., Pearson R.K., Topazian M.D., Farmell M.B., Kendrick M.L., Baron T.H. Disconnection pancreatic duct syndrome: clinical and imaging characteristics and outcomes in cohort of 31 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 68 (1): 91–97. <https://doi.org/10.1016/gie.2007.11.041>.
13. Dyuzheva T.G., Jus E.V., Shefer A.V., Akhaladze G.G., Chevokin A.Yu., Kotovski A.E., Platonova L.V., Shono N.I., Galperin E.I. Pancreatic necrosis configuration and differentiated management of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2013; 18 (1): 92–102. (In Russian)
14. Dyuzheva T.G., Dzhus E.V., Ramishvili V.Sh., Shefer A.V., Platonova L.V., Galperin E.I. Early CT predictors of the different form peripancreonecrosis development. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2009; 14 (4): 54–63 (In Russian)
15. Kotelnikova L.P., Burnyshev I.G., Kudryavtsev P.L. Technique of forming invaginated pancreatojejunostomosis. *Perm Medical Journal.* 2014; 31 (2): 25–29. (In Russian)
16. Sikora S.S., Khare R., Srikanth G., Kumar A., Saxena R., Kapoor V.K. External pancreatic fistula as a sequel to management of acute severe necrotizing pancreatitis. *Dig. Surg.* 2005; 22 (6): 446–451. <https://doi.org/10.1159/000091448>.
17. Kriger A.G., Akhtanin E.A., Zemskov V.M., Gorin D.S., Smirnov A.V., Berelavichus S.V., Kozlova M.N., Shishkina N.S., Glotov A.V. Risk factors and prevention of postoperative pancreatitis after pancreatectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016; 7: 4–10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201674-10> (In Russian)
18. Wen Z., Guo Y., Xu B., Xiao K., Peng T., Peng M. Developing risk prediction models for postoperative pancreatic fistula: a systematic review of methodology and reporting. *Indian J. Surg.* 2016; 78 (2): 136–143. <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1439-9>.
19. Wronski M., Slodkowski M., Cebulski W., Moronczyk D., Krasnodebski I.W. Optimizing management of pancreaticopleural fistulas. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (42): 4696–4703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i42.4696>.
20. Dabrowski K., Bialek A., Kukla M., Wójcik J., Smereczyński A., Kołaczyk K., Grodzki T., Starzyńska T. Mediastinal pancreatic pseudocysts. *Clin. Endosc.* 2017; 50 (1): 76–80. <https://doi.org/10.5946/ce.2016.089>.
21. Segamalai D., Abdul Jameel A.R., Kannan N., Anbalagan A., Duraisamy B., Raju P., Devy Gounder K. Mediastinal pseudocyst: varied presentations and management-experience from a tertiary referral care centre in India. *HPB Surg.* 2017; 2017: 5247626. <https://doi.org/10.1155/2017/5247626>.
22. Bassi C., Butturini G., Falconi M., Salvia R., Frigerio I., Pederzoli P. Outcome of open necrosectomy in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2003; 3 (2): 128–132. <https://doi.org/10.1159/000070080>.
23. Solanki R., Koganti S.B., Bheerappa N., Sastry R.A. Disconnected duct syndrome: refractory inflammatory external pancreatic fistula following percutaneous drainage of an infected peripancreatic fluid collection. A case report and review of the literature. *JOP.* 2011; 12 (2): 177–180.

● References

1. Reveshvili A.Sh., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Olovyannyi V.E. Emergency surgery in Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019; 3: 88–97. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188> (In Russian)
2. Doctor N., Philip S., Gandhi V., Hussain M., Barreto S.G. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (3): 366–371. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i3.366>.
3. Krasilnikov M.D., Abdul'janov A.V., Zainullin I.V., Borodin M.A., Zefirov R.A., Imamova A.M. Surgical tactics in patients with pancreatic necrosis and its complications. *Kazan Medical Journal.* 2016; 97 (6): 898–903. <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-898> (In Russian).
4. Burchuladze N.Sh., Beburishvily A.G., Ryazanova I.I., Mikhailov D.V. Long-term results and quality of life in patients after pancreatonecrosis surgery. *Journal of VolgSMU.* 2007; 23 (3): 25–29. (In Russian)
5. Korobka V.L., Shapovalov A.M., Danil'chuk O.Ya., Gromyko R.E., Korobka R.V. Options for surgical treatment of patients with chronic pancreatitis complicated by pancreatic fistula. *Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2012; 5 (2): 423–429. (In Russian)
6. Chen J.Y., Feng J., Wang X.Q., Cai S.W., Dong J.H., Chen Y.L. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J. Surg.* 2015; 21 (19): 5926–5933. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5926>.
7. Shapovalyants S.G., Mylnikov A.G., Budzinskiy S.A., Shabrin A.V. Endoscopic stenting of the main pancreatic duct in pancreatic fistula patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2012; 17 (2): 53–58. (In Russian)
8. Repin M.V., Trushnikov D.V., Lobanov A.D. Successful treatment of complicated chronic pancreatitis by endoscopic transpapillary stenting of the main pancreatic duct. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; 180 (8): 98–102. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-98-102> (In Russian)
9. Budzinskiy S.A., Shapoval'yants S.G., Fedorov E.D., Shabrin A.V. Endoscopic pancreatic stenting in pancreatic fistulas management. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2017; 2: 32–44. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017232-44> (In Russian)

24. Xu H., Zhang X., Christe A., Ebner L., Zhang S., Luo Z., Wu Y., Li Y., Tian F. Anatomic pathways of peripancreatic fluid draining to mediastinum in recurrent acute pancreatitis: visible human project and CT study. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062025>.
25. Ajmera A.V., Judge T.A. Mediastinal extension of pancreatic pseudocyst: a case with review and management guidelines. *Am. J. Ther.* 2012; 19 (5): e152–e156. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e3181f62947>.
26. Bhasin D.K., Rana S.S., Nanda M., Chandail V.S., Masoodi I., Kang M., Kalra N., Sinha S.K., Nagi B., Singh K. Endoscopic management of pancreatic pseudocyst atypical locations. *Surg. Endosc.* 2010; 24 (5): 1085–1091. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0732-8>.
27. Tajima Y., Tsutsumi R., Kuroki T., Mishima T., Adachi T., Kitasato A., Kanematsu T. Evaluation and management of pancreaticopleural fistula. *Surgery*. 2006; 140 (5): 773–778. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.02.020>.
28. Gupta R., Munoz J.C., Garg P., Masri G., Nahman N.S. Jr, Lambiase L.R. Mediastinal pancreatic pseudocyst – a case report and review of the literature. *Med. Gen. Med.* 2007; 9 (2): 8.
29. Grudzinska E., Pilch-Kowalczyk J., Kusnierz K. Pancreaticopleural and pancreaticomediastinal fistula extending to cervical region, with dysphagia as initial symptom. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (5): e14233. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014233>.

Сведения об авторах [Authors info]

Котельникова Людмила Павловна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера. <https://orcid.org/000-0002-8602-1405>. E-mail: hir.fpk159@yandex.ru

Плаксин Сергей Александрович – доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера. <https://orcid.org/0000-0001-8108-1655>. E-mail: hir.fpk159@yandex.ru

Бурнышев Иван Григорьевич – канд. мед. наук, заведующий вторым хирургическим отделением ГБУЗ ПК “Пермская краевая клиническая больница”. <https://orcid.org/0000-0001-5030-4318>. E-mail: burnyshev.ivan@yandex.ru

Трушников Дмитрий Владимирович – врач отделения эндоскопии ГБУЗ ПК “Пермская краевая клиническая больница”. <https://orcid.org/0000-0002-1071-7115>. E-mail: dmitriytru@mail.ru

Для корреспонденции *: Котельникова Людмила Павловна – 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, Российская Федерация. Тел.: 8-902-835-69-65. E-mail: splaksin@mail.ru

Liudmila P. Kotelnikova – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology, Vagner Perm State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-8602-1405>. E-mail: hir.fpk159@yandex.ru

Sergey A. Plaksin – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology, Vagner Perm State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-8108-1655>. E-mail: hir.fpk159@yandex.ru

Ivan G. Burnyshev – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Second Surgical Department of the Perm Regional Clinical Hospital. <https://orcid.org/0000-0001-5030-4318>. E-mail: burnyshev.ivan@yandex.ru

Dmitry V. Trushnikov – Physician of the Endoscopy Department of the Perm Regional Clinical Hospital. <https://orcid.org/0000-0002-1071-7115>. E-mail: dmitriytru@mail.ru

For correspondence *: Liudmila P. Kotelnikova – 26, Petropavlovskay str., Perm, 614000, Russian Federation. Phone: +7-902-835-69-65. E-mail: splaksin@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 21.02.2021.
Received 21 February 2021.

Принята к публикации 23.03.2021.
Accepted for publication 23 March 2021.

*Повреждение протока поджелудочной железы
при остром некротическом панкреатите и его последствия
Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-50-60>

**“Молниеносный” острый панкреатит:
диагностика, прогнозирование, лечение**

Корымасов Е.А.^{1,2}, Хорошилов М.Ю.^{1,2}*

¹ ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

² ГБУЗ “Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина”; 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов лечения больных тяжелым острым панкреатитом путем ранней диагностики молниеносного течения заболевания и разработки индивидуализированной тактики лечения, основанной на выполнении ранних оперативных вмешательств с проведением периоперационной экстракорпоральной детоксикации.

Материал и методы. Проведен анализ лечения 232 больных тяжелым острым панкреатитом: 175 больных – ретроспективно (контрольная группа), 57 были включены в проспективное исследование (основная группа). Тяжесть заболевания изучали по интегральным шкалам, некроз железы и распространенность парапанкреатита – по данным КТ. Тактика лечения на ретроспективном этапе исследования была основана на действующих клинических рекомендациях, на проспективном этапе – на разработанных признаках молниеносного течения заболевания и включала ранние операции с проведением периоперационной экстракорпоральной детоксикации.

Результаты. У 41 (23%) пациента из 175 и у 24 (42%) из 57 больных были выявлены критерии молниеносного течения тяжелого острого панкреатита. По значениям шкал (APACHE II \geq 16, Ranson \geq 8, SOFA \geq 7 баллов) в первые 48 ч от начала заболевания, наличие асептического ферментативного перитонита, глубине некроза в области головки и тела железы \geq 50%, внутрибрюшной гипертензии III–IV степени отмечены достоверные различия с аналогичными показателями у 134 и 33 больных тяжелым острым панкреатитом. При молниеносном течении в контрольной и основной группах умерли все 5 больных, которым проводили только консервативное лечение, 33 (86,8%) и 9 (40,9%) после операций ($\chi^2 = 13,32, p < 0,001$). Летальность при тяжелом остром панкреатите, исключая больных с молниеносным течением, была сопоставима – 15,7 и 15,2% ($\chi^2 = 0,450, p > 0,05$).

Заключение. Больные тяжелым острым панкреатитом представляют неоднородную группу. Морфологическим субстратом “молниеносного” панкреатита является глубокий (>50%) некроз с локализацией в головке и теле поджелудочной железы и распространенный парапанкреатит. Разработанный индивидуализированный подход к лечению позволяет в течение 48 ч заболевания прогнозировать вариант неблагоприятного течения. Ранние операции, имеющие характер детоксикационного, декомпрессионного и дренирующего вмешательства с периоперационной экстракорпоральной детоксикацией, позволили уменьшить летальность с 86,8 до 40,9%.

Ключевые слова: поджелудочная железа, “молниеносный” панкреатит, панкреонекроз, интегральная оценка, конфигурация некроза, глубина некроза, APACHE, SOFA, экстракорпоральная детоксикация

Ссылка для цитирования: Корымасов Е.А., Хорошилов М.Ю. “Молниеносный” острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 50–60.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-50-60>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

“Fulminant” acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, treatment

Korymasov E.A.^{1,2}, Khoroshiov M.Yu.^{1,2}*

¹ FSBEI Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

² SBIH “Seredavin Samara Regional Clinical Hospital”; 159, Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russian Federation

Aim: improving the results of treatment of patients with severe acute pancreatitis by early diagnosis of the fulminant course of the disease and development of individualized treatment tactics based on early surgical interventions with perioperative extracorporeal detoxification.

Materials and methods. The analysis of treatment of 232 patients with severe acute pancreatitis was carried out. 175 patients were analyzed retrospectively (control group) and 57 were included in a prospective study (main group). The severity of the disease was studied using integral scales, necrosis of the pancreas and the prevalence of peripancreatitis were assessed by CT-scan. The treatment tactics at the retrospective stage of the study was based on the current Clinical Recommendations, at the prospective stage – on the developed signs of a “fulminant” course of the disease and included early surgery with perioperative extracorporeal detoxification.

Results. Criteria for a fulminant course of severe acute pancreatitis were found in 41 (23%) of 175 and 24 (42%) of 57 patients. According to the scale values (APACHE II \geq 16 Ranson \geq 8, SOFA \geq 7 points) in the first 48 hours from the onset of the disease, the presence of aseptic enzymatic peritonitis, the depth of pancreatic head and body necrosis \geq 50%, intra-abdominal hypertension of the III-IV degree, significant differences with similar indicators in 134 and 33 patients with severe acute pancreatitis. With fulminant course in the control and main groups, all 5 patients who received only conservative treatment died, 33 (86.8%) and 9 (40.9%) after surgery, $\chi^2 = 13.32$, $p < 0.001$. Mortality in severe acute pancreatitis, excluding patients with fulminant course, was comparable in the groups, being 15.7% and 15.2%, $\chi^2 = 0.450$, $p > 0.05$.

Conclusion. Patients with severe acute pancreatitis represent a heterogeneous group. The morphological substrate of “fulminant” pancreatitis is deep (more than 50%) necrosis with localization in the pancreatic head and body and widespread peripancreatitis. The developed individualized approach to treatment allows predicting an unfavorable course in the first 48 hours after the onset of the disease. Early surgery in the nature of detoxification, decompression and drainage interventions, with perioperative use of extracorporeal detoxification methods allowed to reduce mortality from 86.8% to 40.9%.

Keywords: pancreas, fulminant pancreatitis, pancreatic necrosis, integral assessment, configuration of necrosis, depth of necrosis, APACHE, SOFA, extracorporeal detoxification

For citation: Korymasov E.A., Khoroshiov M.Yu. “Fulminant” acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 50–60. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-50-60>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Достижения современной хирургической панкреатологии привели к тому, что в настоящее время в РФ общая летальность при остром панкреатите (ОП) составляет в среднем 2,76%, а послеоперационная летальность – 12,96% [1]. Это связано с хорошо отработанной и зарекомендовавшей себя хирургической тактикой, основанной на интенсивном консервативном лечении в раннюю фазу заболевания (ферментной токсемии) и выполнении оперативных вмешательств в позднюю фазу (секвестрации) [2–5]. Традиционно неблагоприятное течение ОП связывают с объемом деструкции поджелудочной железы (ПЖ) [3, 6]. Этому посвящены работы С.Ф. Бегенко и соавт. (2015), в которых доказано, что морфологическим субстратом тяжелого ОП является распространенный панкреонекроз (крупноочаговый и тотально-субтотальный), которому соответствует тяжелый эндотоксикоз.

Многие исследователи связывают неблагоприятное течение заболевания в большей степени с распространением некротического процесса по забрюшинной клетчатке [2, 4]. Работами Т.Г. Дюжевой и соавт. [4] доказана тесная корреляционная связь между прогрессирующим и неблагоприятным течением ОП в раннюю фазу и конфигурацией некроза ПЖ. Предложенные ими варианты диагностики имеют патофизиологическое обоснование: при формировании пол-

ного поперечного некроза ПЖ и наличии жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза наиболее часто развивается распространенный парапанкреатит (формирование внутреннего ретроперитонеального панкреатического свища), который обуславливает крайне тяжелое течение ОП в раннюю фазу заболевания.

Однако не у всех больных тяжелым ОП отмечают типичное течение заболевания: пациенты не доживают до поздней фазы заболевания в связи с быстро прогрессирующей органной недостаточностью в ранние сроки [3, 5]. Вероятность неблагоприятного прогноза заболевания у этой категории пациентов достигает практически 100% как при консервативном лечении, так и при выполнении ранней операции [7, 8]. В действующих клинических рекомендациях не нашло отражения быстрое (молниеносное) течение ОП [9], нет и критериев, которые позволили бы прогнозировать неблагоприятный исход заболевания.

Общепринятая хирургическая тактика не предусматривает выбор метода лечения в зависимости от скорости прогрессирования заболевания. Более того, прогрессирующая полиорганная недостаточность (ПОН) у этих больных является противопоказанием к какой-либо операции [10]. В качестве ранних рассматривают оперативные вмешательства только у пациентов с ферментативным перитонитом, а объем их за-

ключается в лапароскопической санации брюшной полости [7]

Остаются без ответа вопросы об объеме ранних вмешательств при нарастании абдоминального компартмент-синдрома (АКС), о необходимости дренирования забрюшинной клетчатки, когда возможности лапароскопии ограничены [11].

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных тяжелым ОП путем ранней диагностики молниеносного течения заболевания и разработки индивидуализированной тактики лечения, основанной на выполнении ранних оперативных вмешательств с периоперационной экстракорпоральной детоксикацией (ЭКД).

● Материал и методы

В исследование включены результаты обследования и лечения 232 пациентов с тяжелым ОП (ТОП), находившихся на лечении с 2013 по 2019 г. в ГБУЗ “Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина”, являющейся клинической базой кафедры хирургии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в исследование. Критерием включения пациентов в исследование было наличие у них ТОП в соответствии с отечественной классификацией (Клинические рекомендации “Острый панкреатит” Российского общества хирургов и Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, 2015). Тип исследования – нерандомизированное одноцентровое, ретроспективно-проспективное, непрерывное, последовательное, контролируемое. В ретроспективный этап (2013–2016) были включены 175 наблюдений (контрольная группа), в которых был проведен анализ диагностики и результатов хирургического лечения для определения факторов неблагоприятного исхода заболевания. В проспективный этап (2017–2019) были включены 57 больных (основная группа), при лечении которых применяли разработанную индивидуализированную хирургическую тактику с изучением ее эффективности. Проведен сравнительный анализ обеих групп по основным показателям исходного состояния пациентов и результатам лечения.

В контрольной группе было 127 (72,6%) мужчин и 48 (27,4%) женщин, в основной группе – 41 (71,9%) мужчина и 16 (28,1%) женщины ($\chi^2 = 0,141$, $p > 0,05$). Возраст пациентов варьировал от 19 до 83 лет. Средний возраст больных в контрольной группе составил $43,88 \pm 13,43$ года, в основной группе – $42,26 \pm 13,14$ года ($p > 0,05$).

Этиологическими факторами заболевания были: алиментарный – у 86 (49,1%) больных контрольной группы и 20 (35,1%) основной группы, алкогольный – у 57 (32,6%) и 21 (36,8%),

билиарный – у 18 (10,3%) и 11 (19,3%), постманипуляционный – у 14 (8%) и 5 (8,8%; $\chi^2 = 4,92$, $p > 0,05$; $\nu = 3$). Продолжительность заболевания от начала до госпитализации между группами не отличалась. В течение 24 ч поступили 59 (33,7%) пациентов контрольной группы и 24 (42,1%) – основной, от 24 до 48 ч – 20 (11,5%) и 5 (8,8%), в течение 3–5 дней были госпитализированы 96 (54,9%) и 28 (49,1%) пациентов ($\chi^2 = 1,392$, $p > 0,05$, $\nu = 2$). Сопутствующие заболевания у больных >30 лет были выявлены в 139 (79,4%) наблюдениях контрольной группы и в 45 (78,9%) – основной ($\chi^2 = 1,104$, $p > 0,05$, $\nu = 4$). Тяжесть состояния больных контрольной и основной групп через 48 ч от поступления по интегральным шкалам APACHE II, Ranson и SOFA статистически не различалась.

Обследование пациентов включало физические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Применяли интегральную шкалу APACHE II для оценки тяжести общесоматического состояния [12], Ranson – для оценки ранних признаков тяжелого течения ОП [13], SOFA – для уточнения выраженности органной недостаточности [14]. Оценку динамики по интегральным шкалам проводили ежедневно.

УЗИ ПЖ осуществляли на аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, США) с помощью датчиков 3,5 и 5 МГц. КТ брюшной полости с контрастным усилением выполняли на томографах Aquiline 36 (Toshiba, Япония), Brilliance CT 16 (Philips, Нидерланды). КТ с болюсным введением контрастного препарата выполняли на 3-и сутки от начала заболевания и позднее в зависимости от необходимости идентификации субстратов гнойно-деструктивных осложнений. Оценку конфигурации и глубины некроза ПЖ проводили по критериям Т.Г. Дюжевой и соавт. [15], дополняя исследование разработанным методом мультипланарной реконструкции и 3D-моделированием (патент РФ № 2688801 от 18.06.2018). Оценку распространенности парапанкреатита осуществляли по К. Ishikawa и соавт. [16]. Измерение внутрибрюшного давления (ВБД) осуществляли непрямым способом по Meldrum [17]. Критериями внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) I степени считали давление 12–15 мм рт.ст., II степени – 16–20 мм рт.ст., III степени – 21–25 мм рт.ст., IV степени – >25 мм рт.ст. АКС диагностировали при ВБГ III и IV степени в сочетании с органной недостаточностью.

Тактика лечения на ретроспективном этапе исследования включала проведение консервативной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям (в редакции 2015 г.). При наличии у пациентов признаков неустранимой ПОН на фоне проводимого консервативного лечения >48 ч от госпитализации применяли

специализированный комплекс лечения, включающий методы ЭКД (плазмаферез и гемодиализация) и эпидуральную анестезию. Оперативные вмешательства в большинстве наблюдений выполняли на 3–4-й неделе заболевания, показаниями к ним считали секвестрацию зон некроза и гнойно-септические осложнения.

Ранние вмешательства (1-я неделя заболевания) в виде пункционно-дренажных вмешательств (ПДВ) под контролем УЗИ, санационной лапароскопии и мини-доступов выполняли при ферментативном перитоните и острых жидкостных скоплениях. Лапаротомия в 1-ю неделю заболевания носила характер “операции отчаяния”, ее выполняли в связи с развитием АКС, сопровождающегося прогрессирующей ПОН. При лапаротомии осуществляли вскрытие и дренирование сальниковой сумки, забрюшинных клетчаточных пространств с эвакуацией ферментативного экссудата, декомпрессию брюшной полости формированием лапаростомы (ушивание кожи без ушивания тканей передней брюшной стенки). Повторные операции в виде санации брюшной полости, некрсеквестрэктомии, вскрытия и дренирования инфицированных скоплений, устранения толстокишечных свищей выполняли в связи с закономерным развитием гнойно-септических осложнений. Закрытие лапаростомы осуществляли в плановом порядке через 3–6 мес после выписки из стационара — применяли комбинированную пластику с сетчатыми имплантатами. Для предупреждения эвентрации в течение амбулаторного срока пациентам рекомендовали постоянное ношение бандажа с ограничением физических нагрузок.

На проспективном этапе исследования была внедрена индивидуализированная хирургическая тактика, которая заключалась в следующем. При наличии признаков молниеносного течения заболевания (изложены ниже) методы ЭКД начинали применять как можно раньше (48 ч от начала заболевания). При этом предпочтение отдавали плазмообмену с замещением 0,7–1,0 объема циркулирующей плазмы, что позволяло добиться устранения нарушений гемостаза. При отсутствии выраженной ферментемии и нарушений в системе гемостаза сразу применяли низкопоточную вено-венозную гемодиализацию, которую продолжали после операции. После стабилизации системы гемостаза и относительного уменьшения интоксикации (4–7-е сутки заболевания) выполняли раннюю операцию.

ПДВ под контролем УЗИ и мини-доступы выполняли для эвакуации ферментативного экссудата из брюшной полости и острых жидкостных скоплений при отсутствии признаков ВБГ. Лапароскопию выполняли как первый этап диагностики и для оценки возможности выполнения вмешательства этим способом. При на-

личии условий (подготовленный квалифицированный хирург) выполняли вскрытие париетальных листков брюшины в проекции забрюшинных клетчаточных пространств, вскрытие сальниковой сумки, санацию и дренирование брюшной полости и забрюшинной клетчатки. При АКС или отсутствии опыта выполнения таких вмешательств лапароскопическим доступом у оперирующего хирурга выполняли конверсию.

Лапаротомия носила характер детоксикационного, декомпрессионного и дренирующего вмешательства и была направлена на уменьшение градиента забрюшинного давления. Обязательным условием выполнения ранней операции считали предварительную стабилизацию состояния больного с молниеносным течением в условиях ОРИТ с помощью методов ЭКД и интенсивной консервативной терапии. Интенсивное консервативное лечение (медикаментозная терапия), режим повторных операций и послеоперационное ведение на проспективном этапе исследования соответствовали традиционному хирургическому алгоритму.

Статистическую обработку проводили с помощью программы MS Office 2010, лицензия № 661988271 (Microsoft, США). Различия показателей считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза $\geq 95\%$ ($p < 0,05$).

● Результаты и обсуждение

Ретроспективный этап исследования. Из 175 пациентов контрольной группы оперативные вмешательства были выполнены 145 (83%) больным. Умерло 54 (37%) пациента. Консервативное лечение применено 30 (17,9%) пациентам, умерло 3 (10%). Общая летальность составила 32,5%.

Позднее 14-х суток госпитализации оперировано 64 (44%) из 145 пациентов, 43 (29,6%) из 145 больных были оперированы на 5–13-е сутки от момента поступления ($8,8 \pm 4$ дня от начала заболевания). Это объясняется тем, что первично пациенты были госпитализированы в центральные районные больницы, получали там консервативное лечение и в связи с его неэффективностью, а также возникновением органной недостаточности были переведены в СОКБ. У 38 (26%) пациентов первая операция была выполнена в течение первых 4 дней от момента поступления; умерло 33 (86,8%) пациента. При этом было отмечено, что этих пациентов госпитализировали в 1-е сутки заболевания. Фактически срок выполнения первой операции соответствовал сроку начала заболевания. Ранние вмешательства у этих пациентов носили “вынужденный” характер, и показаниями к ним были ферментативный перитонит, АКС, сопровождавшийся прогрессирующей ПОН, неустраняемой методами интенсивной консервативной терапии и ЭКД.

Таблица 1. Тяжесть состояния через 48 ч от начала лечения и исход заболевания у 175 больных в зависимости от вида лечения**Table 1.** The severity of the condition 48 hours after the start of treatment and the outcome of the disease in 175 patients, depending on the type of treatment

Время операции	Число наблюдений, абс	Исход заболевания	Число наблюдений, абс. (%)	Средний балл, $M \pm \delta$		
				APACHE II	Ranson	SOFA
Ранние	38	выздоровление	5 (13,2)	$16,4 \pm 2,07$	$8,8 \pm 1,3$	$8,2 \pm 1,3$
		летальный исход	33 (86,8)	$17,18 \pm 1,48$	$9,39 \pm 1,2$	$8,9 \pm 0,89$
Поздние	107	выздоровление	86 (80,4)	$12,13 \pm 1,16$	$6,52 \pm 1,63$	$4,16 \pm 1,46$
		летальный исход	21 (19,6)	$12,6 \pm 1,2$	$7,3 \pm 1,79$	$4,6 \pm 1,15$
Без операции	30	выздоровление	27 (90)	$7,78 \pm 1,25$	$4,1 \pm 0,93$	$3,04 \pm 0,98$
		летальный исход	3 (10)	$16,3 \pm 0,58$	$9,3 \pm 0,58$	$6,7 \pm 1,52$

Был проведен анализ тяжести состояния 175 пациентов через 48 ч от начала лечения (табл. 1). Помимо данных о тяжести состояния пациентов по интегральным шкалам, представлены результаты различных подходов к лечению.

Состояние пациентов, умерших после ранних операций (в первые 4 сут заболевания), было значимо тяжелее, чем пациентов, умерших после поздних операций ($t_{APACHE II} = 12,46, p < 0,0001$; $t_{Ranson} = 4,72, p < 0,0001$; $t_{SOFA} = 14,49, p < 0,0001$). Из 30 пациентов, которым проводили только консервативное лечение, тяжесть состояния умерших больных была статистически значимо больше, чем выздоровевших ($t_{APACHE II} = 20,88, p < 0,001$; $t_{Ranson} = 13,83, p < 0,001$; $t_{SOFA} = 4,07, p < 0,001$). В то же время не выявлено статистически значимых различий в тяжести состояния между выздоровевшими и умершими пациентами после ранних операций ($t_{APACHE II} = 0,82, p > 0,05$; $t_{Ranson} = 0,96, p > 0,05$; $t_{SOFA} = 1,16, p > 0,05$), а также выздоровевшими и умершими после поздних операций ($t_{APACHE II} = 1,64, p > 0,05$; $t_{Ranson} = 1,83, p > 0,05$; $t_{SOFA} = 1,48, p > 0,05$). Кроме того, состояние пациентов, выздоровевших после ранних операций, было статистически значимо тяжелее по всем интегральным шкалам, чем пациентов, выздоровевших после поздних операций ($t_{APACHE II} = 4,6, p < 0,0001$; $t_{Ranson} = 3,77, p < 0,001$; $t_{SOFA} = 6,71, p < 0,0001$). Эти данные свидетельствуют о том, что оценивать результаты лечения в зависимости от тяжести состояния, основанной только на показателях шкал через 48 ч после начала лечения, не представляется возможным.

Летальный исход при ранних вмешательствах наступил от прогрессирующей ПОН в первые 3 дня у 11 больных, на 4–5-е сутки – у 16 и на 7-й день – у 6 пациентов. При проведении поздних операций в сроки от 8 до 14 сут умерли 8 больных, позднее 14 сут – 13 больных. Причиной летальных исходов были гнойно-септические осложнения.

Летальный исход у неоперированных пациентов, которые по тяжести исходного состояния статистически не отличались от пациентов, пе-

ренесших ранние вмешательства, наступал в первые 2 сут от начала заболевания от неустраняемой ПОН, несмотря на интенсивную консервативную терапию с применением ЭКД.

Установлено, что пациенты с ТОП представляют собой неоднородную по тяжести состояния группу больных. Среди них были пациенты с быстрым развитием ПОН с самого начала заболевания и большим риском неблагоприятного исхода в ранние сроки. Результаты консервативного лечения и ранней операции у этих пациентов не отличаются: из 3 пациентов без операции умерло 3 (100%), из 38 пациентов, которым выполнено раннее вмешательство, умерло 33 (86,8%; $\chi^2 = 0,45; p > 0,5$).

Это стало основанием для введения понятия “молниеносное течение” ТОП. Пациенты ($n = 41$) были объединены в одну группу по 3 критериям: поступление больных в клинику в течение первых суток от появления симптомов ОП, тяжелое состояние в раннюю фазу заболевания и крайне неудовлетворительные результаты лечения. Был осуществлен поиск общих признаков, свойственных таким больным. В качестве основного признака молниеносного течения у больных ТОП была принята тяжесть состояния, оцененная в течение 48 ч от начала заболевания по интегральным шкалам APACHE II, Ranson и SOFA. Для определения пограничных значений по интегральным шкалам проведен расчет среднего балла тяжести общего состояния у 41 пациента, которые удовлетворяли клиническим признакам молниеносного течения. Это 38 больных, оперированных в ранние сроки, и 3 умерших пациента после консервативного лечения (табл. 2). Сравнение проводили с данными 134 пациентов, которые поступили в более поздние сроки с признаками ТОП, которым проводили консервативное лечение ($n = 27$) или поздние вмешательства ($n = 107$). В отличие от молниеносного течения квалифицировали их как типичное течение.

Распределив пациентов с типичным и молниеносным течением по каждой из интегральных шкал, отметили, что статистически значимые

Таблица 2. Оценка тяжести состояния 175 пациентов через 48 ч после начала лечения**Table 2.** Assessment of the severity of the condition of 175 patients 48 hours after the start of treatment

Течение заболевания	Число наблюдений, абс. (%)	Средний балл, $M \pm \delta$		
		APACHE II	Ranson	SOFA
Типичное	134	11,33 \pm 2,15	6,15 \pm 1,87	4,01 \pm 1,42
Молниеносное	41	17,02 \pm 1,52	9,31 \pm 1,19	8,68 \pm 1,15
<i>t, p</i>	—	18,97, <0,001	13,12, <0,001	21,59, <0,001

различия между группами появлялись при достижении или превышении значений по шкале APACHE II ≥ 16 баллов, по шкале Ranson ≥ 8 баллов и по шкале SOFA ≥ 7 баллов.

Однако только у 26 (63,4%) из 41 пациента диагностические показатели отмечали одновременно по трем шкалам. У 15 (36,6%) пациентов тяжесть состояния достигала диагностического уровня только по одной из интегральных шкал. Поэтому был проведен анализ других признаков, наиболее часто выявляемых у пациентов с молниеносным течением заболевания ($n = 41$) по сравнению с типичным течением ($n = 134$). К таким признакам отнесли продолжительность заболевания до момента госпитализации, постманипуляционный панкреатит, наличие асептического (ферментативного) панкреатогенного перитонита, глубину некроза ПЖ $\geq 50\%$ в области головки и тела, уровень ВБГ (табл. 3). У одного пациента могло быть одновременно ≥ 2 признаков. Максимальные различия между пациентами с типичным и молниеносным течением

ТОП были выявлены по частоте комбинации из 3 признаков (табл. 4).

Таким образом, критериями диагностики молниеносного течения являются тяжесть общего состояния, достигающая или превышающая пороговое значение хотя бы по одной из интегральных шкал (APACHE II ≥ 16 баллов, Ranson ≥ 8 баллов, SOFA ≥ 7 баллов), и наличие минимум 3 из 5 дополнительных признаков (см. табл. 3).

У пациентов с молниеносным течением ТОП жизнеспособную паренхиму ПЖ дистальнее некроза при его локализации в головке или теле обнаруживали значимо чаще, чем у пациентов с типичным течением ($\chi^2 = 30,24$, $p < 0,01$). Это подтверждает механизм формирования внутреннего панкреатического свища и забрюшинной экссудации при повреждении протоковой системы ПЖ вследствие глубокого ($>50\%$ поперечного сечения) некроза ПЖ, что было показано Т.Г. Дюжевой и соавт. [4, 15]. Распространенный парапанкреатит, соответствующий III–V степени по Ishikawa, выявляли чаще у пациентов с

Таблица 3. Частота прогностических признаков при молниеносном и типичном течении ТОП**Table 3.** The frequency of prognostic signs in patients with fulminant and typical severe acute pancreatitis

Прогностический признак	Число наблюдений, абс. (%)		χ^2, p
	типичное течение	молниеносное течение	
Продолжительность заболевания <24 ч до поступления	22 (16,4)	37 (90,2)	77,169, <0,01
Асептический (ферментативный) перитонит при поступлении	4 (3)	34 (82,9)	118,78, <0,01
Постманипуляционный панкреатит	6 (4,4)	8 (19,5)	9,75, <0,01
ВБГ III–IV степени	23 (17)	30 (73,1)	47,087, <0,01
Глубина некроза ПЖ $\geq 50\%$ (головка и тело ПЖ)	40 (29,6)	37 (90,2)	46,95, <0,01

Таблица 4. Частота комбинаций дополнительных прогностических признаков молниеносного течения ТОП у пациентов контрольной группы**Table 4.** Frequency of combinations of additional prognostic signs of fulminant course in patients of the control group

Число признаков молниеносного течения	Число наблюдений, абс. (%)		χ^2, p
	типичное течение	молниеносное течение	
нет	71 (53)	—	36,55, <0,01
1	31 (23,1)	1 (2,4)	8,99, <0,01
2	18 (13,4)	8 (19,5)	0,917, >0,05
3	8 (6)	15 (36,6)	25,78, <0,01
4	5 (3,7)	12 (29,3)	23,34, <0,01
5	1 (0,7)	5 (12,2)	12,43, <0,01

Таблица 5. Изменение состояния 5 пациентов с молниеносным течением ТОП, которым ЭКД была выполнена при поступлении

Table 5. Dynamics of the severity of the condition of 5 patients with fulminant course, who underwent extracorporeal detoxification on admission

Интегральная шкала	Баллы, М ± δ			
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
APACHE II	16,02 ± 1,33	12,52 ± 1,12	13,23 ± 0,77	13,45 ± 0,66
Ranson	7,88 ± 1,19	6,6 ± 1,32	6,7 ± 0,41	7,01 ± 0,19
SOFA	7,9 ± 1,14	5,7 ± 0,77	5,9 ± 1,13	6,0 ± 0,88

молниеносным течением ТОП, чем у пациентов с типичным его течением ($\chi^2 = 14,3$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 17,83$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 15,8$, $p < 0,01$).

Особенности хирургической тактики сформировали в результате анализа различных способов лечения пациентов с молниеносным течением ТОП в контрольной группе.

ПДВ под контролем УЗИ были применены 21 (55,3%) пациенту, все пациенты умерли. Лапароскопия была выполнена 7 (17,4%) больным, все пациенты погибли. Лапаротомия выполнена 10 (26,3%) пациентам, отмечено 5 (50%) летальных исходов. Летальный исход в среднем наступал через $2,4 \pm 1,4$ сут после ПДВ, через $3,4 \pm 1,8$ сут после лапароскопии, через $4,2 \pm 1$ день после лапаротомии. Лапаротомное вмешательство было выполнено в 1-е сутки заболевания 1 пациенту (летальный исход); на 2-е сутки – 3 пациентам (умерли 3); на 3-и сутки – 2 пациентам (умер 1); на 4-е сутки – 3 пациентам (умерших нет); на 5-е сутки – 1 пациенту (без летального исхода). При выполнении лапаротомии в первые 48 ч от начала заболевания летальность составила 100%, а при выполнении операции на 3-и и 4-е сутки от начала заболевания летальность оказалась 50 и 0% ($\chi^2 = 4,29$, $p < 0,05$).

ЭКД при молниеносном течении ТОП выполняли 36 (87,8%) пациентам через 48 ч от начала лечения, у 5 (12,2%) первый сеанс плазмообмена был выполнен в первые 48 ч от начала заболевания. У подавляющего числа больных – 31 (75,6%) – применили низкопоточную вено-венозную гемодиализацию. Только плазмообмен использовали у 5 (12,2%) больных, плазмообмен с последующей низкопоточной вено-венозной гемодиализацией – также у 5 больных. Средний срок выполнения первого сеанса ЭКД от момента госпитализации у 5 выживших пациентов составил $10,6 \pm 2,9$ ч и статистически значимо отличался от срока выполнения ЭКД у 36 умерших пациентов – $52,3 \pm 17$ ч ($t = 6,79$, $p < 0,05$). Отмечено уменьшение показателей тяжести состояния по шкалам после раннего проведения ЭКД (табл. 5). У 5 выживших больных применяли плазмообмен. Оценивая динамику тяжести их состояния, отмечали статистически значимое улучшение показателей

общего состояния по шкалам на 2-е сутки ($t_{\text{APACHE II}} = 7,83$, $p < 0,01$; $t_{\text{Ranson}} = 4,53$, $p < 0,01$; $t_{\text{SOFA}} = 7,78$, $p < 0,05$). При этом с 2-х по 4-е сутки состояние больных ухудшалось, хотя и статистически не значимо ($t_{\text{APACHE II}} = 2,08$, $p > 0,05$; $t_{\text{Ranson}} = 1,45$, $p > 0,05$; $t_{\text{SOFA}} = 1,06$, $p > 0,05$).

Перспективный этап исследования. В основную группу были включены 57 пациентов: молниеносное течение ТОП было установлено у 24 (42%) больных, типичное течение – у 33 (58%). Сравнение 41 пациента с молниеносным течением из контрольной группы и 24 пациентов из основной группы не выявило статистически значимых различий по APACHE II ($17 \pm 1,5$ и $16,9 \pm 1,3$), Ranson ($9,3 \pm 1,2$ и $9,8 \pm 0,9$), SOFA ($8,7 \pm 1$ и 8 ± 1) и предложенным дополнительными прогностическими признаками. В течение суток с начала заболевания поступили 37 (90%) пациентов контрольной и 21 (87,5%) пациент основной группы. Асептический ферментативный перитонит выявлен соответственно у 34 (83%) и 19 (79%) больных, ВБГ III–IV степени отмечена у 30 (73%) и 23 (96%) больных, локализация глубокого (в том числе полного поперечного) некроза в области головки и тела – у 37 (90%) и 20 (83%). У 37 (90%) больных контрольной группы и 21 (87%) пациента основной группы был выявлен парапанкреатит III–V степени по Ishikawa. Только консервативное лечение (в том числе ЭКД) проведено 2 больным, оба умерли на 3-и сутки от начала заболевания в результате прогрессирующей ПОН. Двадцать два пациента были оперированы на 3–4-е сутки от начала заболевания. Двум пациентам осуществлены ПДВ под контролем УЗИ. В 20 наблюдениях вмешательства начинали с лапароскопии (в 8 выполнена конверсия).

Пациенты с молниеносным течением, успешно перенесшие раннюю операцию, переходили из ранней фазы в позднюю (секвестрации и гнойных осложнений), во время которой у них появлялись показания к повторным операциям. Повторные операции выполнены 15 (68,2%) из 22 пациентов. Послеоперационная летальность составила 40,9% (9 из 22) – достоверно меньше, чем в контрольной группе – 86,8% (33 из 38; $\chi^2 = 13,99$; $p < 0,001$).

Таблица 6. Результаты лечения пациентов с типичным и молниеносным течением ТОП**Table 6.** Results of treatment of patients with typical and fulminant course of the severe acute pancreatitis

ТОП	Вид лечения и исход	Число наблюдений, абс. (%)		χ^2, p	
		контрольная группа	основная группа		
Типичный	всего	134 (76,6)	33 (57,9)	7,437, <0,01	
	умерло	21 (15,7)	5 (15,2)	0,450, >0,05	
	оперативное	всего	107 (79,9)	24 (72,7)	1,556, >0,05
		умерло	21 (19,6)	5 (20,8)	0,018, >0,05
	консервативное	всего	27 (20,1)	9 (27,2%)	0,004, >0,05
		умерло	—	—	—
Молниеносный	всего	41 (23,4)	24 (42,1)	13,665, <0,01	
	умерло	36 (87,8)	11 (45,8)	13,32, <0,001	
	оперативное	всего	38 (92,7)	22 (91,7)	0,022, >0,05
		умерло	33 (86,8)	9 (40,9)	13,99, <0,001
	консервативное	всего	3 (7,3)	2 (8,3)	0,022, >0,05
		умерло	3 (100)	2 (100)	—

Следует подчеркнуть, что при осуществлении индивидуализированной тактики лечения ЭКД начинали сразу после установки диагноза молниеносного течения, операцию проводили после стабилизации состояния больных, ЭКД продолжали в послеоперационном периоде. Большинству больных — 16 (66,7%) — применяли плазмобмен с последующей низкопоточной вено-венозной гемодиализацией, в отличие от больных с молниеносным течением контрольной группы, в которой преобладала низкопоточная вено-венозная гемодиализация, ее применяли в более поздние сроки.

Результаты лечения всех 232 больных с типичным и молниеносным течением ТОП представлены в табл. 6. Данные таблицы свидетельствуют о том, что летальность при молниеносном течении значительно превышала этот показатель при типичном течении ТОП. В то же время разработанная индивидуализированная тактика ведения больных с молниеносным течением ТОП (ранняя диагностика, ранние вмешательства при поддержке периоперационной ЭКД) привела к уменьшению летальности в 2 раза. Проведение только консервативной терапии у этих больных было неэффективным, погибли все 5 пациентов.

● Заключение

Больные ТОП представляют неоднородную группу. Выделены критерии крайне тяжелого, молниеносного течения заболевания, отличающие его от ТОП: быстрое (уже в первые сутки) обращение за медицинской помощью, проявление симптомов органной дисфункции, высокие значения показателей интегральных шкал (APACHE II \geq 16, Ranson \geq 8, SOFA \geq 7 баллов), ферментативный перитонит, III–IV степень ВБГ через 48 ч заболевания. Морфологическим субстратом “молниеносного” ОП является глибо-

кий (>50%) некроз с локализацией в головке и теле ПЖ и распространенный парапанкреатит. Предложенная концепция молниеносного течения ТОП позволяет в первые 48 ч заболевания прогнозировать вариант неблагоприятного течения. Ранние операции, имеющие характер детоксикационного, декомпрессионного и дренирующего вмешательства с периоперационным применением ЭКД, позволили уменьшить летальность с 86,8 до 40,9%.

Участие авторов

Корымасов Е.А. — идея, концепции молниеносного течения и дизайна исследования, методологическое и техническое рецензирование, утверждение окончательного варианта статьи, лечение пациентов и анализ результатов лечения.

Хорошилов М.Ю. — сбор и обработка медицинской документации, статистический анализ, лечение пациентов, оптимизация и усовершенствование этапов исследования, изложение основных результатов исследования.

Authors participation

Korymasov E.A. — idea, concepts of fulminant course of acute pancreatitis and study design, methodological and technical review, approval of the final version of the article, patient treatment and analysis of treatment results.

Khoroshilov M.Yu. — collection and processing of medical documentation, statistical analysis, patient treatment, optimization and improvement of research stages, presentation of the main research results.

● Список литературы

1. Ревитшвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Нечаев О.И., Захарова М.А., Шелина Н.В., Миронова Н.Л. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2019. 136 с.

2. Авакимян С.В., Авакимян В.А., Дидигов М.Т., Бабенко Е.С. Выбор метода лечения острого панкреатита в зависимости от прогноза течения заболевания. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016; 175 (1): 37–41.
3. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Вашетко Р.В. Классификация острого панкреатита: современные проблемы. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015; 174 (5): 86–92. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-5-86-92>
4. Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Семененко И.А., Шмушкovich Т.Б. Распространенный парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания. Московский хирургический журнал. 2018; 3: 7–8.
5. Ачкасов Е.Е., Набиева Ж.Г., Посудневский В.И., Абдуллаев А.Г. Антисекреторная терапия при остром панкреатите. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017; 4: 69–72.
6. Mikó A., Vigh É., Mátrai P., Soós A., Garami A., Balaskó M., Czákó L., Mosdósi B., Sarlós P., Eröss B., Tenk J., Rostás I., Hegyi P. Computed Tomography Severity Index vs. other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: a predictive accuracy meta-analysis. *Front. Physiol.* 2019; 10: 1002. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01002>. PMID: 31507427; PMCID: PMC 6718714.
7. Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Бакунов А.М., Дымников Д.А., Курочкин Д.М., Батиг Е.В. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения. Анналы хирургической гепатологии. 2015; 20 (3): 75. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015375-83>.
8. Кондратенко П.Г., Конькова М.В., Васильев А.А., Епифанцев А.А., Джансыз И.Н., Ширшов И.В., Юдин А.А. Хирургическая тактика при остром панкреатите. Украинский журнал хирургии. 2013; 3 (22): 150–155.
9. Национальные клинические рекомендации “Острый панкреатит”. Российское общество хирургов и Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. 2015. 30 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: свободный. http://общество-хирургов.рф/upload/Acute_pancreatitis-2019.doc
10. Wittau M., Mayer B., Scheele J., Henne-Bruns D., Dellinger E.P., Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (3): 261–270. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.531486>.
11. Корымасов Е.А., Хорошилов М.Ю., Иванов С.А. Абдоминальный компартмент-синдром при прогнозировании молниеносного течения острого панкреатита. Инфекции в хирургии. 2018; (1–2): 50–51.
12. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
13. Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., Fink S.D., Eng K., Spencer F.C. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1974; 139 (1): 69–81.
14. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>. PMID: 8844239.
15. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 2013; 18 (1): 92–102.
16. Ishikawa K., Idoguchi K., Tanaka H., Tohma Y., Ukai I., Watanabe H., Matsuoka T., Yokota J., Sugimoto T. Classification of acute pancreatitis based on retroperitoneal extension: application of the concept of interfascial planes. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60 (3): 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.06.014>.
17. Meldrum D.R., Moore F.A., Moore E.E., Franciose R.J., Sauaia A., Burch J.M. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am. J. Surg.* 1997; 174 (6): 667–672; discussion 672–673. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(97\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(97)00201-8).

References

1. Revishvili A.Sh., Olovyannyj V.E., Sazhin V.P., Nechaev O.I., Zakharova M.A., Shelina N.V., Mironova N.L. *Khirurgicheskaja pomoshch v Rossijskoj Federatsii* [Surgical care in the Russian Federation]. Information and analytical collection “National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow, 2019. 136 p. (In Russian)
2. Avakimyan S.V., Avakimyan V.A., Didigov M.T., Babenko E.S. Choice of treatment management of acute pancreatitis in relation to prognosis of disease course. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2016; 175 (1): 37–41. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2016-175-1-37-41> (In Russian)
3. Bagnenko S.F., Gol'tsov V.P., Savello V.E., Vashetko R.V. Classification of acute pancreatitis: current state of the issue. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015; 174 (5): 86–92. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-5-86-92> (In Russian)
4. Dyuzheva T.G., Shefer A.V., Semenenko I.A., Shmushkovich T.B. Diffused peripancreatitis determines the severity of patients with acute pancreatitis in the first week of the disease. *Moscow Surgical Journal.* 2018; 3: 7–8. (In Russian)
5. Achkasov E.E., Nabieva Zh.G., Posudnevsky V.I., Abdullaev A.G. The current view for antisecretory therapy in acute pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2017; 4: 69–72. (In Russian)
6. Mikó A., Vigh É., Mátrai P., Soós A., Garami A., Balaskó M., Czákó L., Mosdósi B., Sarlós P., Eröss B., Tenk J., Rostás I., Hegyi P. Computed Tomography Severity Index vs. other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: a predictive accuracy meta-analysis. *Front. Physiol.* 2019; 10: 1002. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01002>. PMID: 31507427; PMCID: PMC 6718714.
7. Goltsov V.R., Savello V.E., Bakunov A.M., Dymnikov D.A., Kurochkin D.M., Batig E.V. Purulent-necrotic parapaneatitis: the evolution of views on treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2015; 20 (3): 75. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015375-83> (In Russian)
8. Kondratenko P.G., Kon'kova M.V., Vasiliev A.A., Epifantsev A.A., Dzhansiz I.N., Shirshov I.V., Yudin A.A. Surgical tactics in acute necrotizing pancreatitis. *Ukrainian Journal of Surgery.* 2013; 3 (22): 150–155. (In Russian)
9. *Natsionalnye klinicheskiye rekomendatsii Ostryj pankreatit* [National clinical recommendations for acute pancreatitis]. Russian Society of Surgeons and the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries. 2015. 30 p. [Electronic resource] Access mode: free. http://society-surgeons.rf/upload/Acute_pancreatitis-2019.doc (In Russian)
10. Wittau M., Mayer B., Scheele J., Henne-Bruns D., Dellinger E.P., Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of

- antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (3): 261–270. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.531486>.
11. Korymasov E.A., Khoroshilov M.Yu., Ivanov S.A. Abdominal compartment syndrome in predicting the fulminant course of acute pancreatitis. *Infektsii v khirurgii.* 2018; (1–2): 50–51. (In Russian)
 12. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
 13. Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., Fink S.D., Eng K., Spencer F.C. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1974; 139 (1): 69–81.
 14. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>. PMID: 8844239.
 15. Dyuzheva T.G., Dzhus E.V., Shaefer A.V., Akhaladze G.G., Chevokin A.Yu., Kotovsky A.E., Platonova L.V., Shono N.I., Galperin E.I. Pancreatic necrosis configuration and differentiated treatment of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2013; 18 (1): 92–102. (In Russian)
 16. Ishikawa K., Idoguchi K., Tanaka H., Tohma Y., Ukai I., Watanabe H., Matsuoka T., Yokota J., Sugimoto T. Classification of acute pancreatitis based on retroperitoneal extension: application of the concept of interfascial planes. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60 (3): 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.06.014>.
 17. Meldrum D.R., Moore F.A., Moore E.E., Franciose R.J., Sauaia A., Burch J.M. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am. J. Surg.* 1997; 174 (6): 667–672; discussion 672–673. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(97\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(97)00201-8).

Сведения об авторах [Authors info]

Корымасов Евгений Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-9732-5212>. E-mail: korymasov@mail.ru

Хорошилов Максим Юрьевич – ассистент кафедры хирургии института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-9659-8881>. E-mail: khor-maksim@yandex.ru

Для корреспонденции *: Корымасов Евгений Анатольевич – 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация. Тел.: +7-846-956-22-72. E-mail: korymasov@mail.ru

Evgenii A. Korymasov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of the Institute of Professional Education, FSBEI HE SamSMU MOH Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9732-5212>. E-mail: korymasov@mail.ru

Maksim Yu. Khoroshilov – Assistant of the Department of Surgery of the Institute of Professional Education, FSBEI HE SamSMU MOH Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9659-8881>. E-mail: khor-maksim@yandex.ru

For correspondence *: Evgenii A. Korymasov – 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation. Phone: +7-846-956-22-72. E-mail: korymasov@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 18.02.2021.
Received 18 February 2021.

Принята к публикации 23.03.2021.
Accepted for publication 23 March 2021.

Комментарий редколлегии к статье «“Молниеносный” острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение»

Commentary of the editorial board on the article «“Fulminant” acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, treatment»

Вопрос о возможности и целесообразности проведения инвазивного лечения в ранней фазе заболевания остается предметом дискуссий. В международных и отечественных рекомендациях показания к вмешательствам строго ограничены в связи с высокой летальностью. Тем не менее операции вынужденно выполняют при развитии абдоминального компартмент-синдрома и у самых тяжелых больных при неэффективности консервативной терапии – “операция отчаяния”. Авторы показали, что группа больных тяжелым острым панкреатитом неоднородна, и выделили признаки так называемого молниеносного течения с быстрым развитием полиорганной недостаточности и большим риском неблагоприятного исхода в ранние сроки заболевания. У этой категории больных выполняли ранние операции (вскрытие и дренирование брюшинной клетчатки лапароскопическим и лапаротомным доступом) с периоперационным использованием экстракорпоральной детоксикации по разработанной схеме. Это позволило

уменьшить летальность с 86,8 до 40,9%. Работа заслуживает внимания и одобрения. Важным является факт присутствия у подавляющего числа больных с крайне тяжелым течением заболевания косвенных признаков повреждения протока поджелудочной железы: локализация глубокого некроза в головке и теле и распространенный парапанкреатит. Накопление дальнейшего опыта ранних операций по строгим показаниям даст возможность определить целесообразность такого подхода. Авторам работы в дальнейших исследованиях следует ориентироваться не только на локализацию и глубину некроза поджелудочной железы, но и на активность α -амилазы в жидкостных скоплениях, что является подтверждением нарушения целостности протока поджелудочной железы, а также изучить опыт применения методов периоперационной экстракорпоральной детоксикации при ранних вмешательствах, выполняемых с помощью миниинвазивных методов.

*Повреждение протока поджелудочной железы
при остром некротическом панкреатите и его последствия
Pancreatic duct disruption in acute necrotizing pancreatitis and its consequences*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-61-67>

**Этапное лечение пациента
с острым некротическим панкреатитом с учетом
конфигурации некроза поджелудочной железы
(клиническое наблюдение)**

Шефер А.В.^{1*}, Белых Е.Н.²

¹ ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ”; 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4, Российская Федерация

² Кафедра госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Представлено клиническое наблюдение успешного этапного лечения больного тяжелым острым панкреатитом, основанного на ранней диагностике повреждения протока поджелудочной железы по данным КТ (конфигурация некроза поджелудочной железы) и высокой активности α -амилазы в жидкостном скоплении.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, панкреонекроз, конфигурация некроза, повреждение протока поджелудочной железы, парапанкреатит, местные осложнения, этапное лечение

Ссылка для цитирования: Шефер А.В., Белых Е.Н. Этапное лечение пациента с острым некротическим панкреатитом с учетом конфигурации некроза поджелудочной железы (клиническое наблюдение). *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 61–67. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-61-67>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Staged treatment of acute necrotizing pancreatitis
given the configuration of pancreatic necrosis (case report)**

Shefer A.V.^{1*}, Belykh E.N.²

¹ Yudin Moscow State Clinical Hospital; 4, Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russian Federation

² Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

A clinical observation of a successful staged treatment of a patient with severe acute pancreatitis based on early diagnosis of damage to the pancreatic duct according to CT data (configuration of pancreatic necrosis) and high level of amylase in the fluid collection is presented.

Keywords: pancreas, acute pancreatitis, pancreatic necrosis, configuration of necrosis, disconnected pancreatic duct, peripancreatitis, local complications, staged treatment

For citation: Shefer A.V., Belykh E.N. Staged treatment of acute necrotizing pancreatitis given the configuration of pancreatic necrosis (case report). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 61–67. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-61-67>.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Согласно современным представлениям о развитии острого панкреатита (ОП), заболевание протекает в две фазы [1]. В течение первой недели манифестируют системные осложнения (ранняя фаза), приводящие к большой ранней летальности. В конце первой недели начинают формироваться местные осложнения (поздняя фаза), от выраженности которых зависит ее продолжительность и исход заболевания. Стандартом диагностики некроза поджелудочной железы (ПЖ) является КТ с болюсным контрастированием, которую рекомендуют проводить не ранее 72 ч от начала заболевания, мотивируя это тем, что именно к этому сроку формируется некроз ПЖ и более раннее исследование нецелесообразно [2, 3]. Тяжесть некроза ПЖ определяется его объемом, а парапанкреатического повреждения – числом жидкостных скоплений [4]. Перипанкреатические скопления в ранние сроки заболевания характеризуются как жидкостные, лишенные солидного компонента, и некротические, содержащие помимо жидкости некротическую ткань. Показатель активности α -амилазы жидкости в качестве характеристики скоплений не входит, хотя именно он может свидетельствовать о повреждении протока поджелудочной железы (ППЖ) и играть существенную роль в развитии прогрессирующего парапанкреатита.

В рекомендациях Международной ассоциации панкреатологов (IAP) сделано заключение об отсутствии доказательств тому, что проведение КТ в ранние сроки предоставляет информацию, позволяющую улучшить результаты лечения. Клиническая картина является приоритетной, а точность предсказания тяжести течения заболевания по данным КТ составляет менее 70% [5]. Лечебная тактика в ранние сроки заболевания не опирается на классификационные критерии Balthazar и основана на консервативном ведении [6]. Повреждение ППЖ рассматривают в качестве осложнения заболевания, однако отсутствуют четкие показания и сроки выполнения вмешательств на основании этого признака [5, 7, 8].

Для ранней диагностики повреждения ППЖ и прогнозирования выхода панкреатического сока за ее пределы использовали критерии глубины поперечного некроза паренхимы и взаиморасположения глубокого некроза с жизнеспособной паренхимой ПЖ – конфигурацию некроза [9]. Повреждение протока ПЖ при глубоком некрозе приводит к разделению жизнеспособной паренхимы на две зоны. Зона, расположенная проксимальнее некроза, продуцирует сок, который поступает в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Другая зона, расположенная дистальнее некроза, лишена этой возможности, сок поступает за пределы железы, приводя к прогрессирующему

перипанкреатических скоплений. Именно такая ситуация (по определению) характерна для 1 типа конфигурации некроза ПЖ. У больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ при прогрессирующих перипанкреатических скоплениях после подтверждения внутреннего панкреатического свища данными высокой активности α -амилазы в жидкости выполняем чрескожные пункции (дренирование) скоплений в раннюю фазу заболевания. Это предотвращает дальнейшее распространение панкреатического сока в забрюшинную клетчатку и позволяет выполнить секвестрэктомию в поздние сроки.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент 52 лет госпитализирован в ГКБ им. С.С. Юдина 05.10.2015 с клинической картиной тяжелого острого панкреатита. Заболел за 6 ч до поступления после погрешности в диете. При поступлении предъявлял жалобы на боль в эпигастральной области опоясывающего характера, тошноту, рвоту. При осмотре состояние тяжелое. Кожный покров обычной окраски. Пульс 88 в минуту, ритм правильный. АД 140 и 90 мм рт.ст., частота дыхания 18 в минуту. Язык влажный, живот умеренно вздут, мягкий, болезненный в верхних отделах, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Мочи за сутки – 700 мл. Результаты лабораторных методов диагностики: гемоглобин 182 г/л, лейкоцитов $29,6 \times 10^9$ /л, глюкоза 8,2 ммоль/л, активность α -амилазы 800 ед/л. Выполнено УЗИ. Печень увеличена, желчный пузырь не увеличен, конкрементов не содержит, признаков желчной гипертензии нет. Поджелудочная железа видна плохо, около хвоста ПЖ прослойка жидкости до 10 мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Диагноз при госпитализации: тяжелый острый панкреатит. Госпитализирован в ОРИТ, начата интенсивная терапия. Тяжесть состояния по APACHE II – 18 баллов, по SOFA – 6 баллов. При КТ с болюсным контрастированием на 1-е сутки заболевания выявлено уменьшение перфузии тела и перешейка ПЖ в 2 раза по сравнению с накоплением контрастного препарата в хвосте. Инфильтративно-жидкостные изменения ретроперитонеальной клетчатки по левому и правому типу (рис. 1). Оценка перипанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа – 3 балла, слева – 5 баллов, по шкале Balthazar – 4 балла. На 2-е сутки появились перитонеальные симптомы. При контрольном УЗИ в брюшной полости выявлена свободная жидкость. Выполнена диагностическая лапароскопия, эвакуировано порядка 400 мл мутного серозно-геморрагического выпота (посев – роста нет, активность α -амилазы – 1023 ед/л), бляшки стеатонекроза на большом сальнике. Признаки пареза кишечника, стекловидный отек в области малого сальника, желудочно-ободочной связки и корня брыжейки ободочной кишки. Установлены дренажи в малый таз, под печень и левый латеральный канал. Послеоперационный диагноз: некротический пан-

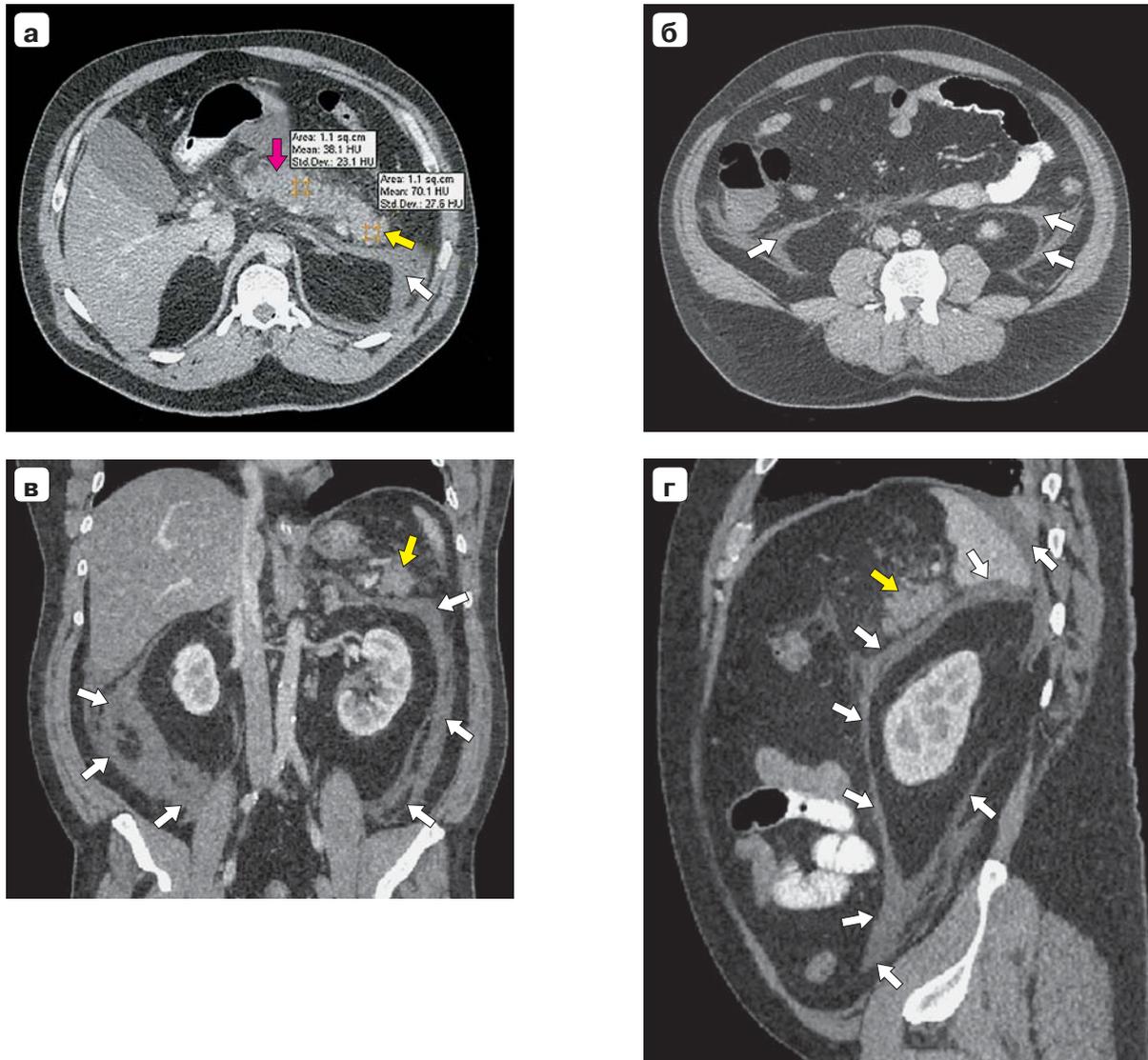


Рис. 1. Компьютерные томограммы. Острый панкреатит, 1-е сутки заболевания, формирующийся глубокий некроз 1 типа, венозная фаза: **а** – аксиальная проекция, неомогенное накопление контрастного препарата в ПЖ, выраженная гипоперфузия (38 HU) в области перешейка и тела (указана красной стрелкой), нормальное накопление (70 HU) в области хвоста ПЖ (указано желтой стрелкой); **б** – аксиальная проекция, поражение забрюшинной клетчатки (указано стрелками); **в** – фронтальная проекция, распространенный парапанкреатит (указан стрелками); **г** – сагиттальная проекция, распространенный парапанкреатит, желтой стрелкой указан жизнеспособный хвост ПЖ.

Fig. 1. CT-scan. Acute pancreatitis, 1st day of illness. Evolving deep necrosis in the first type configuration, venous phase: **a** – axial scan, inhomogeneous accumulation of contrast agent in the pancreas, pronounced hypoperfusion (38 HU) in the isthmus and body (indicated by the red arrow), normal accumulation (70 HU) in the pancreatic tail area (indicated by a yellow arrow); **б** – axial scan, the retroperitoneal tissue lesion (indicated by arrows); **в** – coronal scan, widespread peripancreatitis (indicated by arrows); **г** – sagittal scan, widespread peripancreatitis, the viable tail of the pancreas is indicated by the yellow arrow.

креатит, ферментативный перитонит. На 6-е сутки развилась острая дыхательная недостаточность (ОДН), начата ИВЛ. На 7-е сутки обнаружены признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) и острого почечного повреждения (ОПП) (креатинин 262 мкмоль/л, мочевины 16,7 ммоль/л, K^+ 5,81 ммоль/л), начаты вазопрессорная поддержка и гемодиализация. Внутрибрюшное давление на первой неделе заболевания варьировало от 12 до 16 мм рт.ст. Проводили сеансы гемодиализа. Признаки ОПП ликвидированы на 10-е сутки: диурез восстано-

вился, показатели мочевины, креатинина, K^+ вернулись к норме. Признаки ОССН с необходимостью инотропной поддержки сохранялись с 7-х по 10-е сутки и устранены вместе с проявлениями ОПП. Однако ОДН сохранялась до 22-х суток. Повторная КТ с болюсным контрастированием была выполнена на 7-е сутки. Обнаружено острое некротическое скопление объемом 152 см³ с вовлечением перешейка и тела ПЖ и распространением в сальниковую сумку (рис. 2). Накопление контрастного препарата в области головки и хвоста ПЖ свидетельствовало об их

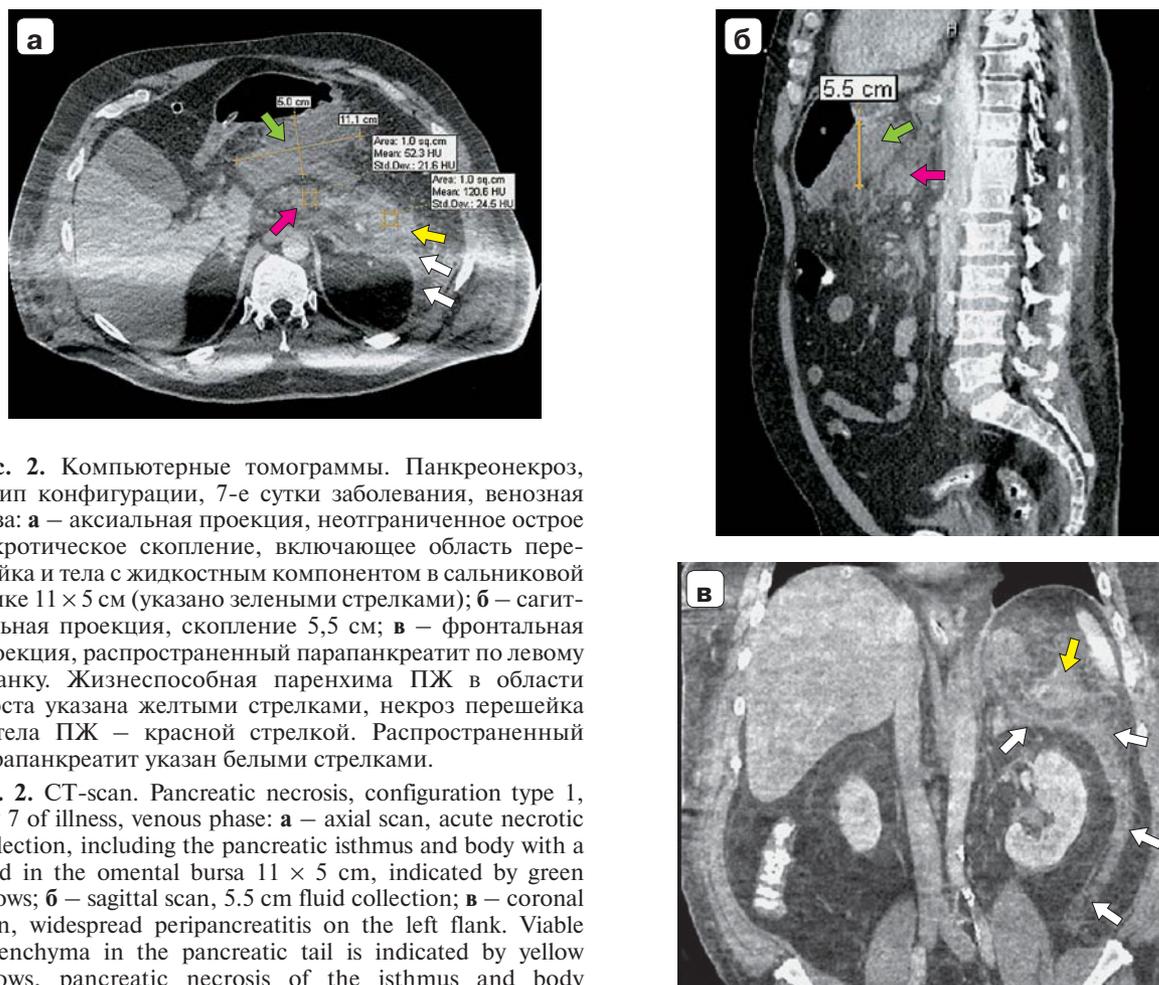


Рис. 2. Компьютерные томограммы. Панкреонекроз, 1 тип конфигурации, 7-е сутки заболевания, венозная фаза: **а** – аксиальная проекция, неограниченное острое некротическое скопление, включающее область перешейка и тела с жидкостным компонентом в сальниковой сумке 11 × 5 см (указано зелеными стрелками); **б** – сагиттальная проекция, скопление 5,5 см; **в** – фронтальная проекция, распространенный парапанкреатит по левому фланку. Жизнеспособная паренхима ПЖ в области хвоста указана желтыми стрелками, некроз перешейка и тела ПЖ – красной стрелкой. Распространенный парапанкреатит указан белыми стрелками.

Fig. 2. CT-scan. Pancreatic necrosis, configuration type 1, day 7 of illness, venous phase: **a** – axial scan, acute necrotic collection, including the pancreatic isthmus and body with a fluid in the omental bursa 11 × 5 cm, indicated by green arrows; **б** – sagittal scan, 5.5 cm fluid collection; **в** – coronal scan, widespread peripancreatitis on the left flank. Viable parenchyma in the pancreatic tail is indicated by yellow arrows, pancreatic necrosis of the isthmus and body is indicated by a red arrow. Widespread peripancreatitis is indicated by white arrows.

жизнеспособности. Синтопия глубокого поперечного некроза ПЖ и жизнеспособной паренхимы свидетельствовала о 1 типе конфигурации некроза. С 7-го по 15-й день ежедневно проводили чрескожную пункцию острого некротического скопления в сальниковой сумке под контролем УЗИ, эвакуировали 100–120 мл бурой жидкости с активностью α -амилазы 3000 ед/л, что подтверждало повреждение ППЖ и панкреатический свищ. При бактериологическом исследовании до 13-го дня посевы были стерильными, затем зафиксировано инфицирование, произведено чрескожное дренирование скопления (pig-tail 9 Fr). На 8-е сутки отмечено массивное кровотечение из острой язвы ДПК, эндоскопический гемостаз с положительным эффектом. Проводили лечение антибактериальными препаратами по чувствительности микрофлоры. По дренажу ежедневно выделялось 100 мл панкреатического сока. Общее состояние больного с положительной динамикой. На 22-е сутки устранены симптомы ОДН, переведен на самостоятельное дыхание. На 23-и сутки отмечен тромбофилический синдром, развился тромбоз правой подключичной вены. Профилактические дозы антиагрегантной терапии (Клексан 0,4 × 2 раза в день) увеличены

до лечебных (0,8 × 2 раза в день). На 32-е сутки переведен из ОРИТ в общую палату. На 37-е сутки развился илеофemorальный тромбоз справа и тромбоз икроножных вен слева; установлен кава-фильтр. При КТ на 38-е сутки заболевания (рис. 3) отсутствовало контрастирование тела и перешейка ПЖ, что выявляли и ранее (см. рис. 2), с хорошей демаркацией, виден дренаж, ранее установленный в острое некротическое скопление. Жидкостного компонента в указанном скоплении не выявлено. Отмечено уменьшение проявлений парапанкреатита. Оценка парапанкреатических изменений по Ishikawa: справа – 0 баллов, слева – 2 балла, по Balthazar – 4 балла. Сохранялась лихорадка до 38,6 °C на протяжении недели после установки кава-фильтра, обусловленная гнойными осложнениями некротического панкреатита. По дренажу отделялось 200 мл мутного сока ПЖ (рост *Klebsiella pneumoniae*). На 46-е сутки от начала заболевания выполнена верхняя срединная лапаротомия 10 см, удалены секвестрированные участки паренхимы перешейка и тела ПЖ и жировой ткани. Выполнены санация и дренирование сальниковой сумки и брюшинной клетчатки, формирование бурсооментостомы. Ранее установленный чрескож-

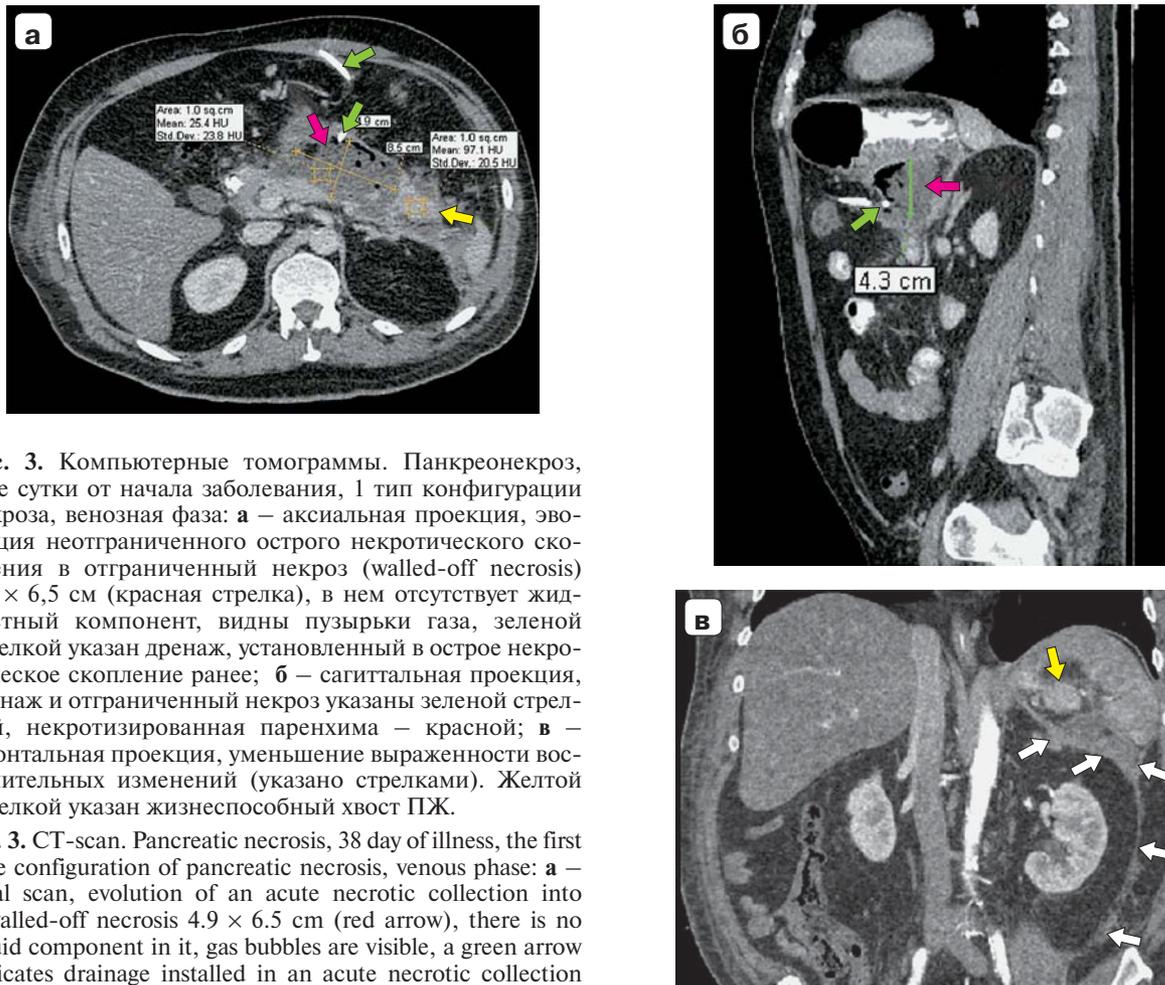


Рис. 3. Компьютерные томограммы. Панкреонекроз, 38-е сутки от начала заболевания, 1 тип конфигурации некроза, венозная фаза: **а** – аксиальная проекция, эволюция неотграниченного острого некротического скопления в отграниченный некроз (walled-off necrosis) 4,9 × 6,5 см (красная стрелка), в нем отсутствует жидкостный компонент, видны пузырьки газа, зеленой стрелкой указан дренаж, установленный в острое некротическое скопление ранее; **б** – сагиттальная проекция, дренаж и отграниченный некроз указаны зеленой стрелкой, некротизированная паренхима – красной; **в** – фронтальная проекция, уменьшение выраженности воспалительных изменений (указано стрелками). Желтой стрелкой указан жизнеспособный хвост ПЖ.

Fig. 3. CT-scan. Pancreatic necrosis, 38 day of illness, the first type configuration of pancreatic necrosis, venous phase: **a** – axial scan, evolution of an acute necrotic collection into a walled-off necrosis 4.9 × 6.5 cm (red arrow), there is no liquid component in it, gas bubbles are visible, a green arrow indicates drainage installed in an acute necrotic collection earlier; **б** – sagittal scan, drainage and localized necrosis are indicated by a green arrow, necrotic parenchyma – by a red one; **в** – coronal scan, a decrease in the severity of inflammatory changes, indicated by arrows. The yellow arrow indicates the viable pancreatic tail.

ным доступом дренаж удален. В послеоперационном периоде отмечено нагноение операционной раны, которая зажила вторичным натяжением. Симптомы интоксикации устранены на 7-е сутки после операции. КТ на 7-е сутки после операции (53-и сутки от начала заболевания; рис. 4) свидетельствовала об отсутствии секвестрированных тканей и недренируемых жидкостных скоплений. Оценка воспалительных изменений по Ishikawa: справа – 0 баллов, слева – 2 балла, Balthazar – 4 балла. Дренажи были поэтапно удалены, за исключением одного, по которому за сутки выделялось 100–150 мл панкреатического сока. Сформировался наружный панкреатический свищ. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан из клиники на 67-е сутки со дня госпитализации. Амбулаторный осмотр проведен через 3 мес после выписки. Состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. По дренажу выделяется 100 мл панкреатического сока в сутки. Получает заместительную ферментную терапию. При УЗИ сосудов отмечена реканализация подключичной вены справа и вен илеофemorального сегмента.

Клиническое наблюдение демонстрирует возможности КТ в раннем определении некротического повреждения ПЖ, характерного для 1 типа конфигурации некроза. Уже в первые сутки развилось тяжелое состояние, в течение первой недели быстро нарастали системные осложнения в виде ранней полиорганной недостаточности и распространенного парапанкреатита. Внутренний панкреатический свищ подтвержден высокой активностью α -амилазы в некротическом скоплении. Получены важные сведения, которые меняют имеющиеся представления о сроках формирования парапанкреатита. В первый день заболевания на фоне гипоперфузии в зоне перешейка и тела ПЖ, которая в дальнейшем реализовалась в некроз, отмечен распространенный парапанкреатит по правому и левому фланкам. Органная дисфункция прогрессировала на фоне этих изменений, а не до их развития. Больному проведено двухэтапное лечение по поводу некротического панкреатита. На первом этапе в фазе стерильного воспаления

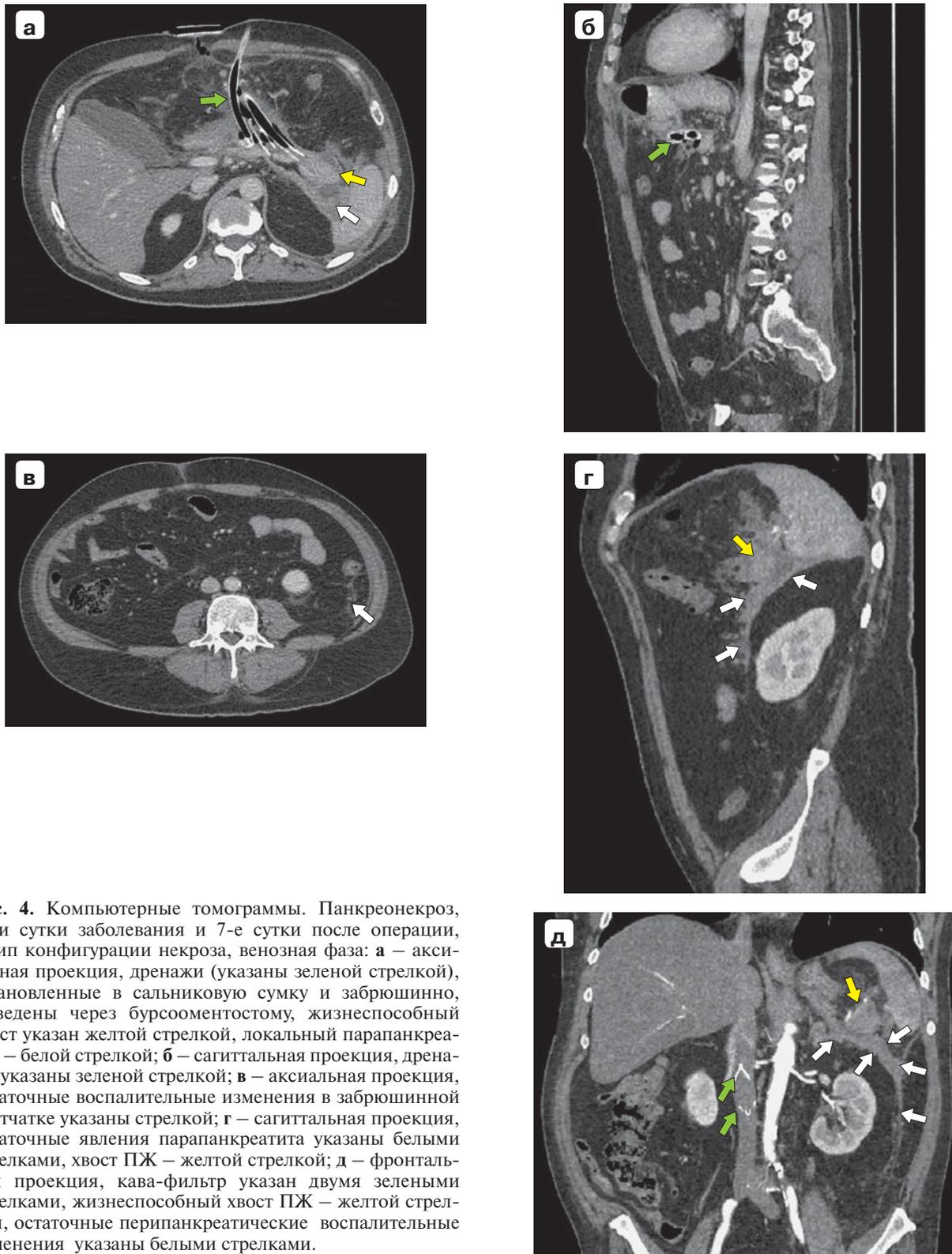


Рис. 4. Компьютерные томограммы. Панкреонекроз, 53-и сутки заболевания и 7-е сутки после операции, 1 тип конфигурации некроза, венозная фаза: **а** – аксиальная проекция, дренажи (указаны зеленой стрелкой), установленные в сальниковую сумку и забрюшинно, выведены через бурсооментостому, жизнеспособный хвост указан желтой стрелкой, локальный перипанкреатит – белой стрелкой; **б** – сагиттальная проекция, дренажи указаны зеленой стрелкой; **в** – аксиальная проекция, остаточные воспалительные изменения в забрюшинной клетчатке указаны стрелкой; **г** – сагиттальная проекция, остаточные явления перипанкреатита указаны белыми стрелками, хвост ПЖ – желтой стрелкой; **д** – фронтальная проекция, кава-фильтр указан двумя зелеными стрелками, жизнеспособный хвост ПЖ – желтой стрелкой, остаточные перипанкреатические воспалительные изменения указаны белыми стрелками.

Fig 4. CT-scan. Pancreatic necrosis, day 53 of illness and 7 days after the surgery, the first type configuration of pancreatic necrosis, venous phase: **a** – axial scan, drains (indicated by a green arrow) installed in the lesser sac and retroperitoneal space, brought out through the omentobursostomy, a viable pancreatic tail is indicated by a yellow arrow, local peripancreatitis – by a white arrow; **б** – sagittal scan, drains are indicated by a green arrow; **в** – axial scan, residual inflammatory changes in the retroperitoneal tissue are indicated by an arrow; **г** – sagittal scan, residual signs of peripancreatitis are indicated by white arrows, the pancreatic tail – by a yellow arrow; **д** – coronal scan, cava filter is indicated by two green arrows, viable pancreatic tail – yellow arrow, residual peripancreatic inflammatory changes are indicated by white arrows.

и некроза проведено миниинвазивное лечение, направленное на перевод внутреннего панкреатического свища в наружный. Это способствовало отграничению некротических скоплений в забрюшинной клетчатке, уменьшению проявлений парапанкреатита и системной воспалительной реакции и позволило выполнить однократную секвестрэктомию в отдаленные сроки.

Участие авторов

Шефер А.В. — анализ клинических и инструментальных данных, подготовка статьи.

Белых Е.Н. — анализ литературы.

Authors participation

Shefer A.V. — clinical and instrumental data analysis, the article preparation.

Belykh E.N. — literature analysis.

● Список литературы [References]

1. Werner J., Feuerbach S., Uhl W., Büchler M.W. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*. 2005; 54 (3): 426–436. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.035907>
2. Freeny P.C. Imaging acute edematous-interstitial and necrotizing pancreatitis. In: Beger H.G., Warshaw A. Buchler M. et al. (eds.) *The Pancreas*. Blackwell Publishing Ltd, 2008. P. 255–272. <https://doi.org/10.1002/9781444300123.ch25>.
3. Bollen T., Hazewinkel M., Smithuis R. Pancreas: acute pancreatitis diagnosis and intervention. Radiology department of the St. Antonius hospital, Nieuwegein, the Medical Centre Alkmaar and the Rijnland hospital, Leiderdorp, the Netherland.

Publication date: 18-3-2008.

<http://www.radiologyassistant.nl/en/47a07dcd6498c>.

4. Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174 (2): 331–338. <https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296641>.
5. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13 (4 Suppl 2): e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
6. Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C., Baron T.H., Besselink M.G., Windsor J.A., Vege S.S. Interventions for necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2012; 41 (8): 1176–1194. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e318269c660>.
7. Fischer T.D., Gutman D.S., Hughes S.J., Trevino J.G., Behrns K.E. Disconnected pancreatic duct syndrome: disease classification and management strategies. *J. Am. Coll. Surg*. 2014; 219 (4): 704–712. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.055>.
8. Nadkarni N., Kotwal V., Sarr M., Vege S. Disconnected pancreatic duct syndrome: endoscopic stent or Surgeon's Knife. *Pancreas*. 2015; 44 (1): 16–22. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000216>.
9. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г., Чевочкин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18 (1): 92–102. Dyuzheva T.G., Jus E.V., Shefer A.V., Akhaladze G.G., Chevokhin A.Yu., Kotovski A.E., Platonova L.V., Shono N.I., Galperin E.I. Pancreatic necrosis configuration and differentiated management of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2013; 18 (1): 92–102.

Сведения об авторах [Authors info]

Шефер Александр Валерьевич — канд. мед. наук, врач первого хирургического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ». <https://orcid.org/000-0001-7279-6827>. E-mail: sasha8167@rambler.ru

Белых Елена Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0000-0001-5864-7892>. E-mail: elenabelyh66@mail.ru

Для корреспонденции *: Шефер Александр Валерьевич — 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4, Российская Федерация. Тел.: +7-499-782-30-61. E-mail: sasha8167@rambler.ru

Alexander V. Shefer — Cand. of Sci. (Med.), Physician of the First Surgical Department of the Yudin Moscow State Clinical Hospital. <https://orcid.org/000-0001-7279-6827>. E-mail: sasha8167@rambler.ru

Elena N. Belykh — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0001-5864-7892>. E-mail: elenabelyh66@mail.ru

For correspondence *: Alexander V. Shefer — 4, Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russian Federation. Phone: +7-499-782-30-61. E-mail: sasha8167@rambler.ru

Статья поступила в редакцию журнала 15.03.2021.
Received 15 March 2021.

Принята к публикации 23.03.2021.
Accepted for publication 23 March 2021.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82>

Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке

Восканян С.Э., Найденов Е.В.*, Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Сушков А.И., Попов М.В., Мальцева А.П., Светлакова Д.С., Муктаржан М., Садыхов З., Видмер Е.В.

ФГБУ “Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства” (ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”); 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение отдаленных результатов трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке в соответствии с различными критериями отбора пациентов на операцию.

Материал и методы. Изучены результаты 71 трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. Отдаленную и безрецидивную выживаемость изучали в соответствии с различными критериями отбора пациентов на трансплантацию печени.

Результаты. Пятилетняя выживаемость составила 84,3%, медиана выживаемости – 47,4 мес. Более высокая общая и безрецидивная выживаемость отмечена после родственной трансплантации печени по сравнению с трансплантацией трупной печени. Пятилетняя выживаемость пациентов в рамках Миланских критериев составила 92,4%, вне Миланских критериев – 74,1%, отвечающих критериям UCSF – 93,3%, вне критериев UCSF – 68,3%, в рамках критериев Up-to-seven – 88,4%, вне критериев Up-to-seven – 71,0%, отвечающих критериям Университета Ханчжоу – 85,4%, вне критериев Университета Ханчжоу – 72,9%. Рецидив гепатоцеллюлярного рака в отдаленном периоде после трансплантации печени выявлен у 8,4% больных. Пятилетняя безрецидивная выживаемость всех больных составила 87,7%, медиана безрецидивной выживаемости – 43,2 мес. Безрецидивная выживаемость пациентов, соответствующих критериям отбора, варьировала от 85,4% (критерий Университета Ханчжоу) до 93,3% (UCSF). Этот же показатель у пациентов, не соответствовавших критериям отбора, варьировал от 68,3% (UCSF) до 74,1% (Миланские критерии). Статистически значимая частота рецидивов была отмечена у пациентов с коэффициентом Guertini >2,3 вне зависимости от критериев отбора во всех изучаемых группах больных.

Заключение. Оптимальными прогностическими критериями отбора больных гепатоцеллюлярным раком для трансплантации печени являются Миланские критерии. Некоторое расширение Миланских критериев показывает сопоставимые результаты. В связи с этим можно предположить, что оптимальные критерии в настоящее время не найдены, что требует новых путей поиска расширения Миланских критериев с учетом уровня α -фетопротеина, дифференцировки опухоли и др.

Ключевые слова: печень, трансплантация, гепатоцеллюлярный рак, Миланские критерии, UCSF, Up-to-seven, Hangzhou, отдаленная выживаемость, безрецидивная выживаемость

Ссылка для цитирования: Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Сушков А.И., Попов М.В., Мальцева А.П., Светлакова Д.С., Муктаржан М., Садыхов З., Видмер Е.В. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 68–82. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term results of liver transplantation for hepatocellular cancer

Voskanyan S.E., Naidenov E.V.*, Artemiev A.I., Kolyshev I.Yu., Zabezhinsky D.A., Gubarev K.K., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Sushkov A.I., Popov M.V., Maltseva A.P., Svetlakova D.S., Muktarzhan M., Sadykhov Z., Vidmer E.V.

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia); 23, Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russian Federation

Aim. To study the long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in accordance with various criteria for selecting patients for surgery.

Materials and methods. The results of 71 liver transplantations for hepatocellular carcinoma have been studied. Long-term survival and disease-free survival have been studied in accordance with various criteria for selecting patients for liver transplantation.

Results. The five-year survival rate was 84.3%, the median survival rate was 47.4 months. Higher overall survival and disease-free survival rates were found in patients after living donor liver transplantation compared to patients after cadaveric liver transplantation. The five-year survival rate for patients within the Milan criteria compared to those beyond the Milan criteria were 92.4% vs 74.1%. The five-year survival rate for patients within the UCSF criteria compared to patients beyond the UCSF criteria were 93.3% vs 68.3%. The five-year survival rate for patients within the Up-to-seven criteria compared to patients beyond the Up-to-seven criteria were 88.4% vs 71.0%. The five-year survival rate for patients within the Hangzhou criteria compared to patients beyond the Hangzhou criteria were 84.4% vs 72.9%. Hepatocellular carcinomas recurrent were in 8.4% of patients in the long-term period of liver transplantation. The five-year disease-free survival rate among all patients was 87.7%. The median disease-free survival rate was 43.2 months. The five-year disease-free survival rate for patients within criteria were from 85.4% (Hangzhou University) to 93.3% (UCSF). The five-year disease-free survival rate for patients beyond criteria were from 68.3% (UCSF) to 74.1% (Milan criteria). A statistically significant relapse rate was observed in patients with a Guerrini coefficient >2.3 , regardless of the selection criteria in all study groups of patients.

Conclusion. The optimal prognostic criteria for liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma are the Milan criteria. Some expansion of the Milan criteria show comparable results. In this regard, it can be assumed that the optimal criteria have not been found at present, which requires new ways to search for expansion of the Milan criteria, taking into account the level of AFP, tumor differentiation, etc.

Keywords: liver, transplantation, hepatocellular carcinoma, Milan criteria, UCSF criteria, Up-to-seven criteria, Hangzhou criteria, long-term survival, disease-free survival

For citation: Voskanyan S.E., Naidenov E.V., Artemiev A.I., Kolyshev I.Yu., Zabezinsky D.A., Gubarev K.K., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Sushkov A.I., Popov M.V., Maltseva A.P., Svetlakova D.S., Muktarzhan M., Sadykhov Z., Vidmer E.V. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 68–82. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее распространенным первичным раком печени и занимает 2–3-е место в структуре смертности от рака в мире [1, 2]. В отличие от большинства солидных видов рака смертность от ГЦР возросла за последние несколько десятилетий во многих регионах [3]. Прогноз ГЦР является сложным – трехлетняя выживаемость составляет 12,7%, медиана выживаемости – 9 мес [4]. Потенциально радикальными методами лечения ГЦР являются хирургические, такие как резекция и трансплантация печени (ТП). Однако только 15% пациентов имеют перспективу полного излечения [5], поскольку у большинства выявляют прогрессирующее течение заболевания [6].

ТП при ГЦР является наилучшим вариантом лечения на ранней стадии и составляет порядка 20–40% всех ТП, проводимых в большинстве центров по всему миру [7, 8]. В 1996 г. V. Mazzaferro и соавт. [9] предложили Миланские критерии для отбора пациентов с ГЦР на ТП. По данным авторов, они позволяют достичь обнадеживающих отдаленных результатов лечения с пятилетней выживаемостью 70–85% и частотой рецидива $<15\%$ [9, 10]. Миланские критерии (МК) считают стандартом отбора пациентов с ГЦР для ТП при наличии цирроза печени (ЦП). Тем не менее появляется все больше доказательств тому, что опухолевая нагрузка является лишь одним из многих факторов, которые определяют рецидив ГЦР после ТП [10, 11], однако их можно

рассматривать как слишком ограниченные [8]. Было сделано несколько предложений по умеренному расширению критериев, что должно приводить к хорошим результатам лечения, но тем не менее с увеличением риска рецидива опухоли [7].

В 1999 г. была предложена новая система стадирования ГЦР – Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), используя которую можно проводить отбор пациентов с ГЦР для проведения подходящего на момент обращения лечения. BCLC позволяет оценить прогноз и выбрать лучшую стратегию лечения пациентов на разных стадиях заболевания, ее широко применяют во всем мире с момента разработки [12]. После двух модификаций она стала стандартной для лечения пациентов на разных этапах развития ГЦР [2, 13]. Преимуществом BCLC является то, что она предоставляет варианты терапии для каждого пациента на разных этапах. Тем не менее некоторые ученые утверждают, что терапевтическая блок-схема BCLC слишком консервативна, и указывают на ее недостатки [14].

В 2001 г. F. Yao и соавт. [15] предположили, что МК являются слишком строгими и что ТП является хорошим вариантом для определенной группы пациентов, у которых опухоль превышает параметры этих критериев. Они предложили более широкие критерии отбора, известные как критерии Калифорнийского университета Сан-Франциско (UCSF) [15]. Было показано, что пятилетняя выживаемость пациентов по МК

(60,3%) практически идентична выживаемости пациентов, отобранных по критериям UCSF (60,1%) [8].

При оценке рецидива ГЦР большинство авторов учитывают две основные группы параметров: факторы, связанные с пациентом (пол, возраст, вирусная инфекция, HCV-инфекция, оценка по шкале MELD) и связанные с ГЦР (размер и число опухолей, микро- и макрососудистая инвазия, МК, сателлитные опухоли, уровень α -фетопротейна (АФП), PIVKA-II, степень дифференцировки опухоли, стадия по TNM) [10].

Долгое время многие исследователи утверждали, что МК были слишком строгими и вынуждали исключать некоторых пациентов с ГЦР из листа ожидания, несмотря на возможность получения положительных результатов. Они настаивали на том, что МК должны быть расширены. В 2009 г. группа исследователей из Милана [16] попыталась расширить МК и создать новый критерий, назвав его Up-to-seven (новые Миланские критерии), который заключался в сумме размера наибольшей опухоли в сантиметрах с числом опухолей, которое не должно было превышать 7. При изучении критерия пятилетняя общая выживаемость достигала 71,2%. Критерий был проанализирован, и был сделан вывод, что критерий Up-to-seven может быть полезным для отбора больных ГЦР на ТП, но не был так широко принят, как МК [16, 17].

С одной стороны, у пациентов, соответствующих МК, после ТП может развиваться рецидив заболевания, а с другой – существуют пациенты, выходящие за пределы этих критериев, у которых отмечали отсутствие рецидива. Поэтому в мире широко обсуждают необходимость формирования индивидуального подхода к отбору пациентов на ТП с применением и клинко-патологических факторов, и биологических особенностей ГЦР [10].

Цель исследования – изучить отдаленные результаты ТП при ГЦР в соответствии с различными критериями отбора пациентов на операцию.

● Материал и методы

В Центре хирургии и трансплантации ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России” с 2010 г. по октябрь 2020 г. выполнено 399 ТП по поводу ее диффузных и очаговых поражений [18, 19]. В 71 (17,8%) наблюдении ТП выполнена при ГЦР. Семьдесят ТП выполнено пациентам с ГЦР на фоне ЦП: 24 трансплантации трупной печени (cadaveric liver transplantation, CLT), 42 трансплантации правой доли печени от живого родственного донора (living donor liver transplantation, LDLT), 1 full-split-трансплантация 2 реципиентам. Трех пациентам с рецидивирующим ГЦР выполнена salvage-ТП,

из них 1 ТП выполнена пациенту с ГЦР без ЦП [20]. Возраст пациентов составлял 50 (44–57) лет и варьировал от 22 до 66 лет. Среди больных было 43 мужчины и 25 женщин.

В 16 (23,5%) наблюдениях (14 – CLT, 2 – LDLT) выполнена downstaging-терапия, включавшая этапную трансартериальную химиоэмболизацию в 10 наблюдениях, радиочастотную абляцию – в 2, стереотаксическую радиохимию (Cyber-Knife) – в 2, лапароскопические резекции – в 2. В 15 наблюдениях (14 – CLT, 1 – LDLT) осуществлена bridge-терапия, включавшая этапную трансартериальную химиоэмболизацию 7 пациентам, радиочастотную абляцию 3 пациентам, стереотаксическую радиохимию (Cyber-Knife) 2 больным, лапароскопическую резекцию 3 пациентам. В дополнение к стандартной терапии послеоперационного периода все пациенты получали гепатопротективную терапию [21]; иммуносупрессивная терапия у всех больных включала эверолимус.

Билиарные осложнения классифицировали в соответствии с рекомендациями International Study Group of Liver Surgery (ISGLS, 2011) [19, 21, 22].

Отдаленную и безрецидивную выживаемость пациентов после ТП оценивали согласно следующим критериям отбора:

1. МК, солитарная опухоль ≤ 5 см или ≤ 3 опухолей, каждая ≤ 3 см [9].

2. Критерии UCSF, солитарная опухоль $\leq 6,5$ см или ≤ 3 опухолей размером $\leq 4,5$ см и общим диаметром 8 см [15].

3. Критерий Up-to-seven, сумма размера наибольшей опухоли в сантиметрах и числа опухолей [16].

4. Критерий Университета Ханчжоу (Hangzhou), размер опухоли ≤ 8 см либо размер опухоли grade I или II > 8 см, дооперационный уровень АФП ≤ 400 нг/мл [23].

5. Критерий Guerrini, риск рецидива ГЦР, который вычисляли по формуле – $0,382 \times (\text{размер опухоли, см}) + 1,613 \times (1 \text{ для опухоли G3–G4 либо } 0 \text{ для опухоли G1–G2})$, граница между низким и высоким риском развития рецидива ГЦР составляла 2,3 [24].

При определении показаний к ТП у пациентов с ГЦР помимо изучаемых критериев учитывали дополнительные факторы – АФП, экстра-органный распространение опухоли, отдаленных метастазы, макроваскулярную инвазию и др. Группы больных были сопоставимы по изучаемым параметрам. Распределение больных в зависимости от изучаемых критериев представлено в таблице.

Необходимо отметить, что доля больных вне МК, а также вне критериев UCSF и Up-to-seven была существенно больше в группе пациентов ($p = 0,06$), подвергнутых близкородственной

Таблица. Зависимость распределения больных от изучаемых критериев
Table. Distribution of patients depending on the studied criteria

ТП	Число наблюдений, абс. (%)										
	всего	МК		UCSF		Up-to-seven		Hangzhou		Guerrini	
		In	Out	In	Out	In	Out	In	Out	In (<2,3)	Out (>2,3)
LDLT	45	21 (46,7)	24 (53,3)	25 (55,5)	20 (44,5)	29 (64,4)	16 (35,6)	37 (82,2)	8 (17,8)	27 (60)	18 (40)
CLT	26	18 (69,2)	8 (30,8)	20 (76,9)	6 (23,1)	21 (80,8)	5 (19,2)	22 (84,6)	4 (15,4)	18 (69,2)	8 (30,8)
Итого	71	39 (54,9)	32 (45,1)	45 (63,4)	26 (36,6)	50 (70,4)	21 (29,6)*	59 (83,1)	11 (16,9)*	45 (63,4)	26 (36,6)*

Примечание: * – $p < 0,05$ (χ^2).

трансплантации правой доли печени, по сравнению с больными, которым была выполнена трансплантация трупной печени.

Количественные данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выявления статистически значимых различий между сравниваемыми группами использовали непараметрический критерий χ^2 , U-критерий Манна–Уитни, при сравнении кумулятивной выживаемости использовали log-rank критерий при уровне значимости $p < 0,05$ [25].

● Результаты

Госпитальная летальность после всех ТП по поводу ГЦР составила 7%: 2 (4,4%) пациента после родственной трансплантации печени, 3 (11,5%) – после трупной ТП. Средняя продолжительность пребывания в стационаре реципиентов после родственной ТП составила 25 (22–28) сут, после трансплантации трупной печени – 18 (15–25) сут. Общая частота осложнений среди родственных доноров составила 13,3% ($n = 6$)

и была представлена билиарными осложнениями (grade A, B по ISGLS, 2011) – транзиторным подтеканием и скоплениями желчи в брюшной полости. Летальных исходов среди родственных доноров не было. Послеоперационный койко-день среди родственных доноров составил 13 (10–19) сут.

Продолжительность ожидания больными ТП от живого родственного донора составляла 24 (20–32) дня, ТП от посмертного донора – 168 (142–270) дней ($p < 0,05$). Общая кумулятивная выживаемость после ТП при ГЦР: 1 год – 96,7%, 3 года – 88,0%, 5 лет – 84,3%. Максимальный период наблюдения после ТП при ГЦР составил 108 мес (рис. 1), медиана выживаемости – 43,4 мес. Рецидив ГЦР в отдаленном периоде после ТП выявлен у 6 (8,4%) больных (рис. 2). После LDLT рецидив ГЦР отмечен у 2 (4,4%) пациентов, после CLT – у 4 (15,4%) (рис. 3). Безрецидивная выживаемость после ТП при ГЦР среди всех больных в течение года составила 98,4%, трехлетняя безрецидивная выживаемость – 90,3%, пятилетняя безрецидивная выживаемость – 87,7% (см. рис. 2). Медиана безрецидивной выживаемости составила 40,2 мес.

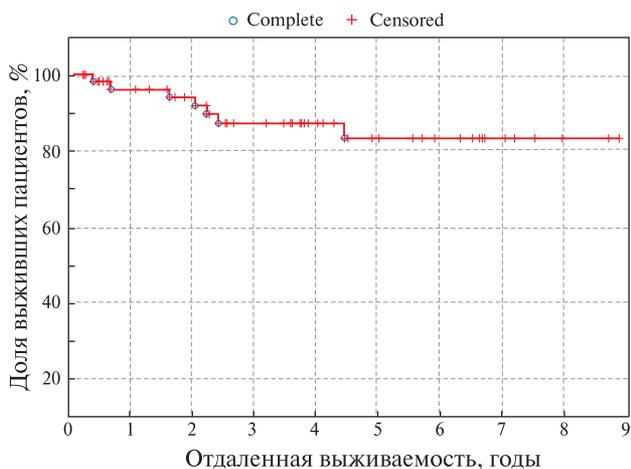


Рис. 1. Диаграмма. Отдаленная выживаемость всех больных ГЦР после ТП.

Fig. 1. Diagram. Long-term survival after liver transplantation for HCC among all patients.

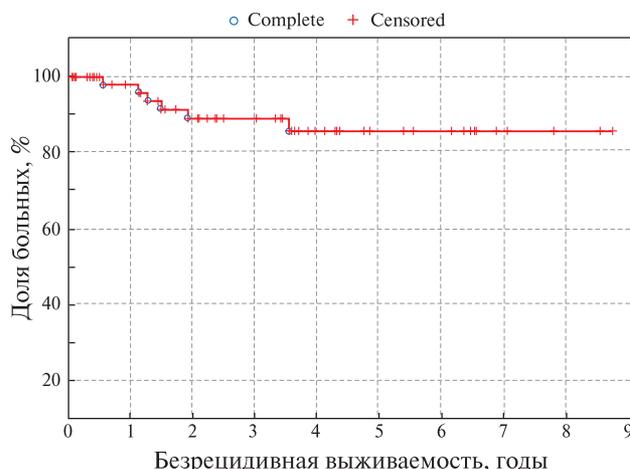


Рис. 2. Диаграмма. Общая безрецидивная выживаемость больных ГЦР после ТП.

Fig. 2. Diagram. Disease-free survival after liver transplantation for HCC.

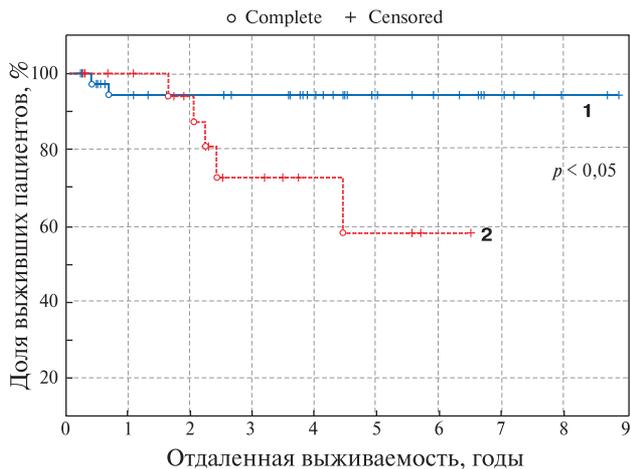


Рис. 3. Диаграмма. Отдаленная выживаемость пациентов после LDLT (1) и CLT (2).

Fig. 3. Diagram. Long-term survival among patients after LDLT (1) and CLT (2).

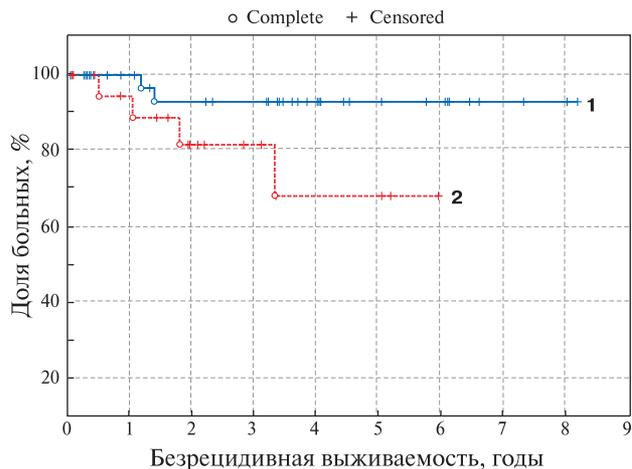


Рис. 4. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость пациентов после LDLT и CLT.

Fig. 4. Diagram. Disease-free survival at patients after LDLT versus patients after CLT.

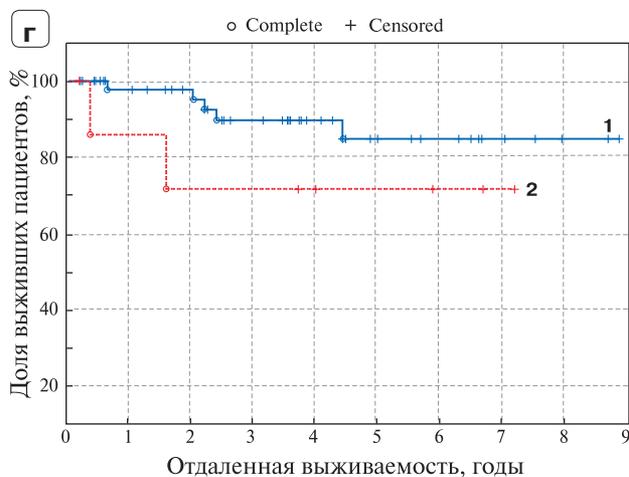
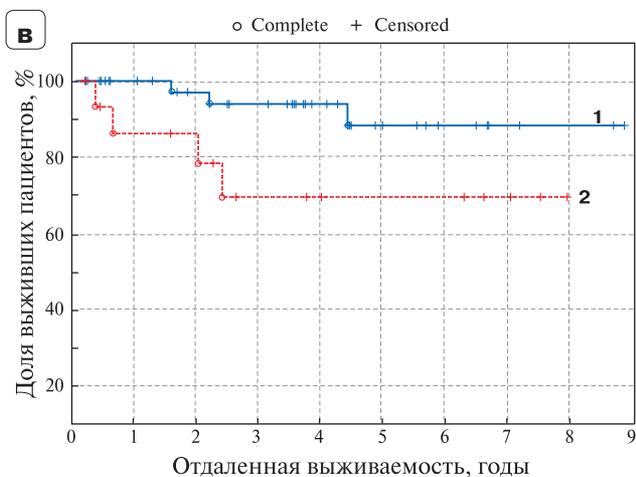
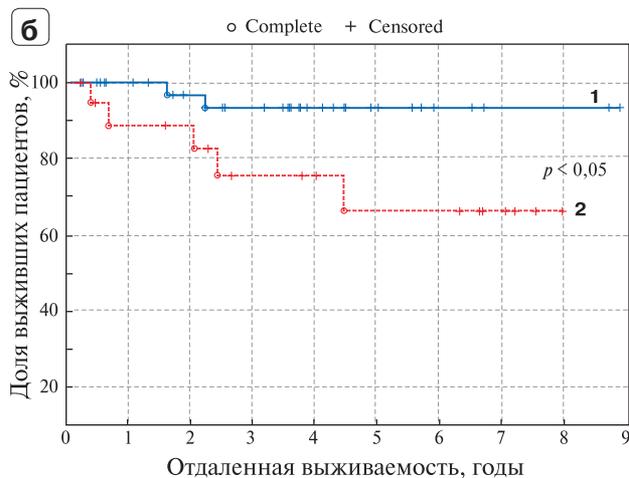
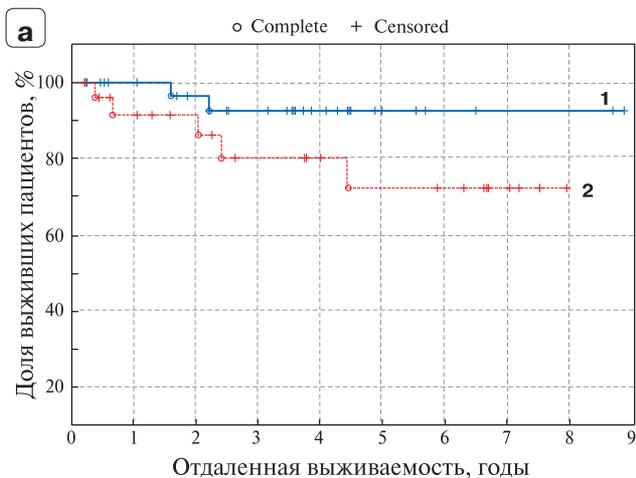


Рис. 5. Диаграмма. Отдаленная выживаемость больных ГЦР в рамках изучаемых критериев (1) и вне изучаемых критериев (2) после ТП: а – МК; б – UCSF; в – Up-to-seven; г – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 5. Diagram. Comparison of long-term survival after liver transplantation for HCC patients within criteria (1) and HCC patients beyond criteria (2): а – Milan criteria; б – UCSF criteria; в – Up-to-seven criteria; г – Hangzhou criteria.

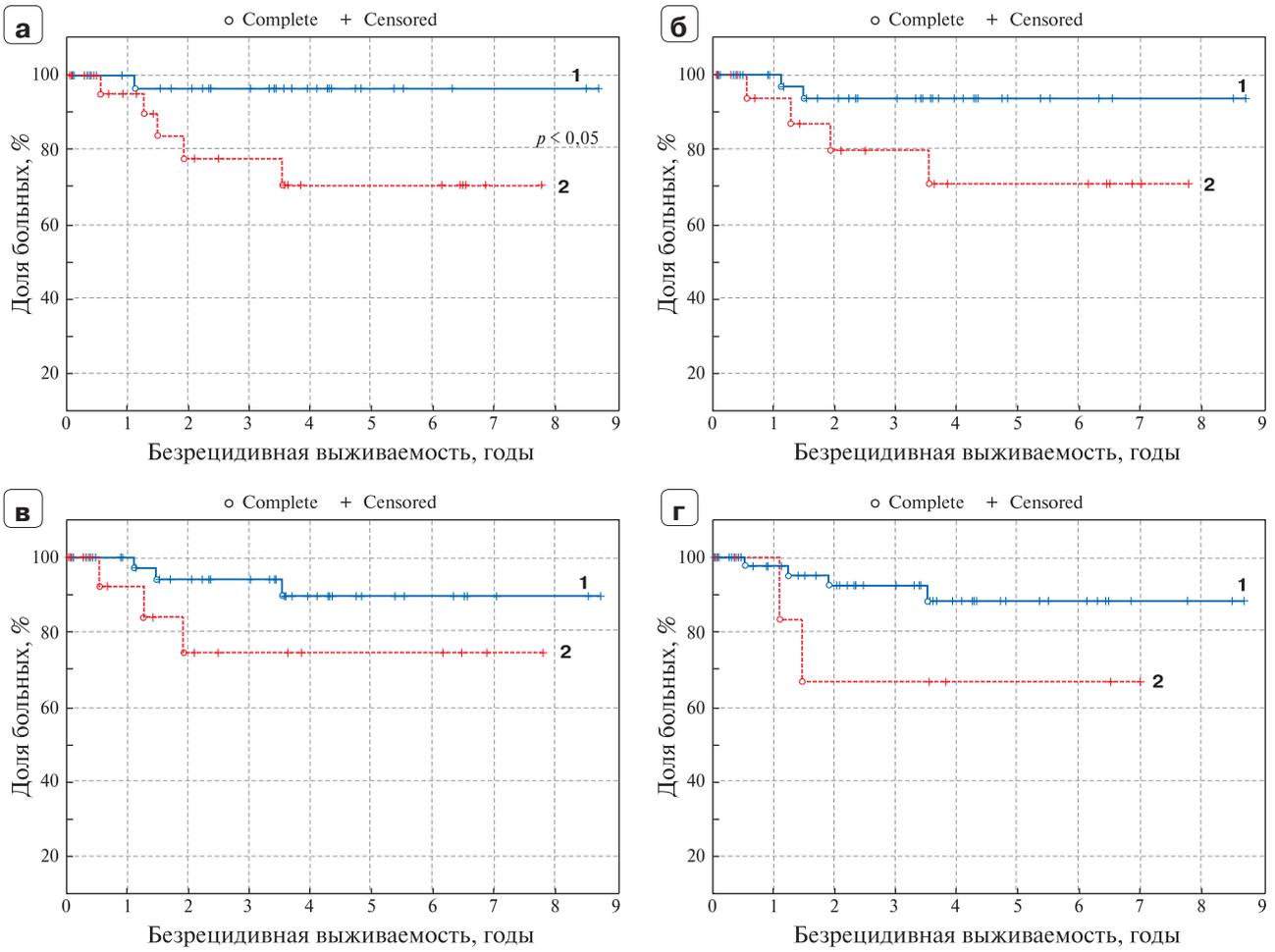


Рис. 6. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость больных ГЦР в рамках изучаемых критериев (1) и вне критериев (2) в отдаленном периоде после ТП: **а** – МК; **б** – UCSF; **в** – Up-to-seven; **г** – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 6. Diagram. Comparison of disease-free survival after liver transplantation for HCC patients within criteria (1) and HCC patients beyond criteria (2): **а** – Milan criteria; **б** – UCSF criteria; **в** – Up-to-seven criteria; **г** – Hangzhou criteria.

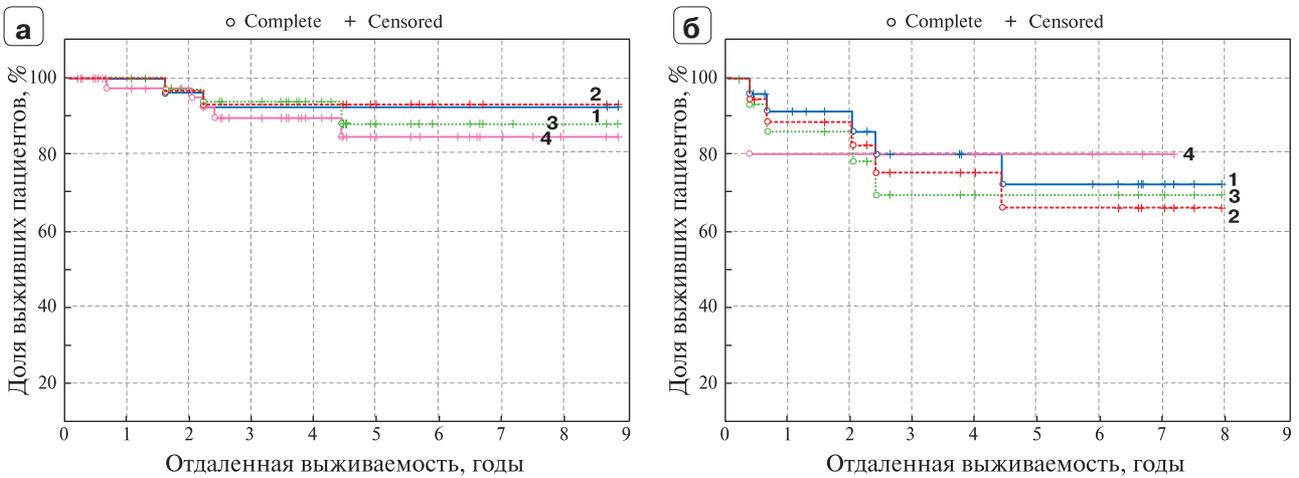


Рис. 7. Диаграмма. Отдаленная выживаемость больных ГЦР после ТП: **а** – пациенты в рамках критериев отбора; **б** – пациенты вне критериев отбора. 1 – МК; 2 – UCSF; 3 – Up-to-seven; 4 – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 7. Diagram. Long-term survival after liver transplantation for HCC patients: **а** – patients within criteria; **б** – patients beyond criteria. 1 – Milan criteria; 2 – UCSF criteria; 3 – Up-to-seven criteria; 4 – Hangzhou criteria.

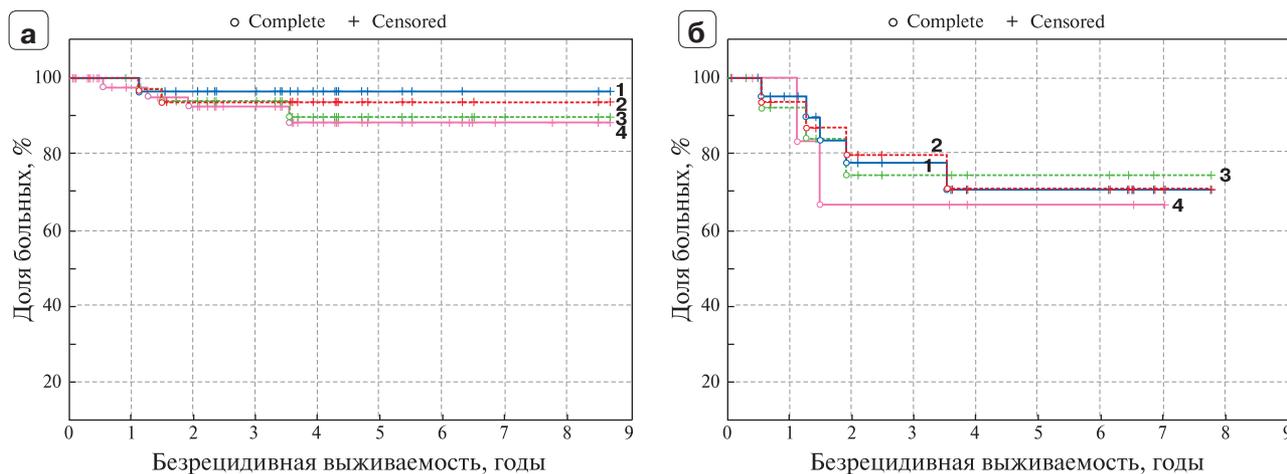


Рис. 8. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость больных ГЦР в отдаленном периоде после ТП: **а** – пациенты в рамках критериев отбора; **б** – пациенты вне критериев отбора. 1 – МК; 2 – UCSF; 3 – Up-to-seven; 4 – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 8. Diagram. Disease-free survival after liver transplantation for HCC patients: **a** – patients within criteria; **б** – patients beyond criteria. 1 – Milan criteria; 2 – UCSF criteria; 3 – Up-to-seven criteria; 4 – Hangzhou criteria.

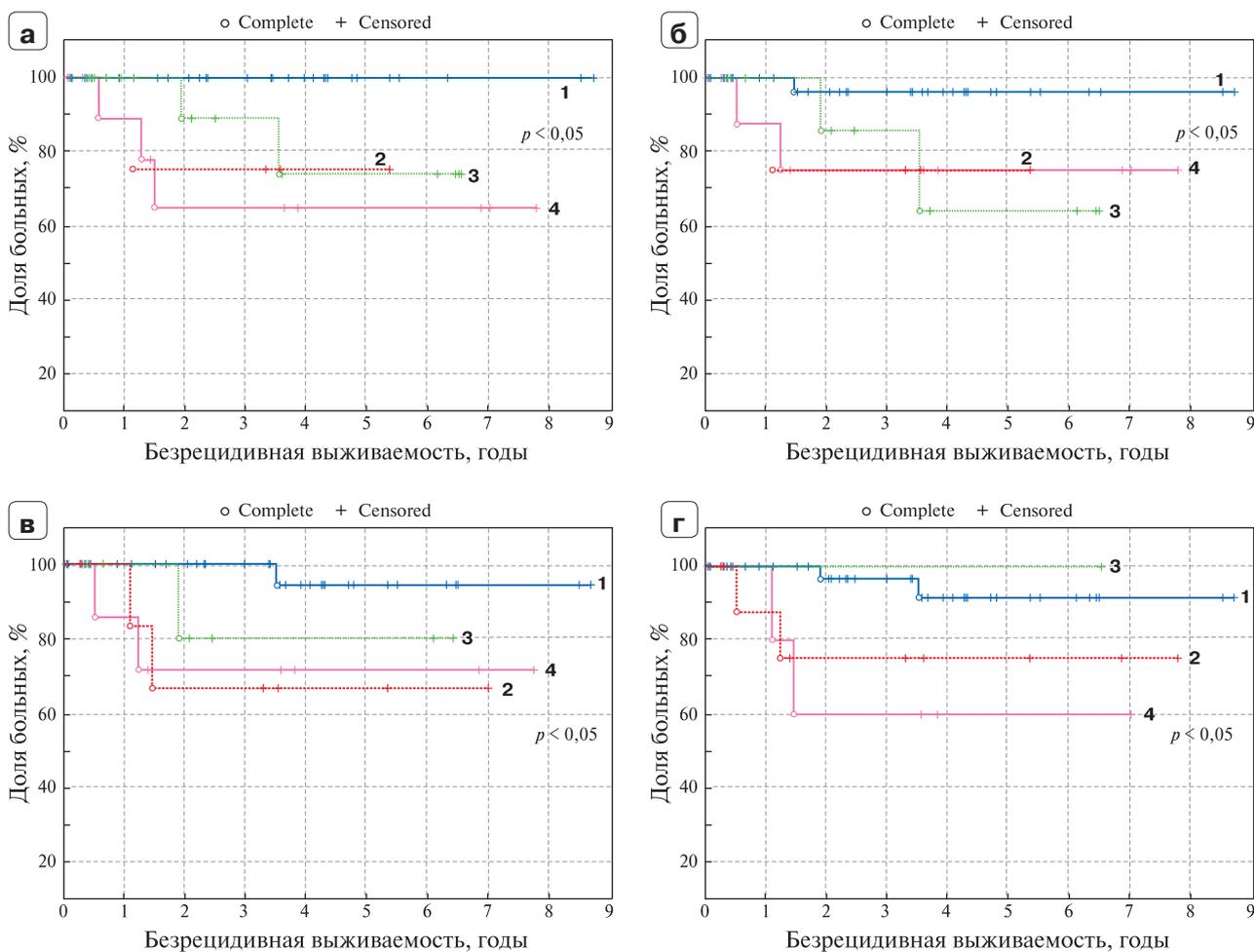


Рис. 9. Диаграмма. Эффективность критериев отбора пациентов на ТП при ГЦР с поправкой Guerrini на частоту рецидива в отдаленном периоде после ТП: **а** – МК; **б** – UCSF; **в** – Up-to-seven; **г** – критерий Университета Ханчжоу. 1 – в критерии + <2,3 (Guerrini); 2 – в критерии + > 2,3 (Guerrini); 3 – вне критерия + <2,3 (Guerrini); 4 – вне критерия + > 2,3 (Guerrini).

Fig. 9. Diagram. Effectiveness of selection criteria for liver transplantation in HCC with Guerrini's correction for the recurrence rate in the long-term period of liver transplantation: **a** – Milan criteria; **б** – UCSF criteria; **в** – Up-to-seven criteria; **г** – Hangzhou criteria. 1 – patients within criteria + <2,3 (Guerrini); 2 – patients within criteria + > 2,3 (Guerrini); 3 – patients beyond criteria + <2,3 (Guerrini); 4 – patients beyond criteria + > 2,3 (Guerrini).

Пятилетняя выживаемость после LDLT составила 94,7% и была статистически значимо ($p < 0,05$) больше пятилетней выживаемости после трансплантации трупной печени по поводу ГЦР, которая составляла 58,8% (рис. 3).

При сравнении безрецидивной выживаемости между больными после родственной трансплантации правой доли печени по сравнению с больными после трансплантации трупной печени выявлено меньшее число рецидивов ГЦР в отдаленном периоде у больных после LDLT. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных после LDLT составила 93,1%, после CLT – 69,5%, однако статистической значимости не достигнуто ($p = 0,78$) (рис. 4).

Изучили отдаленную выживаемость пациентов с ГЦР в соответствии с критериями отбора пациентов на ТП. Пятилетняя выживаемость пациентов, соответствовавших МК, составила 92,4%, не соответствовавших им – 74,1%. Пятилетняя выживаемость пациентов, соответствовавших критериям UCSF, составила 93,3%, не соответствовавших критериям UCSF – 68,3% ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость пациентов, соответствовавших критерию Up-to-seven, составила 88,4%, не соответствовавших – 71%. Пятилетняя выживаемость пациентов, оперированных по критерию Университета Ханчжоу, составила 85,4%, вне критерия – 72,9% (рис. 5). Тем не менее пятилетняя выживаемость пациентов, не соответствовавших изучаемым критериям, также была достаточно высокой и варьировала от 68,3% (UCSF) до 74,1% (МК) (см. рис. 5).

Безрецидивная выживаемость пациентов в отдаленном после ТП периоде, соответствующих критериям отбора на ТП, варьировала от 89,7% (критерий Университета Ханчжоу) до 96,4% (Миланские критерии), тогда как среди пациентов, не соответствующих критериям отбора, безрецидивная выживаемость варьировала от 71,4% (критерий Университета Ханчжоу) до 78,7% (критерий Up-to-seven). Статистически значимая разница ($p < 0,05$) при сравнении безрецидивной выживаемости была выявлена только для МК (рис. 6). Не было выявлено различий при сравнении отдаленной выживаемости пациентов с ГЦР, отвечающих изучаемым критериям отбора на ТП, а также пациентов с ГЦР, не отвечающих изучаемым критериям (рис. 7). Также статистическая значимость не выявлена при сравнении безрецидивной выживаемости в отдаленном периоде пациентов с ГЦР, отвечающих изучаемым критериям отбора, а также пациентов с ГЦР вне этих критериев (рис. 8).

Выполнено сравнение безрецидивной выживаемости в отдаленном периоде после ТП в зависимости от изучаемых критериев отбора пациентов на операцию с поправочным критерием (коэффициентом) Guernini для каждого критерия

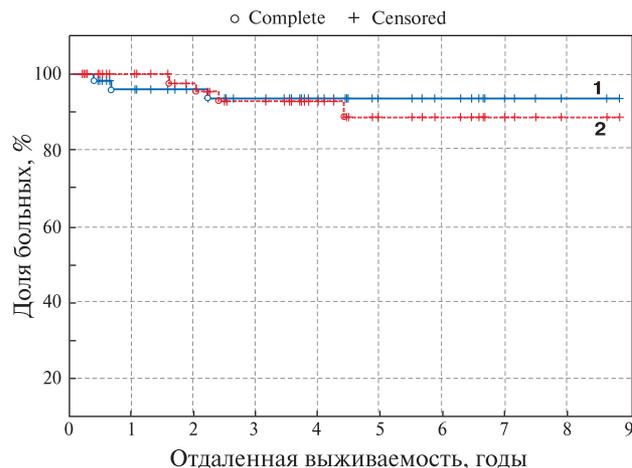


Рис. 10. Диаграмма. Зависимость отдаленной выживаемости больных ГЦР после ТП от причины смерти. 1 – неонкологические причины смерти; 2 – смерть в результате рецидива ГЦР.

Fig. 10. Diagram. Long-term survival after liver transplantation for HCC patients depending on the cause of death. 1 – nononcological causes of death; 2 – death due to recurrence of HCC.

(рис. 9). Установлено, что при использовании критерия Guernini при отборе пациентов с ГЦР на ТП статистически значимая частота рецидивов была отмечена у пациентов с коэффициентом Guernini $>2,3$, вне зависимости от критериев отбора во всех изучаемых группах больных.

При сравнении отдаленной выживаемости пациентов с ГЦР в зависимости от причины смерти не было выявлено статистически значимых различий между группой пациентов, погибших от рецидива ГЦР, в сравнении с группой пациентов, погибших от неонкологических причин (дисфункция трансплантата, инфекция и др.; рис. 10).

● Обсуждение

ГЦР является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, шестым по частоте распространения онкологическим заболеванием и второй-третьей причиной смерти от рака [1, 2]. Эффективное лечение при ГЦР включает резекцию, радиочастотную абляцию и ТП. Трансплантация остается оптимальной при ГЦР, вызванном хроническим заболеванием печени. Это вмешательство позволяет одновременно устранить неопластическое повреждение и основное хроническое заболевание, при котором существует высокий риск развития новых опухолей [17, 26]. Однако развитие рецидива ГЦР является серьезной проблемой после ТП, что диктует необходимость применения критериев отбора пациентов для обеспечения хорошей безрецидивной выживаемости.

Первые критерии оценки отбора пациентов с ГЦР на трансплантацию печени были предло-

жены V. Mazzaferro и соавт. [9] – МК, их использовали в качестве стандартных в большинстве клиник мира. С накоплением большего опыта некоторые группы ученых стали утверждать, что Миланские критерии должны быть расширены, поскольку значительная часть пациентов с ГЦР, выходящих за эти критерии, также могут быть успешно подвергнуты ТП [17] с удовлетворительной продолжительностью жизни [16, 17]. В связи с этим F. Yao и соавт. [15] предложили критерии Калифорнийского университета Сан-Франциско (UCSF), V. Mazzaferro и соавт. [16] попытались расширить МК и предложили расширенный критерий Up-to-seven (так называемые новые критерии Милана) [17, 26, 27].

В дальнейшем было предложено несколько дополнительных критериев отбора пациентов. Группа исследователей из Памплоны (Испания) сообщила о результатах ТП по критериям Клиники Университета Наварры (CUN) – одна опухоль ≤ 6 см либо ≤ 3 опухолей с наибольшим размером ≤ 5 см [28]. Пятилетняя выживаемость составила 68%, не было отмечено рецидивов опухоли после ТП у больных вне МК, но отвечающих критериям CUN [26, 28].

C. Toso и соавт. [29] опубликовали результаты проспективного исследования критериев, которые включали общий объем опухоли и АФП: общий объем опухолей ≤ 115 см³ и концентрация АФП ≤ 400 нг/мл. Выживаемость и частота рецидивов у пациентов вне МК, но отвечающих критерию Toso, были приемлемыми [26].

В критериях Университета Ханчжоу (Китай) также учтен уровень АФП [23]. Применение этого критерия не показало худших результатов по сравнению с МК, а у пациентов вне МК, но отвечающих критериям Университета Ханчжоу, отмечено улучшение долгосрочного прогноза по сравнению с пациентами вне этих критериев. Следует отметить, что в настоящее время уровень АФП включен в критерии отбора во Франции и Канаде, пациентов с АФП ≥ 1000 нг/дл исключают из кандидатов на ТП [7, 26].

N. Оаса и соавт. [30] проанализировали результаты Международного реестра опухолей печени и пришли к выводу, что умеренное расширение МК может сопровождаться благоприятными результатами – 1 опухоль ≤ 6 см или 2–4 опухоли ≤ 5 см, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 64% [26, 30].

Токийский университет опубликовал критерий «5–5»: максимум 5 опухолей ≤ 5 см. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов в рамках критерия составила 94%, вне критерия – лишь 50% [31], частота рецидива у соответствовавших критерию «5–5» пациентов, но не отвечавших МК, составила 8%, а у пациентов, соответствовавших МК, – 6% [26].

Группа исследователей из Киото включила дезгаммакарбокситротромбин (DCP), который является аномальным белком протромбина и присутствует в более высоких концентрациях в сыворотке больных ГЦР, в критерии включения на ТП – ≤ 10 опухолей размером ≤ 5 см и DCP ≤ 400 мАЕ/мл [32]. Пятилетняя выживаемость пациентов вне МК, но соответствующих критерию Киото, составила 80%, а частота рецидива – 7% [26].

Кроме того, существует другой подход, учитывающий DCP или белок, индуцированный отсутствием витамина К (PIVKA-II), в сочетании с АФП. В многочисленных исследованиях было обнаружено, что комбинированное измерение PIVKA-II и АФП имеет чувствительность до 94% и специфичность до 98,5% в ранней диагностике ГЦР, и эти значения превосходят таковые для любого маркера, а также являются высокоспецифичным предиктором прогноза лечения пациентов с ГЦР [33].

В критериях Университета Кюсю также учтен DCP, но нет ограничений числа опухолей [34]. Число опухолей размером ≤ 5 см может быть любым, и DCP не должен быть больше 300 мАЕ/мл. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 80%. В многоцентровом анализе, в котором учитывали критерии UCSF, Up-to-seven, критерии Токио и Киото, безрецидивная выживаемость пациентов, соответствующих критерию Кюсю, была единственно значимо меньше по сравнению с остальными пациентами [26].

Критерий медицинского центра Асана включает ≤ 6 опухолей размером ≤ 5 см. Общая выживаемость и частота рецидивов у пациентов в рамках этого критерия были сопоставимы с аналогичными показателями пациентов, соответствующих МК и UCSF. Преимущество заключается в том, что критерии Асана позволяют отбирать больше пациентов для ТП [26, 35].

J.M. Kim и соавт. [36] определили набор расширенных критериев (критерии Samsung), основанных на гистологическом исследовании. Результаты показали преимущество безрецидивной выживаемости пациентов, у которых было < 7 опухолей, максимальный размер < 6 см, а AFP ≤ 1000 нг/мл.

В обсуждаемом исследовании было показано, что применение МК при отборе пациентов с ГЦР на ТП показывает хорошие отдаленные результаты, однако расширение МК не приводило к значимому уменьшению пятилетней общей и безрецидивной выживаемости. Также была показана тенденция к увеличению общей и безрецидивной пятилетней выживаемости при дооперационном уровне АФП < 400 нг/мл (критерий Университета Ханчжоу), однако статистическая значимость не была достигнута, что, возможно, обусловлено небольшим числом па-

циентов и требует дальнейшего изучения. Использование поправки Guergini в дополнение к изучаемым критериям отбора пациентов с ГЦР на ТП помогало более точно прогнозировать развитие рецидива опухоли после операции.

Некоторые авторы считают, что критерии для ТП от живого донора гораздо более строгие, чем для ТП от посмертного донора, поскольку получение трансплантата связано с потенциальным риском для доноров [17]. Однако известно, что значительные различия в частоте послеоперационных осложнений, частоте рецидива опухоли, отдаленной выживаемости между LDLT и CLT отсутствуют. Кроме того, ранняя гипертрофия трансплантата и особенности, специфичные для LDLT, могут неблагоприятно влиять на частоту рецидива ГЦР [17].

В обсуждаемом исследовании было показано, что пятилетняя отдаленная и безрецидивная выживаемость была значительно больше у пациентов с ГЦР, подвергнутых трансплантации правой доли печени от живого донора, по сравнению с пациентами, которым была выполнена трансплантация трупной печени. Вероятно, это обусловлено более коротким сроком ожидания операции (пациенты, находящиеся в листе ожидания, имеют наиболее тяжелую стадию основного заболевания и онкологического процесса в связи с продолжительным ожиданием оперативного вмешательства), несмотря на то, что после LDLT число больных вне изучаемых критериев было существенно больше по сравнению с больными после CLT.

Современные данные подтверждают, что оптимальными прогностическими критериями для ТП у пациентов с ГЦР являются МК, а некоторое их расширение показывает результаты, сопоставимые с результатами в рамках МК. Однако такие предложения требуют проспективной проверки с использованием результатов радиологических исследований, полученных до операции в качестве инструмента отбора [26]. Кроме того, в дополнение к МК оптимально учитывать уровень АФП, а также использовать критерии, учитывающие дифференцировку опухоли и размер очагов.

Критерием выбора трансплантации родственной или трупной печени должна быть предполагаемая продолжительность ожидания и возможность выполнения LDLT, а расширение МК — это решение, которое необходимо тщательно анализировать в соответствии с принципом выживаемости для всех пациентов в листе ожидания [26]. Важным в осуществлении программы ТП при ГЦР является своевременное и адекватное применение технологий down-staging и bridge-therapy.

В обсуждаемом исследовании не выявлено различий при изучении различных критериев

отбора пациентов с ГЦР на ТП. Можно предположить, что оптимальный критерий в настоящее время не найден, что требует новых путей поиска расширения МК.

ТП является важным и эффективным вариантом лечения при ГЦР, особенно на фоне ЦП, при соблюдении критериев отбора больных, технологий их перитрансплантационного и мультидисциплинарного ведения. Учет биологии опухоли с помощью АФП и ответа на локорегионарную терапию, а также оценка модифицируемых факторов риска, таких как время ожидания, имеют решающее значение для улучшения критериев отбора и результатов ТП [11].

● Заключение

Расширение Миланских критериев не ведет к значимому ухудшению отдаленных результатов лечения больных ГЦР на фоне ЦП. Оптимальный критерий отбора пациентов для ТП при ГЦР в настоящее время не найден, что требует продолжения поиска возможностей оптимизации МК.

Применение поправки Guergini в дополнение к изучаемым критериям отбора пациентов с ГЦР на ТП помогает более точно прогнозировать развитие рецидива опухоли. Частота рецидива после ТП по поводу ГЦР значимо больше у пациентов с коэффициентом Guergini >2,3.

ТП от живого родственного донора имеет несомненное преимущество как в отдаленной, так и в безрецидивной выживаемости пациентов с ГЦР на фоне ЦП по сравнению с трансплантацией трупной печени, что, по-видимому, обусловлено значимо меньшим сроком ожидания операции.

Участие авторов

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

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

Артемьев А.И. — сбор и обработка материала.

Кольшев И.Ю. — сбор и обработка материала.

Забезинский Д.А. — сбор и обработка материала.

Губарев К.К. — сбор и обработка материала.

Рудаков В.С. — сбор и обработка материала.

Шабалин М.В. — сбор и обработка материала.

Сушков А.И. — сбор и обработка материала.

Попов М.В. — сбор и обработка материала.

Мальцева А.П. — сбор и обработка материала.

Светлакова Д.С. — сбор и обработка материала.

Муктаржан М.У. — сбор и обработка материала.

Садыхов З.А. — сбор и обработка материала.

Видмер Е.В. — сбор и обработка материала.

Authors participation

Voskanyan S.E. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Naidenov E.V. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Artemiev A.I. – collection and processing of material.

Kolyshv I.Yu. – collection and processing of material.

Zabezinsky D.A. – collection and processing of material.

Gubarev K.K. – collection and processing of material.

Rudakov V.S. – collection and processing of material.

Shabalin M.V. – collection and processing of material.

Sushkov A.I. – collection and processing of material.

Popov M.V. – collection and processing of material.

Maltseva A.P. – collection and processing of material.

Svetlakova D.S. – collection and processing of material.

Muktarzhan M.U. – collection and processing of material.

Sadykhov A.A. – collection and processing of material.

Vidmer E.V. – collection and processing of material.

● 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: E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
2. Chang L., Wang Y., Zhang J., Guo T. The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (12): 20418–20427. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14668>.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
4. Giannini E.G., Farinati F., Ciccarese F., Pecorelli A., Rapaccini G.L., Di Marco M., Benvegnù L., Caturelli E., Zoli M., Borzio F., Chiaramonte M., Trevisani F., Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015; 61 (1): 184–190. <https://doi.org/10.1002/hep.27443>.
5. Roxburgh P., Evans T.R. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress? *Adv. Ther.* 2008; 25 (1): 1089–1104. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0113-z>.
6. Kim D.W., Talati C., Kim. R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond Sorafenib-chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol.* 2017; 8 (2): 256–265. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.07>.
7. Sapisochin G., Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (4): 203–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.193>.
8. Daouda A., Teeterb L., Ghobrialb R.M., Gravissb E.A., Mogawera S., Sholkamya A., El-Shazlia M., Gaberb A.O. Transplantation for hepatocellular carcinoma: is there a tumor size limit? *Transplant. Proc.* 2018; 50 (10): 3577–3581. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>.
9. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>.
10. Хубутия М.Ш., Коваленко Ю.А., Чугунов А.О., Чжао А.В., Джаграев К.Р., Салиенко А.А., Андрейцева О.И., Донова Л.В. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Трансплантология*. 2012; 3: 15–21. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-3-15-21>.
11. Mehta N., Yao F.Y. Hepatocellular cancer as indication for liver transplantation: pushing beyond Milan. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2016; 21 (2): 91–98. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0042>.
12. Llovet J.M., Brú 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>.
13. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53 (3): 1020–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>.
14. Livraghi T., Brambilla G., Carnaghi C., Tommasini M.A., Torzilli G. Is it time to reconsider the BCLC/AASLD therapeutic flow-chart? *J. Surg. Oncol.* 2010; 102 (7): 868–876. <https://doi.org/10.1002/jso.21733>.
15. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Watson J.J., Bacchetti P., Venook A., Ascher N.L., Roberts J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33 (6): 1394–1403. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>.
16. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5).
17. Lei J.-Y., Wang W.-T., Yan L.-N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (36): 6077–6083. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6077>.
18. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Сушков А.И., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Найденов Е.В., Мальцева А.П., Светлакова Д.С. Особенности сосудистых реконструкций и результаты 220 родственных трансплантаций правой доли печени взрослым пациентам. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (6): 598–608. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6-598-608>.
19. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Чучуев Е.С., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Щербин В.В. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (2): 25–31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016225-31>.
20. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Найденов Е.В., Башков А.Н., Чучуев Е.С., Шабалин М.В., Сюткин В.Е. Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы.

- Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; 10: 21–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121>.
21. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Рудаков В.С., Журбин А.С., Башков А.Н., Григорьева О.О. Сравнительные результаты применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 9: 71–75. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75>
 22. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C., Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.-N., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Buchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011; 149 (5): 680–688. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002>.
 23. Zheng S.-S., Xu X., Wu J., Chen J., Wang W.-L., Zhang M., Liang T.-B., Wu L.-M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008; 85 (12): 1726–1732. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b67e4>.
 24. Guerrini G.P., Pinelli D., Di Benedetto F., Marini E., Corno V., Guizzetti M., Aluffi A., Zambelli M., Fagioli S., Lucà M.G., Lucianetti A., Colledan M. Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation. *Surg. Oncol*. 2016; 25 (4): 419–428. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.09.003>.
 25. Реброва О.Ю. И вновь о качестве статистических аспектов медицинских публикаций: состояние проблемы, рекомендации, рецензирование. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 15 (1): 8–10.
 26. Pavel M.-C., Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: future directions. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (32): 3626–3636. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3626>.
 27. Sotiropoulos G.C., Molmenti E.P., Lang H. Milan criteria, Up-to-seven criteria, and the illusion of a rescue package for patients with liver cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (3): 207–208. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70053-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70053-1)
 28. Herrero J.I., Sangro B., Pardo F., Quiroga J., Iñarrairaegui M., Rotellar F., Montiel C., Alegre F., Prieto J. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl*. 2008; 14 (3): 272–278. <https://doi.org/10.1002/lt.21368>
 29. Toso C., Meeberg G., Hernandez-Alejandro R., Dufour J.F., Marotta P., Majno P., Kneteman N.M. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology*. 2015; 62 (1): 158–165. <https://doi.org/10.1002/hep.27787>
 30. Onaca N., Davis G.L., Goldstein R.M., Jennings L.W., Klintmalm G.B. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13 (3): 391–399. <https://doi.org/10.1002/lt.21095>
 31. Sugawara Y., Tamura S., Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig. Dis*. 2007; 25 (4): 310–312. <https://doi.org/10.1159/000106910>
 32. Takada Y., Ito T., Ueda M., Sakamoto S., Haga H., Maetani Y., Ogawa K., Ogura Y., Oike F., Egawa H., Uemoto S. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig. Dis*. 2007; 25 (4): 299–302. <https://doi.org/10.1159/000106908>
 33. Park S.J., Jang J.Y., Jeong S.W., Cho Y.K., Lee S.H., Kim S.G., Cha S.-W., Kim Y.S., Cho Y.D., Kim H.S., Kim B.S., Park S., Bang H.I. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (11): e5811. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005811>
 34. Shirabe K., Taketomi A., Morita K., Soejima Y., Uchiyama H., Kayashima H., Ninomiya M., Toshima T., Maehara Y. Comparative evaluation of expanded criteria for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria undergoing living-related donor liver transplantation. *Clin. Transplant*. 2011; 25 (5): E491–E498. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01463.x>
 35. Lee S.-G., Hwang S., Moon D.-B., Ahn C.-S., Kim K.-H., Sung K.-B., Ko G.-Y., Park K.-M., Ha T.-Y., Song G.-W. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008; 14 (7): 935–945. <https://doi.org/10.1002/lt.21445>.
 36. Kim J.M., Kwon C.H.D., Joh J.-W., Park J.B., Lee J.H., Kim G.S., Kim S.J., Paik S.W., Lee S.-K. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant. Proc*. 2014; 46 (3): 726–729. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.037>.

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: E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
2. Chang L., Wang Y., Zhang J., Guo T. The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (12): 20418–20427. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14668>.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin*. 2016; 66 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
4. Giannini E.G., Farinati F., Ciccarese F., Pecorelli A., Rapaccini G.L., Di Marco M., Benvegù L., Caturelli E., Zoli M., Borzio F., Chiaramonte M., Trevisani F., Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015; 61 (1): 184–190. <https://doi.org/10.1002/hep.27443>.
5. Roxburgh P., Evans T.R. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress? *Adv. Ther.* 2008; 25 (1): 1089–1104. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0113-z>.
6. Kim D.W., Talati C., Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond Sorafenib-chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol*. 2017; 8 (2): 256–265. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.07>.
7. Sapisochin G., Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 14 (4): 203–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.193>.
8. Daouda A., Teeterb L., Ghobrialb R.M., Gravissb E.A., Mogawera S., Sholkamya A., El-Shazlia M., Gaberb A.O. Transplantation for hepatocellular carcinoma: is there a tumor size limit? *Transplant. Proc*. 2018; 50 (10): 3577–3581. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>.
9. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>.
10. Khubutia M.S., Kovalenko Y.A., Chugunov A.O., Chzhao A.V., Dzhaagraev K.R., Salienco A.A., Andreytseva O.I., Donova L.V. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2012; 3: 15–21. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-3-15-21> (In Russian)
 11. Mehta N., Yao F.Y. Hepatocellular cancer as indication for liver transplantation: pushing beyond Milan. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2016; 21 (2): 91–98. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0042>.
 12. Llovet J.M., Brú 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>.
 13. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53 (3): 1020–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>.
 14. Livraghi T., Brambilla G., Carnaghi C., Tommasini M.A., Torzilli G. Is it time to reconsider the BCLC/AASLD therapeutic flow-chart? *J. Surg. Oncol.* 2010; 102 (7): 868–876. <https://doi.org/10.1002/jso.21733>.
 15. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Watson J.J., Bacchetti P., Venook A., Ascher N.L., Roberts J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001; 33 (6): 1394–1403. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>.
 16. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5).
 17. Lei J.-Y., Wang W.-T., Yan L.-N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (36): 6077–6083. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6077>.
 18. Voskanyan S.E., Artemyev A.I., Sushkov A.I., Kolyshev I.Yu., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Naydenov E.V., Maltseva A.P., Svetlakov D.S. Vascular reconstruction and outcomes of 220 adult-to-adult right lobe living donor liver transplantations. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46 (6): 598–608. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6-598-608> (In Russian)
 19. Voskanyan S.E., Artemiev A.I., Naydenov E.V., Zabezhinsky D.A., Chuchuev E.S., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Shcherbin V.V. Transplantation technologies for surgical treatment of the locally advanced hepatic alveococcosis with invasion into great vessels. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2016; 21 (2): 25–31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016225-31> (In Russian)
 20. Voskanyan S.E., Sushkov A.I., Artemiyev A.I., Zabezhinsky D.A., Naydenov E.V., Bashkov A.N., Chuchuev E.S., Shabalin M.V., Syutkin V.E. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2019; 10: 21–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121> (In Russian)
 21. Voskanyan S.E., Naydenov E.V., Artemiev A.I., Zabezhinsky D.A., Rudakov V.S., Zhurbin A.S., Bashkov A.N., Grigorieva O.O. Comparative results of use liver protecting drugs for prophylaxis of the liver failure after extensive resections of the liver. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016; 9: 71–75. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75> (In Russian)
 22. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C., Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.-N., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Buchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 2011; 149 (5): 680–688. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002>.
 23. Zheng S.-S., Xu X., Wu J., Chen J., Wang W.-L., Zhang M., Liang T.-B., Wu L.-M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation.* 2008; 85 (12): 1726–1732. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b67e4>.
 24. Guerrini G.P., Pinelli D., Di Benedetto F., Marini E., Corno V., Guizzetti M., Aluffi A., Zambelli M., Fagioli S., Lucà M.G., Lucianetti A., Colledan M. Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation. *Surg. Oncol.* 2016; 25 (4): 419–428. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.09.003>.
 25. Rebrova O.Yu. Once again, on the quality of statistical analysis in medical publications: current status of the problem, recommendations, peer reviewing. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2014; 15 (1): 8–10. (In Russian)
 26. Pavel M.-C., Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: future directions. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (32): 3626–3636. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3626>.
 27. Sotiropoulos G.C., Molmenti E.P., Lang H. Milan criteria, Up-to-seven criteria, and the illusion of a rescue package for patients with liver cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (3): 207–208. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70053-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70053-1)
 28. Herrero J.I., Sangro B., Pardo F., Quiroga J., Iñarrairaegui M., Rotellar F., Montiel C., Alegre F., Prieto J. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl.* 2008; 14 (3): 272–278. <https://doi.org/10.1002/lt.21368>
 29. Toso C., Meeberg G., Hernandez-Alejandro R., Dufour J.F., Marotta P., Majno P., Kneteman N.M. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology.* 2015; 62 (1): 158–165. <https://doi.org/10.1002/hep.27787>
 30. Onaca N., Davis G.L., Goldstein R.M., Jennings L.W., Klintmalm G.B. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2007; 13 (3): 391–399. <https://doi.org/10.1002/lt.21095>
 31. Sugawara Y., Tamura S., Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig. Dis.* 2007; 25 (4): 310–312. <https://doi.org/10.1159/000106910>
 32. Takada Y., Ito T., Ueda M., Sakamoto S., Haga H., Maetani Y., Ogawa K., Ogura Y., Oike F., Egawa H., Uemoto S. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the

- Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig. Dis.* 2007; 25 (4): 299–302. <https://doi.org/10.1159/000106908>
33. Park S.J., Jang J.Y., Jeong S.W., Cho Y.K., Lee S.H., Kim S.G., Cha S.-W., Kim Y.S., Cho Y.D., Kim H.S., Kim B.S., Park S., Bang H.I. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (11): e5811. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005811>
34. Shirabe K., Taketomi A., Morita K., Soejima Y., Uchiyama H., Kayashima H., Ninomiya M., Toshima T., Maehara Y. Comparative evaluation of expanded criteria for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria undergoing living-related donor liver transplantation. *Clin. Transplant.* 2011; 25 (5): E491–E498. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01463.x>
35. Lee S.-G., Hwang S., Moon D.-B., Ahn C.-S., Kim K.-H., Sung K.-B., Ko G.-Y., Park K.-M., Ha T.-Y., Song G.-W. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl.* 2008; 14 (7): 935–945. <https://doi.org/10.1002/lt.21445>
36. Kim J.M., Kwon C.H.D., Joh J.-W., Park J.B., Lee J.H., Kim G.S., Kim S.J., Paik S.W., Lee S.-K. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 726–729. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.037>

Сведения об авторах [Authors info]

Восканян Сергей Эдуардович – доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. E-mail: voskanyan_SE@mail.ru

Найденев Евгений Владимирович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №2, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий №50 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Артемьев Алексей Игоревич – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением №2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>. E-mail: coma2000@yandex.ru

Кольшев Илья Юрьевич – канд. мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий, заведующий хирургическим отделением №1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <https://orcid.org/0000-0002-6254-130X>. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Забезинский Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0002-5724-6998>. E-mail: dzab@inbox.ru

Губарев Константин Константинович – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением Центра координации донорства органов и (или) тканей человека, руководитель Центра ЭКМО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0001-9006-163X>. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Рудаков Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, врач-хирург Центра координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Шабалин Максим Вячеславович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0002-4527-0448>. E-mail: shabalin.max.v@mail.ru

Сушков Александр Игоревич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий №50 ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0002-1561-6268>. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Попов Максим Васильевич – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <https://orcid.org/0000-0002-6558-7143>. E-mail: maximmsk@mail.ru

Мальцева Анна Погосовна – врач-хирург хирургического отделения №1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0003-1192-9598>. E-mail: ahveska@gmail.com

Светлакова Дарья Сергеевна – врач-хирург Центра координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0002-2274-6204>. E-mail: the_seal@mail.ru

Муктаржан Марлен Уулу – аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0003-4967-1588>. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Садыхов Замин Афлатун Оглы – аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0001-9594-7966>. E-mail: zeta.92@mail.ru

Видмер Елена Викторовна – аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. <http://orcid.org/0000-0001-9344-4206>. E-mail: idlenn@mail.ru

Для корреспонденции *: Найденев Евгений Владимирович – 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, Российская Федерация. Тел.: +7-499-199-95-61. E-mail: e.v.naydenov@mail.ru

Sergey E. Voskanyan – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Surgical Service, Head of the Center of Surgery and Transplantology, 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. <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>.

E-mail: voskanyan_SE@mail.ru

Evgenii V. Naidenov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No.2, Senior Researcher of the Laboratory of New Surgical Technologies No.50, Center of Surgery and Transplantology, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Alexey I. Artemiev – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No.2, Center of Surgery and Transplantology, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>. E-mail: coma2000@yandex.ru

Илья Ю. Колышев – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Center for New Surgical Technologies, Head of the Surgical Department No.1 of the Center of New Surgical Technologies, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6254-130X>. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Dmitry A. Zabezhinsky – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No.2, Center of Surgery and Transplantology, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-5724-6998>. E-mail: dzab@inbox.ru

Konstantin K. Gubarev – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of the Coordination Center of Human Organs and (or) Tissue Donation, Head of the Extracorporeal Membrane Oxygenation Center (ECMO center), State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0001-9006-163X>. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Vladimir S. Rudakov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Coordination Center of Human Organs and (or) Tissue Donation, Surgery and Transplantology Center, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Maxim V. Shabalin – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No.1, Center of New Surgical Technologies, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-4527-0448>. E-mail: shabalin.max.v@mail.ru

Alexandr I. Sushkov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of New Surgical Technologies No.50, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-1561-6268>. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Maxim V. Popov – Endovascular Radiologist of the Radiology Department, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6558-7143>. E-mail: maximmsk@mail.ru

Anna P. Maltseva – Surgeon of the Surgical Department No.1, Center of New Surgical Technologies, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0003-1192-9598>. E-mail: ahveska@gmail.com

Daria S. Svetlakova – Surgeon of the Coordination Center of Human Organs and (or) Tissue Donation, Surgery and Transplantology Center, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-2274-6204>. E-mail: the_seal@mail.ru

Marlen Uulu Muktarzhan – Postgraduate Student, 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/0000-0003-4967-1588>. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Zamin Aflatun Ogly Sadykhov – Postgraduate Student, 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/0000-0001-9594-7966>. E-mail: zeta.92@mail.ru

Elena V. Vidmer – Postgraduate Student, 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/0000-0001-9344-4206>. E-mail: idlenn@mail.ru

For correspondence *: Evgenii V. Naidenov – 23, Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russian Federation. Phone: +7-499-190-95-61. E-mail: e.v.naydenov@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 30.07.2020.
Received 30 July 2020.

Принята к публикации 29.09.2020.
Accepted for publication 29 September 2020.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-83-90>

Химиоэмболизация печеночной артерии при метастазах колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста

Стукалова О.Ю.^{1,2*}, Генс Г.П.¹, Шугушев З.Х.²

¹ Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

² Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”; 129128, г. Москва, ул. Будайская, д. 2, Российская Федерация

Цель. Улучшить результаты лечения больных старше 60 лет с колоректальным раком и метастазами в печень применением селективной химиоэмболизации печеночной артерии.

Материал и методы. В ЦКБ “РЖД-Медицина” лечению подвергли 20 пациентов старше 60 лет с колоректальным раком и метастазами в печени. Десяти пациентам контрольной группы проведена системная химиотерапия. В основной группе 10 больным осуществляли химиоэмболизацию печеночной артерии с применением микросфер, насыщенных доxorубицином. Результаты лечения оценивали с помощью шкалы RECIST 1.1. Рассматривали ближайшие и отдаленные результаты до 12 мес после проведенного лечения.

Результаты. В исследуемой группе частичный ответ выявлен у 4 (40%) пациентов, стабилизация процесса в печени – у 2 (20%), прогрессирование метастазов – у 4 (40%). Летальных исходов в течение 12 мес после химиоэмболизации не было. В контрольной группе у 2 (20%) пациентов после проведения системной химиотерапии отмечена стабилизация, у 8 (80%) диагностировано прогрессирование. За время наблюдения отмечен 1 (10%) летальный исход.

Заключение. Применение селективной внутриартериальной химиоэмболизации печеночной артерии в основной группе пациентов показало свою эффективность при сохранении удовлетворительного качества жизни.

Ключевые слова: ободочная кишка, прямая кишка, колоректальный рак, печень, метастазы, химиоэмболизация, эмболизация печеночной артерии, RECIST

Ссылка для цитирования: Стукалова О.Ю., Генс Г.П., Шугушев З.Х. Химиоэмболизация печеночной артерии при метастазах колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 83–90. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-83-90>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of hepatic arterial chemoembolization in the treatment of elderly and geriatric patients with metastatic colorectal cancer

Stukalova O.Y.^{1,2*}, Guens G.P.¹, Shugushev Z.H.²

¹ Department of Oncology and Radiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Deleatetskaya str., 127473, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital “Railways-Medicine”; 2, Budayskaya str., 129128, Moscow, Russian Federation

Aim. To improve the results of the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases in patients over 60 years old by applying selective chemoembolization of the hepatic artery.

Materials and methods. At the Central Clinical Hospital “Railways-Medicine”, 20 patients over 60 years old with colorectal cancer liver metastases were treated. Ten patients in the control group received systemic chemotherapy. In the main group, 10 patients underwent chemoembolization of the hepatic artery using microspheres saturated with doxorubicin. Treatment results were assessed using the RECIST 1.1 scale. We considered the immediate and long-term results up to 12 months after the treatment.

Results. A partial response according to the RECIST 1.1 scale was detected in 4 patients from the main group (40%), stabilization of the oncological process in the liver in 2 (20%) patients, progression of the metastatic process was detected in 4 (40%) patients. There were no deaths within 12 months after the chemotherapy. In the control group, stabilization was observed in 2 (20%) patients after systemic chemotherapy according to the RECIST 1.1 scale, and progression was diagnosed in 8 (80%) patients. One death (10%) was noted during the observation period.

Conclusion. The use of selective chemoembolization of the hepatic artery in the main group of patients has shown its effectiveness while preserving a satisfactory quality of life (QLP).

Keywords: colon, rectum, colorectal cancer, liver, metastases, chemoembolization, hepatic artery embolization, RECIST

For citation: Stukalova O.Y., Guens G.P., Shugushev Z.H. Role of hepatic arterial chemoembolization in the treatment of elderly and geriatric patients with metastatic colorectal cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 83–90. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-83-90>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Рак прямой и ободочной кишки занимает одно из ведущих мест среди всех онкологических заболеваний [1–3]. С 2007 по 2017 г. заболеваемость раком ободочной кишки возросла с 93,1 до 142,9 на 100 тыс. населения [4]. Основной причиной смерти больных злокачественными опухолями этой локализации является распространенность онкологического процесса, которая у 20–60% больных проявляется метастатическим поражением печени [5–8]. Без специального противоопухолевого лечения продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением печени не превышает 1 года [9]. В структуре онкологической заболеваемости важным фактом является то, что колоректальный рак преимущественно поражает лиц пожилого возраста (средний возраст $65 \pm 3,5$ года) [10]. В течение последних 20 лет в связи с увеличением продолжительности жизни отмечена тенденция к увеличению среднего возраста больных с 62 до 68 лет. Больные старше 60 лет составляют более 80% от всех заболевших [4, 11]. Пациенты пожилого и старческого возраста отягощены сопутствующими заболеваниями. По результатам исследований, летальность среди пожилых пациентов связана с сопутствующими заболеваниями и прекращением или задержкой специального противоопухолевого лечения ввиду высокой токсичности [12, 13]. У больных старшей возрастной группы частота тяжелых сопутствующих заболеваний достигает 100%, а признаки коронарной недостаточности диагностируют у 60% больных [11]. По данным литературы, больные старше 65 лет имеют не менее одного сопутствующего заболевания, а лица старше 75 лет в среднем имеют более 4 соматических заболеваний [14, 15]. Таким пациентам проведение системной химиотерапии и выполнение резекции печени не представляется возможным ввиду высокого риска развития осложнений, вплоть до летального исхода. В подобных ситуациях необходимы локальные, малотравматичные методы воздействия на метастазы в печени, применение которых позволяет надеяться на продление жизни.

В настоящее время широко применяют такие локальные методы воздействия на метастазы печени, как химиоэмболизация, радиоэмболизация, стереотаксическая лучевая терапия, абляция [16]. По данным многочисленных исследований,

применение химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) у пациентов с нерезектабельными метастазами в печени показало хорошие результаты – медиана выживаемости составила до 25 мес, безрецидивная выживаемость – до 8,1 мес [17–21]. Чаще всего при проведении ХЭПА применяют доксорубин [22–24]. Однако стоит отметить, что зарубежные ученые при лечении пациентов с распространенными формами рака толстой кишки отдают предпочтение комбинациям из нескольких цитостатиков. В нескольких работах описано применение доксорубина в сочетании с митомицином С [25–27]. По данным отечественных авторов, применение доксорубина при метастазах колоректального рака в печень позволяет достигнуть хороших результатов. Частичный ответ отмечен у 23% больных, стабилизация – у 69% [28]. В 2013 г. А.А. Серегин и соавт. опубликовали результаты лечения 54 пациентов с метастазами колоректального рака в печень. После химиоэмболизации с доксорубином частичный ответ и стабилизацию процесса отметили у 79% больных. В 2017 г. опубликованы данные исследования 185 пациентов с метастазами колоректального рака в печень, которым выполнено 753 процедуры ХЭПА. Применяли доксорубин (55%), оксалиплатин (25%) и митомицин С (20%). Частичный ответ получен у 34,6%, стабилизация – у 47% пациентов. Авторы пришли к выводу, что использование различных химиотерапевтических препаратов демонстрирует схожую эффективность [29].

Эффективность регионарной химиоэмболизации объясняется особенностью кровоснабжения печени. Кровь к органу поступает по двум сосудам: воротной вене (75%) и печеночной артерии (25%). Известно, что метастазы печени получают питание из печеночной артерии [30]. Внутриартериальное селективное введение эмболизата с химиопрепаратом в печеночную артерию позволяет локально воздействовать на метастазы в печени, активируя три основных механизма воздействия: создание высокой концентрации препарата в метастатическом очаге, длительное воздействие цитостатика на очаг в печени и индукцию местного ишемического некроза опухолевой ткани [31]. В качестве химиопрепарата обычно применяют доксорубин [32]. В настоящее время отсутствуют четкие показания и алгоритмы проведения ХЭПА у пациентов пожилого и старческого возраста.

● Материал и методы

В исследование включено 20 пациентов в возрасте 60–81 год с морфологически верифицированным колоректальным раком (умеренно дифференцированная аденокарцинома). Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения было проведено хирургическое лечение, направленное на удаление первичной опухоли. Те пациенты, у которых впоследствии выявлено прогрессирование основного онкологического заболевания в виде метастатического поражения

печени, и пациенты с изначально генерализованной стадией онкологического процесса были направлены на проведение системной химиотерапии или селективной ХЭПА. В зависимости от вида проведенного лечения пациенты были разделены на 2 группы. Характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2. В 1-й (ретроспективной контрольной) группе 10 пациентам проводили системную химиотерапию по различным схемам. Во 2-й (основной) группе больным выполняли ХЭПА с применением микросфер

Таблица 1. Характеристика пациентов контрольной группы (ретроспективный набор)

Table 1. Characteristics of patients in the control group (retrospective set)

№	Пол	Возраст, лет	Локализация первичной опухоли	T	N	M	Объем операции	Поражение печени	Схема химиотерапии
1	м	61	Восходящая ободочная кишка	T4a	N1b	M ₁	Правосторонняя гемиколэктомия	Множественное	XELOX
2	м	65	Слепая кишка	T3	N1a	M ₁	Правосторонняя гемиколэктомия	Множественное	FOLFOX
3	ж	65	Сигмовидная кишка	T3	N1a	M ₁	Резекция сигмовидной кишки	Множественное	FOLFOX
4	м	73	Восходящая ободочная кишка	T3	N1a	M ₁	Правосторонняя гемиколэктомия	Множественное	FOLFOX
5	ж	78	Прямая кишка	T4a	N2a	M ₁	Передняя резекция прямой кишки	Множественное	XELOX
6	ж	63	Ректосигмоидный отдел	T3	N1a	M ₁	Передняя резекция прямой кишки	Множественное	XELOX
7	м	81	Сигмовидная кишка	T3	N0	M ₁	Операция Гартмана	S _{VII} , S _{VIII}	FOLFOX
8	ж	75	Прямая кишка	T3	N1b	M ₁	Передняя резекция прямой кишки	S _{VI}	FOLFOX
9	м	72	Прямая кишка	T3	N1a	M ₁	Операция Гартмана	Множественное	FOLFOX
10	м	74	Нисходящая ободочная кишка	T3	N1b	M ₁	Левосторонняя гемиколэктомия	Множественное	FOLFOX

Таблица 2. Характеристика пациентов основной группы (проспективный набор)

Table 2. Characteristics of patients in the study group (prospective set)

№	Пол	Возраст, лет	Локализация первичной опухоли	T	N	M	Объем операции	Поражение печени
1	м	71	Ректосигмоидный отдел	T3	N1b	M ₀	Передняя резекция прямой кишки	S _V
2	ж	62	Прямая кишка	T3	N2a	M ₁	Передняя резекция прямой кишки	S _I , S _{VI}
3	м	61	Печеночный изгиб	T3	N0	M ₀	Правосторонняя гемиколэктомия	S _V , S _{III}
4	ж	79	Нисходящая ободочная кишка	T3	N1a	M ₀	Левосторонняя гемиколэктомия	Множественное
5	м	69	Прямая кишка	T3	N1a	M ₁	Передняя резекция прямой кишки	Множественное
6	ж	61	Ректосигмоидный отдел	T3	N1b	M ₁	Передняя резекция прямой кишки	Множественное
7	м	61	Сигмовидная кишка	T3	N0	M ₁	Резекция сигмовидной кишки	Множественное
8	м	60	Ректосигмоидный отдел	T3	N1a	M ₁	Передняя резекция прямой кишки	Множественное
9	м	64	Поперечная ободочная кишка	T4a	N1b	M ₁	Резекция поперечной ободочной кишки	S _{IV}
10	м	73	Поперечная ободочная кишка	T4a	N1a	M ₁	Резекция поперечной ободочной кишки	Множественное

Biosphere 50–100 μm – 25 мг и доксорубицина 50 мг. Всем пациентам перед ХЭПА проводили ангиографию печеночной артерии для оценки архитектоники печеночного артериального русла и определения возможности проведения селективной и суперселективной эмболизации. Всего выполнено 18 ХЭПА.

Всем больным до начала курсов химиоэмболизации, а также через 12 мес после его окончания было проведено обследование, включавшее КТ органов брюшной полости с контрастным усилением, определение уровня онкомаркеров крови (СА 19-9, α -фетопроtein, раково-эмбриональный антиген) и биохимических показателей функционального состояния печени (активность АсАТ, АлАТ, γ -ГТ и ЩФ). Также была проведена оценка степени нарушения функций печени по Child–Pugh. Статистически значимых различий в обеих группах по полу, возрасту, коморбидному статусу, функциональному состоянию печени и общему состоянию пациентов на момент включения в исследование не было ($p > 0,05$). Оценка коморбидного статуса проводили по шкале CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), общего состояния – по индексу Карновского (ИК) и шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) перед началом лечения, после проведенного лечения, через 3 мес и через 12 мес. Полученные результаты исследования в обеих группах были подвергнуты сравнительному анализу. Оценка эффективности лечения проводили по шкале Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1, 2009).

● Результаты

В исследуемой группе частичный ответ по шкале RECIST 1.1 выявлен у 4 (40%) из 10 пациентов, стабилизация онкологического процесса в печени – у 2 (20%), прогрессирование метастатического процесса – у 4 (40%) больных. В 1 (10%) наблюдении зарегистрировано появление нового метастаза в печени, несмотря на локальный ответ наблюдаемого очага. Летальных исходов в течение 12 мес после ХЭПА не было. В контрольной группе у 2 (20%) пациентов после проведения системной химиотерапии по шкале RECIST 1.1 отмечена стабилизация, у 8 (80%) больных диагностировано прогрессирование. Сравнительные данные отражены на рисунке. Таким образом, в контрольной группе ответа на проведенное лечение получено не было, а в исследуемой группе получен ответ у 40% больных. Однако у 80% пациентов контрольной группы удалось добиться стабилизации опухолевого процесса в печени, а в исследуемой группе – у 20%. Медиана общей выживаемости в контрольной группе составила 11,1 мес ($p < 0,0001$), в исследуемой группе – 12 мес.

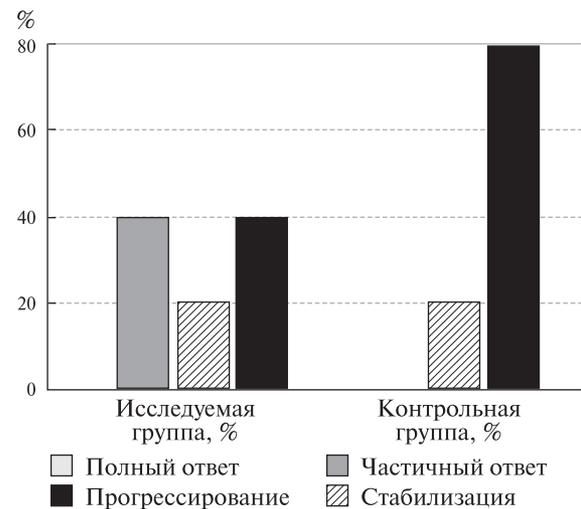


Рисунок. Диаграмма. Эффективность лечения пациентов старшей возрастной группы с распространенным колоректальным раком.

Figure. Diagram. Effectiveness of treatment of patients with advanced colorectal cancer in the older age group.

● Обсуждение

Осуществляли контроль онкомаркеров: после ХЭПА наблюдали уменьшение показателей онкомаркеров в 60% наблюдений (2 пациента со стабилизацией процесса и 4 с частичным ответом по RECIST 1.1), у 40% отмечено увеличение их уровня (4 пациента с прогрессированием опухолевого процесса). При проведении химиотерапии у 80% исследуемых зарегистрировано увеличение показателей онкомаркеров и только у 20% отмечена стабилизация. Выраженных явлений системной токсичности, печеночной и почечной недостаточности после ХЭПА выявлено не было: у 2 (20%) пациентов изменился балл по шкале Child–Pugh (повышение максимально на 1 балл от исходных 3–5 баллов). У 3 (30%) пациентов отмечена постэмболизационная гепатотоксичность (повышение активности γ -ГТ, ЩФ, АсАТ, АлАТ), у 5 (50%) больных отрицательных изменений в биохимических показателях не было. В контрольной группе после проведения системной химиотерапии выявлены токсические реакции и осложнения различной степени выраженности. У 8 (80%) пациентов выявлена гепатотоксичность, у 2 (20%) из них зарегистрировано ухудшение функционального состояния печени по шкале Child–Pugh. В 40% наблюдений выявлена нейротоксичность, которая проявлялась в виде развития периферической полинейропатии, у 1 (10%) пациента зарегистрировано острое нарушение мозгового кровообращения. Развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне проведения системной химиотерапии выявлено у 1 (10%) больного; это осложнение привело к летальному исходу.

Таблица 3. Динамическая оценка состояния больных контрольной группы**Table 3.** Dynamic assessment of patients' condition in the control group

№	Пол	Возраст, лет	CIRS-G	Время наблюдения							
				до лечения		после лечения		через 3 мес		через 12 мес	
				ЕСОГ	ИК, %	ЕСОГ	ИК, %	ЕСОГ	ИК, %	ЕСОГ	ИК, %
1	м	61	27	0	90	4	20	3	40	1	70
2	ж	65	29	1	80	1	80	1	80	1	80
3	м	65	30	1	90	1	70	1	70	2	60
4	ж	73	31	2	60	4	10	—	—	—	—
5	м	78	30	1	80	2	60	2	50	3	40
6	ж	63	28	0	90	1	70	1	80	1	70
7	м	81	31	1	70	1	70	1	80	1	70
8	м	75	27	1	70	1	80	1	70	2	60
9	м	72	29	1	80	1	80	2	60	2	60
10	м	74	30	2	60	2	60	2	50	3	30

Таблица 4. Динамическая оценка состояния больных основной группы**Table 4.** Dynamic assessment of patients' condition in the study group

№	Пол	Возраст, лет	CIRS-G	Время наблюдения							
				до лечения		после лечения		через 3 мес		через 12 мес	
				ЕСОГ	ИК, %	ЕСОГ	ИК, %	ЕСОГ	ИК, %	ЕСОГ	ИК, %
1	м	71	28	1	80	2	60	1	80	1	90
2	ж	62	27	0	90	1	80	0	90	0	100
3	м	61	29	0	90	1	80	0	90	1	80
4	ж	79	31	2	50	2	60	1	80	1	80
5	м	69	29	1	70	1	70	1	80	1	80
6	ж	61	28	1	80	1	80	0	90	1	80
7	м	61	30	1	70	1	70	1	80	0	90
8	м	60	30	1	70	1	70	0	90	0	100
9	м	64	26	0	90	1	80	0	90	0	100
10	м	73	31	2	60	2	60	1	70	1	80

Результаты динамической оценки общего состояния больных представлены в табл. 3 и 4.

Таким образом, при динамической оценке общего состояния через 12 мес после проведенного лечения статус больных в исследуемой группе по шкале ECOG у 40% достиг 0 баллов (90–100% по ИК), у 60% пациентов – 1 балла (80–90% по ИК). В контрольной группе 1 балл по шкале ECOG (70–80%) зарегистрирован у 40% пациентов, у 30% пациентов – 2 балла (60% по ИК), у 20% больных – 3 балла (3–40%). В исследуемой группе также были проведены оценка и анализ развившихся осложнений. У всех пациентов отмечен постэмболизационный синдром, который проявлялся в виде болевого синдрома умеренной интенсивности и гипертермии до 37,4 °С в течение 3 сут после выполненной ХЭПА. Болевой синдром полностью устранен однократной внутримышечной инъекцией препарата группы НПВС. У 1 пациента зарегистрировано внепеченочное введение эмболизата в пузырную артерию, проведен курс консервативной терапии с положительным эффектом; хирургического вмешательства не потребовалось.

● Заключение

Учитывая малую продолжительность жизни пациентов старше 60 лет с распространенными формами колоректального рака, главной задачей для онколога является выбор оптимального метода лечения, сдерживающего процесс распространения опухоли и сохраняющего качество жизни. Проведенное исследование показывает, что ХЭПА является эффективным и малотравматичным методом лечения. Применение селективной внутриартериальной ХЭПА в основной группе пациентов показало свою эффективность при сохранении удовлетворительного качества их жизни, что подтверждено полученными результатами. Таким образом, селективная ХЭПА является современным, эффективным, малотравматичным и безопасным методом локального лечения при распространенных формах рака прямой и ободочной кишки у соматически ослабленных пациентов пожилого и старческого возраста.

Благодарность

Авторы считают своим долгом выразить благодарность заместителю главного врача по онкологии ЦКБ “РЖД-Медицина”, д.м.н. Роману Викторовичу

Ищенко и заведующему колопроктологическим (онкологическим) отделением ЦКБ “РЖД-Медицина”, к.м.н. Вячеславу Валентиновичу Маслову за ценные замечания при осуществлении научной и практической части работы и всестороннюю поддержку.

Участие авторов

Стукалова О.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Генс Г.П. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Шугушев З.Х. — редактирование.

Authors participation

Stukalova O.Y. — concept and design of the study, data collection and processing, statistical analysis, writing text.

Guens G.P. — editing and approving the final version of the article.

Shugushev Z.H. — editing.

● Список литературы

1. Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Гаврилов Я.Я., Вишневский В.А., Чжао А.В. Термические методы локальной деструкции (РЧА, криодеструкция, МВА) при метастатическом колоректальном раке печени. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018; 5–6: 127–145. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.127-145>.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer. J. Clin.* 2015; 65 (2): 87–108. <https://doi.org/10.12691/ajcp-5-1-2>.
3. 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>.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2018. С. 76–79.
5. Серегин А.А. Рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии – современный метод регионарной химиотерапии злокачественных поражений печени (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2014; 2: 110–126.
6. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., Loosveld O.J., van Bochove A., Sinnige H.A., Creemers G.J., Tesselar M.E., Mol L., Punt C.J., Koopman M. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18 (12): 3252–3260. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1951-5>.
7. Chua T.C., Saxena A., Liauw W., Kokandi A., Morris D.L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (2): 492–501. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0781-1>.
8. Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16 (1): 66–70.
9. Абдулаев М.А., Напольская Е.В., Цикоридзе М.Ю. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени (обзор литературы). *Онкологическая колопроктология*. 2016; 6 (1): 43–46.
10. Чернядьев А.С., Засорин А.А., Максимова К.И. Осложненный колоректальный рак: анализ современного состояния проблемы. *Уральский медицинский журнал*. 2016; 7 (140): 156–160.
11. Зубрицкий В.Ф., Левчук А.Л., Шашолин М.А. Хирургическое лечение больших осложненными формами рака толстой кишки. М.: МОСКВА, 2019. 11 с.
12. Колоректальный рак. Диагностика и тактика лечения. Scholefield J., Eng C.; пер. с англ. под ред. Шельгина Ю.А. М.: Практическая медицина, 2019. С. 175–186.
13. Ades S. Adjuvant chemotherapy for colon cancer in the elderly: moving from evidence to practice. *Oncology (Williston Park)*. 2009; 23 (2): 162–167. PMID: 19323297.
14. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. Сравнительный анализ индексов коморбидности при множественной миеломе. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2018; 153 (2): 29–36.
15. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997; 80 (7): 1273–1283. PMID: 9317180.
16. Абдулаев М.А., Напольская Е.В., Цикоридзе М.Ю., Топузов Е.Е., Топузов Е.Г. Применение малоинвазивных методов в лечении метастазов колоректального рака в печени (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2016; 138 (5): 109–114.
17. 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 (14): 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.015>.
18. Fiorentini G., Sarti D., Nani R., Aliberti C., Fiorentini C., Guadagni S. Updates of colorectal cancer liver metastases therapy: review on DEBIRI. *Hepat. Oncol.* 2020; 7 (1): HEP16. <https://doi.org/10.2217/hep-2019-0010>.
19. Gruber-Rouh T., Marko C., Thalhammer A., Nour-Eldin N.E., Langenbach M., Beeres M., Naguib N.N., Zangos S., Vogl T.J. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1064): 20151060. <https://doi.org/10.1259/bjr.20151060>.
20. Levy J., Zuckerman J., Garfinkle R., Acuna S.A., Touchette J., Vanounou T., Pelletier J.S. Intra-arterial therapies for unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018; 20 (10): 905–915. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.04.001>.
21. Попов А.А., Невольских А.А., Поляруш Н.Ф., Козупица Г.С. Метастазы колоректального рака в печень после химиоэмболизации микросферами: прогностическое значение лучевых признаков очагов и выбор критерии оценки объективного ответа. *Лучевая диагностика и терапия*. 2018; 3: 75–84.
22. Bester L., Meteling B., Boshell D., Saxena A., Morris D.L. Current role of transarterial chemoembolization and radioembolization in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Hepat. Oncol.* 2014; 1 (2): 215–228. <https://doi.org/10.2217/hep.13.21>.
23. Liapi E., Geschwind J.F.H. Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer. *Cancer J.* 2010; 16 (2): 156–162. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181d7e905>.
24. Серегин А.А., Зайцев А.И., Шарабрин Е.Г., Рыхтик П.И., Чичканова А.С., Шкалова Л.В., Загайнов В.Е.

- Рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии при очаговых поражениях печени. Украинский журнал хирургии. 2013; 3 (22): 25–33.
- Tellez C., Benson A.B. 3rd, Lyster M.T., Talamonti M., Shaw J., Braun M.A., Nemcek A.A. Jr, Vogelzang R.L. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer*. 1998; 82 (7): 1250–1259. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980401\)82:7<1250::aid-cncr7>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980401)82:7<1250::aid-cncr7>3.0.co;2-j).
 - Geschwind J., Hong K., Georgiades C. Utility of transcatheter arterial chemoembolization for liver dominant colorectal metastatic adenocarcinoma in the salvage setting. Presented at: American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA, January 2006. P. 26–28.
 - Albert M., Kiefer M.V., Sun W., Haller D., Fraker D.L., Tuite C.M., Stavropoulos S.W., Mondschein J.I., Soulen M.C. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*. 2011; 117 (2): 343–352. <https://doi.org/10.1002/cncr.25387>.
 - Ханевич М.Д., Куканов М.А., Чалаев А.Г., Диникин М.С., Фадеев Р.В., Зорина Е.Ю. Химиоэмболизация печеночной артерии лекарственнонасыщаемыми эмбоферами при лечении больных с первичными и метастатическими опухолями печени. Российский онкологический журнал. 2014; 19 (4): 49–50.
 - Цуркан В.А., Хайрутдинов Е.Р., Араблинский А.В. Результаты артериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами колоректального рака. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2017; 48–49: 94.
 - Brink J.A. Use of high concentration contrast media (HCCM): principles and rationale-body CT. *Eur. J. Radiol.* 2003; 45 (Suppl 1): S53–58. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(02\)00362-5](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(02)00362-5).
 - Kurup A.N., Callstrom M.R. Ablation of musculoskeletal metastases: pain palliation, fracture risk reduction, and oligometastatic disease. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 16 (4): 253–261. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.08.007>.
 - Серегин А.А., Зайцев А.И., Загайнов Е.М., Шарабрин Е.Г., Загайнов В.Е. Рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии – современный метод региональной химиотерапии злокачественных поражений печени. Креативная хирургия и онкология. 2017; 7 (1): 57–62. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-1-57-62>.
 - Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Y.A., Gavrilov Y.Y., Vishnevsky V.A., Chzhao A.V. Thermal methods of local destruction (RFA, cryodestruction, microwave ablation) in metastatic liver cancer. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2018; 18 (5–6): 127–145. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.127-145> (In Russian)
 - Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer. J. Clin.* 2015; 65 (2): 87–108. <https://doi.org/10.12691/ajcp-5-1-2>.
 - 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>.
 - Sostoyanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Rossii v 2017 godu* [The state of cancer care in Russia in 2017]. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. P. 76–79. (In Russian)
 - Seregin A.A. Endovascular hepatic artery chemoembolization is an advanced technique of regional chemotherapy in malignant hepatic tumors (review). *Sonremennye Tehnologii v Medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2014; 2: 110–126. (In Russian)
 - Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., Loosveld O.J., van Bochove A., Sinnige H.A., Creemers G.J., Tesselar M.E., Mol L., Punt C.J., Koopman M. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18 (12): 3252–3260. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1951-5>.
 - Chua T.C., Saxena A., Liauw W., Kokandi A., Morris D.L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (2): 492–501. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0781-1>.
 - Zagainov A.S., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Zubkov R.A. Treatment outcomes of colorectal cancer with bilateral liver metastases. *Siberian journal of oncology*. 2017; 16 (1): 66–70. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-1-66-70> (In Russian)
 - Abdulaev M.A., Napol'skaya E.V., Tsikoridze M.Yu. Minimally invasive methods of local treatment for colorectal cancer liver metastases: state-of-the art (a review of literature). *Pelvic Surgery and Oncology*. 2016; 6 (1): 43–46. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-43-47> (In Russian)
 - Chernyadev A.S., Zasorin A.A., Maksimova K.I. The complicated colorectal cancer: analysis of a current state of problem. *Ural Medical Journal*. 2016; 7 (140): 156–160. (In Russian)
 - Zubritsky V.F., Levchuk A.L., Shasholin M.A. *Khirurgicheskoe lechenie bol'nyx oslozhnenny'mi formami raka tolstoj kishki* [Surgical treatment of patients with complicated colon cancer]. Moscow: MOSCOW, 2019. 11 p. (In Russian)
 - Kolorektal'nyj rak. Diagnostika i taktika lecheniya* [Colorectal cancer. Diagnostics and treatment tactics]. Scholefield J., Eng C.; transl. Shely'gin Yu.A. Moscow: Practical medicine, 2019. P. 175–186. (In Russian)
 - Ades S. Adjuvant chemotherapy for colon cancer in the elderly: moving from evidence to practice. *Oncology (Williston Park)*. 2009; 23 (2): 162–167. PMID: 19323297.
 - Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynov I.B., Nechunaeva I.N. Comparative analysis of comorbidity indices with multiple myeloma. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2018; 153 (2): 29–36. (In Russian)
 - Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997; 80 (7): 1273–1283. PMID: 9317180.
 - Abdulaev M.A., Napol'skaia E.V., Tsikoridze M.Y., Topuzov E.E., Topuzov E.G. The use of minimally invasive techniques in the treatment of colorectal cancer metastases in the liver (review). *Ural Medical Journal*. 2016; 138 (5): 109–114. (In Russian)
 - 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 (14): 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.03.015>.
 - Fiorentini G., Sarti D., Nani R., Aliberti C., Fiorentini C., Guadagni S. Updates of colorectal cancer liver metastases therapy: review on DEBIRI. *Hepat. Oncol.* 2020; 7 (1): HEP16. <https://doi.org/10.2217/hep-2019-0010>.

● References

19. Gruber-Rouh T., Marko C., Thalhammer A., Nour-Eldin N.E., Langenbach M., Beeres M., Naguib N.N., Zangos S., Vogl T.J. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1064): 20151060. <https://doi.org/10.1259/bjr.20151060>.
20. Levy J., Zuckerman J., Garfinkle R., Acuna S.A., Touchette J., Vanounou T., Pelletier J.S. Intra-arterial therapies for unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018; 20 (10): 905–915. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.04.001>.
21. Popov A.A., Nevolskikh A.A., Polyarush N.F., Kozupitsa G.S. Colorectal liver metastases after chemoembolization with microspheres: prognostic value of lesion features and choice of the objective response criteria. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2018; 3: 75–84. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-3-75-84> (In Russian)
22. Bester L., Meteling B., Boshell D., Saxena A., Morris D.L. Current role of transarterial chemoembolization and radioembolization in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Hepat. Oncol.* 2014; 1 (2): 215–228. <https://doi.org/10.2217/hep.13.21>.
23. Liapi E., Geschwind J.F.H. Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer. *Cancer J.* 2010; 16 (2): 156–162. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181d7e905>.
24. Seregin A.A., Zaitsev A.I., Sharabrin Ye.G., Rykhtik P.I., Chichkanova A.S., Shkalova L.V., Zagaynov V.Ye. Roentgen-endovascular chemoembolization of hepatic artery in focal liver lesions. *Ukrainian journal of surgery*. 2013; 3 (22): 25–33. (In Russian)
25. Tellez C., Benson A.B. 3rd, Lyster M.T., Talamonti M., Shaw J., Braun M.A., Nemcek A.A. Jr, Vogelzang R.L. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer*. 1998; 82 (7): 1250–1259. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980401\)82:7<1250::aid-cnrc7>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980401)82:7<1250::aid-cnrc7>3.0.co;2-j).
26. Geschwind J., Hong K., Georgiades C. Utility of transcatheter arterial chemoembolization for liver dominant colorectal metastatic adenocarcinoma in the salvage setting. Presented at: American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA, January 2006. P. 26–28.
27. Albert M., Kiefer M.V., Sun W., Haller D., Fraker D.L., Tuite C.M., Stavropoulos S.W., Mondschein J.I., Soulen M.C. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*. 2011; 117 (2): 343–352. <https://doi.org/10.1002/cncr.25387>.
28. Khanevich M.D., Kukanov M.A., Chalaev A.G., Dinikin M.S., Fadeev R.V., Zorina E.Y. Hepatic artery chemoembolization by drug-saturated embosphere in the treatment of patients with primary and metastatic liver tumours. *Russian Journal of Oncology*. 2014; 19 (4): 49–50. (In Russian)
29. Tsurkan V.A., Khairutdinov E.R., Arablinsky A.V. Results of the liver arterial chemoembolization in patients with metastatic colorectal cancer. *International journal of interventional cardioangiology*. 2017; 48–49: 94. (In Russian)
30. Brink J.A. Use of high concentration contrast media (HCCM): principles and rationale-body CT. *Eur. J. Radiol.* 2003; 45 (Suppl 1): S53–58. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(02\)00362-5](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(02)00362-5).
31. Kurup A.N., Callstrom M.R. Ablation of musculoskeletal metastases: pain palliation, fracture risk reduction, and oligometastatic disease. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 16 (4): 253–261. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.08.007>.
32. Seregin A.A., Zaitsev A.A., Zagaynov E.M., Sharabrin E.G., Zagaynov V.E. Endovascular chemotmbolization of the hepatic artery – a modern method of local chemotherapy of malignant liver lesions. *Creative surgery and oncology*. 2017; 7 (1): 57–62. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-1-57-62> (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Стукалова Оксана Юрьевна – врач-колопроктолог колопроктологического (онкологического) отделения ЦКБ “РЖД-Медицина”, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>. E-mail: docstukalova@mail.ru

Генс Елена Петровна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. <http://orcid.org/0000-0001-8708-271>. E-mail: gens-gp@msmsu.ru

Шугушев Заурбек Хасанович – доктор мед. наук, профессор, главный кардиолог ОАО “РЖД-Медицина”. <http://orcid.org/0000-0002-5335-5062>. E-mail: zaur937@mail.ru

Для корреспонденции *: Стукалова Оксана Юрьевна – 141100, МО, г. Шелково, Пролетарский проспект, д. 4, корп. 1, кв. 47, Российская Федерация. Тел.: +7-985-213-89-06. E-mail: docstukalova@mail.ru

Oksana Y. Stukalova – Coloproctologist, Coloproctology (Oncology) Department, Central Clinical Hospital “Railways-Medicine”; Postgraduate Student of the Department of Oncology and Radiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>. E-mail: docstukalova@mail.ru

Gelena P. Guens – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncology and Radiology Department, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <http://orcid.org/0000-0001-8708-2712>. E-mail: gens-gp@msmsu.ru

Zaurbek H. Shugushev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Cardiologist of the JSC “Railways-Medicine”. <http://orcid.org/0000-0002-5335-5062>. E-mail: zaur937@mail.ru

For correspondence *: Oksana Y. Stukalova – 20/1, Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russian Federation. Phone: +7-985-213-89-06. E-mail: docstukalova@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 12.10.2020.
Received 12 October 2020.

Принята к публикации 17.12.2020.
Accepted for publication 17 December 2020.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-91-100>

Опыт внедрения модифицированного этапного подхода при инфицированном панкреонекрозе

Каминский М.Н.¹, Рахимова С.Н.¹, Коновалов В.А.²*¹ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Хабаровск»; 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, Российская Федерация² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, Российская Федерация

Цель. Анализ результатов применения модифицированного этапного подхода (так называемого step-up) при инфицированном панкреонекрозе в условиях стационара третьего уровня.

Материал и методы. В исследование включено 52 пациента с инфицированным панкреонекрозом. В группу контроля включили 27 пациентов, которым выполняли первичную открытую некрэктомию. В основную группу включили 25 пациентов, которым проводили хирургическое лечение в рамках модифицированной концепции этапного хирургического подхода. Сравнивали летальность, частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений, продолжительность стационарного лечения. Также был предложен показатель «полный возврат к первичной социальной активности после лечения».

Результаты. В основной группе по сравнению с контрольной отмечено уменьшение общей частоты послеоперационных осложнений IIIb–IVb по Clavien–Dindo (24 и 51,9%, $p < 0,05$), частоты аррозивных кровотечений (0 и 14,8%, $p < 0,05$), частоты некрсеквестрэктомии (64 и 100%, $p < 0,01$), общей средней продолжительности лечения в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) ($3,2 \pm 0,6$ и $9,2 \pm 1,6$ сут, $p < 0,05$) и средней продолжительности лечения в РАО после некрсеквестрэктомии ($1,4 \pm 0,4$ и $7,2 \pm 1,3$ сут, $p < 0,01$). Полный возврат к социальной активности в контрольной группе отмечен лишь у 10 (37%) пациентов по сравнению с 19 (76%) в основной группе ($p < 0,01$). Летальность также была меньше в основной группе (16 и 34,5%, $p > 0,05$).

Заключение. Модифицированный этапный подход позволяет улучшить результаты лечения при инфицированном панкреонекрозе. Важнейшим достоинством концепции является воспроизводимость – возможность применения не только в ведущих клиниках, но и в регионах РФ. Также существуют возможности дальнейшего совершенствования метода.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, некрсеквестрэктомия, осложнения, этапное лечение, step-up

Ссылка для цитирования: Каминский М.Н., Рахимова С.Н., Коновалов В.А. Опыт внедрения модифицированного этапного подхода при инфицированном панкреонекрозе. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (2): 91–100. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-91-100>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in the implementation of a modified step-up approach in the treatment of infected pancreatic necrosis

Kaminskiy M.N.¹, Rakhimova S.N.¹, Kononov V.A.²*¹ Clinical Hospital «Railways-Medicine» Khabarovsk; 49, Voronezhskaya str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation² Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 35, Muravyov-Amursky str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

Aim. Analysis of the results of the application of the modified step-up approach in the treatment of infected pancreatic necrosis in a third-level hospital.

Materials and methods. The study included 52 patients with infected pancreatic necrosis. The control group included 27 patients who underwent primary open necrosectomy. The main group included 25 patients who underwent surgical treatment within the framework of the modified concept of the stepwise surgical approach (step-up). In the groups compared mortality rates, early postoperative complications (IIIb–IVb grade Clavien–Dindo), late postoperative complications (ventral hernias, pseudocysts, diabetes mellitus), the duration of hospital stay. The indicator «Full return to primary social activity after treatment» was also proposed.

Results. In the main group, in comparison with the control group, there was a decrease in the overall incidence of postoperative complications of IIIb–IVb grade Clavien–Dindo (24% and 51.9%, respectively, $p < 0.05$), the frequency

of arrosive bleeding (0% and 14,8%, respectively, $p < 0.05$), the need for necrosectomy (64 and 100%, respectively, $p < 0.01$), the total average duration of treatment in the intensive care unit (3.2 ± 0.6 and 9.2 ± 1.6 days, respectively, $p < 0.05$), and the average duration of treatment in the intensive care unit after execution of necrosectomy (1.4 ± 0.4 and 7.2 ± 1.3 days, respectively, $p < 0.01$). A complete return to social activity in the control group was noted only in 10 (37%) patients compared with 19 (76%) in the step-up group ($p < 0.01$). Mortality was also lower in the main group (16% and 34.5%, respectively, $p > 0.05$).

Conclusion. The modified step-up approach can improve the results of treatment of infected pancreatic necrosis. The most important advantage of this concept is reproducibility – that is, the possibility of using it not only in the leading metropolitan clinics, but also in the regions of the Russian Federation. Also, there is room for improvement of the method.

Keywords: *pancreas, acute pancreatitis, infected pancreatonecrosis, necrosectomy, complications, staged treatment, step-up*

For citation: Kaminskiy M.N., Rakhimova S.N., Konovalov V.A. Experience in the implementation of a modified Step-up approach in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 91–100. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-91-100>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Десятилетия опыта лечения при инфицированном панкреонекрозе (ИПН) все еще оставляют нерешенные вопросы хирургической тактики. Арсенал хирургических возможностей за последние три десятилетия значительно расширился за счет появления различных миниинвазивных технологий (МИТ). Однако даже беглый анализ отечественных и иностранных публикаций приводит к мысли, что до сих пор нет единой концепции хирургической тактики при остром панкреатите (ОП). Нет общего мнения о сроках, последовательности и алгоритме выбора миниинвазивных методов из всего многообразия. МИТ по-прежнему не находят применения во многих медицинских учреждениях РФ по целому ряду причин: от отсутствия необходимого расходного материала до консервативности мышления хирургов. Все это подтверждается публикациями, в которых до сих пор сравнивают “открытые” и “полукрытые” методы лечения, марсупиализацию и прочее как основные методы лечения при панкреонекрозе (ПН) [1, 2].

Не вносят ясность и действующие клинические рекомендации по лечению ОП Российского общества хирургов (2015). В них имеются указания на то, что МИТ при лечении ОП следует отдавать предпочтение, однако сроки, критерии выбора тех или иных вмешательств, их последовательность не регламентированы [3]. В итоге основной показатель эффективности лечения при ИПН – летальность – сохраняется на уровне 34–70% [4].

Эта публикация посвящена оценке результатов применения модифицированной поэтапной концепции миниинвазивного лечения при ИПН (так называемый step-up подход) в условиях хирургического стационара третьего уровня.

● Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, включившее 52 пациента, находившихся на лечении в хирургическом отделении №1 ЧУЗ

“Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Хабаровск”. В исследование включали пациентов с ИПН старше 18 лет. Применяли классификации ОП APCWG (2012) и Российского общества хирургов (2015). Критерии включения и исключения из исследования были идентичны таковым в исследовании PANTER (см. ниже). Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с концепциями хирургического лечения ИПН. В группу контроля (традиционного лечения) включили 27 пациентов, получавших лечение на базе клиники с 2008 по 2015 г., которым при диагностике инфицирования ПН выполняли первичную открытую некрэксвестрэктомии (НСЭ). В группу сравнения вошли 25 пациентов, получавшие лечение с 2013 по 2019 г., которым при тех же показаниях хирургическое лечение проводили в рамках модифицированной концепции этапного хирургического подхода (step-up).

На первом этапе после установки диагноза ОП в обеих группах проводили консервативную терапию. При выявлении ферментативного асцита или перитонита в ранней фазе заболевания пациентам обеих групп выполняли санационную лапароскопию или чрескожное дренирование брюшной полости под контролем УЗИ¹. В группе контроля при диагностике инфицирования ПН пациентам первично выполняли срединную лапаротомию (или люмботомию), НСЭ с последующим “закрытым” ведением. Хирургическое лечение предпринимали в различные сроки в зависимости от времени установки показаний.

В основной группе при диагностике инфицирования ПН в различные сроки заболевания (но во всех наблюдениях – до 4-й недели) первым этапом осуществляли чрескожное дренирование острых жидкостных или некротических скоплений под контролем УЗИ (конвексный датчик

¹ Пациентов, лечение которых ограничили приведенными методами, не включали в исследование.

2–5 МГц). Дренирование выполняли методом «свободной руки». Для пункции применяли иглы 16–18G. Материал пункции направляли на микроскопическое и микробиологическое исследование. Для дренирования использовали дренажи типа pig-tail 8 Fr (Biotech), 8,5–10,2 Fr (Cook), а при их недоступности – катетеры для катетеризации центральных вен 7 Fr с дополнительными 3–5 отверстиями (модифицированные дренажи). Дислокация модифицированных дренажей отмечена лишь в 11,4% наблюдений, осложнений при этом не отмечено. В 80% наблюдений дренирование осуществляли трансабдоминально, в 20% – внебрюшинно. В зависимости от локализации скоплений, их числа и формы, неэффективности первичного дренирования одному пациенту выполняли от 1 до 4 дренирований.

При неэффективности чрескожного дренирования скоплений вторым этапом проводили НСЭ. Предпочтение отдавали видеоассистированной ретроперитонеальной НСЭ (video-assisted retroperitoneal debridement, VARD). Вмешательства выполняли с помощью лапароскопов 30° и стандартных лапароскопических систем (без использования инсуффлятора). Для НСЭ чаще всего применяли окончатые вертикально-изогнутые и прямые щипцы для извлечения желчных конкрементов. Всего выполнено 10 таких манипуляций. В 1 наблюдении выполнена чресфистульная (sinus-tract) НСЭ с помощью гастроскопа Pentax. При отсутствии внебрюшинного доступа к очагу некроза, обширном забрюшинном некрозе с центральной локализацией (модель 4 по А.В. Шабунину [5]) выполняли срединную лапаротомию, дополняемую люмботомией, НСЭ с последующим “закрытым” ведением, в 1 наблюдении – лапароскопическую НСЭ. Все виды НСЭ выполняли после 4-й недели от начала заболевания в фазе отграниченного некроза. В 5 наблюдениях НСЭ через лапаротомию выполняли первично после неэффективности чрескожного дренирования, в 1 – при неэффективном дренировании после VARD.

Сравнивали летальность, ранние послеоперационные осложнения (IIIb–IVb по Clavien–Dindo), поздние послеоперационные осложнения (вентральная грыжа, псевдокиста, сахарный диабет), продолжительность стационарного лечения, продолжительность лечения в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО).

Также был предложен показатель “полный возврат к первичной социальной активности после лечения”. Его введение было обусловлено ретроспективным характером исследования (а значит – отсутствием объективных данных о качестве жизни до заболевания) и невозможностью оценки качества жизни по разработанным шкалам после лечения вследствие слабой

тенденции к сотрудничеству (комплаентности) большинства пациентов. Полный возврат к первичной социальной активности для работающих пациентов констатировали, если пациенту не требовалось смены рода профессиональной деятельности после проведенного лечения в связи с физической невозможностью ее осуществлять или наличием противопоказаний к ее осуществлению в соответствии с действующими нормативными документами. Полный возврат к первичной социальной активности для неработающих пациентов определяли при отсутствии ограничений повседневной активности после лечения, которых не было до заболевания. При вынужденной смене профессиональной деятельности, получении инвалидности, появлении ограничений повседневной активности констатировали отсутствие полного возврата к первичной социальной активности. Для определения показателя проводили телефонный опрос пациентов, включенных в исследование. Отсутствие полного возврата к первичной социальной активности фиксировали также при летальном исходе в период лечения.

Для статистического анализа применяли методы непараметрической обработки данных – точный критерий Фишера (F-test), U-критерий Манна–Уитни, отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). При проверке статистических гипотез различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Применяли онлайн-калькуляторы <https://molbiol.kirov.ru/utilites/multitool/>, https://www.psychol-ok.ru/statistics/mann-whitney/mann-whitney_02.html и программный пакет MS Excel 2010.

● Результаты

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологическим факторам, тяжести течения панкреатита (табл. 1). Средний возраст больных контрольной группы составил $46,6 \pm 2$ года, исследуемой группы – $47,7 \pm 2,6$ года ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие стандартизованных подходов к консервативному лечению в этом исследовании, обе группы пациентов не показали статистически значимых различий по основным и наиболее часто обсуждаемым направлениям терапии (табл. 2).

При сравнении результатов хирургического лечения выявлена лишь тенденция к уменьшению летальности в основной группе (16 и 34,5%, $p > 0,05$; табл. 3). Однако отмечены статистически значимые различия общей частоты послеоперационных осложнений IIIb–IVb по Clavien–Dindo (24 и 51,9%, $p < 0,05$), частоты аррозивных кровотечений (0 и 14,8% соответственно, $p < 0,05$). Частота кишечных свищей, абдоминального компартмент-синдрома, раневой инфекции

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп**Table 1.** Comparative characteristics of the studied groups

Параметр	Число наблюдений, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	F-test	p
	контрольная группа	основная группа			
Всего	27	25			
Мужчин	15 (56)	14 (56)	1,02 (0,34–3,04)	0,999999	>0,05
Женщин	12 (44)	11 (44)	0,98 (0,33–2,94)	1,000000	>0,05
Билиарный ОП (в том числе после ЭРХПГ)	6 (22,2)	10 (40)	2,33 (0,7–7,82)	0,231663	>0,05
Небилиарный ОП (алиментарный)	21 (77,8)	15 (60)	0,43 (0,13–1,44)	0,231663	>0,05
Тяжелое течение ОП	11 (40,7)	9 (36)	0,82 (0,27–2,51)	0,781132	>0,05

Таблица 2. Консервативная терапия в исследуемых группах**Table 2.** Conservative therapy in the study groups

Вид лечения	Число наблюдений, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	F-test	p
	контрольная группа	основная группа			
Синтетические аналоги соматостатина в первые 3 сут заболевания	6 (22,2)	9 (36)	1,97 (0,58–6,67)	0,362317	>0,05
Антибиотикопрофилактика	22 (81,5)	22 (88)	1,67 (0,35–7,84)	0,704988	>0,05
Массивная инфузионная терапия в ранней фазе ОП	9 (33,3)	11 (44)	1,57 (0,51–4,84)	0,569725	>0,05
Дополнительная нутритивная поддержка	7 (25,9)	7 (28)	1,11 (0,33–3,79)	1,000000	>0,05

Таблица 3. Сравнительные результаты лечения**Table 3.** Comparative results of treatment in groups

Показатель	Число наблюдений, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	F-test	p
	контрольная группа	основная группа			
Послеоперационные осложнения IIIb–IVb*	14 (51,9)	6 (24)	0,29 (0,09–0,96)	0,049877	<0,05
– аррозивное кровотечение	4 (14,8)	–	–	0,111552	<0,05
– компартмент-синдром	1 (3,7)	–	–	0,999999	>0,05
– кишечный свищ	3 (11,1)	1 (4)	0,33 (0,03–3,44)	0,611044	>0,05
– наружный панкреатический свищ	3 (11,1)	5 (20)	2 (0,42–9,42)	0,458251	>0,05
– раневая инфекция	3 (11,1)	–	–	0,236425	>0,05
Поздние осложнения, абс. (%)	3 (11,1)	4 (16)	1,52 (0,31–7,6)	0,698283	>0,05
НСЭ**	27 (100)	16 (64)	–	0,000555	<0,01
– 1***	18 (66,6)	12 (75)	1,5 (0,38–6)	0,734879	>0,05
– 2 и более ***	9 (33,3)	4 (25)	0,67 (0,17–2,67)	0,734879	>0,05
Летальный исход	9 (33,3)	4 (16)	0,38 (0,1–1,45)	0,205008	>0,05
Полный возврат к социальной активности	10 (37)	19 (76)	5,38 (1,61–17,97)	0,006051	<0,01

Примечание: * – по Clavien–Dindo; ** – от общего числа пациентов в группе; *** – от числа пациентов, которым выполняли некрэктомию (в основной группе не учитывали пациентов, которым выполнено только чрескожное дренирование).

(требовавшей хирургического вмешательства), панкреатических свищей была сопоставима. При анализе поздних осложнений также не обнаружено статистически значимых различий в рассматриваемых группах – 11,1% в группе традиционного лечения и 16% в основной группе.

Статистически значимо в рассмотренных группах отличалось число потребовавшихся НСЭ. В основной группе НСЭ потребовалась в 64% наблюдений ($p < 0,01$). У остальных 36%

пациентов для ликвидации ИПН было достаточно чрескожного дренирования некротических скоплений.

Полный возврат к социальной активности в группе контроля отмечен лишь у 10 (37%) пациентов, в основной группе – у 19 (76%; $p < 0,01$). Средняя продолжительность стационарного лечения в обеих группах не отличалась. В основной группе средняя общая продолжительность лечения в РАО была статистически значимо

Таблица 4. Продолжительность стационарного лечения**Table 4.** Duration of hospital stay

Показатель	Продолжительность, сут (M ± m)		U (U _{кр} = 247)	p
	контрольная группа	основная группа		
Стационарное лечение	87,2 ± 9,8	62,1 ± 6,9	258	>0,05
Пребывание в РАО	9,2 ± 1,6	3,2 ± 0,6	215	<0,05
Пребывание в РАО после начала хирургического этапа лечения (НСЭ), сут (M ± m)	7,2 ± 1,3	1,4 ± 0,4	166	<0,01

меньше, чем в группе первичной НСЭ. Значимые отличия продемонстрированы также в средней продолжительности лечения в РАО после выполнения НСЭ (табл. 4).

● Обсуждение

Впервые концепция step-up в комплексном хирургическом лечении при ПН была анонсирована Dutch Pancreatitis Study Group в рамках исследования PANTER в 2006 г. [6]. В исследование включали взрослых пациентов с ОП и ИПН. Критериями исключения считали обострение хронического панкреатита, предшествовавшую ревизионную лапаротомию в ходе текущего эпизода ОП, предшествовавшее дренирование или некрэктомию по поводу доказанного или подозреваемого ИПН, послеоперационный панкреатит, другие острые хирургические абдоминальные заболевания (перфорация полого органа, кровотечение, абдоминальный компартмент-синдром). Step-up включал следующие этапы.

Первый этап: чрескожное или эндоскопическое дренирование инфицированного скопления для контроля сепсиса. Этот этап может отложить или полностью исключить необходимость НСЭ. При этом дренирование выполняли не ранее 4-й недели заболевания. Если дренирование в течение 72 ч не приводило к клиническому улучшению, если положение дренажа было неудовлетворительным или выявляли другие жидкостные скопления, выполняли дополнительное дренирование. Под клиническим улучшением понимали улучшение функции как минимум двух органных систем (сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной) в течение 72 ч или улучшение минимум на 10% двух из трех показателей: лейкоциты крови, уровень СРБ, температурная реакция.

Второй этап: если повторное дренирование невозможно или не привело к клиническому улучшению в течение следующих 72 ч, выполняли VARD с послеоперационным лаважом.

В группе первичной НСЭ операцию выполняли также при инфицировании ПН двухподберным доступом после 4-й недели заболевания без других предварительных пункционно-дренирующих вмешательств.

Результаты исследования были опубликованы в 2010 г. [7]. Проведенное исследование продемонстрировало статистически значимое уменьшение вновь развившейся полиорганной недостаточности, меньшее число НСЭ в группе step-up. Не было статистически значимых различий в частоте таких ранних осложнений, как внутрибрюшное кровотечение, кишечные свищи, перфорация полого органа, панкреатические свищи.

В группе миниинвазивного лечения реже отмечали развитие послеоперационной грыжи ($p < 0,03$), панкреатогенного сахарного диабета ($p < 0,02$), потребность в заместительной ферментной терапии ($p < 0,002$). Общая продолжительность лечения пациентов и продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии не отличались в обеих группах. Различия в частоте летальных исходов оказались статистически не значимыми. Летальность в группе step-up составила 19%, в группе первичной НСЭ — 16%. Затраты на лечение в группе этапного лечения были на 12% меньше, чем в группе первичных открытых НСЭ.

Авторы объясняют эффективность этапного подхода следующими причинами. Во-первых, схожесть ИПН с абсцессом (значительный жидкостный компонент под давлением) определяет похожую эффективность чрескожных дренирующих процедур. Во-вторых, меньшая операционная травма определяет меньшую частоту постманипуляционной органный недостаточности. В-третьих, более частое развитие панкреатогенного сахарного диабета и панкреатической недостаточности после открытой НСЭ объясняется большим объемом НСЭ и более частым удалением жизнеспособной паренхимы поджелудочной железы (ПЖ).

Важно отметить, что этапный подход заключается не просто в миниинвазивности лечения — попытки применения отдельных МИТ предпринимали задолго до 2006 г. Основное значение имеют последовательность, сроки вмешательств, что определяет глобальную стратегию лечения при ПН.

Результаты исследования PANTER учитывали при создании классификации ОП APCWG

2012 г. [8]. В рекомендациях IAP/APA [9] подход step-up уже рекомендован к применению (уровень рекомендации IA).

Несмотря на воодушевляющие результаты, в этапном подходе остаются спорные вопросы, требующие дальнейшего изучения: возможность чрескожного дренирования инфицированных некротических скоплений до 4-й недели, виды миниинвазивных способов НСЭ при неэффективности чрескожного дренирования, возможность открытой НСЭ в качестве второго (при невозможности миниинвазивной НСЭ) или третьего (при неэффективности миниинвазивной НСЭ) этапа. Можно ли такой подход рассматривать в рамках step-up? Вопросу раннего чрескожного дренирования инфицированных некротических скоплений посвящено рандомизированное многоцентровое исследование POINTER, начатое в 2015 г. той же Dutch Pancreatitis Study Group [10]. Результаты исследования пока не опубликованы.

В работах авторского коллектива из Первого МГМУ им. И.М. Сеченова раннее дренирование еще стерильных некротических скоплений рассматривают при глубоком (>50%) поперечном некрозе ПЖ (высокий риск нарушения целостности протока ПЖ) с наличием жизнеспособной паренхимы железы дистальнее некроза по данным КТ [11]. Авторы аргументируют такой подход необходимостью уменьшения объема поражения брюшинной клетчатки при формировании внутреннего панкреатического свища.

Все многообразие различных вариантов НСЭ при ПН наиболее полно отражено в мультидисциплинарном консенсусе [12]. Однако оценку и сравнение различных способов некрэктомии в основном проводят вне концепции этапного подхода [13–15] или в ретроспективных исследованиях [16–19]. Рандомизированное исследование TENSION, посвященное сравнению эндоскопического и хирургического этапного подхода при ИПН, не продемонстрировало статистически значимых различий в частоте больших осложнений и летальности [20].

Что касается третьего из выделенных спорных вопросов, в литературе не было найдено сведений о сравнении открытой некрэктомии через лапаротомию в рамках “традиционного” подхода и этапной концепции. Потенциально даже открытая некрэктомия в условиях отграниченного некроза после 4-й недели заболевания должна сопровождаться меньшим числом послеоперационных осложнений, позволять удалить максимальный объем некротических тканей, таким образом сокращая сроки очищения гнойно-некротических очагов. Сочетание же с чрескожным дренированием на первом этапе позволит значительному числу пациентов избежать лапаротомии.

Интерес обсуждаемой работы, несмотря на значительное совпадение ее результатов с результатами “классического” исследования PANTER, заключается в следующем.

1. Работа демонстрирует возможность применения этапного миниинвазивного подхода для улучшения результатов лечения ИПН в условиях российского здравоохранения не только в крупных федеральных центрах, но и региональных стационарах третьего уровня. Рассмотренная концепция не требует эксклюзивных хирургических технологий, специализированного инструментария.

2. В исследовании был представлен модифицированный этапный подход. В отличие от классического варианта чрескожное дренирование проводили в ранние сроки при подозрении или доказанном инфицировании ПН, а не после 4-й недели. Основную логику step-up некоторые авторы формулируют как “3D” – delay → drainage → debridement. В соответствии с идеей, ранее предложенной Т.Г. Дюжевой и соавт., раннее дренирование перипанкреатических жидкостных и некротических скоплений дает возможность рассмотреть изменение парадигмы на drainage → delay → debridement. Ключевая роль такого изменения заключается не только в том, чтобы отложить сроки выполнения НСЭ. До формирования отграниченного некроза это вмешательство сопряжено с повышенным риском интра- и послеоперационного аррозивного кровотечения, формированием кишечных свищей, неполноценного объема НСЭ, суперинфицированием внутрибольничной флорой оставшихся очагов некроза и необходимостью повторных вмешательств. Необходимо уменьшить разрушительные последствия формирования внутреннего панкреатического свища и соответственно уменьшить объем перипанкреатического некроза. Кроме того, при неэффективном чрескожном дренировании при центральном типе некроза (невозможность выполнения миниинвазивной НСЭ в силу локализации некроза и технического обеспечения) или неэффективном VARD пациентам в качестве второго или третьего этапа соответственно выполняли открытую НСЭ.

3. Предложен новый, дополнительный показатель оценки эффективности комплексного лечения при ПН – полный возврат к социальной активности. Актуальность учета этого показателя заключается в том, что после многомесячного лечения, неоднократных операций, перенесенной органной недостаточности целый ряд выживших пациентов не могут вернуться к прежнему уровню социальной активности. Они вынуждены оформлять инвалидность, не могут работать по прежней специальности, становятся маломобильными, зависимыми от близости к медицин-

ским учреждениям в связи с необходимостью постоянного приема лекарств, наличием свищей и т.п. Таким образом, такие клинические наблюдения также не следует учитывать как результат эффективного лечения при ИПН. В исследовании продемонстрировано, что при этапном подходе значительно больше пациентов возвращается к прежнему уровню социальной активности (76 и 38%, $p < 0,01$).

● Заключение

Концепция миниинвазивного этапного лечения при ИПН несомненно прогрессивна и перспективна, поскольку позволяет практически стандартизовать лечение этой тяжелой категории больных. Важнейшим ее достоинством является воспроизводимость – возможность применения не только в ведущих столичных клиниках, но и в региональных стационарах. Необходимо внедрение методики в клиническую практику. Тем не менее она еще не приобрела законченный вид, однако возможности ее совершенствования существуют.

Участие авторов

Каминский М.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Рахимова С.Н. – написание и редактирование текста статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Коновалов В.А. – утверждение окончательного текста статьи.

Author participation

Kaminskiy M.N. – concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Rakhimova S.N. – writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Konovalev V.A. – approval of the final version of the article.

● Список литературы

1. Митряков П.С. Современные методы лечения больных панкреонекрозом. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016; 9: 221–224.
2. Рахимов Р.Р. Комплексный подход к диагностике и лечению инфицированного панкреонекроза. *Пермский медицинский журнал*. 2016; 6: 36–41.
3. Костырной А.В., Керимов Э.Я., Керимов Э.Э. Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015; 3: 37–39.
4. Национальные клинические рекомендации “Острый панкреатит”. Сайт Российского общества хирургов. 2015 [протитировано 17.11.2020]. Доступно: <http://xn---9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html>.

5. Алиев С.А., Алиев Э.С. Нерешенные вопросы хирургической тактики при инфицированном панкреонекрозе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 8: 64–69. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015864-69>.
6. Лукин А.Ю., Шабунин А.В., Шиков Д.В. Определение лечебной тактики и выбор способа хирургического лечения больных панкреонекрозом. *Московский хирургический журнал*. 2013; 3: 17–24.
7. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
8. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Nieuwenhuijs V.B., Boermeester M.A., Bollen T.L., Buskens E., Dejong C.H., van Eijck C.H., van Goor H., Hofker S.S., Lameris J.S., van Leeuwen M.S., Ploeg R.J., van Ramshorst B., Schaapherder A.F., Cuesta M.A., Consten E.C., Gouma D.J., van der Harst E., Hesselink E.J., Dutch Acute Pancreatitis Study Group (2006). Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg.* 2006; 6: 6–16. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-6-6>.
9. van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., Hofker H.S., Boermeester M.A., Dejong C.H., van Goor H., Schaapherder A.F., van Eijck C.H., Bollen T.L., van Ramshorst B., Nieuwenhuijs V.B., Timmer R., Lameris J.S., Kruijff P.M., Manusama E.R., van der Harst E., van der Schelling G.P., Karsten T., Hesselink E.J., Dutch Pancreatitis Study Group (2010). A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (16): 1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908821>.
10. Besselink M.G., de Bruijn M.T., Rutten J.P., Boermeester M.A., Hofker H.S., Gooszen H.G., Dutch Acute Pancreatitis Study Group (2006). Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (5): 593–599. <https://doi.org/10.1002/bjs.5287>.
11. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsotos G.G., Vege S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62: 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
12. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13 (4): 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
13. van Grinsven J., van Dijk S.M., Dijkgraaf M.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bruno M.J., van Brunschot S., Dejong C.H., van Eijck C.H., van Lienden K.P., Boerma D., van Duijvendijk P., Hadithi M., Haveman J.W., van der Hulst R.W., Jansen J.M., Lips D.J., Manusama E.R., Molenaar I.Q., van der Peet D.L., Dutch Pancreatitis Study Group (2019). Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (PONTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019; 20 (1): 239–249. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3315-6>.
14. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18 (1): 92–102.

15. Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C., Baron T.H., Besselink M.G., Windsor J.A., Horvath K.D., van Sonnenberg E., Bollen T.L., Vege S.S., International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators (2012). Interventions for Necrotizing Pancreatitis. Summary of a Multidisciplinary Consensus Conference. *Pancreas*. 2012; 41 (8): 1176–1194. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318269c660>.
16. Алиев С.А., Алиев Э.С. Малоинвазивные технологии в хирургии инфицированного панкреонекроза: возможности и перспективы. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017; 6: 106–110. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-106-110>.
17. Демин Д.Б., Солодов Ю.Ю., Соболев Ю.А. Комбинированное этапное лечение панкреонекроза. Оренбургский медицинский вестник. 2019; 2: 19–22.
18. Цеймах Е.А., Бомбизо В.А., Булдаков П.Н., Аверкина А.А., Устинов Д.Н., Удовиченко А.В. Выбор метода оперативного лечения у больных с инфицированным панкреонекрозом. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018; 177 (6): 20–26. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-6-20-26>.
19. Красильников Д.М., Абдулянов А.В., Зайнуллин И.В., Бородин М.А., Зефирова Р.А., Имамова А.М. Хирургическая тактика при панкреонекрозе и его осложнениях. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (6): 898–903. <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-898>.
20. Кулезнева Ю.В., Мороз О.В., Израйлов Р.Е., Смирнов Е.А., Егоров В.П. Чрескожные вмешательства при гнойно-некротических осложнениях панкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии. 2015; 20 (2): 90–97. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015290-97>.
21. Bakker O.J., van Santvoort H.C., van Brunschot S., Geskus R.B., Besselink M.G., Bollen T.L., van Eijck C.H., Fockens P., Hazebroek E.J., Nijmeijer R.M., Poley J.W., van Ramshorst B., Vleggaar F.P., Boermeester M.A., Gooszen H.G., Weusten B.L., Timmer R. Dutch Pancreatitis Study Group (2012). Endoscopic transgastric surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307 (10): 1053–1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.276>.
22. Morato O., Poves I., Ilzarbe L., Radosevic A., Vazquez-Sánchez A., Sanchez-Parrilla J., Burdío F., Grande L. Minimally invasive surgery in the era of step-up approach for treatment of severe acute pancreatitis. *Int. J. Surg.* 2018; 51 (3): 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.01.017>.
23. Rasch S., Phillip V., Reichel S., Rau B., Zapf C., Rosendahl J., Halm U., Zachäus M., Müller M., Kleger A., Neesse A., Hampe J., Ellrichmann M., Rückert F., Strauß P., Arlt A., Ellenrieder V., Gress T.M., Hartwig W., Klar E., Mössner J., Post S., Schmid R.M., Seufferlein T., Siech M., Werner J., Will U., Algül H. Open surgical versus minimal invasive necrosectomy of the pancreas – a retrospective multicenter analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS ONE*. 2016; 11 (9): e0163651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163651>.
24. Trikudanathan G., Tawfik P., Amateau S.K., Munigala S., Arain M., Attam R., Beilman G., Flanagan S., Freeman M.L., Mallery S. Early (<4 weeks) versus standard (≥ 4 weeks) endoscopically centered step-up interventions for necrotizing pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113 (10): 1550–1558. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0232-3>.
25. Nemoto Y., Attam R., Arain M.A., Trikudanathan G., Mallery S., Beilman G.J., Freeman M.L. Interventions for walled off necrosis using an algorithm based endoscopic step-up approach: outcomes in a large cohort of patients. *Pancreatol.* 2017; 17 (5): 663–668. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.195>.
26. van Brunschot S., van Grinsven J., Voermans R.P., Bakker O.J., Besselink M.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bosscha K., Bouwense S.A., Bruno M.J., Cappendijk V.C., Consten E.C., Dejong C.H., Dijkgraaf M.G., van Eijck C.H., Erkelens G.W., van Goor H., Hadithi M., Haveman J.W., Hofker S.H. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 161–174. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-161>.
27. van Brunschot S., van Grinsven J., van Santvoort H.C., Bakker O.J., Besselink M.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bosscha K., Bouwense S.A., Bruno M.J., Cappendijk V.C., Consten E.C., Dejong C.H., van Eijck C.H., Erkelens W.G., van Goor H., van Grevenstein W., Haveman J.W., Hofker S.H., Jansen J.M., Dutch Pancreatitis Study Group (2018). Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicenter randomised trial. *Lancet*. 2018; 391 (10115): 51–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32404-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32404-2).

● References

1. Mityrakov P.S. Modern methods of treatment of patients with pancreatic necrosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya = International journal of experimental education*. 2016; 9: 221–224. (In Russian)
2. Rakhimov R.R. Complex approach to diagnostics and management of infected pancreonecrosis. *Perm Medical Journal*. 2016; 6: 36–41. (In Russian)
3. Kostyrnoy A.V., Kerimov E.J., Kerimov E.E. Surgical treatment of purulent pancreatic necrosis. *Tavricheskij Mediko-Biologicheskij Vestnik*. 2015; 3: 37–39. (In Russian)
4. *Natsionalnye klinicheskiye rekomendacii “Ostriy pancreatit”* [National clinical guidelines “Acute pancreatitis”]. Website of the Russian society of surgeons. 2015 [quoted 17.11.2020]. Available: <http://xn---9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--plai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-ostromu-pankreatitu.html>. (In Russian)
5. Aliev S.A., Aliev E.S. Unsolved issues of surgical treatment of infected pancreonecrosis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015; 8: 64–69. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015864-69> (In Russian)
6. Lukin A.Yu., Shabunin A.V., Shikov D.V. Determination of treatment tactics and choice of surgery method for patients with pancreatic necrosis. *Moscow Surgical Journal*. 2013; 3: 17–24. (In Russian)
7. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
8. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Nieuwenhuijs V.B., Boermeester M.A., Bollen T.L., Buskens E., Dejong C.H., van Eijck C.H., van Goor H., Hofker S.S., Lameris J.S., van Leeuwen M.S., Ploeg R.J., van Ramshorst B., Schaapherder A.F., Cuesta M.A., Consten E.C., Gouma D.J., van der Harst E., Hesselink E.J., Dutch Acute Pancreatitis Study Group (2006). Minimally invasive ‘step-up approach’ versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg.* 2006; 6: 6–16. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-6-6>.

9. van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., Hofker H.S., Boermeester M.A., Dejong C.H., van Goor H., Schaapherder A.F., van Eijck C.H., Bollen T.L., van Ramshorst B., Nieuwenhuijs V.B., Timmer R., Laméris J.S., Kruyt P.M., Manusama E.R., van der Harst E., van der Schelling G.P., Karsten T., Hesselink E.J., Dutch Pancreatitis Study Group (2010). A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (16): 1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908821>.
10. Besselink M.G., de Bruijn M.T., Rutten J.P., Boermeester M.A., Hofker H.S., Gooszen H.G., Dutch Acute Pancreatitis Study Group (2006). Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (5): 593–599. <https://doi.org/10.1002/bjs.5287>.
11. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62: 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
12. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013; 13 (4): 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
13. van Grinsven J., van Dijk S.M., Dijkgraaf M.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bruno M.J., van Brunschot S., Dejong C.H., van Eijck C.H., van Lienden K.P., Boerma D., van Duijvendijk P., Hadithi M., Haveman J.W., van der Hulst R.W., Jansen J.M., Lips D.J., Manusama E.R., Molenaar I.Q., van der Peet D.L., Dutch Pancreatitis Study Group (2019). Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019; 20 (1): 239–249. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3315-6>.
14. Dyuzheva T.G., Jus E.V., Shefer A.V., Akhaladze G.G., Chevokin A.Yu., Kotovsky A.E., Platonova L.V., Shono N.I., Galperin E.I. Pancreatic necrosis configuration and differentiated management of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2013; 18 (1): 92–102. (In Russian)
15. Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C., Baron T.H., Besselink M.G., Windsor J.A., Horvath K.D., van Sonnenberg E., Bollen T.L., Vege S.S., International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators (2012). Interventions for Necrotizing Pancreatitis. Summary of a Multidisciplinary Consensus Conference. *Pancreas.* 2012; 41 (8): 1176–1194. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318269c660>.
16. Aliev S.A., Aliev E.S. Minimally invasive methods in surgery of infected pancreatonecrosis: possibilities and prospects. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017; 6: 106–110. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-106-110> (In Russian)
17. Demin D.B., Solodov Yu.Yu., Sobolev Yu.A. Combined staged treatment of pancreatic necrosis. *Orenburg medical herald.* 2019; 2: 19–22. (In Russian)
18. Tseimakh E.A., Bombizo V.A., Buldakov P.N., Averkina A.A., Ustinov D.N., Udovichenko A.V. The choice of surgical treatment in patients with infected pancreonecrosis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2018; 177 (6): 20–26. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-6-20-26> (In Russian)
19. Krasilnikov D.M., Abduljanov A.V., Zajnullin I.V., Borodin M.A., Zefirov R.A., Imamova A.M. Surgical tactics in patients with pancreatic necrosis and its complications. *Kazan medical journal.* 2016; 97 (6): 898–903. <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-898> (In Russian)
20. Kulezneva Yu.V., Moroz O.V., Izrailov R.E., Smirnov E.A., Egorov V.P. Percutaneous interventions for necrotic suppurative complications of pancreonecrosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2015; 20 (2): 90–97. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015290-97> (In Russian)
21. Bakker O.J., van Santvoort H.C., van Brunschot S., Geskus R.B., Besselink M.G., Bollen T.L., van Eijck C.H., Fockens P., Hazebroek E.J., Nijmeijer R.M., Poley J.W., van Ramshorst B., Vleggaar F.P., Boermeester M.A., Gooszen H.G., Weusten B.L., Timmer R. Dutch Pancreatitis Study Group (2012). Endoscopic transgastric surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012; 307 (10): 1053–1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.276>.
22. Morato O., Poves I., Ilzarbe L., Radošević A., Vázquez-Sánchez A., Sánchez-Parrilla J., Burdío F., Grande L. Minimally invasive surgery in the era of step-up approach for treatment of severe acute pancreatitis. *Int. J. Surg.* 2018; 51 (3): 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.01.017>.
23. Rasch S., Phillip V., Reichel S., Rau B., Zapf C., Rosendahl J., Halm U., Zachäus M., Müller M., Kleger A., Nesses A., Hampe J., Ellrichmann M., Rückert F., Strauß P., Arlt A., Ellenrieder V., Gress T.M., Hartwig W., Klar E., Mössner J., Post S., Schmid R.M., Seufferlein T., Siech M., Werner J., Will U., Algül H. Open surgical versus minimal invasive necrosectomy of the pancreas – a retrospective multicenter analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS ONE.* 2016; 11 (9): e0163651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163651>.
24. Trikudanathan G., Tawfik P., Amateau S.K., Munigala S., Arain M., Attam R., Beilman G., Flanagan S., Freeman M.L., Mallery S. Early (<4 weeks) versus standard (≥ 4 weeks) endoscopically centered step-up interventions for necrotizing pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113 (10): 1550–1558. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0232-3>.
25. Nemoto Y., Attam R., Arain M.A., Trikudanathan G., Mallery S., Beilman G.J., Freeman M.L. Interventions for walled off necrosis using an algorithm based endoscopic step-up approach: outcomes in a large cohort of patients. *Pancreatology.* 2017; 17 (5): 663–668. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.195>.
26. van Brunschot S., van Grinsven J., Voermans R.P., Bakker O.J., Besselink M.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bosscha K., Bouwense S.A., Bruno M.J., Cappendijk V.C., Consten E.C., Dejong C.H., Dijkgraaf M.G., van Eijck C.H., Erkelens G.W., van Goor H., Hadithi M., Haveman J.W., Hofker S.H. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 161–174. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-161>.
27. van Brunschot S., van Grinsven J., van Santvoort H.C., Bakker O.J., Besselink M.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bosscha K., Bouwense S.A., Bruno M.J., Cappendijk V.C., Consten E.C., Dejong C.H., van Eijck C.H., Erkelens G.W., van Goor H., van Grevenstein W., Haveman J.W., Hofker S.H., Jansen J.M., Dutch Pancreatitis Study Group (2018). Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicenter randomised trial. *Lancet.* 2018; 391 (10115): 51–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32404-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32404-2).

Сведения об авторах [Authors info]

Каминский Максим Николаевич – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №1 ЧУЗ “Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Хабаровск”. <https://orcid.org/0000-0003-2965-2283>. E-mail: Kamani85@ya.ru

Рахимова Ситора Нуриддиновна – врач-хирург хирургического отделения №1 ЧУЗ “Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Хабаровск”. <https://orcid.org/0000-0002-2615-5110>. E-mail: sitora1464@gmail.com

Коновалов Виктор Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1687-0479>. E-mail: Konvik52@gmail.com

Для корреспонденции *: Каминский Максим Николаевич – 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, Российская Федерация. Тел.: +7-914-193-25-49. E-mail: Kamani85@ya.ru

Maxim N. Kaminskiy – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgery Department No.1, Clinical Hospital “Railways-Medicine”, Khabarovsk. <https://orcid.org/0000-0003-2965-2283>. E-mail: Kamani85@ya.ru

Sitora N. Rakhimova – Surgeon of the Surgery Department, Clinical Hospital “Railways-Medicine”, Khabarovsk. <https://orcid.org/0000-0002-2615-5110>. E-mail: sitora1464@gmail.com

Viktor A. Konvalov – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Surgery of the Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1687-0479>. E-mail: Konvik52@gmail.com

For correspondence *: Maxim N. Kaminskiy – 49, Voronezhskaya str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. Phone: +7-914-193-25-49. E-mail: Kamani85@ya.ru

Статья поступила в редакцию журнала 15.10.2020.
Received 15 October 2020.

Принята к публикации 17.12.2020.
Accepted for publication 17 December 2020.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>

Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена *eNOS* (C774T) в прогрессировании острого панкреатита

Власов А.П. *, Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Маркин О.В.,
Власова Т.И., Муратова Т.А., Рубцов О.Ю., Умнов Л.Н.

ФГБОУ ВО “Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва”; 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, Российская Федерация

Цель. Определить роль нарушений микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом C774T гена *eNOS* в прогрессировании острого панкреатита.

Материал и методы. Исследовали 90 больных острым панкреатитом. У 30 больных 1-й группы отмечено легкое течение острого панкреатита, у 30 больных 2-й группы – средняя тяжесть заболевания, у 30 больных 3-й группы – тяжелый острый панкреатит. Состояние микроциркуляции оценивали с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП “Лазма”, Россия). Проведено молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма гена *eNOS* (C774T) при использовании образцов ДНК, выделенных из периферической крови с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System, США). Дизайн исследования – проспективный. Уровень доказательности: II.

Результаты. При остром панкреатите в ранние сроки развиваются микроциркуляторные нарушения (уменьшение показателя микроциркуляции, коэффициента вариации и индекса эффективности микроциркуляции), сопряженные со степенью тяжести заболевания. При легком и среднетяжелом течении болезни эти изменения устранялись стандартной терапией в основном к 6-м суткам. У больных тяжелым острым панкреатитом эти изменения сохранялись. Расстройства микроциркуляции были более значимыми у носителей полиморфизма T774T гена *eNOS*. Наиболее часто (56,3 %, $C' = 0,880$, $p = 0,001$) такие патологические изменения зарегистрированы при тяжелой форме болезни, что является важным аргументом для корректировки персонализированной терапии.

Заключение. Наличие полиморфизма T774T гена *eNOS* у больных острым панкреатитом, связанного с повышенным уровнем продукции оксида азота, приводит к развитию микроциркуляторных нарушений, что следует признать одним из факторов риска прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, микроциркуляция, полиморфизм генов, *eNOS*, T774T

Ссылка для цитирования: Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова Т.А., Рубцов О.Ю., Умнов Л.Н. Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена *eNOS* (C774T) в прогрессировании острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 101–109.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microcirculation disorders in association with *eNOS* (C774T) gene polymorphism in the progression of acute pancreatitis

Vlasov A.P. *, Trofimov V.A., Al-Kubaisi Sh.S., Markin O.V., Vlasova T.I.,
Muratova T.A., Rubtsov O.Yu., Umnov L.N.

National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430000, Russian Federation

Aim. To determine the role of microcirculation disorders in association with the C774T polymorphism of the *eNOS* gene in the progression of acute pancreatitis.

Materials and methods. We investigated 90 patients with acute pancreatitis. In 30 patients of group 1, a mild course of acute pancreatitis was noted, in 30 patients in group 2 – moderate severity of the disease, in 30 patients in group 3 – severe acute pancreatitis. The state of microcirculation was evaluated by LACK-02 apparatus (NPO “Lazma”, Russia). The molecular genetic testing of *eNOS* gene polymorphism (C774T) was performed using DNA samples (isolated from peripheral blood) by real-time polymerase chain reaction (CFX96 Touch™ Real-time PCR Detection System, USA). The study design is prospective. The evidence level – II.

Results. It has been established that in the early stages of acute pancreatitis occur microcirculatory disorders (a depression of the microcirculation index, coefficient of variation, and microcirculation efficiency index), which

associated with the severity of the disease. In mild and moderate forms, these changes were stopped by using standard therapy to sixth day of illness. In patients with acute severe pancreatitis these changes persisted. It should be noted that microcirculation disorders were more significant in patients with the *T774T* polymorphism of the *eNOS* gene. The most frequent (56.3 %, $C' = 0.880$, $p = 0.001$) such pathological phenomena were registered in severe form of the disease, which is an important argument for adjusting personalized therapy.

Conclusion. The presence of *T774T* polymorphism of the *eNOS* gene in patients with acute pancreatitis, associated with an increased level of nitric oxide production, leads to the development of microcirculatory disorders, which should be recognized as one of the risk factors for disease progression and development of complications.

Keywords: *pancreas, acute pancreatitis, microcirculation, gene polymorphism, eNOS, T774T*

For citation: Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaisi Sh.S., Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Rubtsov O.Yu., Umnov L.N. Microcirculation disorders in association with eNOS (C774T) gene polymorphism in the progression of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 101–109. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>.

There is no conflict of interests.

● Введение

В последние десятилетия острый панкреатит (ОП) занимает одно из ведущих мест в неотложной хирургии. Несмотря на большие достижения в диагностике и лечении заболевания, прогрессирование ОП и развитие осложнений до сих пор остаются одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Среди острых хирургических заболеваний доля ОП, согласно эпидемиологическим данным, варьирует от 9,0 до 12,5%. Общая летальность достигает 4–15%, а при деструктивных формах – 30–70%. Необходимо отметить, что возраст 70% больных тяжелым ОП составляет 30–50 лет, поэтому заболевание имеет как медицинскую, так и социально-экономическую значимость [2].

Основными факторами патогенеза ОП являются активация панкреатических энзимов, развитие ферментной агрессии, эндогенной интоксикации, изменение микроциркуляции, нарушение системы гемостаза и др. Микроциркуляторные нарушения в виде ангиоспазма, венозного стаза, образования микротромбов и интерстициального отека сопровождают ОП на ранних стадиях и приводят к развитию ишемии и некротическим поражениям ткани поджелудочной железы (ПЖ). Следствием указанных расстройств является и полиорганная недостаточность [3, 4].

Секреция оксида азота (NO) в организме осуществляется в двух режимах: основном и индуцированном. Базальный порядок в физиологических условиях поддерживает возбуждение гладких мышц сосудов (тонус) микроциркуляторного русла и предотвращает адгезию клеток крови к эндотелию. Стимулированная продукция – это временное усиление синтеза NO при определенных условиях: ответ на активацию выброса биомедиаторов (норадреналина, гистамина, ацетилхолина и др.), тканевая ишемия, развитие интоксикации и др. [5, 6]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) продуцирует физиологически активный вторичный мессенджер NO, который участвует в регуляции сосудистого тонуса, способствуя вазодилатации, ингибиро-

ванию агрегации и адгезии тромбоцитов, торможению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [7].

Замена нуклеотида цитозина на тимин в позиции 774 сопровождается нарушением функциональной активности eNOS (повышенной продукцией). С одной стороны, это может приводить к нарушению регуляции сосудистого тонуса, расслаблению гладкомышечных клеток, дилатации микрососудов, с другой – к повышению агрегационной чувствительности тромбоцитов и торможению пролиферации гладкомышечных клеток. Развивающиеся микроциркуляторные нарушения могут приводить к утяжелению течения ОП и развитию некротических осложнений, что выявлено при других заболеваниях [8, 9].

Цель исследования: определить роль нарушений микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом *C774T* гена *eNOS* в прогрессировании ОП.

● Материал и методы

В исследование включили 90 больных ОП, давших добровольное информированное согласие. Пациенты были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту и клинико-лабораторным данным ($\chi^2 = 1,137; 1,241$, $p = 0,722; 0,863$). В 1-ю группу включили 30 больных легким ОП в возрасте $50,4 \pm 3,12$ года. Мужчин было 17 (56,7%), женщин – 13 (43,3%). Во 2-й группе у 30 больных диагностирован ОП средней тяжести. Их возраст составил $51,6 \pm 4,22$ года, мужчин было 16 (53,3%), женщин – 14 (46,7%). В 3-й группе у 30 больных был ОП тяжелого течения, возраст составил $48,3 \pm 2,06$ года, мужчин было 15 (50%), женщин – 5 (50%). Фаза течения ОП – ранняя. Также обследовали 40 здоровых мужчин и женщин в возрасте 24–60 лет. Исследование является проспективным, проведенным методом сплошной выборки.

Тяжесть ОП определяли по комплексу клинических данных и результатов лабораторно-инструментального исследования в соответствии с Национальными рекомендациями по острому

панкреатиту Российского общества хирургов (2014). Диагностику органной недостаточности проводили на основании критериев модифицированной шкалы Маршалла [10]. Тяжесть состояния определяли при помощи шкалы APACHE-II [11]. Сумма баллов больных 1-й группы составила $3,3 \pm 0,11$, 2-й группы – $6,8 \pm 0,75$, 3-й группы – $11,2 \pm 2,39$.

Пациентам проводили стандартизованное лечение, включавшее детоксикационный, обезболивающий, антибактериальный, инфузионный, противoferментный, спазмолитический и другие компоненты (согласно Национальным рекомендациям по острому панкреатиту Российского общества хирургов (2014)).

Критерии включения в исследование: мужской и женский пол, продолжительность болезни <3 сут, возраст от 25 до 60 лет. Критерии исключения: давность заболевания >3 сут, возраст <25 или >60 лет, отказ больного от проводимой терапии, хирургические операции, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Состояние микроциркуляции определяли на аппарате ЛАКК-02 (НПП “Лазма”, Россия). Микроциркуляторный тест проводили трижды: при поступлении пациентов в клинику (до начала лечения) и во время лечения на протяжении 6 сут. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) регистрировали в течение 3 мин в зоне Шоффара. Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий увеличение или уменьшение перфузии, коэффициент вариации (Kv), отражающий соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости, индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), отражающий соотношение активных и пассивных механизмов в регуляции кровотока по микрососудам.

Молекулярно-генетический тест полиморфизма гена *eNOS* (C774T) (rs1549758) выполнен с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System, США) при использовании образцов ДНК, выделенных из периферической венозной крови с помощью набора реагентов “ДНК-Экстран-1” (Синтол, Москва).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 и Microsoft Excel 2013. Определяли t-критерий Стьюдента, критерий Харди-Вайнберга, коэффициент Пирсона (C') и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), коэффициент корреляции *r*.

● Результаты и обсуждение

У больных ОП в ранние сроки выявлены существенные микроциркуляторные расстройства, которые находились в прямой взаимосвязи с тяжестью заболевания. Выявлены заметные

изменения фактически всех исследованных показателей микроциркуляции (табл. 1). Отметим, что оценку микроциркуляции, как было указано выше, осуществляли не в самой ПЖ, а в зоне Шоффара. Однако имеются многочисленные данные о сопряженности расстройств микроциркуляции на органном и организменном уровнях [12, 13]. Установлено, что показатель микроциркуляции в 1-й группе на фоне стандартной терапии был снижен по сравнению с нормой в первые 3 сут на $37,75–13,97\%$ ($p < 0,05$), а в последующие сроки приближался к ее значениям. Величина ПМ у больных 2-й группы также уменьшалась. Оказалось, что в первые 5 сут он был меньше нормы на $54,75–15,12\%$ ($p < 0,05$), а к 6-м суткам – соответствовал им. При этом ПМ у больных среднетяжелым панкреатитом в ранние сроки (до 4 сут) был меньше, чем в 1-й группе, на $27,31–14,38\%$ ($p < 0,05$). У больных тяжелым ОП на всем протяжении периода наблюдения на фоне применения традиционной терапии показатель микроциркуляции уменьшался еще больше и оказался меньше нормы, а также значений в 1-й и 2-й группах на $71,03–20,60$, $50,66–28,01$ и $35,98–18,81\%$ ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1, рис. 1).

Показано, что Kv у больных ОП легкого течения относительно нормы уменьшался в первые 3 сут на $10,97–5,25\%$ ($p < 0,05$), а позже – соответствовал ее значениям. Во 2-й группе Kv в первые 4 сут был понижен по сравнению как с нормой, так и данными 1-й группы на $32,47–11,57$ и $24,15–9,85\%$ ($p < 0,05$). К 5-м суткам он приближался к норме. У больных 3-й группы Kv на протяжении всего периода наблюдения был ниже нормы и соответствующих данных 1-й и 2-й групп больных на $48,25–19,39$, $35,86–19,44$ и $23,36–17,38\%$ ($p < 0,05$).

Значение ИЭМ в 1-й группе было меньше нормы в первые 3 сут на $36,76–9,31\%$ ($p < 0,05$), а в дальнейшем было в ее пределах. ИЭМ у больных ОП средней тяжести в течение 4-х суток был меньше нормы и показателей больных легким ОП на $53,92–23,52$ и $27,31–15,57\%$ ($p < 0,05$), а на 5-е и 6-е сутки был в ее пределах. У больных 3-й группы исследованный ИЭМ был меньше нормы и результатов 1-й и 2-й группы на всех контрольных точках наблюдения на $67,64–27,45$, $44,65–21,46$ и $29,60–20,68\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, выраженность микроциркуляторных изменений у больных ОП сопряжена с тяжестью болезни. Показано, что при легкой и среднетяжелой формах ОП в ранней фазе к 6-м суткам исследованные показатели вплотную приближались к референсным значениям, тогда как при тяжелой форме заболевания они сохранялись. Это позволяет заключить, что микроциркуляторные нарушения являются фактором риска прогрессирования течения заболевания

Таблица 1. Параметры микроциркуляции у больных ОП

Table 1. Parameters of microcirculation in patients with acute pancreatitis

Показатель	Допустимые значения	Группа больных	Период наблюдения, сут					
			1	2	3	4	5	6
M, пф.ед.	6,94 ± 0,28	1-я	4,32 ± 0,25	5,29 ± 0,32	5,97 ± 0,22	6,88 ± 0,47	6,96 ± 0,43	6,95 ± 0,71
		2-я	3,14 ± 0,15¹	3,86 ± 0,19¹	4,67 ± 0,28¹	5,89 ± 0,23¹	6,31 ± 0,34	6,91 ± 0,35
		3-я	2,01 ± 0,09^{1,2}	2,61 ± 0,11^{1,2}	3,37 ± 0,14^{1,2}	4,20 ± 0,26^{1,2}	5,01 ± 0,24^{1,2}	5,61 ± 0,33^{1,2}
Kv, %	15,21 ± 0,26	1-я	13,54 ± 0,36	14,08 ± 0,37	14,71 ± 0,31	14,92 ± 0,49	15,22 ± 0,43	15,25 ± 0,66
		2-я	10,27 ± 0,21¹	11,06 ± 0,26¹	12,48 ± 0,29¹	13,45 ± 0,33¹	14,84 ± 0,46	15,15 ± 0,33
		3-я	7,87 ± 0,21^{1,2}	9,03 ± 0,24^{1,2}	10,13 ± 0,35^{1,2}	11,06 ± 0,38^{1,2}	12,26 ± 0,42^{1,2}	13,58 ± 0,49^{1,2}
ИЭМ	2,04 ± 0,23	1-я	1,29 ± 0,07	1,59 ± 0,04	1,85 ± 0,11	2,00 ± 0,13	2,01 ± 0,11	2,05 ± 0,13
		2-я	0,94 ± 0,08¹	1,25 ± 0,10¹	1,56 ± 0,12	1,88 ± 0,15	2,02 ± 0,18	2,03 ± 0,13
		3-я	0,66 ± 0,05^{1,2}	0,88 ± 0,07^{1,2}	1,07 ± 0,09^{1,2}	1,24 ± 0,12^{1,2}	1,48 ± 0,11^{1,2}	1,61 ± 0,13^{1,2}

Примечание: здесь и далее жирным шрифтом отмечены значения, достоверно отличающиеся от допустимых ($p < 0,05$); ¹ – результаты достоверно отличаются от данных 1-й группы ($p < 0,05$); ² – результаты достоверно отличаются от данных 2-й группы ($p < 0,05$).

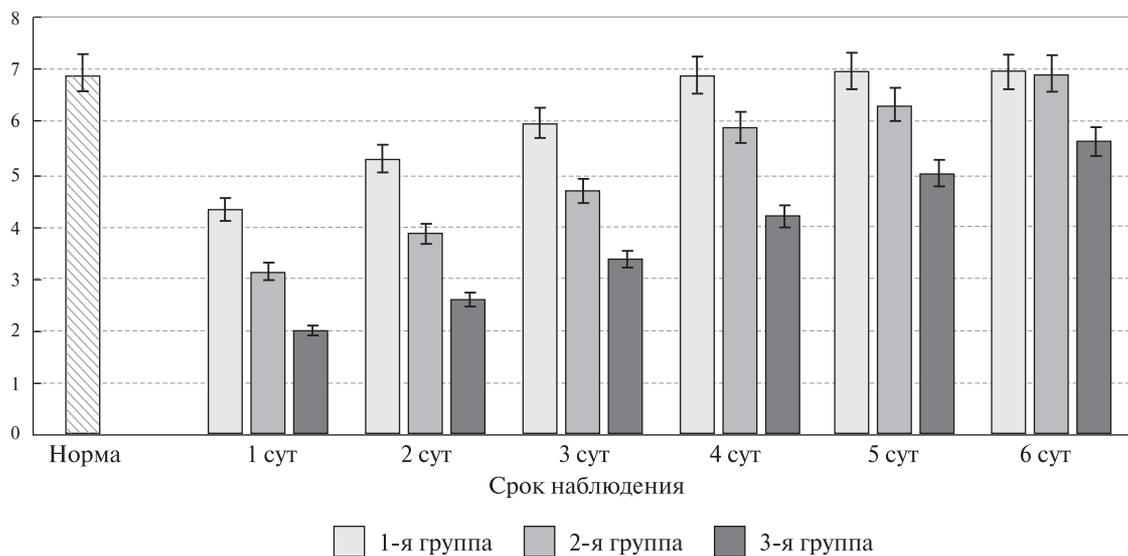


Рис. 1. Диаграмма. Изменение ПМ у больных ОП.

Fig. 1. Diagram. Dynamics of PM in patients with acute pancreatitis.

и развития осложнений, что соответствует известным сведениям [14].

Следующей задачей работы было установление связи такого рода нарушений с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы NO, который, как известно, во многом определяет функциональный статус сосудов микроциркуляторного русла [15]. Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (*C774T*) у больных ОП и здоровых лиц приведена в табл. 2 и 3.

Отмечено, что пациенты с диабетической ретинопатией и полиморфизмом *T774T* гена *eNOS* имели более тяжелую степень заболевания по сравнению с носителями вариантов *C774C* и *C774T* гена *eNOS*. При этом у больных с генотипом *T774T* гена *eNOS* развивалась диабетическая нефропатия по отношению к контрольным группам (пациенты с диабетической ретинопатией с генотипами *C774C* и *C774T* гена *eNOS*).

Именно полиморфный тип *T774T* гена *eNOS* является фактором риска повышенной продукции NO и приводит к микроциркуляторным нарушениям, прогрессированию заболевания и развитию осложнений [16, 17].

Частота генотипов *C774C*, *C774T* и *T774T* у больных исследованных групп отражена в табл. 2, частота аллелей *C* и *T* в группах – в табл. 3. Полиморфные распределения аллелей *C* и *T* и генотипов *C/C*, *C/T* и *T/T* гена *eNOS* (*C774T*) в 1-й группе не имели среднюю силу связи с группой нормы ($\chi^2 = 2,5$; $p = 0,11$ и $\chi^2 = 3,34$; $p = 0,06$). У больных ОП средней тяжести установлены различия не только между аллелями *C* и *T* ($\chi^2 = 21,4$; $p = 0,001$), но и генотипами *C/C*, *C/T* и *T/T* ($\chi^2 = 18,7$; $p = 0,001$). При тяжелых формах ОП также выявлена сильная связь с данными нормы в аллелях *C* и *T* ($\chi^2 = 32,9$; $p = 0,001$) и генотипах *C/C*, *C/T* и *T/T* ($\chi^2 = 13,2$; $p = 0,001$).

Таблица 2. Распределение полиморфизма *eNOS* (C774T) у больных ОП и здоровых лиц**Table 2.** Distribution of *eNOS* (C774T) polymorphism in patients with acute pancreatitis and healthy people

Группа больных	Число наблюдений, абс. (%)				
	Генотип C/C	Генотип C/T	Генотип T/T	Аллель C	Аллель T
Контрольная	30 (75)	8 (20)	2 (5)	34 (85)	6 (15)
1-я	15 (50)	11 (36,7)	4 (13,3)	20,5 (68,3)	9,5 (31,7)
2-я	4 (13,3)	16 (53,4)	10 (33,3)	12 (40)	18 (60)
3-я	3 (10)	10 (33,3)	17 (56,7)	8 (26,7)	22 (73,3)

Таблица 3. Распределение полиморфизма *eNOS* (C774T) у больных ОП**Table 3.** Distribution of *eNOS* (C774T) polymorphism in patients with acute pancreatitis

Группа	Генотип	Пациенты	Норма	χ^2	<i>p</i>	OR
1-я	C/C	0,500	0,750	3,34	0,06	2,75 (0,94–8,27)
	C/T	0,367	0,200			
	T/T	0,133	0,050			
	Аллель C	0,683	0,850	2,51	0,11	4 (0,65–24,3)
	Аллель T	0,317	0,150			
2-я	C/C	0,133	0,750	18,7	0,001	15 (3,9–57,6)
	C/T	0,534	0,200			
	T/T	0,333	0,050			
	Аллель C	0,400	0,850	21,4	0,001	37,5 (5,94–152,1)
	Аллель T	0,600	0,150			
3-я	C/C	0,100	0,750	13,2	0,001	12,5 (2,76–55,6)
	C/T	0,333	0,200			
	T/T	0,563	0,050			
	Аллель C	0,267	0,850	32,9	0,001	85 (12,8–250,1)
	Аллель T	0,733	0,150			

Частота полиморфного генотипа *T774T* гена *eNOS* у больных легким ОП составляет 13,3% ($C' = 0,307$), средней тяжести – 33,3% ($C' = 0,798$), а тяжелым ОП – 56,3% ($C' = 0,880$). Статистический анализ показал, что у пациентов указанных групп отмечена корреляционная зависимость изменений показателей микроциркуляции с изменениями исследованных аллелей гена *eNOS* ($r = 0,683-0,796$).

При изучении ассоциации полиморфизма *C774T* гена *eNOS* с параметрами микроциркуляции обнаружена взаимосвязь существенного уменьшения ПМ у больных ОП разной степени тяжести с генотипом *T/T* гена *eNOS* ($M \pm m = 4,15; 2,62; 1,83, p < 0,05$) по сравнению с пациентами, имеющими вариант *C/C* и *C/T* гена *eNOS*

(табл. 4, рис. 2). Больные 1, 2 и 3-й групп с полиморфным генотипом *T774TeNOS* имели более значимое уменьшение ИЭМ ($M \pm m = 0,81; 0,72; 0,41; p < 0,05$) по сравнению с пациентами, имеющими варианты *C774C* и *C774T* гена *eNOS*.

Полученные данные о частоте полиморфизма *C774T* гена *eNOS* свидетельствуют о том, что генотип *T774T* гена *eNOS*, с одной стороны, выявлен в основном (56,7%, $\chi^2 = 13,2, p = 0,001$) у больных тяжелым ОП, а с другой – связан с существенным уменьшением сосудистого кровотока и тканевой перфузии, что, несомненно, является фактором риска прогрессирования ОП и развития осложнений.

Проведенные исследования показывают, что у больных ОП при наличии полиморфного геноти-

Таблица 4. Взаимосвязь носительства генетического полиморфизма *C774T* гена *eNOS* с показателями микроциркуляции**Table 4.** Relationship between the carriage of genetic polymorphism (*C774T*) of the *eNOS* gene and microcirculation indices

Параметр	Генотип	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ПМ	C/C	5,21 ± 0,32	3,75 ± 0,21 ¹	2,81 ± 0,15 ^{1,2}
	C/T	4,64 ± 0,31	3,49 ± 0,26 ¹	2,41 ± 0,19 ^{1,2}
	T/T	4,15 ± 0,47	2,62 ± 0,11 ¹	1,83 ± 0,04 ^{1,2}
ИЭМ	C/C	1,13 ± 0,16	0,87 ± 0,11	0,62 ± 0,05 ^{1,2}
	C/T	0,94 ± 0,05	0,81 ± 0,04	0,53 ± 0,03 ^{1,2}
	T/T	0,81 ± 0,03	0,72 ± 0,02 ¹	0,41 ± 0,01 ^{1,2}

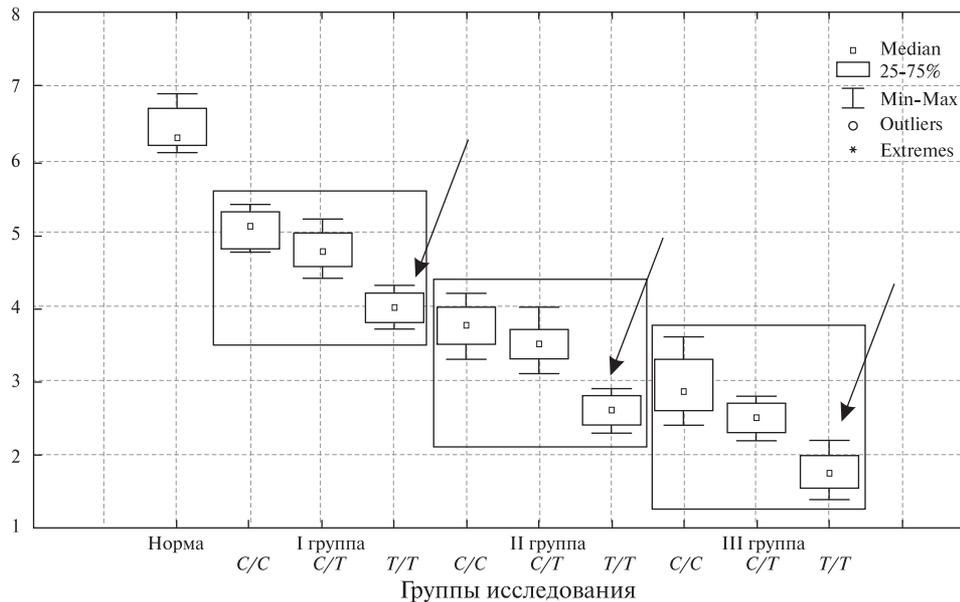


Рис. 2. Диаграмма. Взаимосвязь показателя ПМ с генотипами *eNOS* у больных ОП.

Fig. 2. Diagram. Relationship between the level of M index and the genotypes of the *eNOS* gene in patients with acute pancreatitis.

па *T774T* гена *eNOS* развиваются значительные нарушения микроциркуляции, что способствует прогрессированию заболевания. Полученный фактический материал, безусловно, является важным аргументом в пользу целесообразности проведения персонализированной терапии больных ОП, основанной на данных полиморфизма генов, в частности ответственных за состояние микроциркуляции, чему в медицине, в том числе в хирургии, в последнее время придается большое значение. Несомненно, у пациентов с полиморфизмом гена *eNOS* необходимо уделять большее внимание коррекции микроциркуляторных нарушений в ранней фазе болезни, в частности приему антикоагулянтов и др.

● Заключение

Прогрессирование ОП в ранние сроки сопровождается микроциркуляторными нарушениями. В ранней фазе легкой и среднетяжелой формы заболевания уменьшение кровотока в микрососудах и перфузии ткани на фоне стандартизированной терапии носит обратимый характер и сохраняется до 6 сут. У больных тяжелым ОП нарушения микроциркуляции более выражены и резистентны к традиционному лечению.

Генетическими исследованиями установлено, что нарушения микрогемодинамики находятся в тесной взаимосвязи с полиморфизмом *C774T* гена *eNOS*. Это подтверждено повышенной частотой распространения генотипа (*T774T*) гена *eNOS* среди больных тяжелым ОП (56,3%, $C' = 0,880$, $p = 0,001$) и средней тяжести (33,3%,

$C' = 0,798$, $p = 0,001$), у которых регистрируются и значительные расстройства микроциркуляции.

Участие авторов

Власов А.П. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Трофимов В.А. – сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Аль-Кубайси Ш.С. – статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Маркин О.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Власова Т.И. – сбор и обработка материала, редактирование.

Муратова Т.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Рубцов О.Ю. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Умнов Л.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Authors participation

Vlasov A.P. – concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article.

Trofimov V.A. – collection and processing of material, editing, approval of the final version of the article.

Al-Kubaisi Sh.S. – statistical analysis, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Markin O.V. – collection and processing of material, statistical analysis.

Vlasova T.I. — collection and processing of material, editing.

Muratova T.A. — collection and processing of material, statistical analysis.

Rubtsov O.Yu. — collection and processing of material, statistical analysis.

Umnov L.N. — collection and processing of material, statistical analysis.

● Список литературы

- Семенов Д.Ю., Щербюк А.Н., Морозов С.В., Лобаков А.И., Юнин А.С., Аверин А.А., Левицкая А.Н., Левицкая К.Н., Шаламова С.В. Сравнение шкал для оценки степени тяжести острого панкреатита. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020; 179 (1): 31–38. Доступно: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-1-31-38>.
- Отдельнов Л.А., Мухин А.С. Абдоминальный компартмент-синдром при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы). Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020; 179 (2): 73–78. Доступно: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-2-73-78>.
- Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А., Деулина В.В. Эндотелиальная дисфункция и развитие органной недостаточности при остром панкреатите. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. Доступно: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27889>.
- Ушаков А.А., Овчинников В.И., Бабушкин Д.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита. Современные проблемы науки и образования. 2016; 2. Доступно: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24168>.
- Винокурова Л.В., Березина О.И., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Нилова Т.В. Оксид азота и показатели окислительного стресса у больных с обострением хронического панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 2: 75–81. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/oksid-azota-i-pokazateli-okislitel'nogo-stressa-u-bolnyh-s-obostreniem-hronicheskogo-pankreatita>.
- Parul T., Prashant T., Luv K., Vinod S. The role of nitric oxide in inflammatory reactions, FEMS Immunology. *Med. Microbiol.* 2007; 51 (3): 443–452. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x>
- Загородских Е.Б., Черкасов В.А., Щёктова А.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения. Фундаментальные исследования. 2013; 9 (3): 355–361. Доступно: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32353>.
- Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004; 109 (11): 1359–1365. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3>.
- Киндалева О.Г., Пронько Т.П., Степура Т.Л. Взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (G894T, T786C) и гена эндотелина-1 (G5665T) с эффективностью терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического инфаркта головного мозга. Журнал Гродненского государственного медицинского

университета. 2018; 16 (6): 721–729. Доступно: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729>.

- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- Ушаков А.А., Овчинников В.И., Бабушкин Д.А. Прогностическая значимость показателей оценки тяжести острого панкреатита. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 4; 4: 721–723. Доступно: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9062>.
- Лобанов С.Л., Троицкая Н.И. Нарушение микроциркуляции при различных вариантах течения панкреонекроза. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2013; 12: 137–140. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/narushenie-mikrotsirkulyatsii-pri-razlichnyh-variantah-techeniya-pankreonekroza>.
- Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Анаскин С.Г., Малахова О.С., Морозова М.М., Муратова Т.А., Васильев В.В., Власова Т.И., Кузьмин А.Н. Факторы прогрессирования острого панкреатита. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. Доступно: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045>.
- Власов А.П., Чигакова И.А., Тимошкин Д.Е., Спирина М.А., Кузнецов В.С., Шейранов Н.С., Рубцов А.В. Низкоинтенсивное лазерное облучение крови в коррекции церебральной дисфункции у пациентов с механической желтухой неопухолевого происхождения. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2019; 8 (1): 53–59. Доступно: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-1-53-59>.
- Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (3): R634–643. <https://doi.org/10.1186/ar1717>.
- Mariano J.T., Fabienne E., Henri S., Jean-Louis S., Gérard S. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. *Nitric Oxide.* 2005; 13 (1): 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.04.004>.
- Li Q., Verma A., Han P.Y., Nakagawa T., Johnson R.J., Grant M.B., Campbell-Thompson M., Jarajapu Y.P., Lei B., Hauswirth W.W. Diabetic eNOS-knockout mice develop accelerated retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (10): 5240–5246. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-5147>.

● References

- Semenov D.Yu., Shcherbyuk A.N., Morozov S.V., Lobakov A.I., Yunin A.S., Averb A.A., Levitskaya A.N., Levitskaya K.N., Shalamova S.V. Comparative evaluation of scales to determine severity of acute pancreatitis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020; 179 (1): 31–38. (In Russian)
- Otdelnov L.A., Mukhin A.S. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis (literature review). *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020; 179 (2): 73–78. (In Russian)
- Vinnik Yu.S., Dunaevskaya S.S., Antyufrieva D.A., Deulina V.V. Endothelial dysfunction and development of the organ failure

- at sharp pancreatitis. *Modern problems of science and education*. 2018; 5. (In Russian)
4. Ushakov A.A., Ovchinnikov V.I., Babushkin D.A. Modern aspects of etiology, pathogenesis, classification of acute pancreatitis. *Modern problems of science and education*. 2016; 2. (In Russian)
 5. Vinokurova L.V., Berezina O.I., Drozdov V.N., Petrakov A.V., Nilova T.V. Nitric oxide and indicators of oxidative stress in patients with chronic pancreatitis exacerbation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011; 2: 75–81. (In Russian)
 6. Parul T., Prashant T., Luv K., Vinod S. The role of nitric oxide in inflammatory reactions, FEMS Immunology. *Med. Microbiol.* 2007; 51 (3): 443–452. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x>
 7. Zagorodskikh E.B., Cherkasov V.A., Shchekotova A.P. Markers of endothelial dysfunction and their prognostic significance in severe acute pancreatitis. *Fundamental research*. 2013; 9 (3): 355–361. (In Russian)
 8. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004; 109 (11): 1359–1365. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3>.
 9. Kindaleva O.G., Pronko T.P., Stepuro T.L. Interrelation of genes polymorphism of the endothelial NO-synthase (G894T, T786C) and endothelin-1 (G5665T) with the effectivity of therapy in patients with arterial hypertension after previous ischemic stroke. *Journal of Grodno State Medical University*. 2018; 16 (6): 721–729. (In Russian)
 10. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
 11. Ushakov A.A., Ovchinnikov V.I., Babushkin D.A. Prognostic value of assessing the severity of acute pancreatitis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; 4; 4: 721–723. (In Russian)
 12. Lobanov S.L., Troitskaya N.I. Disorders of microcirculation at different variants of pancreatic necrosis. *BSU bulletin. Medicine and pharmacy*. 2013; 12: 137–140. (In Russian)
 13. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaisi Sh.S., Anaskin S.G., Malakhova O.S., Morozova M.M., Muratova T.A., Vasiliev V.V., Vlasova T.I., Kuzmin A.N. Risk factors of progression of acute pancreatitis. *Modern problems of science and education*. 2018; 5. (In Russian)
 14. Vlasov A.P., Chigakova I.A., Timoshkin D.E., Spirina M.A., Kuznetsov V.S., Sheiranov N.S., Rubtsov A.V. Low-intensity laser therapy for management of cerebral dysfunction in patients with obstructive jaundice of non-tumor origin. *Russian Sklifosovsky Journal. Emergency Medical Care*. 2019; 8 (1): 53–59. (In Russian)
 15. Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (3): R634–643. <https://doi.org/10.1186/ar1717>.
 16. Mariano J.T., Fabienne E., Henri S., Jean-Louis S., Gérard S. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. *Nitric Oxide*. 2005; 13 (1): 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.04.004>.
 17. Li Q., Verma A., Han P.Y., Nakagawa T., Johnson R.J., Grant M.B., Campbell-Thompson M., Jarajapu Y.P., Lei B., Hauswirth W.W. Diabetic eNOS-knockout mice develop accelerated retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (10): 5240–5246. <https://doi.org/10.1167/iov.09-5147>.

Сведения об авторах [Authors info]

Власов Алексей Петрович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>. E-mail: var.61@yandex.ru

Трофимов Владимир Александрович — доктор биол. наук, профессор, заведующий кафедрой генетики ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0003-1294-1417>. E-mail: geneticlab@yandex.ru

Аль-Кубайси Шейх Ахмед Саад — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>. E-mail: shekhahmed88@yandex.ru

Маркин Олег Валентинович — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0002-1027-1408>. E-mail: var@yandex.ru

Власова Татьяна Ивановна — доктор мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>. E-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru

Муратова Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>. E-mail: fedoseewatjana@yandex.ru

Рубцов Олег Юрьевич — доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0001-8399-2938>. E-mail: rubsov-61@yandex.ru

Умнов Лев Николаевич — соискатель кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0001-5460-4844>. E-mail: lev_umnoff@mail.ru

Для корреспонденции*: Власов Алексей Петрович — 430000, г. Саранск, ул. Коммунистическая, д. 64, Российская Федерация. Тел.: +7-927-275-59-38. E-mail: var.61@yandex.ru

Alexey P. Vlasov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>. E-mail: vap.61@yandex.ru

Vladimir A. Trofimov – Doct. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Genetics, National Research Ogarev Mordovia State University. <http://orcid.org/0000-0003-1294-1417>. E-mail: geneticlab@yandex.ru

Al-Kubaisi Shekh-Ahmed Saad – Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>. E-mail: shekhahmed88@yandex.ru

Oleg V. Markin – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0002-1027-1408>. E-mail: vap@yandex.ru

Tatyana I. Vlasova – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>. E-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru

Tatiana A. Muratova – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>. E-mail: vap@yandex.ru

Oleg Yu. Rubtsov – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0001-8399-2938>. E-mail: rubsov-61@yandex.ru

Lev N. Umnov – Applicant of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0001-5460-4844>. E-mail: lev_umnoff@mail.ru

For correspondence *: Alexey P. Vlasov – 430000, Saransk, str. Kommunisticheskaya, 64, Russian Federation. Phone: +7-927-275-59-38. E-mail: vap.61@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 12.10.2020.
Received 12 October 2020.

Принята к публикации 17.12.2020.
Accepted for publication 17 December 2020.

Комментарий редколлегии

Рекомендуем авторам и нашим читателям при оценке прогностических факторов (прогностические системы) течения острого панкреатита обязательно учитывать данные КТ брюшной по-

лости с контрастным усилением. В настоящее время диагностику и оценку тяжести острого панкреатита не осуществляют только по показателям гомеостаза.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-110-119>

Комбинированное лечение при раке большого сосочка двенадцатиперстной кишки

Расулов Р.И.^{1*}, Назарова Д.В.², Нурбекян Г.В.², Сонголов Г.И.³

¹ Кафедра онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Российская Федерация

² ГБУЗ “Областной онкологический диспансер”; 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32, Российская Федерация

³ Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО “Иркутский государственный медицинский университет” МЗ РФ; 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, Российская Федерация

Цель: сравнительное изучение ближайших и отдаленных результатов комбинированного лечения больных панкреатобилиарным типом рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы. За 2001–2019 гг. в 21 наблюдении панкреатобилиарного типа рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки проведено радикальное лечение, включающее предоперационную лучевую терапию, расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию и адъювантную химиотерапию по показаниям (основная группа). В 48 наблюдениях панкреатобилиарного типа рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки выполнили расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию и провели адъювантную химиотерапию по показаниям (группа сравнения). В 43 наблюдениях кишечного типа рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки осуществили расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию и адъювантную химиотерапию по показаниям.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений, летальность в основной группе и группе сравнения составили 14,3 и 35,4% ($p = 0,07$), 4,8 и 6,3% ($p = 0,8$). Общая пятилетняя выживаемость, медиана выживаемости – 50,7 и 9,8% ($p = 0,01$), 51 (36,5–115) мес и 10 (4–29) мес ($p = 0,0008$). Общая пятилетняя выживаемость, медиана выживаемости в группе кишечного типа рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки составили 61,3% и 44 (17–85,5) мес. Однолетняя безрецидивная выживаемость пациентов с железистым раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки ($n = 112$), получивших радикальное лечение, составила 77,8%, трехлетняя – 51%, пятилетняя – 35,2%, медиана выживаемости – 22 (9–54) мес.

Заключение. Предоперационная лучевая терапия в радикальной схеме лечения панкреатобилиарного типа рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки не привела к изменению характера и увеличению частоты послеоперационных осложнений. Комбинированное лечение при панкреатобилиарном типе рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки позволило значительно улучшить отдаленную выживаемость.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, большой сосочек, поджелудочная железа, рак большого сосочка, панкреатобилиарный тип, лучевая терапия, химиотерапия, адъювантное лечение, отдаленные результаты

Ссылка для цитирования: Расулов Р.И., Назарова Д.В., Нурбекян Г.В., Сонголов Г.И. Комбинированное лечение при раке большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 110–119.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-110-119>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Combined treatment for cancer of the ampulla of Vater

Rasulov R.I.^{1*}, Nazarova D.V.², Nurbekyan G.V.², Songolov G.I.³

¹ The Oncology Department of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 100, Yubileyniy mkr., Irkutsk, 664049, Russian Federation

² Regional Oncologic Dispensary; 32, Frunze str., Irkutsk, 664035, Russian Federation

³ Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery of the Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Krasnogo Vossstaniya srt., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Aim: comparative study of the immediate and long-term results of combined treatment of patients with pancreatobiliary cancer of the ampulla of Vater.

Materials and methods. From 2001 to 2019 21 patients with pancreatobiliary cancer of the ampulla of Vater underwent curative treatment. It included preoperative radiotherapy, extended Whipple procedure and adjuvant chemotherapy as indicated (main group). In 48 cases of pancreatobiliary cancer of the ampulla of Vater extended Whipple procedure and adjuvant chemotherapy according to indications was performed (comparison group). In 43 cases of intestinal cancer of the ampulla of Vater extended Whipple procedure and adjuvant chemotherapy according to indications was performed.

Results. Postoperative complication and mortality in the study group and the comparison group were 14.3% and 35.4% ($p = 0.07$), 4.8% and 6.3% ($p = 0.8$). Overall 5-year survival rate, median survival were 50.7% and 9.8% ($p = 0.01$), 51 (36.5–115) mo. and 10 (4–29) mo. ($p = 0.0008$). Overall 5-year survival rate, median survival in the group of intestinal cancer of the ampulla of Vater accounted for 61.3 % and 44 (17–85.5) mo. One-year disease-free survival in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater who have undergone curative treatment was 77.8%, 3-year survival – 51.0%, 5-year survival – 35.2%, median is 22 (9–54) mo.

Conclusion. Preoperative radiotherapy in curative treatment of pancreatobiliary cancer of the ampulla of Vater did not result to a change in the nature and an increase in the postoperative complications rate.

Combination treatment for pancreatobiliary cancer of the ampulla of Vater significantly improved long-term survival.

Keywords: duodenum, ampulla of Vater, pancreas, cancer of the ampulla of Vater, pancreatobiliary type, radiation therapy, chemotherapy, adjuvant treatment, long-term results

For citation: Rasulov R.I., Nazarova D.V., Nurbekyan G.V., Songolov G.I. Combined treatment for cancer of the ampulla of Vater. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 110–119. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-110-119>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Лечение при раке большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) представляет собой одну из сложных и до конца не решенных проблем в онкологии. До сих пор остаются спорными и далекими от разрешения многие тактические и технические вопросы. В настоящее время радикальный объем оперативного пособия представлен трансдуоденальной папиллэктомией и панкреатодуоденальной резекцией (ПДР). Показания к трансдуоденальной папиллэктомии строго ограничены. Для пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, исключая ПДР, такой объем оперативного пособия является альтернативой. Хирургическим стандартом лечения при раке БСДПК остается ПДР с лимфаденэктомией. Частота послеоперационных осложнений достигает 22–67%, летальность – 0–9% [1–3]. Однолетняя выживаемость после операций R0 составляет 75–86,7%, трехлетняя – 57,3–69,4%, пятилетняя – 20–88%, медиана – 30,1–113 мес [4–8]. Для улучшения отдаленных результатов радикальное оперативное вмешательство должно быть интегрировано в специализированную линейку лечебных приемов, известную как мультимодальное лечение.

В настоящее время данные об эффективности адъювантной терапии в радикальной схеме лечения при раке БСДПК противоречивы. В ряде достаточно крупных исследований было показано, что адъювантная терапия не улучшила отдаленные результаты лечения. В частности, клинические исследования ESPAC-1 (1997) и EORTC (1999) при раке головки поджелудочной железы (ПЖ) и периапулярной зоны не выявили эффективности адъювантной химиолучевой тера-

пии (ХЛТ) [9, 10]. В другом исследовании было установлено, что за 2004–2013 гг. в лечении рака БСДПК произошел сдвиг от адъювантной ХЛТ в пользу химиотерапии (ХТ), которая увеличилась с 9 до 32% [11]. Однако применение адъювантной ХТ при периапулярном раке в исследовании ESPAC-3 (2012) и при раке БСДПК в исследовании ESPAC-3 (v2, 2016) не привело к увеличению продолжительности жизни [12, 13]. В дальнейших исследованиях не было обнаружено значимого увеличения отдаленной выживаемости пациентов при адъювантном лечении по поводу рака БСДПК [14–16]. Согласно другим исследованиям, адъювантная терапия является перспективным направлением в комплексном лечении при раке БСДПК. В метаанализе десяти ретроспективных исследований, включавших 3361 наблюдение, показано, что адъювантная ХЛТ была связана с меньшим риском смерти (ОР 0,75; $p = 0,001$) по сравнению только с хирургическим вмешательством [17]. При анализе большой выборки NCCDB (National Cancer Database, США) установлено, что адъювантная ХТ значимо увеличивала продолжительность жизни при опухолях T3/T4, а адъювантная ХЛТ значимо увеличивала продолжительность жизни при метастатическом поражении лимфатических узлов [11].

Рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность адъювантной ХТ и лучевой терапии (ЛТ) при раке БСДПК, пока нет. До настоящего времени в программе радикального лечения рака БСДПК нет показаний и режимов адъювантной ХТ ни в национальных клинических рекомендациях, ни в рекомендациях RUSSCO, ESMO, NCCN. Окончательные консенсусные рекомендации по

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от морфологии и стадии опухолевого процесса
Table 1. Distribution of patients depending on the morphology and stage of disease

Характеристики опухолевого процесса	Число наблюдений, абс. (%)			
	панкреатобилиарный тип		кишечный тип	всего
	основная группа	группа сравнения		
Стадия				
– IA	3 (14,3)	6 (12)	8 (17,8)	17 (14,7)
– IB	4 (19)	6 (12)	10 (22,2)	20 (17,2)
– IIA	4 (19)	8 (16)	6 (13,3)	18 (15,5)
– IIB	5 (23,8)	12 (24)	6 (13,3)	23 (19,8)
– III	1 (4,8)	1 (2)	6 (13,3)	8 (6,9)
– IV	4 (19)	17 (34)	9 (20)	30 (25,9)
Степень дифференцировки опухоли				
– высокая	3 (14,3)	2 (4)	22 (48,9)	27 (23,3)
– умеренная	16 (76,2)	37 (74)	17 (37,8)	70 (60,3)
– низкая	2 (9,5)	11 (22)	6 (13,3)	19 (16,4)

применению неоадьювантной ХТ и ЛТ при раке БСДПК отсутствуют; в целом лечение – индивидуальное и (или) основанное на регионально-стационарных протоколах.

Таким образом, вопрос о неоадьювантном лечении при раке БСДПК остается открытым. Для адьювантного лечения больных раком БСДПК до сих пор нет показаний и режимов адьювантной ХТ. Морфологическая разнородность рака БСДПК определяет большой разброс в показателях отдаленной выживаемости (пятилетней – от 20 до 88%), что требует изучения факторов прогноза и разработки схем радикального лечения. **Цель** – провести сравнительное изучение ближайших и отдаленных результатов комбинированного лечения больных панкреатобилиарным типом рака БСДПК.

● Материал и методы

За 2001–2019 гг. в Иркутском областном онкологическом диспансере (ИООД) проходили лечение 116 пациентов с железистым раком БСДПК; мужчин было 63 (54,3%), женщин – 53 (45,7%). Возраст 86 (74,1%) пациентов, т.е. большинства, варьировал от 51 до 70 лет (средний возраст 59 (53,5–66) лет). В 91 (78,4%) наблюдении при госпитализации выявлена механическая желтуха, по поводу которой пациентам выполняли декомпрессию билиарной системы. На диагностическом этапе в 71 (61,2%) наблюдении установлен панкреатобилиарный тип рака, в 45 (38,8%) – кишечный тип. Распределение пациентов в зависимости от морфологии и стадии опухолевого процесса представлено в табл. 1.

При панкреатобилиарном типе рака БСДПК преобладала II стадия опухолевого процесса (40,8%) и умеренная степень дифференцировки опухоли (74,7%). При кишечном типе преобладала I стадия опухолевого процесса (40%) и высокая степень дифференцировки опухоли (48,9%). В структуре рака БСДПК I стадия составила 31,9%, II стадия – 35,3%, III стадия – 6,9% и

IV стадия – 25,9%. Высокая степень дифференцировки опухоли установлена в 23,3% наблюдений, умеренная – в 60,3% и низкая – в 16,4%.

Из 71 наблюдения панкреатобилиарного типа рака БСДПК радикальная схема лечения применена в 69; в 2 наблюдениях во время операции установлено метастатическое поражение печени и карциноматоз брюшины. Из 45 наблюдений кишечного типа рака БСДПК радикальная схема лечения применена в 43; в 2 наблюдениях во время операции обнаружено метастатическое поражение печени и карциноматоз брюшины.

В 21 наблюдении рака панкреатобилиарного типа лечение начато с дистанционной ЛТ (основная группа), в 48 – с радикальной операции (группа сравнения). Дистанционную ЛТ начинали через 4 нед после билиарной декомпрессии. Топометрию проводили на мультиспиральном компьютерном томографе. Для лучшего отображения опухоли и ориентировки наносили рентгенконтрастные метки; также использовали введение рентгенконтрастного вещества. Компьютерные томограммы выполняли с интервалом 2,5–5 мм, с уровнем сканирования от верхнего края печени Th_{x-xi} до уровня L_{III-IV}. Вторым этапом осуществляли оконтуривание сканов, полученных в результате топометрии. Планирование и дозиметрический расчет выполняли на трехмерной планирующей системе Eclipse (3D) с исключением из зоны облучения критических органов (почек, спинного мозга, печени, селезенки, тонкой кишки). ЛТ осуществляли в классическом режиме фракционирования РОД 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 50 Гр на протяжении 5 нед.

В 112 (96,5%) наблюдениях выполнен радикальный объем оперативного пособия (табл. 2). В эту группу включили 21 пациента, которым лечение начато с дистанционной ЛТ, и 91 наблюдение, в которых лечение начато с радикальной операции.

Резекцию правой печеночной артерии выполнили в 1 наблюдении ввиду ее вовлечения

Таблица 2. Распределение пациентов по объему оперативного пособия**Table 2.** Distribution of patients by volume of the surgery

Объем оперативного вмешательства	Число наблюдений, абс. (%)
Расширенная ГПДР	91 (78,4)
То же с резекцией ППА	1 (0,9)
Расширенная ГПДР с резекцией МПВС	12 (10,3)
То же с резекцией ППА	1 (0,9)
Тотальная дуоденопанкреатэктомия	5 (4,3)
Трансдуоденальная папиллэктомия	2 (1,7)
Диагностическая лапаротомия	3 (2,6)
Гепатикоюностомия, гастроюностомия	1 (0,9)
Итого:	116 (100)

Примечание: ППА – правая печеночная артерия; МПВС – мезентерикопортальный венозный сегмент.

в воспалительный процесс после перенесенных вмешательств на желчных протоках и предоперационной ЛТ, в другом – в связи с ее вовлечением в перипухолевый инфильтрат, при этом она отходила от верхней брыжеечной артерии. Тотальная дуоденопанкреатэктомия выполнена по относительным показаниям: в 2 наблюдениях левая половина ПЖ после ранее перенесенных разрывов в типичном месте ($n = 1$) и острого панкреатита (левый тип, $n = 1$) была представлена организующимся секвестром и рубцовой тканью; в 3 наблюдениях выявлен липоматоз ПЖ, что не позволило сформировать надежный панкреатоюноанастомоз (прорезывание ткани ПЖ). Отметим, что все 5 пациентов исходно имели тяжелый сопутствующий сахарный диабет.

В национальных клинических рекомендациях, рекомендациях RUSSCO, ESMO и NCCN нет показаний к адьювантной ХТ в схеме радикального лечения рака БСДПК, а также режимов. Исходя из этого, поставили цель определить показания к адьювантной ХТ изучением связи отдаленной выживаемости с морфологическими признаками. На основании полученных данных определены следующие показания к адьювантной ХТ: рост опухоли БСДПК в головку ПЖ, метастатическое поражение регионарных или юкстарегинарных лимфоузлов, наличие опухолевых эмболов в лимфатических или кровеносных сосудах. С учетом результатов исследования ESPAC-3 в качестве схем лекарственной терапии приняты режим клиники Мейо и монотерапия гемцитабином.

Через 4–6 нед после радикальной операции применяли следующие схемы химиотерапии. В 17 наблюдениях назначили режим клиники Мейо (5-фторурацил 425 мг/м² внутривенно струйно и лейковорин 20 мг/м² в/в струйно в 1–5-й дни 28-дневного цикла, 6 циклов). В 30 наблюдениях проведена монотерапия гемцитабином (1000 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни с перерывом 2 нед, 4–6 курсов).

При статистической обработке данных для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения. Для этого применяли тесты Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. При числе наблюдений <30 или при ненормальном распределении данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилем (25-й и 75-й процентиля). Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках при ненормальном распределении осуществляли по критерию Манна–Уитни (U), для связанных выборок – по критерию Уилкоксона (W). Для сравнения показателей в выборках с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (t). Для качественных показателей значимость различий определена с помощью точного метода Фишера для четырехпольной таблицы. Отдаленную выживаемость определяли методом актуаральных расчетов по Cutler–Ederer. Расчеты актуаральной медианы выживаемости выполняли методом Actuarial Approximation of the PL-Estimate.

● Результаты

Для оценки комбинированной схемы лечения панкреатобилиарного типа рака БСДПК пациентов относили к одной из двух групп – основной ($n = 21$) либо группе сравнения ($n = 48$). В основной группе проведено комбинированное лечение, включавшее предоперационную дистанционную ЛТ, расширенную ГПДР и адьювантную ХТ по показаниям. В группе клинического сравнения выполняли расширенную ГПДР и адьювантную ХТ по показаниям. Пациентов распределяли по группам случайным методом. Изучали послеоперационные осложнения, летальность, общую выживаемость, медиану выживаемости.

Проведенный анализ исследуемых групп показал отсутствие значимых различий: полового ($p = 0,5$) и возрастного ($p = 0,6$) распределения пациентов, объема оперативного пособия

Таблица 3. Характеристика послеоперационных осложнений
Table 3. Characteristics of postoperative complications

Осложнения по Clavien–Dindo		Число наблюдений, абс. (%)		<i>p</i> *	Число наблюдений, абс. (%)	
степень (класс)	характер	основная группа	группа сравнения		кишечный тип	всего
I	Нагноение раны	—	—	—	1 (2,33)	1 (0,9)
	Геморрагический гастрит	—	—		1 (2,33)	1 (0,9)
	Двусторонняя пневмония	—	—		1 (2,33)	1 (0,9)
IIIa	Панкреатический свищ класса B	—	3 (6,25)	0,8	2 (4,65)	5 (4,4)
	Абсцесс печени	—	1 (2,08)		—	1 (0,9)
	Абсцесс брюшной полости	2 (9,5)	—		1 (2,33)	3 (2,7)
IIIb	Панкреатический свищ класса C	—	1 (2,08)	0,1	—	1 (0,9)
	Несостоятельность гепатикоюноанастомоза	—	—		1 (2,33)	1 (0,9)
	Желчный перитонит	—	1 (2,08)		—	1 (0,9)
	Перфорация тонкой кишки	—	—		1 (2,33)	1 (0,9)
	Острая кишечная непроходимость	—	1 (2,08)		—	1 (0,9)
	Желчный свищ	—	1 (2,08)		—	1 (0,9)
	Абсцесс брюшной полости	—	1 (2,08)		—	1 (0,9)
	Подкожная эвентрация	—	—		1 (2,33)	1 (0,9)
IVa	Аррозивное кровотечение	—	3 (6,25)	0,1	1 (2,33)	4 (3,6)
	Внутрибрюшное кровотечение	—	1 (2,08)		—	1 (0,9)
	ТЭЛА	—	1 (2,08)		—	1 (0,9)
V	Аррозивное кровотечение	1 (4,8)	—	0,8	1 (2,33)	2 (1,8)
	Послеоперационный перитонит	—	3 (6,25)		2 (4,65)	5 (4,4)
Итого:		3 (14,3)	17 (35,4)	0,07	13 (30,2)	33 (29,5)

Примечание: * — для основной и группы сравнения.

Таблица 4. Причины летальных исходов
Table 4. Causes of mortality

Причина летального исхода	Число наблюдений, абс. (%)		<i>p</i>	Число наблюдений, абс. (%)	
	основная группа	группа сравнения		кишечный тип	всего
Геморрагический шок	1 (4,8)	—	0,8	1 (2,3)	2 (1,8)
Полиорганная недостаточность	—	3 (6,3)		2 (4,7)	5 (4,4)
Итого:	1 (4,8)	3 (6,3)		3 (7)	7 (6,2)

($p > 0,05$), типа анастомоза между культей ПЖ и кишечной трубкой ($p > 0,05$), продолжительности операции ($p = 0,9$), интраоперационной кровопотери ($p = 0,9$), режимов адьювантной ХТ ($p = 0,9$); т.е. исследуемые группы были идентичны.

При патологоанатомическом исследовании удаленных препаратов во всех наблюдениях подтвержден негативный край резекции (R0). Среднее число удаленных лимфатических узлов в основной группе и группе клинического сравнения составило 33 (26,5–38,5) и 33,5 (28,5–43; $p = 0,5$).

Послеоперационные осложнения в исследуемых группах представлены в табл. 3. При ретроспективном анализе ближайших результатов хирургического лечения установлено, что послеоперационные осложнения развились в 3 (14,3%)

наблюдениях основной группы и в 17 (35,4%) наблюдениях группы сравнения ($p = 0,07$). На 112 радикальных операций по поводу рака БСДПК в 33 (29,5%) развились осложнения. Анализ структуры послеоперационных осложнений показал, что в подавляющем большинстве они представлены уклонением панкреатического секрета из зоны панкреатоеюноанастомоза и осложнениями на этом фоне: панкреатический свищ (5,4%), аррозивное кровотечение (5,4%), послеоперационный перитонит (4,5%) и абсцессы брюшной полости (3,6%).

Причины летальных исходов представлены в табл. 4. Геморрагический шок у 2 погибших пациентов развился в результате аррозивного кровотечения из селезеночной артерии и левой желудочной артерии. Полиорганная недостаточность в исходе послеоперационного перитонита

Таблица 5. Общая выживаемость**Table 5.** Overall survival

Период наблюдения, годы	Выживаемость, %		p	Выживаемость, %	
	кишечный тип	основная группа		группа сравнения	протоковый рак головки ПЖ*
1	100	94,2	0,004	51,9	51,8
2	93,3	88,3	<0,001	23	19,8
3	81,9	82,2	<0,001	13,1	14,4
5	61,3	50,7	0,01	9,8	5,2
7	42,5	44,4	0,01	6,5	5,2
10	42,5	35,5	0,05	6,5	2,6
Медиана, мес	44 (17–85,5)	51 (36,5–115)	0,0008	10 (4–29)	–

Примечание: * – в сравнительном аспекте представлены клинические данные ИООД [18].

Таблица 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с железистым раком БСДПК**Table 6.** Disease-free survival of patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater

Период наблюдения, годы	Выживаемость, %				
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	все стадии
1	90	78,2	81,9	60	77,8
2	86,4	57,8	54,6	23,5	59,1
3	78,7	46,2	54,6	17,6	51
5	59	33,7	54,6	–	35,2
7	43,3	33,7	27,2	–	27,4
10	43,3	33,7	–	–	25,6
Медиана, мес	51 (21–130)	21 (10–45)	6 (2–71)	11 (3,5–18,5)	22 (9–54)

развилась в 3 наблюдениях на фоне панкреатического свища класса С по ISGPF и в 2 наблюдениях – рецидивирующей перфорации кишки.

Общая выживаемость представлена в табл. 5. Привлекает внимание то, что при проведении традиционной схемы лечения (радикальной операции и адьювантной ХТ по показаниям) при панкреатобилиарном типе рака БСДПК (группа сравнения) получены неудовлетворительные результаты по отдаленной выживаемости, практически идентичные выживаемости при протоковом раке головки ПЖ. Включение в радикальную схему лечения предоперационной ЛТ позволило значимо увеличить отдаленную выживаемость при панкреатобилиарном типе рака БСДПК (основная группа). Результаты сопоставимы с отдаленной выживаемостью после радикального лечения при раке БСДПК кишечного типа.

Безрецидивная выживаемость пациентов с железистым раком БСДПК, получавших лечение по радикальной программе в ИООД в 2001–2019 гг., представлена в табл. 6.

● Обсуждение

Рак БСДПК – достаточно редкое гетерогенное злокачественное новообразование, которое выявляют у 6 на 1 млн населения. Он составляет 0,2% в структуре рака пищеварительного тракта и 16,4% – в структуре рака желчных протоков [19, 20]. В Иркутской области за последние

10 лет ежегодно в среднем выявляют 42 (33–49) новых наблюдения железистого рака БСДПК. За 2001–2019 гг. средняя заболеваемость раком БСДПК в Иркутской области составила 1,7 (1,3–2) на 100 тыс. В силу анатомических особенностей БСДПК, течения болезни и развития клинической картины рак этой локализации обычно диагностируют на ранней стадии. Поэтому более чем в половине первичных наблюдений возможно проведение радикальной схемы лечения [20]. ПДР является стандартной операцией при раке БСДПК [20].

С учетом данных морфологического исследования собственного клинического материала приходится констатировать, что выбор объема оперативного пособия (глубины диссекции) напрямую зависит от гистологического типа рака БСДПК. При кишечном типе и резектабельном опухолевом процессе стандартная ПДР является радикальным объемом; из 42 наблюдений кишечного типа в 3 (7,1%) выявлены метастазы в юкстарегинарные лимфатические узлы. При панкреатобилиарном типе рака БСДПК различные комбинации морфологических признаков (рост опухоли в мезентерикопортальный венозный сегмент, метастатическое поражение юкстарегинарных лимфатических узлов, периневральная инвазия, наличие опухолевых эмболов) составили 27 (39,7%) на 68 наблюдений. То есть радикальным объемом операции при панкреато-

билиарном типе следует признать расширенную ГПДР.

Поскольку половина всех злокачественных опухолей БСДПК рецидивирует после первично-радикального вмешательства, первостепенное значение приобретает идентификация и управленческие признаками, связанными с риском рецидива болезни. В настоящее время определена и постоянно обновляется группа неблагоприятных морфологических признаков: рост в окружающие органы и ткани, периневральная инвазия, метастатическое поражение лимфатических узлов, низкая дифференцировка опухоли и другие, которые определяют ранний рецидив болезни и малую продолжительность жизни. Подавляющее большинство этих прогностически неблагоприятных морфологических признаков присуще панкреатобилиарному типу рака БСДПК. Таким образом, гистологический тип рака БСДПК является независимым предиктором отдаленной выживаемости; общая пятилетняя выживаемость при панкреатобилиарном и кишечном типах составляет 27,5–53,3 и 61–73% [8, 21–24].

В представленном исследовании проведен сравнительный анализ отдаленной выживаемости в группах панкреатобилиарного и кишечного типов, радикальная схема лечения включала расширенную ГПДР без неоадьювантной терапии. Общая пятилетняя выживаемость и медиана выживаемости в исследуемых группах составили 9,8 и 61,3% ($p < 0,001$), 10 (4–29) мес и 44 (17–85,5) мес ($p = 0,0007$).

Большая частота рецидива болезни является веским аргументом для рассмотрения мультимодального лечения рака БСДПК.

Эффективность адьювантного лечения. В настоящее время данные об эффективности адьювантной терапии в радикальной схеме лечения рака БСДПК противоречивы. В исследовании ESPAC-1 (1997) при резекции R0 медиана выживаемости в группах с адьювантной ХЛТ (40 Гр, 5-фторурацил в течение 6 нед с 2-недельным перерывом) и без адьювантной ХЛТ составила 15,9 и 16,9 мес. В наблюдениях с резекцией R1 медиана выживаемости в группах с адьювантной ХЛТ и без адьювантной ХЛТ составила 10,9 и 12,1 мес [9]. Согласно результатам исследования EORTC-40891 (1999), двухлетняя выживаемость при раке БСДПК в контрольной группе и группе адьювантной ХЛТ составила 63 и 67% ($p = 0,737$) [10]. В исследовании ESPAC-3 (2012) в контрольной группе медиана выживаемости составила 35,2 мес (95% ДИ 27,2–43) и в группе адьювантной ХТ – 43,1 мес (95% ДИ 34–56; $p = 0,25$) [12]. В продолжении исследования ESPAC-3 (v2, 2016) для рака БСДПК медиана выживаемости в контрольной группе и группе комплексного лечения составила 34 и 57 мес ($p > 0,05$) [13].

По данным других авторов, независимо от стадии опухолевого процесса, степени тяжести, состояния края резекции, метастатического поражения лимфатических узлов, гистологического типа, адьювантная терапия не играет никакой роли в улучшении общей выживаемости у больных раком БСДПК [16]. Этот вывод ставит под сомнение необходимость применения адьювантной терапии в клинической практике. По мнению группы исследователей, адьювантная терапия не изменила показатели безрецидивной и общей выживаемости. Пятилетняя выживаемость составила 22,7% [15]. Однако в группе адьювантной терапии состояние пациентов было тяжелее, чем в контрольной: в 50% наблюдений – метастатическое поражение лимфатических узлов и в 40% – опухоль T4. В связи с небольшим размером выборки достоверность результатов низкая.

Перспективы развития адьювантного лечения.

По данным исследования ESPAC-1 (1997), в наблюдениях с резекцией R0 медиана выживаемости в группах с адьювантной ХТ и без адьювантной ХТ составила 20,7 и 15,3 мес [9]. Анализ большой выборки NCDV показал: в группах с адьювантной ХТ и без адьювантной ХТ медиана общей выживаемости составила 47,2 и 35,5 мес, однолетняя выживаемость – 90 и 85%, трехлетняя – 57 и 49%, пятилетняя – 44 и 38%. Констатировано, что адьювантная ХТ значительно увеличивала продолжительность жизни при опухолях T3/T4. Группы с адьювантной ХЛТ и без адьювантной ХЛТ: медиана общей выживаемости – 38,1 и 31 мес, однолетняя выживаемость – 88 и 83%, трехлетняя – 51 и 45%, пятилетняя – 40 и 35%. Адьювантная ХЛТ значительно увеличивала продолжительность жизни в группе с метастатическим поражением лимфоузлов [11]. В недавней публикации из клиники Мейо продемонстрировано преимущество адьювантной ХТ при стадии IIВ или более. Согласно полученным данным, отмечено уменьшение риска смерти на 55% у пациентов с прогрессирующим заболеванием, получавших адьювантную терапию (ОР 0,45 (95% ДИ 0,22–0,93), $p = 0,03$) [14]. Аналогичные обнадеживающие результаты были получены и в другой ретроспективной серии, в которой собраны показатели из Национальной базы данных, включающей 4190 больных раком БСДПК. Отмечено уменьшение риска смерти на 18% (ОР 0,82 (95% ДИ 0,71–0,95)), которое характерно при больших опухолях и поздних стадиях [11].

В обсуждаемом исследовании, опираясь на результаты ESPAC-3, применили два режима адьювантной ХТ – клиники Мейо и монотерапию гемцитабином. Эти режимы ХТ для рака БСДПК не считаем удачными. Вероятно, в перспективе схемы ХТ для панкреатобилиарного

типа будут представлены различными комбинациями 5-фторурацила, гемцитабина и капецитабина; для кишечного типа возможен режим FOLFOX.

Неoadьювантное лечение представлено отдельными малочисленными наблюдениями в виде ретроспективных отчетов (Yeung R.S. et al., 1993; Hoffman J.P. et al., 1998; Palta M. et al., 2011); рандомизированных контролируемых исследований нет. Тем не менее авторы отметили высокую частоту лечебного патоморфоза 4-й степени (80–100%) в удаленных препаратах, частичного (67%) и полного (28%) ответа опухоли [25, 26]. В одном из исследований проведено лечение 142 больным раком БСДПК. В 43 наблюдениях проведено неoadьювантное лечение (предоперационная ЛТ – в 65%, ХТ – в 7%, ХЛТ – в 28%), и в 99 выполнена только ПДР. Неoadьювантное лечение не уменьшило частоту локального рецидива болезни (7,0 и 9,1%), не увеличило медиану выживаемости (146 и 107 мес) и общую пятилетнюю выживаемость (70,4 и 60,6%) [27]. Однако исследование было некорректным, поскольку сравниваемые группы отличались по тяжести сопутствующих заболеваний, размеру опухоли, морфологии и гистологическим подтипам.

Учитывая изложенное и согласившись с мнением коллег [28], что предоперационная ЛТ позволит уменьшить риск диссеминации опухолевых клеток во время операции, провели одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование для оценки комбинированного лечения панкреатобилиарного типа рака БСДПК. Общая пятилетняя выживаемость и медиана выживаемости в группах комбинированного лечения (предоперационной ЛТ и расширенной ГПДР) и расширенной ГПДР без предоперационной ЛТ составили 50,7 и 9,8% ($p = 0,01$), 51 (36,5–115) и 10 (4–29) мес ($p = 0,0008$). Небольшое число наблюдений не позволило изучить в сравнении отдаленную выживаемость с учетом стадий опухолевого процесса.

Завершая обсуждение, хотелось бы отметить, что нет злокачественных новообразований, нечувствительных к ЛТ. Для достижения лечебного эффекта необходимо правильно подобрать вид ионизирующего излучения, способ и дозу подведения энергии к опухоли, очередность при сочетанном лечении. То же относится и к лекарственной терапии – необходимо правильно подобрать режим ХТ. Что касается противоречивых данных об эффективности проводимой терапии, то вероятная причина кроется в самом протоколе исследования и его составляющих. Имеет значение ретроспективный характер исследования, небольшое число наблюдений (редкая нозология), разнородность сравниваемых групп по гистологическому типу рака БСДПК и “за-

пущенности” заболевания (пациенты, получавшие адьювантную терапию после ПДР, имеют более запущенное заболевание), отсутствие должного контроля режимов ХТ, различия в объеме операций (в основном за счет глубины диссекции) и т.д. Для корректных выводов необходимо многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование.

И еще: кишечный и панкреатобилиарный типы рака БСДПК – это два разных опухолевых процесса с различной биологией опухоли, локальными проявлениями, лекарственной чувствительностью и прогнозом заболевания. Панкреатобилиарный тип морфологически, иммуногистохимически и клинически схож с протоковым раком ПЖ, предполагает однотипную схему лечения, представленную неoadьювантной терапией и соответствующими режимами ХТ. Кишечный тип морфологически и клинически схож с колоректальным раком, проявляет тропность к аналогичным препаратам. И это второй весомый аргумент в пользу того, чтобы начать многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование для подтверждения этих положений.

● Заключение

При резектабельном кишечном типе рака БСДПК оптимальным объемом радикального лечения является стандартная ПДР, дополненная адьювантной ХТ по результатам морфологического исследования удаленного органокомплекса. Местно-распространенный опухолевый процесс является показанием к расширению объема оперативного пособия. При резектабельном панкреатобилиарном типе рака БСДПК радикальная схема лечения включает предоперационную ЛТ, расширенную ГПДР и адьювантную ХТ по результатам морфологического исследования удаленного органокомплекса.

Участие авторов

Расулов Р.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Назарова Д.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Нурбекян Г.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Сонголов Г.И. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

Rasulov R.I. – research concept and design, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Nazarova D.V. – collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Nurbekyan G.V. – collection and analysis of data, statistical analysis.

Songolov G.I. – editing, approval of the final version of the article.

● Список литературы [References]

- Dorandeu A., Raoul J.L., Siriser F., Leclercq-Rioux N., Gosselin M., Martin E.D., Ramée M.P., Launois B. Carcinoma of the ampulla of Vater: prognostic factors after curative surgery: a series of 45 cases. *Gut*. 1997; 40 (3): 350–355. <https://doi.org/10.1136/gut.40.3.350>
- Casaretto E., Andrada D.G., Granero L.E. Resultados de la duodenopancreatectomía cefálica en el tratamiento del carcinoma de la ampolla de Vater. Análisis de 18 casos consecutivos [Results of cephalic pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. Analysis of 18 consecutive cases]. *Acta Gastroenterol. Latinoam*. 2010; 40 (1): 22–31. Spanish. PMID: 20446393.
- Zhou J., Zhang Q., Li P., Shan Y., Zhao D., Cai J. Prognostic factors of carcinoma of the ampulla of Vater after surgery. *Tumour Biol*. 2014; 35 (2): 1143–1148. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1153-9>
- Balachandran P., Sikora S.S., Kapoor S., Krishnani N., Kumar A., Saxena R., Kapoor V.K. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas*. 2006; 32 (4): 390–395. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000220864.80034.63>
- Junrungsee S., Kittivarakul E., Ko-iam W., Lapisatepun W., Sandhu T., Chotirosniramit A. Prognostic factors and survival of patients with carcinoma of the ampulla of Vater after pancreaticoduodenectomy. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017; 18 (1): 225–229. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.225>
- Murakami T., Matsuyama R., Ueda M., Mochizuki Y., Homma Y., Kameda K., Yazawa K., Izumisawa Y., Fukushima T., Kamimukai N., Yoshida K., Kamiya N., Hoffman R.M., Endo I. High-Mobility Group Box 1 expression predicts survival of patients after resection of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *World J. Surg. Oncol*. 2019; 17 (1): 140. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1675-8>
- Sato Y., Hara T., Takami Y., Wada Y., Ryu T., Sasaki S., Yoshitomi M., Momosaki S., Murakami M., Hijioka M., Kaku T., Kawabe K., Saito H. Conversion surgery for initially unresectable carcinoma of the ampulla of Vater following pathological complete response to chemotherapy: a case report. *Surg. Case Rep*. 2019; 5 (1): 122. <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0680-z>
- Zimmermann C., Wolk S., Aust D.E., Meier F., Saeger H.D., Ehehalt F., Weitz J., Welsch T., Distler M. The pathohistological subtype strongly predicts survival in patients with ampullary carcinoma. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 12676. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49179-w>
- Neoptolemos J.P., Kerr D.J., Beger H., Link K., Pederzoli P., Bassi C., Dervenis C., Fernandez-Cruz L., Laçaine F., Friess H., Büchler M. ESPAC-1 trial progress report: the European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in pancreatic cancer. *Digestion*. 1997; 58 (6): 570–577. <https://doi.org/10.1159/000201503>
- Klinkenbijnl J.H., Jeekel J., Sahnoud T., van Pel R., Couvreur M.L., Veenhof C.H., Arnaud J.P., Gonzalez D.G., de Wit L.T., Hennipman A., Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg*. 1999; 230 (6): 776–784. <https://doi.org/10.1097/00000658-199912000-00006>
- Nassour I., Hynan L.S., Christie A., Minter R.M., Yopp A.C., Choti M.A., Mansour J.C., Porembka M.R., Wang S.C. Association of adjuvant therapy with improved survival in ampullary cancer: a national cohort study. *J. Gastrointest. Surg*. 2018; 22 (4): 695–702. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3624-6>
- Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F., Valle J.W., Palmer D.H., McDonald A.C., Carter R., Tebbutt N.C., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Charnley R.M., Lacaine F., Scarfe A.G., Middleton M.R., Anthony A., Ghaneh P., Halloran C.M., Lerch M.M., Oláh A., Rawcliffe C.L., Verbeke C.S., Campbell F., Büchler M.W.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012; 308 (2): 147–156. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7352>. Erratum in: *JAMA*. 2012; 308 (18): 1861. PMID: 22782416.
- Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F., Valle J.W., Palmer D.H., McDonald A., Carter R., Tebbutt N.C., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Coxon F.Y., Lacaine F., Middleton M.R., Ghaneh P., Bassi C., Halloran C., Olah A., Rawcliffe C.L., Büchler M.W. Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: a multi-center, international, open-label, randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J. Clin. Oncol*. 2016; 29: LBA 4006.
- Jin Z., Hartgers M.L., Sanhueza C.T., Shubert C.R., Alberts S.R., Truty M.J., Muppa P., Nagorney D.M., Smyrk T.C., Hassan M., Mahipal A. Prognostic factors and benefits of adjuvant therapy after pancreatoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma: Mayo Clinic experience. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2018; 44 (5): 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.008>
- Al-Jumayli M., Batool A., Middiniti A., Saeed A., Sun W., Al-Rajabi R., Baranda J., Kumer S., Schmitt T., Chidharla A., Kasi A. Clinical outcome of ampullary carcinoma: single cancer center experience. *J. Oncol*. 2019; 2019: 3293509. <https://doi.org/10.1155/2019/3293509>
- Ecker B.L., Vollmer C.M. Jr., Behrman S.W., Allegrini V., Aversa J., Ball C.G., Barrows C.E., Berger A.C., Cagigas M.N., Christein J.D., Dixon E., Fisher W.E., Freedman-Weiss M., Guzman-Prunedo F., Hollis R.H., House M.G., Kent T.S., Kowalsky S.J., Malleo G., Salem R.R., Salvia R., Schmidt C.R., Seykora T.F., Zheng R., Zureikat A.H., Dickson P.V. Role of adjuvant multimodality therapy after curative-intent resection of ampullary carcinoma. *JAMA Surg*. 2019; 154 (8): 706–714. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1170>
- Kwon J., Kim B.H., Kim K., Chie E.K., Ha S.W. Survival benefit of adjuvant chemoradiotherapy in patients with ampulla of Vater cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg*. 2015; 262 (1): 47–52. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001182>. Review. PMID: 25775067.
- Расулов Р.И., Земко М.В., Ушакова И.В., Сонголов Г.И. Неoadъювантное лечение протокового рака головки поджелудочной железы: ближайшие и отдаленные результаты. Практическая онкология. 2018; 19 (4): 408–418. <https://doi.org/10.31917/1903408>. Rasulov R.I., Zemko M.V., Ushakova I.V., Songolov G.I. Ductal cancer of pancreatic head neoadjuvant treatment: close and

- results. *Practical oncology*. 2018; 19 (4): 408–418. <https://doi.org/10.31917/1903408> (In Russian)
19. Ahn D.H., Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2014: 112–115. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.112.
 20. Ishihara S., Horiguchi A., Miyakawa S., Endo I., Miyazaki M., Takada T. Biliary tract cancer registry in Japan from 2008 to 2013. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci*. 2016; 23 (3): 149–157. <https://doi.org/10.1002/jhbp.314>. PMID: 26699688.
 21. Kohler I., Jacob D., Budzies J., Lehmann A., Weichert W., Schulz S., Neuhaus P., Röcken C. Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications. *Am. J. Clin. Pathol*. 2011; 135 (2): 202–211. <https://doi.org/10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT>
 22. Westgaard A., Pomianowska E., Clausen O.P., Gladhaug I.P. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas: how does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann. Surg. Oncol*. 2013; 20 (2): 430–439. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2603-0>
 23. Asano E., Okano K., Oshima M., Kagawa S., Kushida Y., Munekage M., Hanazaki K., Watanabe J., Takada Y., Ikemoto T., Shimada M., Suzuki Y.; Shikoku Consortium of Surgical Research (SCSR). Phenotypic characterization and clinical outcome in ampullary adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol*. 2016; 114 (1): 119–127. <https://doi.org/10.1002/jso.24274>
 24. Bowitz Lothe I.M., Kleive D., Pomianowska E., Cvcancarova M., Kure E., Dueland S., Gladhaug I.P., Labori K.J. Clinical relevance of pancreatobiliary and intestinal subtypes of ampullary and duodenal adenocarcinoma: pattern of recurrence, chemotherapy, and survival after pancreatoduodenectomy. *Pancreatol*. 2019; 19 (2): 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.019>
 25. Hoffman J.P., Cooper H.S., Young N.A., Pendurthi T.K. Preoperative chemotherapy of chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*. 1998; 5 (3): 251–254. <https://doi.org/10.1007/s005340050042>. PMID: 9880771.
 26. Palta M., Patel P., Broadwater G., Willett C., Pepek J., Tyler D., Zafar S.Y., Uronis H., Hurwitz H., White R., Czito B. Carcinoma of the ampulla of Vater: patterns of failure following resection and benefit of chemoradiotherapy. *Ann. Surg. Oncol*. 2012; 19 (5): 1535–1540. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2117-1>
 27. Cloyd J.M., Wang H., Overman M., Zhao J., Denbo J., Prakash L., Kim M.P., Shroff R., Javle M., Varadhachary G.R., Fogelman D., Wolff R.A., Koay E.J., Das P., Maitra A., Aloia T.A., Vauthey J.N., Fleming J.B., Lee J.E., Katz M.H.G. Influence of preoperative therapy on short- and long-term outcomes of patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Ann. Surg. Oncol*. 2017; 24 (7): 2031–2039. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5777-7>
 28. Willett C.G., Lewandrowski K., Warshaw A.L., Efrid J., Compton C.C. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann. Surg*. 1993; 217 (2): 144–148. <https://doi.org/10.1097/0000658-199302000-00008>

Сведения об авторах [Authors info]

Расулов Родион Исмагилович – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры онкологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-3671-1459>. E-mail: gava2010@yandex.ru

Назарова Дарья Владимировна – старший ординатор онкологического отделения №7 ГБУЗ “Областной онкологический диспансер”. <https://orcid.org/0000-0002-6639-9590>. E-mail: dasha-master@yandex.ru

Нурбекян Григорий Валерьевич – врач-ординатор онкологического отделения №7 ГБУЗ “Областной онкологический диспансер”. <https://orcid.org/0000-0001-8221-7470>. E-mail: busiktasya@mail.ru

Сонголов Геннадий Игнатьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО “Иркутский государственный медицинский университет” МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8963-7080>. E-mail: kafahta@rambler.ru

Для корреспонденции*: Расулов Родион Исмагилович – 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32, Российская Федерация. Тел.: +7-924-620-96-70. E-mail: gava2010@yandex.ru

Rodion I. Rasulov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. <https://orcid.org/0000-0002-3671-1459>. E-mail: gava2010@yandex.ru

Daria V. Nazarova – Chief Resident of the Oncological Department No.7, Regional Oncologic Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-6639-9590>. E-mail: dasha-master@yandex.ru

Gregory V. Nurbekyan – Resident of the Oncological Department No.7, Regional Oncologic Dispensary. <https://orcid.org/0000-0001-8221-7470>. E-mail: busiktasya@mail.ru

Gennady I. Songolov – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery of the Irkutsk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-8963-7080>. E-mail: kafahta@rambler.ru

For correspondence*: Rodion I. Rasulov – 32, Frunze str., Irkutsk, 664035, Russian Federation. Phone: +7-924-620-96-70. E-mail: gava2010@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 01.08.2020.
Received 01 August 2020.

Принята к публикации 29.09.2020.
Accepted for publication 29 September 2020.

Обзор литературы / Review

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-120-128>**Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печени***Костромицкий Д.Н. *, Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С.**Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, 634009, пер. Кооперативный, д. 5, Российская Федерация*

Обзор литературы посвящен анализу основных методов лечения больных с метастазами колоректального рака в печени. Проведен анализ результатов клинических исследований за последние 10 лет. Колоректальный рак является распространенным злокачественным новообразованием. При постановке диагноза порядка 20% больных имеют отдаленные метастазы. Печень является наиболее частым органом-мишенью, метастазы в ней выявляют у 14,5% больных. Несмотря на обнадеживающие результаты лечения отдельных групп больных этой категории, тактика лечения в большинстве ситуаций ограничена проведением паллиативной химиотерапии. В течение последних лет выживаемость больных с метастатическим колоректальным раком значительно улучшилась благодаря успехам системной терапии, а медиана общей выживаемости достигла 2 лет за счет комбинированной химиотерапии на основе фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана в сочетании с моноклональными антителами. Оптимальное сочетание и последовательность применения противоопухолевых препаратов до сих пор не определены. Хирургическое лечение является стандартом лечения этой категории больных. Вместе с тем по-прежнему нет четких и общепринятых показаний к выбору оптимального объема хирургического вмешательства, назначению химиотерапии 1-й линии и использованию других методов противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, печень, резекция, гемигепатэктомия, химиотерапия, выживаемость**Ссылка для цитирования:** Костромицкий Д.Н., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 120–128. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-120-128>.**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.****Combined treatment of patients with liver colorectal cancer metastases***Kostromitsky D.N. *, Dobrodeev A.Y., Afanasyev S.G., Tarasova A.S.**Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; 5, Kooperativny lane, Tomsk, 634009, Russian Federation*

The literature review is devoted to the analysis of the main methods of treatment of patients with colorectal cancer liver metastases. The analysis of the clinical trials results over the past 10 years has been carried out. Colorectal cancer is the common malignant neoplasm. About 20% of patients have distant metastases in the diagnosing. Liver is the most frequent targeted organ, liver metastases are detected in 14,5% of patients with colorectal cancer. Despite the encouraging results of treatment of certain groups of patients with metastatic colorectal cancer, the treatment tactics for most patients is limited to palliative chemotherapy. In recent years, the survival of patients with metastatic colorectal cancer has significantly improved due to the success of systemic therapy. The median overall survival has reached for 2 years due to combination chemotherapy based on fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan in combination with monoclonal antibodies (bevacizumab, cetuximab and panitumumab). The optimal combination and sequence of using these anticancer agents in the treatment of metastatic colorectal cancer has not yet been determined. Surgery is the standard of care for this category of patients. At the same time, until nowadays there are no clear and generally accepted criteria for choosing the optimal volume of surgical intervention, prescribing first-line chemotherapy and using other methods of antitumor treatment.

Keywords: colorectal cancer, metastases, liver, resection, hepatectomy, chemotherapy, survival**For citation:** Kostromitsky D.N., Dobrodeev A.Y., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Combined treatment of patients with liver colorectal cancer metastases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 120–128. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-120-128>.**No conflict of interests to declare.**

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в развитых странах является колоректальный рак (КРР), занимающий 3-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди мужского и женского населения [1]. Как известно, отдаленные результаты лечения больных КРР напрямую зависят от распространенности опухолевого процесса. Пятилетняя выживаемость больных при стадии А по классификации Dukes составляет 93%, при стадии В – 77%, при стадии С – 48%, при стадии D – <7% [2, 3]. В большинстве наблюдений отдаленные метастазы КРР (МКРР) выявляют в печени, что обусловлено ее анатомо-физиологическими особенностями. За счет оттока крови от толстой кишки через систему воротной вены происходит перенос опухолевых эмболов в капиллярную сеть печени, которая является первичным фильтром на пути метастазирования [4]. Примерно у 1/3 больных при впервые выявленном КРР диагностируют изолированные метастазы в печени, еще у 25–30% их обнаруживают при последующем динамическом наблюдении [5, 6]. При этом метастазы в органах-мишенях являются причиной 90% летальных исходов у больных КРР [7].

На протяжении многих лет лечение больных КРР с метастазами в печени заключалось в проведении курсов паллиативной химиотерапии. Пятилетняя общая выживаемость при этом не превышала 10% [8]. В связи с этим в течение последнего десятилетия активно внедряется хирургический метод лечения, в результате чего удалось добиться увеличения пятилетней выживаемости больных до 58% [9].

В настоящее время при МКРР известны 3 варианта оперативной тактики, отличающиеся очередностью резекции первичной опухоли и метастазов в печени. Конечной целью является радикальное удаление (R0) первичной опухоли и иссечение метастазов. Классическая стратегия предполагает удаление первичной опухоли с последующим химиотерапевтическим и оперативным лечением печеночных метастазов. Преимущество этого варианта заключается в нивелировании риска осложнений, связанных с прогрессированием первичной опухоли, его применяют при угрозе развития острой кишечной непроходимости. Основным недостатком этого варианта лечения является возможность развития послеоперационных осложнений, которые могут задержать начало лечения по поводу метастазов в печени, что в конечном итоге может привести к неблагоприятному исходу [10]. Комбинированная стратегия заключается в одновременной операции по поводу первичной опухоли и печеночных метастазов. Основным преимуществом такого подхода является уменьшение общего числа оперативных вмешательств, но

в связи с большой травматичностью комбинированных операций увеличивается и частота послеоперационных осложнений, что ограничивает возможности проведения адъювантной химиотерапии [11]. Стратегия “liver first” подразумевает выполнение на первом этапе резекции печени с последующей химиотерапией и хирургическим вмешательством на первичной опухоли. Этот вид оперативного лечения наиболее часто применяют у больных с бессимптомным течением первичной опухоли либо у больных с “низким” раком прямой кишки в период 8-недельного перерыва после лучевой терапии [12].

В одном из исследований проведено сравнение 3 вариантов хирургического лечения больных с синхронными МКРР. По классической стратегии лечению подвергли 149 (71%) больных, 34 (16%) больных прошли лечение по комбинированной стратегии и 26 (13%) больным применили стратегию “liver first”. Было показано, что частота послеоперационных осложнений статистически больше в группе комбинированных вмешательств (35%) по сравнению с классическим подходом (12%) и “liver first” (19%). При этом общая пятилетняя выживаемость во всех группах существенно не отличалась и в среднем составила 46%. Однако основным недостатком исследования является неравномерное распределение больных по группам [13].

Опубликован всего один метаанализ, включающий 5 когортных исследований по сравнению различных вариантов хирургического лечения у 1217 больных МКРР с изолированным поражением печени [14]. Пациенты были распределены следующим образом: лечение по классической стратегии выполнено 748 (62,2%) больным, комбинированный подход применен 380 (31,6%) пациентам, “liver first” – 75 (6,2%). Частота послеоперационных осложнений была сопоставима между группами и составила 9,1%, при этом летальность не превысила 3,1%. Общая пятилетняя выживаемость в сравниваемых группах составила 44%, а медиана наблюдения достигла 40 мес.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных КРР с метастазами в печени зависят как от распространенности первичного очага, так и от объема поражения печеночной паренхимы. С указанных позиций была создана прогностическая шкала для больных КРР с изолированным поражением печени, которую используют хирурги-гепатологи по настоящее время [15]. Было выделено 7 независимых факторов неблагоприятного прогноза заболевания – поражение более одного органа-мишени ($p = 0,003$), синхронное выявление метастазов в печени ($p = 0,03$), наличие >1 опухоли в печени ($p = 0,0004$), размер опухолей в печени >5 см ($p = 0,01$), метастатическое поражение регио-

нарных лимфатических узлов ($p = 0,02$) и уровень раково-эмбрионального антигена >200 нг/мл ($p = 0,01$). При этом в группе больных МКРР с ≤ 2 факторами риска общая пятилетняя выживаемость составила 64%, в группе с ≥ 3 факторами неблагоприятного прогноза – 28%.

Статус хирургического края резекции также считают одним из наиболее важных прогностических факторов для общей и безрецидивной выживаемости больных МКРР. Исторически сложившаяся догма, предполагающая отступ от края опухоли ≥ 1 см [16], с течением времени претерпела изменения, и расстояние от опухоли до границы резекции сократилось до ≤ 1 мм [17].

В последние два десятилетия в связи с прогрессом хирургических методов лечения стали проводить более обширные и сложные резекции, такие как паренхимосохраняющие резекции (ПСР), двухэтапные резекции, в том числе ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) [18].

Изначально гемигепатэктомию и анатомическую резекцию применяли для лечения первичного рака печени (гепато-, холангиоцеллюлярная карцинома), но в дальнейшем эти операции стали использовать и при МКРР [19, 20]. В настоящее время паренхимосберегающая хирургия печени является основным методом лечения больных МКРР, поскольку позволяет сохранить больше функционально активной печеночной ткани, а сами оперативные вмешательства стали менее травматичными и обеспечивают лучшие непосредственные результаты [21, 22]. В опубликованном в 2019 г. метаанализе по сравнению обширных резекций печени (ОРП) и паренхимосберегающих вмешательств, в который был включен 7081 больной из 18 исследований, было наглядно показано преимущество ПСР. Время операции было значимо меньше в группе ПСР по сравнению с ОРП – 989 и 1023 мин ($p < 0,006$) [23]. Кроме того, ОРП также сопровождалась значимо большим объемом кровопотери, что требовало интраоперационной гемотрансфузии ($p < 0,001$). При этом результаты общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах статистически значимо не различались ($p < 0,001$). Таким образом, был сделан вывод о том, что у больных с МКРР в печени ПСР безопаснее и эффективнее по сравнению с ОРП, поскольку при сопоставимых отдаленных результатах приводят к уменьшению числа интра- и послеоперационных осложнений. Следует отметить, что ПСР позволяют проводить повторные резекции печени при рецидиве заболевания.

Операция ALPPS представляет собой двухэтапную технологию с разделением паренхимы печени *in situ* в сочетании с перевязкой правой воротной вены на первом этапе и проведением расширенной правосторонней гемигепатэкто-

мии на втором. ALLPS выполняют больным МКРР в условиях малого объема остаточной паренхимы печени для предупреждения пострезекционной печеночной недостаточности [24]. В 2018 г. опубликованы результаты анализа международного регистра ALPPS по применению обширных резекций у больных КРР с условно-резектабельными метастазами в печени [25]. В исследование был включен 1041 больной МКРР, которым выполняли стандартную или расширенную правостороннюю гемигепатэктомию справа (ALPPS). Всем больным до операции проводили до 12 курсов химиотерапии с использованием дуплетов на основе оксалиплатина или иринотекана. При обоих вариантах хирургического лечения 90-дневная летальность значимо не различалась и составила 6,5% при выполнении стандартных гемигепатэктомий и 8,6% при ALPPS. Отличий в медиане общей выживаемости больных между сравниваемыми группами также отмечено не было – 31,7 и 30,1 мес ($p = 0,064$). Таким образом, было показано, что ALPPS хорошо переносят больные МКРР, она обеспечивает показатели выживаемости, сопоставимые со стандартной гемигепатэктомией.

Для увеличения остаточного объема паренхимы печени и уменьшения частоты послеоперационной печеночной недостаточности также широко применяют эмболизацию воротной вены (PVE), которая является достаточно безопасным методом лечения с эффективностью 60–100% [26]. Следует отметить, что процесс регенерации после PVE подобен регенерации, стимулированной резекцией печени [27]. Однако, несмотря на положительный опыт применения PVE [28, 29], существует возможность прогрессирования опухолевого процесса в печени, развития раннего рецидива и уменьшения выживаемости больных после резекции [30, 31]. В 2017 г. были опубликован систематический обзор 13 исследований, посвященных применению портальной эмболизации у 539 больных МКРР в печени [27]. Было показано, что у 30% больных, подвергнутых PVE, не удалось выполнить хирургический этап лечения в связи с прогрессированием метастазов в печени. При этом медиана общей выживаемости после резекции печени в группе с PVE составила 38,9 мес по сравнению с 45,6 мес в группе без PVE, а время до прогрессирования – 15,2 и 21,7 мес ($p < 0,005$). Сделан вывод, что низкие показатели выживаемости больных были обусловлены высокой скоростью роста опухолей после PVE.

В настоящее время для сокращения объема резекции печени предложено несколько местных деструктивных методов лечения, таких как радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция (МВА) и криоабляция, которые в ряде исследований демонстрируют обнадеживающие

результаты [32, 33]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации гепатопанкреато-билиарной хирургии, абляционный этап лечения возможен при наличии трех опухолей с наибольшим размером до 5 см [34, 35]. Ограничениями к абляции считают очаговые поражения печени размером >5 см, близкое расположение кровеносных сосудов (эффект “теплоотвода”), желчных протоков (риск стеноза), а также жизненно важных структур или диафрагмы [36, 37].

Роль местных деструктивных агентов наглядно представлена в большом метаанализе, в который включили 20 рандомизированных исследований с 1997 по 2017 г. Проведено сравнение эффективности РЧА, МВА и криодеструкции. Было показано, что трехлетняя безрецидивная выживаемость при РЧА составила 24%, при МВА – 60%, а пятилетняя безрецидивная выживаемость – 18 и 38,5% ($p < 0,005$). Следует отметить, что при проведении криоабляции трехлетней безрецидивной выживаемости не было. Общая пятилетняя выживаемость в группе РЧА составила 43%, МВА – 55%, в группе криодеструкции – 20%. При сравнении эффективности локальных методов воздействия с хирургическим вмешательством на печени установлено, что резекция показала не только уменьшение частоты местных рецидивов на 6–17% по сравнению с методами термического воздействия, но и увеличение пятилетней безрецидивной и общей выживаемости до 61 и 74%. Таким образом, применение локальных методов воздействия в качестве основного лечения в настоящее время имеет ограничения в связи с низкими показателями выживаемости. Термические агенты могут быть рекомендованы только как дополнительные методы воздействия к хирургическому лечению или химиотерапии [38].

Альтернативным вариантом лечения больных нерезектабельными МКРР в печени является трансплантация печени (ТП). До 1995 г. при МКРР было проведено 55 гетеротопических ТП, при этом однолетняя и пятилетняя выживаемость составила 62 и 18% [39]. В 2017 г. был представлен сравнительный анализ применения ТП и химиотерапии у больных КРР с нерезектабельными метастазами [40]. Время до прогрессирования в обеих группах достоверно не различалось и составило 8–10 мес. Однако пятилетняя общая выживаемость после ТП была значимо больше – 56%, чем после химиотерапии – 9%. Существенные различия в отдаленных результатах лечения были связаны с тем, что в группе химиотерапии прогрессировали уже нерезектабельные метастазы в печени с развитием печеночной недостаточности, а в группе ТП прогрессирование определялось медленно растущими метастазами в легких.

В настоящее время для увеличения выживаемости больных МКРР активно используют сочетание хирургического лечения и химиотерапии. Недавние исследования показали, что при выполнении паллиативной резекции (R1) у больных, получавших периоперационную химиотерапию, было отмечено улучшение отдаленных результатов по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию [41]. В 2018 г. опубликованы данные по оценке выживаемости 421 больного МКРР в зависимости от границ резекции (R0/R1) [42]. Химиотерапию проводили дуплетами FOLFOX и FOLFIRI с добавлением бевацизумаба или цетуксимаба в зависимости от мутации генов. Объективный ответ зафиксирован у 62% больных, стабилизация – у 21,9%, прогрессирование – у 16,1% больных. Паллиативные резекции (R1) выполнены 110 (26,1%) больным (при наличии >3 метастазов в печени, билобарном поражении), радикальные резекции – 311 (73,9%) больным ($p < 0,001$). При медиане наблюдения 31,5 мес (3–181 мес) прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 297 (70,5%) больных. Частота местных рецидивов была значительно больше после резекции R1 – 24,5%, чем после R0 – 8,7% ($p < 0,001$). В свою очередь пятилетняя общая выживаемость для всех больных составила 50,4%, а для группы с положительным краем резекции – 34,6% ($p < 0,001$). Таким образом, было показано, что рецидив после нерадикальных операций, даже на фоне периоперационной химиотерапии, происходит у 1/4 больных и приводит к уменьшению общей выживаемости. Однако пять лет переживает большее число больных, чем после химиотерапии в самостоятельном режиме.

Аналогичные результаты были получены в исследовании [43], в которое был включен 191 больной МКРР с изолированным поражением печени. Предоперационную химиотерапию получили 164 (86%) больных, среднее число циклов – 7 (1–27). Частота резекций печени R1 (10%) сопоставима в группах больных, получавших и не получавших предоперационную химиотерапию. Резекции R1 были ассоциированы с большей частотой рецидива в печени. Пятилетняя общая выживаемость в группе резекции R0 составила 61%, в группе R1 – 44% ($p = 0,047$), безрецидивная выживаемость – 26 и 8% ($p = 0,082$). Вместе с тем в группе больных с предоперационной химиотерапией пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость после резекций R0 и R1 существенно не отличалась – 55 и 40% ($p = 0,104$) и 22 и 9% ($p = 0,174$). Таким образом, несмотря на то что при резекциях R1 отмечена большая частота внутривисцеральных рецидивов, проведение предоперационной химиотерапии позволяет добиться показателей общей выживаемости, сопоставимой с ради-

кально оперированными больными. В связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, направленных на изучение влияния положительного края резекции печени на отдаленные онкологические результаты, вопрос остается без ответа.

Перспективным подходом к лечению нерезектабельных или условно-резектабельных МКРР является применение мультимодального метода, включающего рациональное сочетание неоадьювантной химиотерапии и таргетной терапии, что позволяет перевести метастазы в резектабельное состояние [44]. Прогноз в отношении этой категории больных значительно улучшился в последние 15 лет за счет появления современных эффективных схем химиотерапии, оказывающих выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки [45]. В настоящее время для лечения больных МКРР наиболее широко применяют различные сочетания трех химиопрепаратов (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) и трех таргетных препаратов (бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб), воздействующих на различные опухолевые рецепторы [46]. При этом если при КРР II–III стадии на основании множества исследований определена последовательность назначения химиотерапии и ее продолжительность [47], то в лечении больных с IV стадией до настоящего времени остается много вопросов, связанных с выбором оптимального режима химиотерапии и назначением биологических противоопухолевых агентов [48].

В связи с тем что не у всех больных МКРР есть возможность провести химиотерапию 1-й и 2-й линий ввиду выраженной токсичности лечения либо плохого общесоматического статуса, в последние годы проводится ряд исследований по назначению фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана в виде триплетов. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы TRIBE 2 [49] у больных нерезектабельным МКРР с изолированным поражением печени была изучена эффективность режимов химиотерапии FOLFOXIRI + бевацизумаб (340 больных) и FOLFIRI + бевацизумаб (339 больных). Медиана наблюдения в обеих группах составила 35,9 мес, при этом медиана времени до прогрессирования в группе FOLFOXIRI и бевацизумаба была достоверно больше – 19,2 мес, чем в группе FOLFIRI и бевацизумаба – 16,4 мес ($p = 0,0005$). Наиболее частыми нежелательными эффектами при назначении триплета и дуплета были нейтропения – 50 и 21%, диарея – 17 и 5% ($p < 0,05$), артериальная гипертензия – 7 и 10%. Несмотря на увеличение частоты осложнений, связанных с применением триплетов, достоверно значимых различий в числе летальных исходов не отмечено – 8 и 4 наблюдения.

Два больших рандомизированных исследования CALGB/SWOG 80405 [50] и FIRE-3 [51] были проведены для сравнения эффективности цетуксимаба и бевацизумаба у больных, получающих химиотерапию по поводу МКРР, однако результаты этих работ оказались неоднозначными. В исследовании CALGB/SWOG 80405 было включено 1137 больных, которым проводили химиотерапию на основе оксалиплатина и иринотекана с добавлением цетуксимаба или бевацизумаба. Частота объективных ответов достоверно не различалась и составила 59,6% в группе цетуксимаба и 55,2% в группе бевацизумаба. Медиана наблюдения составила 47,4 мес (0–110,7 мес), при этом у 938 (82%) больных выявлено прогрессирование в различные сроки наблюдения. Медиана общей выживаемости в группе цетуксимаба составила 30 мес, в группе бевацизумаба – 29 мес ($p = 0,08$), а медиана выживаемости без прогрессирования – 10,5 и 10,6 мес ($p = 0,45$). Таким образом, различий в общей и безрецидивной выживаемости в результате применения цетуксимаба или бевацизумаба, независимо от статуса мутации гена KRAS, выявлено не было.

В исследовании FIRE-3 получены более обнадеживающие результаты. 592 больных с опухолями дикого типа KRAS во 2-м экзоне были распределены на группу FOLFIRI и цетуксимаба ($n = 297$) и группу FOLFIRI и бевацизумаба ($n = 295$). Объективный ответ достигнут у 184 (62%) больных в группе цетуксимаба и у 171 (58%) больного в группе бевацизумаба ($p = 0,18$). Медиана выживаемости без прогрессирования была практически одинаковой и составила 10 мес в группе бевацизумаба и 10,3 мес в группе цетуксимаба ($p = 0,55$). Однако медиана общей выживаемости в группе цетуксимаба была значимо больше – 28,7 мес, чем в группе бевацизумаба – 25 мес ($p = 0,017$). Наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени при использовании цетуксимаба и бевацизумаба были гематологическая токсичность (25 и 21%), кожные реакции (26 и 2%), диарея (11 и 14%). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что схема FOLFIRI + цетуксимаб должна быть предпочтительной в 1-й линии терапии у больных МКРР с диким типом KRAS во 2-м экзоне.

В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании II фазы PLANET-TTD [52] проведена оценка эффективности таргетной терапии с использованием панитумумаба у больных с нерезектабельными МКРР в печени. Из 77 больных 38 получали панитумумаб + FOLFOX-4, 39 – панитумумаб + FOLFIRI. Объективный ответ в группе панитумумаба и FOLFOX-4 составил 74%, в группе панитумумаба и FOLFIRI – 67%. В результате проведенного

лечения в обеих группах больных удалось выполнить резекцию метастазов в печени – в 45 и 59% наблюдений. При использовании только лекарственного лечения медиана времени до прогрессирования в сравниваемых группах достигла 13 и 14 мес, а медиана общей выживаемости – 37 и 41 мес. В свою очередь у больных, которым дополнительно была проведена резекция печени, безрецидивная выживаемость была значимо больше и составила 49 мес ($p = 0,014$), а медиана общей выживаемости на момент публикации не достигнута. Следует отметить, что в обеих группах больных периоперационные осложнения и профиль токсичности были одинаковыми, за исключением достоверно большей частоты нейтропении III–IV степени (40 и 10%) и полинейропатии (13 и 0%) при использовании схемы панитумумаб + FOLFOX-4. В целом у больных МКРП с диким типом KRAS применение химиотерапии на основе оксалиплатина или иринотекана совместно с панитумумабом позволяет перевести нерезектабельный процесс в печени в резектабельное состояние, не увеличивает частоту периоперационных осложнений и улучшает общую и безрецидивную выживаемость.

Таким образом, лечение больных МКРП является сложной задачей и требует согласованных действий мультидисциплинарной команды, включающей колопроктолога, онколога, химиотерапевта и хирурга-гепатолога. Благодаря внедрению в повседневную практику агрессивных методов хирургических вмешательств, большого числа современных химиопрепаратов и биологических противоопухолевых агентов появляется возможность радикального излечения больных этой категории с общей и безрецидивной выживаемостью, не уступающей выживаемости при III стадии КРП.

Участие авторов

Костромичский Д.Н. – ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста и редактирование.

Добродеев А.Ю. – концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование.

Афанасьев С.Г. – утверждение окончательного варианта статьи.

Тарасова А.С. – написание текста и редактирование.

Authors participation

Kostromitsky D.N. – responsibility for the integrity of all parts of the article, writing text, editing.

Dobrodeev A.Y. – concept and design of the study, writing text, editing.

Afanasyev S.G. – approval of the final version of the article.

Tarasova A.S. – writing text, editing.

● Список литературы/References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65 (1): 5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
3. Wancata L.M., Banerjee M., Muenz D.G., Haymart M.R., Wong S.L. Conditional survival in advanced colorectal cancer and surgery. *J. Surg. Res.* 2016; 201 (1): 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.10.021>
4. Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M., Maru D.P., Kopetz S., Ribero D., Motta M., Ravarino N., Risio M., Curley S.A., Abdalla E.K., Capussotti L., Vauthey J.N. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (11): 2870–2876. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1166-1>
5. Miller K.D., Goding Sauer A., Ortiz A.P., Fedewa S.A., Pinheiro P.S., Tortolero-Luna G., Martinez-Tyson D., Jemal A., Siegel R.L. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 425–445. <https://doi.org/10.3322/caac.21494>
6. Walker A.S., Johnson E.K., Maykel J.A., Stojadinovic A., Nissan A., Brucher B., Steele S.R. Future directions for monitoring treatment response in colorectal cancer. *J. Cancer.* 2014; 5 (1): 44–57. <https://doi.org/10.7150/jca.7809>
7. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019; 394 (10207): 1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
8. Kuipers E.J., Grady W.M., Lieberman D., Seufferlein T., Sung J.J., Boelens P.G., van de Velde C.J., Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
9. Norén A., Eriksson H.G., Olsson L.I. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur. J. Cancer.* 2016; 53: 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.055>
10. Kelly M.E., Spolverato G., Le G.N., Mavros M.N., Doyle F., Pawlik T.M., Winter D.C. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J. Surg. Oncol.* 2015; 111 (3): 341–351. <https://doi.org/10.1002/jso.23819>
11. Mayo S.C., Herman J.M., Cosgrove D., Bhagat N., Kamel I., Geschwind J.F.H., Pawlik T.M. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 123–134. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027>
12. Mentha G., Majno P.E., Andres A., Rubbia-Brandt L., Morel P., Roth A.D. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (7): 872–878. <https://doi.org/10.1002/bjs.5346>
13. Raoux L., Maulat C., Mokrane F.Z., Fares N., Suc B., Muscari F. Impact of the strategy for curative treatment of synchronous colorectal cancer liver metastases. *J. Visc. Surg.* 2020; S1878-7886(19)30159-6. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.10.007>
14. Baltatzis M., Chan A.K.C., Jegatheeswaran S., Mason J.M., Siriwardena A.K. Colorectal cancer with synchronous hepatic

- metastases: systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO)*. 2016; 42 (2): 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.11.002>
15. Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* 1999; 230 (3): 309–321. <https://doi.org/10.1097/0000658-199909000-00004>
16. Wakai T., Shirai Y., Sakata J., Valera V.A., Korita P.V., Akazawa K., Hatakeyama K. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (9): 2472–2481. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0023-y>
17. Hamady Z.Z., Cameron I.C., Wyatt J., Prasad R.K., Toogood G.J., Lodge J.P. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1 cm rule. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32 (5): 557–563. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.02.001>
18. Desjardin M., Desolneux G., Brouste V., Degrandi O., Bonhomme B., Fonck M., Evrard S. Parenchymal sparing surgery for colorectal liver metastases: the need for a common definition. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (12): 2285–2291. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.10.209>
19. Shindoh J., Makuuchi M., Matsuyama Y., Mise Y., Arita J., Sakamoto Y., Kokudo N. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2016; 64 (3): 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.015>
20. Margonis G.A., Buettner S., Andreatos N., Sasaki K., Ijzermans J.N., Van Vugt J.L., Wolfgang C.L. Anatomical resections improve disease-free survival in patients with KRAS-mutated colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2017; 266 (4): 641–649. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002367>
21. Karanjia N.D., Lordan J.T., Quiney N., Fawcett W.J., Worthington T.R., Remington J. A comparison of right and extended right hepatectomy with all other hepatic resections for colorectal liver metastases: a ten-year study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35 (1): 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.12.002>
22. Torzilli G., Vigano L., Gatti A., Costa G., Cimino M., Procopio F., Donadon M., Del Fabbro D. Twelve-year experience of “radical but conservative” liver surgery for colorectal metastases: impact on surgical practice and oncologic efficacy. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (9): 775–784. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.006>
23. Deng G., Li H., Jia G.Q., Fang D., Tang Y.Y., Xie J., Chen K.F., Chen Z.Y. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2019; 8 (14): 6165–6175. <https://doi.org/10.1002/cam4.2515>
24. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele M., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824856f5>
25. Schnitzbauer A.A., Schadde E., Linecker M., Machado M.A., Adam R., Malago M., Clavien P.A., de Santibanes E., Bechstein W.O. Indicating ALPPS for colorectal liver metastases: a critical analysis of patients in the International ALPPS Registry. *Surgery*. 2018; 164 (3): 387–394. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.02.026>
26. Giglio G.C., Giakoustidis A., Draz A., Jawad Z.A.R., Pai M., Habib N.A., Tait P., Frampton A.E., Jiao L.R. Oncological outcomes of major liver resection following portal vein embolization: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23 (11): 3709–3717. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5264-6>
27. Ironside N., Bell R., Bartlett A., McCall J., Powell J., Pandanaboyana S. Systematic review of perioperative and survival outcomes of liver resections with and without preoperative portal vein embolization for colorectal metastases. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (7): 559–566. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.03.003>
28. Al-Sharif E., Simoneau E., Hassanain M. Portal vein embolization effect on colorectal cancer liver metastasis progression: lessons learned. *World J. Clin. Oncol.* 2015; 6 (5): 142–146. <https://doi.org/10.5306/wjco.v6.i5.142>
29. Spelt L., Sparrelid E., Isaksson B., Andersson R.G., Stureson C. Tumour growth after portal vein embolization with pre-procedural chemotherapy for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015; 17 (6): 529–535. <https://doi.org/10.1111/hpb.12397>
30. Hoekstra L.T., van Lienden K.P., Doets A., Busch O.R., Gouma D.J., van Gulik T.M. Tumor progression after preoperative portal vein embolization. *Ann. Surg.* 2012; 256 (5): 812–818. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182733f09>
31. Simoneau E., Hassanain M., Shaheen M., Aljiffry M., Molla N., Chaudhury P., Anil S., Khashper A., Valenti D., Metrakos P. Portal vein embolization and its effect on tumour progression for colorectal cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* 2015; 102 (10): 1240–1249. <https://doi.org/10.1002/bjs.9872>
32. Imai K., Allard M.A., Castro Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2017; 104 (5): 570–579. <https://doi.org/10.1002/bjs.10447>
33. Sasaki K., Margonis G.A., Andreatos N., Kim Y., Wilson A., Gani F., Amini N., Pawlik T.M. Combined resection and RFA in colorectal liver metastases: stratification of long-term outcomes. *J. Surg. Res.* 2016; 206 (1): 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.06.098>
34. Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmlinger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (12): 3438–3454. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3779-z>
35. Adam R., Bhangui P., Poston G., Mirza D., Nuzzo G., Barroso E., Ijzermans J., Hubert C., Ruers T., Capussotti L., Ouellet J.F., Laurent C., Cugat E., Colombo P.E., Milicevic M. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.* 2010; 252 (5): 774–787. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fc3e3>
36. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014; 14 (3): 199–208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>
37. Evrard S., Rivoire M., Arnaud J., Lermite E., Bellera C., Fonck M., Becouarn Y., Lalet C., Puidlo M., Mathoulin-Pelissier S. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without

- resection. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (4): 558–565. <https://doi.org/10.1002/bjs.8724>
38. Di Martino M., Rompianesi G., Mora-Guzmán I., Martín-Pérez E., Montalti R., Troisi R.I. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2020; 46 (5): 772–781. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.12.003>
39. Hoti E., Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl. Int.* 2008; 21 (12): 1107–1117. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x>
40. Dueland S., Guren T.K., Hagness M., Glimelius B., Line P.D., Pfeiffer P., Foss A., Tveit K.M. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann. Surg.* 2015; 261 (5): 956–960. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000786>
41. Ayez N., Lalmahomed Z.S., Eggermont A.M., Ijzermans J.N., de Jonge J., van Montfort K., Verhoef C. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (5): 1618–1627. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2114-4>
42. Ardito F., Panettieri E., Vellone M., Ferrucci M., Coppola A., Silvestrini N., Arena V., Adducci E., Capelli G., Vecchio F.M., Giovannini I., Nuzzo G., Giuliante F. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: an analysis of 1,428 resection areas. *Surgery.* 2019; 165 (4): 712–720. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.005>
43. Laurent C., Adam J.P., Denost Q., Smith D., Saric J., Chiche L. Significance of R1 resection for advanced colorectal liver metastases in the era of modern effective chemotherapy. *World J. Surg.* 2016; 40 (5): 1191–1199. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3404-6>
44. Adam R., Bhangui P., Poston G., Mirza D., Nuzzo G., Barroso E., Ijzermans J., Hubert C., Ruers T., Capussotti L., Ouellet J.F., Laurent C., Cugat E., Colombo P.E., Milicevic M. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.* 2010; 252 (5): 774–787. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f3e3>
45. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; (2): 46–55. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology.* 2014; (2): 46–55. (In Russian)
46. Wu C. Systemic therapy for colon cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2018; 27 (2): 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.001>
47. Cassidy J., Clarke S., Díaz-Rubio E., Scheithauer W., Figuer A., Wong R., Koski S., Lichinitser M., Yang T.S., Rivera F., Couture F., Sirzén F., Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (12): 2006–2012. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9898>
48. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G., Giuliani F., Caruso M., Gebbia N., Carteni G., Agostara B., Pezzella G., Manzione L., Borsellino N., Misino A., Romito S., Durini E., Cordio S., Di Seri M., Lopez M., Maiello E., Montemurro S., Cramarossa A., Lorusso V., Di Bisceglie M., Chiarenza M., Valerio M.R., Guida T., Leonardi V., Piscconti S., Rosati G., Carrozza F., Nettis G., Valdesi M., Filippelli G., Fortunato S., Mancarella S., Brunetti C., Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (22): 4866–4875. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.113>
49. Cremolini C., Antoniotti C., Rossini D., Lonardi S., Loupakis F., Pietrantonio F., Bordonaro R., Latiano T.P., Tamburini E., Santini D., Passardi A., Marmorino F., Grande R., Aprile G., Zaniboni A., Murgioni S., Granetto C., Buonadonna A., Moretto R., Corallo S., Cordio S., Antonuzzo L., Tomasello G., Masi G., Ronzoni M., Di Donato S., Carlomagno C., Clavarezza M., Ritorto G., Mambrini A., Roselli M., Cupini S., Mammoliti S., Fenocchio E., Corgna E., Zagonel V., Fontanini G., Ugolini C., Boni L., Falcone A.; GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (4): 497–507. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30862-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30862-9)
50. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J., Innocenti F., Fruth B., Meyerhardt J.A., Schrag D., Greene C., O'Neil B.H., Atkins J.N., Berry S., Polite B.N., O'Reilly E.M., Goldberg R.M., Hochster H.S., Schilsky R.L., Bertagnolli M.M., El-Khoueiry A.B., Watson P., Benson A.B. 3rd, Mulkerin D.L., Mayer R.J., Blanke C. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317 (23): 2392–2401. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105>
51. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T., Kiani A., Vehling-Kaiser U., Al-Batran S.E., Heintges T., Lerchenmüller C., Kahl C., Seipelt G., Kullmann F., Stauch M., Scheithauer W., Hielscher J., Scholz M., Müller S., Link H., Niederle N., Rost A., Höffkes H.G., Moehler M., Lindig R.U., Modest D.P., Rossius L., Kirchner T., Jung A., Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (10): 1065–1075. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
52. Carrato A., Abad A., Massuti B., Grávalos C., Escudero P., Longo-Muñoz F., Manzano J.L., Gómez A., Safont M.J., Gallego J., García-Paredes B., Pericay C., Dueñas R., Rivera F., Losa F., Valladares-Ayerbes M., González E., Aranda E.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur. J. Cancer.* 2017; 81: 191–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.024>

Сведения об авторах [Authors info]

Костромицкий Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0001-5691-2349>. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Добродеев Алексей Юрьевич – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0002-2748-0644>. E-mail: dobrodeev@sibmail.com

Афанасьев Сергей Геннадьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>. E-mail: doc1966@yandex.ru

Тарасова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0001-7006-602X>. E-mail: tarasova.as.tomsk@gmail.com

Для корреспонденции*: Костромицкий Дмитрий Николаевич – 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5, Российская Федерация. Тел.: +7-953-910-94-42. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Dmitry N. Kostromitsky – Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0001-5691-2349>. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Alexey Y. Dobrodeev – Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0002-2748-0644>. E-mail: dobrodeev@sibmail.com

Sergey G. Afanasyev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>. E-mail: doc1966@yandex.ru

Anna S. Tarasova – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0001-7006-602X>. E-mail: tarasova.as.tomsk@gmail.com

For correspondence*: Dmitry N. Kostromitsky – 5, Kooperativny lane, Tomsk, 634009, Russian Federation. Phone: +7-953-910-94-42. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Статья поступила в редакцию журнала 01.08.2020.
Received 1 August 2020.

Принята к публикации 29.09.2020.
Accepted for publication 29 September 2020.

Обзор литературы / Review

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-129-136>**Трудности оценки тяжести дисфункции печени при механической желтухе***Кабанов М.Ю.^{1,2}, Семенов К.В.^{1,2}, Бояринов Д.Ю.^{1,2*},
Мянзелин М.Н.¹, Беликова М.Я.^{1,2}, Алексеев В.В.^{1,2}*¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация² СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» (Санкт-Петербург); 194000, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен актуальным классификациям печеночной недостаточности при механической желтухе. Рассмотрены современные методики и критерии определения сроков развития и оценки тяжести состояния, модель оценки и прогноза острой печеночной недостаточности. Уделено внимание оценке тяжести и определению сроков развития печеночной недостаточности при внепеченочном холестазах. Отмечено, что нет единого понимания роли компенсаторных механизмов печени, включающихся при развитии этого состояния. Также отсутствует общепринятый подход к хирургической тактике лечения пациентов с механической желтухой, осложненной печеночной недостаточностью. Достоверно не определены границы применения этапного лечения пациентов с опухолевой механической желтухой. Все эти вопросы требуют проведения дальнейших исследований, поиска универсальных инструментов оценки печеночной недостаточности, прогнозирования послеоперационных осложнений для выбора оптимальной хирургической тактики лечения.

Ключевые слова: печень, желчные протоки, механическая желтуха, печеночная недостаточность, оценка тяжести, хирургическое лечение

Ссылка для цитирования: Кабанов М.Ю., Семенов К.В., Бояринов Д.Ю., Мянзелин М.Н., Беликова М.Я., Алексеев В.В. Трудности оценки тяжести дисфункции печени при механической желтухе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 129–136. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-129-136>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Difficulties in assessing the severity of liver dysfunction for obstructive jaundice*Kabanov M.Yu.^{1,2}, Sementsov K.V.^{1,2}, Boyarinov D.Yu.^{1,2*}, Myanzelin M.N.¹,
Belikova M.Ya.^{1,2}, Alekseev V.V.^{1,2}*¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky ave., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation² Hospital for War Veterans; 21, Narodnaya str., St.-Petersburg, 194000, Russian Federation

A literature review is devoted to the current classifications of liver failure that occurs in obstructive jaundice. Modern methods of diagnosis and criteria for determining the time of development and assessing the severity of this disease, model assessment and prognosis of acute liver failure are also considered. Attention is paid to assessing the severity and determining the timing of the development of liver failure in extrahepatic cholestasis. In addition, there is no common understanding of the role of liver compensatory mechanisms involved in the development of this condition. There are no generally accepted views on the surgical tactics of treatment of patients with obstructive jaundice complicated by liver failure. The limits of application of step-by-step treatment of patients with neoplastic obstructive jaundice have not been reliably determined. All these issues require further research, search for universal tools for assessing liver failure, predicting postoperative complications for choosing the optimal surgical treatment tactics.

Keywords: liver, bile ducts, obstructive jaundice, liver failure, severity assessment, surgical treatment

For citation: Kabanov M.Yu., Sementsov K.V., Boyarinov D.Yu., Myanzelin M.N., Belikova M.Ya., Alekseev V.V. Difficulties in assessing the severity of liver dysfunction for obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 129–136. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-129-136>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Число пациентов с заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), осложненными механической желтухой (МЖ) и печеночной недостаточностью (ПН), растет, что в первую очередь связано с более широким охватом населения амбулаторно-консультативной помощью с применением современных методов диагностики. При заболеваниях органов ГПДЗ желтуха развивается в 12–25,2% наблюдений. Этиология обтурационной желтухи различна. В 50% наблюдений основной причиной являются камни желчных протоков, 40% составляют новообразования органов ГПДЗ. У 10% больных выявляют стриктуры большого сосочка двенадцатиперстной кишки и желчных протоков, холангит и другие воспалительные заболевания, характерные для органов ГПДЗ [1]. По мнению некоторых ученых, ПН различной тяжести при МЖ, вызванной нарушением оттока желчи из-за опухоли ГПДЗ, развивается практически у всех таких больных, однако не всегда ее диагностируют на ранних этапах. При этом дисфункция печени определяет прогноз и исход лечения [2, 3].

В настоящее время диагностика ПН при МЖ основана на анализе клинической картины, при оценке которой основное внимание уделяют длительности и интенсивности желтухи, показателям лабораторных и инструментальных методов исследования. Основными лабораторными показателями ПН являются изменения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ), уровня билирубина сыворотки крови и его фракций [4, 5]. Длительное течение МЖ с высоким значением общего билирубина приводит к развитию значительной трансформации функции печени, которая, несмотря на выполнение мероприятий, направленных на устранение желтухи, в некоторых ситуациях прогрессирует вплоть до летального исхода. Общая летальность при острой печеночной недостаточности (ОПН) достигает 12,5% [6, 7]. У пациентов, страдающих опухолью органов ГПДЗ, осложненной МЖ, оперативные вмешательства по поводу основного заболевания, выполняемые на высоте желтухи, часто осложняются кровотечением, что связывают с нарушением синтеза белков в печени, входящих в систему гемостаза. Летальность при этом составляет 15–30%, что существенно превышает показатели летальности после оперативных пособий, которые выполняют после устранения МЖ [8–10].

Клиническая картина, общепринятые лабораторные и инструментальные показатели при дисфункции печени, развившейся на фоне обтурационной желтухи, не всегда соответствуют

времени возникновения и степени поражения печени, что требует дальнейшего поиска критериев оценки тяжести состояния таких пациентов [11].

Определение и классификация ОПН

ОПН манифестирует тяжелым острым поражением печени без предшествующего хронического заболевания. Это является принципиальным отличием от хронической ПН. Состояние проявляется 2–3-кратным увеличением уровня маркеров повреждения паренхимы печени, сопровождающимся нарушением ее функции, например желтухой и коагулопатией. Определение соответствует картине острого лекарственного повреждения печени, но применимо и к острому повреждению любой этиологии [12].

Первое определение ОПН дали Trey и Davidson в 1970 г. Согласно их трактовке, ОПН – это потенциально обратимое состояние, являющееся результатом тяжелого поражения здоровой печени и приводящее к развитию печеночной энцефалопатии в течение 8 нед после ранних клинических проявлений [7]. В литературе нарушения функции печени, а также клинические и лабораторные проявления, которые возникают при этом, интерпретируют по-разному. Более того, представление об ОПН у авторов различно [13, 14].

Э.И. Гальперин и соавт. (1978) выдвинули концепцию ОПН в качестве состояния, проявляющегося в виде нарушения работы собственно печеночной ткани и включающего расстройство, связанные с поражением головного мозга, исходом которого может стать развитие печеночной комы [15].

В 2009 г. Ассоциацией хирургов-гепатологов выдвинута концепция, которая гласит, что при МЖ может развиваться ПН, которая часто имеет стертое клиническое течение или протекает под маской других заболеваний и, кроме этого, редко сопровождается признаками энцефалопатии, в противоположность ПН, развившейся на фоне хронического поражения печени, когда клиника неврологической недостаточности стоит на первом месте.

Э.И. Гальперин в 2012 г. предложил классификацию тяжести МЖ, основанную на анализе показателей общего билирубина и общего белка плазмы крови, а также осложнений, которые развиваются при обтурационной желтухе. Кроме этого, учитывается злокачественность опухоли. Всем указанным признакам присвоены балльные значения. В результате сложения этих значений определяют классы тяжести МЖ. Легкой степени тяжести МЖ (класс А) соответствует значение <5 баллов, о средней степени тяжести (класс В) говорят при 6–15 баллах, тяжелую МЖ (класс С) диагностируют при сумме баллов >16.

Классификация позволяет не только прогнозировать течение послеоперационного периода при МЖ, но и выбирать тактику лечения в зависимости от ее тяжести [16].

Коллективом авторов из Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова предложена новая классификация ПН. В ней выделяют пять стадий: 0 – начальная; I – манифестации желтухи; II – полихολическая; III – гипохολическая; IV – ахολическая. При оценке стадии заболевания учитывают показатели УЗИ (расширение внутри- и внепеченочных протоков), характер и объем выделяемой по дренажам желчи, клиническую картину (цвет кожного покрова и слизистых, уровень билирубина, активность АлАТ, АсАТ, ЩФ), данные биопсии печени (степень инфильтрации эпителия желчевыводящих путей лимфоцитами и нейтрофилами, дистрофии клеток печени и др.) [14].

В.Д. Федоров, В.А. Вишневский (2004) разработали классификацию ПН, в основе которой лежит анализ времени, в течение которого манифестирует МЖ, значения общего билирубина и альбумин-глобулинового коэффициента, а также оценка признаков энцефалопатии разной степени тяжести. Каждому показателю соответствует определенное число баллов. Степень тяжести ПН и исход заболевания оценивают по сумме баллов [14].

Также в разное время классификации печеночной недостаточности были предложены А.И. Хазановым (1998), Д.Н. Сизовым (1998), И.П. Парфеновым (2000). Наличие множества различных классификаций ПН, осложняющей течение МЖ, и отсутствие общепринятых подходов к диагностике свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости дальнейшего ее изучения.

Оценка риска печеночной недостаточности

Ряд авторов обзоров приводят данные о том, что при определении риска развития ПН особое значение имеют такие показатели, как течение МЖ >2 нед, гнойный холангит, повышенное содержание альбумина в сыворотке с уменьшением альбумин-глобулинового коэффициента <1, увеличение уровня иммуноглобулина А, нарушение реологии крови, повышение коэффициента агрегации эритроцитов, увеличение содержания олигопептидов и малонового диальдегида сыворотки, снижение антиоксидантной активности крови, выявление в крови противопеченочных антител [3]. Перечисленные показатели, в отличие от других параметров, определяемых при оценке функции печени, наиболее точно отражают ее функциональные резервы у больных обтурационной желтухой, а также помогают

прогнозировать риск развития послеоперационной ПН и исход лечения.

В.А. Черешневым и соавт. описана методика, основанная на оценке содержания холестерина и желчных кислот в желчи, которая выделяется по дренажам, установленным в желчевыводящих протоках [13]. Приведены данные о том, что определение концентрации холестерина в желчи не уступает по чувствительности общепринятым показателям плазмы при оценке степени снижения функции печени. Описанная методология оценки уровня холестерина и желчных кислот позволяет диагностировать ПН начиная с 3–4-х суток после оперативных вмешательств на желчных протоках. В результате исследования авторами была выявлена важная закономерность изменения концентрации этих показателей желчи в зависимости от варианта течения послеоперационного периода, а именно то, что при неосложненном течении происходит постепенное их увеличение вслед за снижением после декомпрессии желчных протоков. Напротив, на фоне развития осложнений вмешательств на желчевыводящих путях низкий уровень холестерина и желчных кислот определяется в течение длительного времени, что в свою очередь свидетельствует о нарушении их синтеза в печени и развитии ПН.

Группой авторов изучена возможность использования атомно-силовой микроскопии (АСМ) эритроцита в диагностике и прогнозировании развития ПН у пациентов с МЖ. Метод основан на феномене изменения морфологии мембран эритроцитов на фоне воздействия на них различных факторов. Согласно приведенным данным, АСМ красных клеток крови в совокупности с биохимическими показателями плазмы позволяет с высокой точностью установить вероятность формирования ПН на ранних стадиях. В свою очередь это способствует своевременному началу лечения, направленному на предотвращение развития данного состояния без применения инвазивных методов [1].

Также для исследования функции печени можно определять концентрацию токсических метаболитов в периферической крови с помощью хроматографии и хромато-масс-спектрометрии (газожидкостной хроматографии) [17]. По мнению исследователей, метод позволяет с высокой степенью чувствительности определить функциональное состояние печени, что, несомненно, важно при выборе тактики лечения ОПН.

В Великобритании стандартом оценки и прогноза ОПН при определении показаний к экстренной трансплантации печени являются критерии Королевского колледжа (КСС, таблица); помимо этого, при оценке ОПН учитывают критерии Клише–Вилледжуифа [18]. Они включают энцефалопатию и уровень V фактора, который

Таблица. Критерии Королевского колледжа
Table. King's College Criteria

ОПН, вызванная парацетамолом	ОПН, не связанная с парацетамолом
<p>pH артериальной крови <7,3 (после адекватной инфузионной терапии) или все перечисленные признаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ПВ >100 с (МНО >6,5); – креатинин >0,3 ммоль/л; – энцефалопатия 3–4-й степени (кома 1–2) 	<p>ПВ >100 с (МНО >6,5) или 3 признака:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ни А-, ни В-вирусный гепатит лекарственной/галотановой этиологии; – энцефалопатия >7 дней после желтухи; – возраст <10 или >40 лет; – ПВ >50 с (МНО >3,5); – билирубин >300 мкмоль/л

в свою очередь зависит от возраста больных. У пациентов младше 30 лет учитывают показатель, который имеет значение <20% от нормального, у пациентов старше 30 лет учитывают V фактор при значениях <30% от нормального.

В метаанализе сравнили диагностическую ценность КСС и MELD (Model for End-stage Liver Disease) [19]. Чувствительность КСС при оценке ОПН, связанной с парацетамолом, составляет 58%, специфичность – 89%, MELD – 80 и 53%. При ОПН, не связанной с парацетамолом, чувствительность и специфичность КСС составили 58 и 74%, MELD – 76 и 73%. Можно сделать вывод о том, что при ОПН, связанной с парацетамолом, более точна оценка КСС, а при ОПН, не связанной с парацетамолом, более информативна MELD. Что касается критериев Клише–Вилледжуифа, то их чувствительность и специфичность для ОПН, связанной с парацетамолом, составляют 75 и 56%, не связанной с парацетамолом – 69 и 50% [20].

Группой авторов в 2012 г. разработана и внедрена в клиническую практику модель оценки и прогноза ОПН (AFLED). Модель оценивает ранние изменения четырех переменных: аммиака артериальной крови, сывороточного билирубина, МНО и печеночной энцефалопатии >II стадии. По мнению авторов, эта модель оценки ОПН более эффективна в сравнении с КСС и имеет высокую чувствительность и специфичность (85 и 87%) [5].

Еще одним критерием, позволяющим прогнозировать развитие ПН, является показатель “50–50”. В частности, этот критерий применяют в раннем периоде после резекции печени. Его предложил коллектив авторов из Франции в 2005 г. Исследователи считают, что если к 5-му дню после операции протромбиновый индекс по Квику <50%, а уровень билирубина >50 мкмоль/л, то вероятность развития ОПН стремится к 100%, вероятность летального исхода >50%. Это требует раннего активного диагностического поиска специфических осложнений [21].

Известно, что при ОПН происходит нарушение системы гемостаза, печень уменьшает синтез факторов свертывания (II, V, VII, IX, X),

антикоагулянтных факторов (белков С и S) и развиваются нарушения в системе фибринолиза. В итоге устанавливается новый коагуляционный баланс [22]. Одним из важнейших прогностических факторов ОПН является повышение уровня МНО, однако это не является показателем более высокого риска кровотечения. Для оценки системы гемостаза могут быть использованы тромбоэластография (ТЕГ) и тромбоэластометрия. Они оценивают фенотип свертывания крови через анализ различных этапов образования свертка. Проведено исследование, в котором изучено нарушение свертываемости крови у 20 пациентов с ОПН с помощью ТЕГ. Выявлена большая диагностическая ценность этого метода в сравнении с традиционными протоколами оценки системы гемостаза. Также в материале авторов есть упоминание о том, что отсутствует корреляция между МНО и гемостазом. Только 20% таких пациентов имели гипокоагуляционное состояние, основанное на оценке ТЕГ [10].

В настоящее время наиболее распространенным методом оценки функции печени является исследование с индоцианином зеленым (indocyanine green, ИЦЗ). Это синтетический препарат, имеющий четко выраженный максимум поглощения в инфракрасной области при 800 нм в плазме крови. Максимум эмиссии при флюоресцентном измерении при 830 нм, оптическая плотность оксигемоглобина и восстановленного гемоглобина в крови при такой длине волны равны. Следовательно, можно определять его концентрацию в цельной крови, плазме крови, сыворотке, независимо от содержания связанного кислорода. После попадания в кровяное русло ИЦЗ быстро связывается с белками плазмы крови, 95% переносится β-аполипротеином В, альбумином, не метаболизируется клетками паренхимы печени и в несвязанном виде выводится с желчью АТФ-зависимой транспортной системой со скоростью порядка 0,1 мг/мин/кг. Максимальную концентрацию в желчи наблюдают через 0,5–2 ч после введения, она зависит от количества введенного ИЦЗ. Для оценки функции печени определяют минутный клиренс

и остаточную концентрацию через 15 мин. К преимуществам метода относят простоту и достаточно высокую точность (чувствительность до 86%, специфичность до 90%). Однако, как и все методы, исследование с ИЦЗ имеет свои недостатки: метод ограничен в способности определять незначительную печеночную дисфункцию, отсутствует корреляция между результатами теста и постхимиотерапевтическими осложнениями (синусоидальное повреждение и стеатогепатит) [23, 24].

Также помимо указанных методов при оценке функционального состояния печени используют оценку распределения различных радиофармпрепаратов (РФП). Одним из таких исследований является гепатосцинтиграфия с Tc-99m. Она позволяет оценить степень поглощения РФП гепатоцитами, что в свою очередь свидетельствует о функциональном состоянии печени [25].

● Заключение

Представленный анализ данных литературы демонстрирует отсутствие единых, общепринятых принципов диагностики и оценки тяжести ПН, развивающейся на фоне МЖ. Сроки развития ПН, прогноз и роль компенсаторных механизмов печени – это положения, требующие дальнейшего обсуждения. Также нет единого мнения о хирургической тактике лечения пациентов с МЖ, осложненной ПН, в частности о показаниях к применению этапного хирургического пособия при МЖ, развившейся в результате обструкции желчных протоков опухолевым процессом в ГПДЗ, исходом которой стало развитие ПН. Все эти вопросы требуют проведения дальнейших исследований, поиска универсальных инструментов оценки ПН, прогнозирования послеоперационных осложнений для выбора оптимальной хирургической тактики лечения.

Участие авторов

Кабанов М.Ю. – утверждение окончательного варианта статьи.

Семенцов К.В. – редактирование.

Бояринов Д.Ю. – замысел и дизайн исследования.

Мянзелин М.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Беликова М.Я. – сбор и анализ данных, ответственность за целостность всех частей статьи.

Алексеев В.В. – подготовка статьи и ее критический пересмотр.

Authors participation

Kabanov M.Yu. – approval of the final version of the article.

Sementsov K.V. – editing.

Boyarinov D.Yu. – idea and design of the study.

Myanzelin M.N. – collection, analysis and interpretation of data, writing text.

Belikova M.Ya. – collection and analysis of data, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Alekseev V.V. – preparation of the article and its critical revision.

● Список литературы

1. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Воронова Е.А., Козлов В.В., Кириченко А.К. Прединдикторы печеночной недостаточности при механической желтухе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018; 3: 37–41.
2. Гульман М.И., Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В. Актуальные проблемы печеночной недостаточности при механической желтухе: диагностика. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012; 110 (3): 22–27.
3. Кашаева М.Д. Метод определения риска развития печеночной недостаточности при осложненной желчнокаменной болезни. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010; 4: 234–236.
4. Koch A., Trautwein C., Tacke F. Akutes Leberversagen. *Medizinische Klinik-intensiv medizin und Notfallmedizin*. 2017; 112 (4): 371–381. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0282-0> (In German)
5. Kumar R., Shalimar, Sharma H., Goylar R., Kumar A., Khanal S., Prakash S., Gupta S., Panda S., Acharya S. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut*. 2012; 61 (7): 1068–1075. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301762>.
6. Синьков С.В., Жилин И.В., Заболотских И.Б. Прогнозирование различных форм после операционной острой печеночной недостаточности. Анестезиология и реаниматология. 2017; 62 (1): 73–76. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-73-76>
7. Wendon J., Córdoba J., Dhawan A., Lanser A., Manns M., Nevens F., Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. Hepatol*. 2017; 66 (5): 1047–1081. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.
8. Иоффе И.В., Потеряхин М.В. Печеночная недостаточность у больных с механической желтухой неопухолевого генеза. Украинский журнал клінічної та лабораторної медицини. 2009; 4 (3): 130–132.
9. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние “мнимой стабильности”, последствия “второго удара”, принципы лечения. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 16 (3): 15–25.
10. Agarwal B., Wright G., Gatt A., Riddell A., Vemala V., Mallett S., Chowdary P., Davenport A., Jalan R., Burroughs A. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J. Hepatol*. 2012; 57 (4): 780–786. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.020>.
11. Фомин А.М., Лобаков А.И., Титова Г.В., Захаров Ю.И. Оценка эффективности плазмосорбции (liver support) при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой. Альманах клинической медицины. 2015; 40: 101–108.
12. Бакулин И.Г., Абациева М.П., Белоусова Л.Н., Медведев Ю.В., Немцова Е.Г. Острая печеночная недостаточность – диагностические и прогностические проблемы. Фарматека. 2018; 9: 18–23.
13. Черешнев В.А., Зубарева Н.А., Соснин Д.Ю. Новые подходы к диагностике печеночной недостаточности при хирургической патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011; 1: 67–69.

14. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Песков О.Д. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014; 22 (4): 138–147.
15. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. М.: Медицина, 1978. 328 с.
16. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи. Анналы хирургической гепатологии. 2012; 17 (2): 26–33.
17. Истратов В.Г., Назаренко Н.А., Рузавин В.С., Демидова В.С., Вишнеvский В.А. Хроматография и хромато-масс-спектрометрия в диагностике острой пострезекционной печеночной недостаточности. Анналы хирургической гепатологии. 2009; 14 (4): 9–12.
18. Jain V., Dhawan A. Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl.* 2016; 22 (10): 1418–1430. <https://doi.org/10.1002/lt.24501>.
19. McPhail M.J., Farne H., Senvar N., Wendon J.A., Bernal W. Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (4): 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.007>.
20. Ichai P., Legeai C., Francoz C., Boudjéma K., Boillot O., Ducerf C., Mathurin P., Pruvot F., Suc B., Wolf P., Soubrane O., Treut Y.L., Cherqui D., Hannoun L., Pageaux G., Gugenheim J., Létoublon C., Saric J., Martino V.D., Abergel A., Chiche L., Antonini T., Jacquelinet C., Castaing D., Samuel D. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in france: reevaluation of the clichy-villejuif criteria. *Liver Transpl.* 2015; 21 (4): 512–523. <https://doi.org/10.1002/lt.24092>.
21. Balzan S., Belghiti J., Farges O., Ogata S., Sauvanet A., Delefosse D., Durand F. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann. Surg.* 2005; 242 (6): 824–829. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e>.
22. Lisman T., Bakhtiari K., Adelmeijer J., Meijers J.C., Porte R.J., Stravitz R.T. Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1312–1319. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04770.x>.
23. Дзидзава И.И., Котив Б.Н., Кашкин Д.П., Кочаткова А.А., Бугаев С.А., Смородский А.В., Слободяник А.В. Количественная оценка функции печени методом клиренс-теста с индоцианином зеленым. Трансплантология. 2010; 1: 30–37.
24. Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Кудрявцева А.В., Железняк И.С., Котив Б.Н., Алентьев С.А., Лазуткин М.В., Солдатов С.А. Применение КТ-волюметрии и клиренс-теста с индоцианином зеленым для определения показаний к предоперационной эмболизации воротной вены. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 34–46.
25. Гребенкин Е.Н., Борисова О.А., Фомин Д.К., Ахаладзе Г.Г. К вопросу о функциональном резерве печени. Анналы хирургической гепатологии. 2017; 22 (1): 25–31.
26. Мостюк Е.М., Деркач В.Я., Кривенцов М.А., Шелепа А.Д., Сегель Д.Ф. Прогноз и профилактика послеоперационной печеночной недостаточности при механической желтухе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2015; 5 (2): 48–51.
27. Гальперин Э.И., Дедерер Ю.М. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях. М.: Медицина, 1987. 336 с.
28. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33 (1): 55–69. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301735>.
29. Squires J.E., McKiernan P., Squires R.H. Acute liver failure: an update. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22 (4): 773–805. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.009>.
30. Rovigno M., Vera M., Ruiz A., Benítez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann. Hepatol.* 2019; 18 (4): 543–552. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.008>.
31. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.* 2017; 66 (3): 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>.

References

1. Vinnik Yu.S., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Voronova E.A., Kozlov V.V., Kirichenko A.K. Predictors of hepatic insufficiency in obstructive jaundice. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2018; 3: 37–41. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018337-41> (In Russian)
2. Gul'man M.I., Vinnik Ju.S., Pahomova R.A., Kochetova L.V. Actual problems of liver failure in mechanical jaundice: diagnostics. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2012; 110 (3): 22–27. (In Russian)
3. Kashaeva M.D. Method of definition of risk of development of hepatic insufficiency at complicated bililithiasis. *RUDN Journal of Medicine.* 2010; 4: 234–236. (In Russian)
4. Koch A., Trautwein C., Tacke F. Akutes Leberversagen. *Medizinische Klinik-intensiv medizin und Notfallmedizin.* 2017; 112 (4): 371–381. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0282-0> (In German)
5. Kumar R., Shalimar, Sharma H., Goylar R., Kumar A., Khanal S., Prakash S., Gupta S., Panda S., Acharya S. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut.* 2012; 61 (7): 1068–1075. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301762>.
6. Sin'kov S.V., Zhilin I.V., Zabolotskikh I.B. Prediction of various forms of postoperative acute liver failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2017; 62 (1): 73–76. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-73-76> (In Russian)
7. Wendon J., Córdoba J., Dhawan A., Lanser A., Manns M., Nevens F., Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. Hepatol.* 2017; 66 (5): 1047–1081. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.
8. Ioffe I.V., Poterjahn M.V. Hepatic failure in patients with non-malignant obstructive jaundice. *Ukrainian journal of Clinical and Laboratory Medicine.* 2009; 4 (3): 130–132. (In Ukrainian)
9. Galperin E.I. Obstructive jaundice – a “false stable” condition, consequences as a “second hit”, management principles. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2011; 16 (3): 15–25. (In Russian)
10. Agarwal B., Wright G., Gatt A., Riddell A., Vemala V., Mallett S., Chowdary P., Davenport A., Jalan R., Burroughs A. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J. Hepatol.* 2012; 57 (4): 780–786. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.020>.
11. Fomin A.M., Lobakov A.I., Titova G.V., Zacharov Yu.I. The efficacy of plasma sorption (Liver Support) in liver failure in patients with mechanical jaundice. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015; (40): 101–108. (In Russian)
12. Bakulin I.G., Abatsieva M.P., Belousova L.N., Medvedev Yu.B., Nemtsova E.G. Acute liver failure: diagnostic and prognostic problems. *Farmateka.* 2018; 9: 18–23. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.9.18-23> (In Russian)
13. Chereshev V.A., Zubareva N.A., Sosnin D.Yu. New approaches to diagnostics of hepatic insufficiency in surgical pathology of biliary tract and pancreas. *Journal of Ural Medical Academic Science.* 2011; 1: 67–69. (In Russian)

14. Natal'skij A.A., Tarasenko S.V., Zajcev O.V., Peskov O.D. The modern concepts problems of liver failure in surgery. *I.P. Pavlov Russian medical biological herald*. 2014; 22 (4): 138–147. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ224> (In Russian)
15. Galperin E.I., Semendaeva M.I., Nekludova E.A. *Nedostatochnost pecheni* [Liver failure]. Moscow: Medicine, 1978. 328 p. (In Russian)
16. Galperin E.I. Classification of the obstructive jaundice severity. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2012; 17 (2): 26–33. (In Russian)
17. Istratov V.G., Nazarenko N.A., Ruzavin V.S., Demidova V.S., Vishnevsky V.A. Chromatography and chromato-mass-spectrometry in diagnostics of acute postresectional hepatic insufficiency. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2009; 14 (4): 9–12. (In Russian)
18. Jain V., Dhawan A. Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl*. 2016; 22 (10): 1418–1430. <https://doi.org/10.1002/lt.24501>.
19. McPhail M.J., Farne H., Senvar N., Wendon J.A., Bernal W. Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2016; 14 (4): 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.007>.
20. Ichai P., Legeai C., Francoz C., Boudjéma K., Boillot O., Ducerf C., Mathurin P., Pruvot F., Suc B., Wolf P., Soubrane O., Treut Y.L., Cherqui D., Hannoun L., Pageaux G., Gugenheim J., Létoublon C., Saric J., Martino V.D., Abergel A., Chiche L., Antonini T., Jacquelinet C., Castaing D., Samuel D. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in france: reevaluation of the clichy-villejuif criteria. *Liver Transpl*. 2015; 21 (4): 512–523. <https://doi.org/10.1002/lt.24092>.
21. Balzan S., Belghiti J., Farges O., Ogata S., Sauvanet A., Delefosse D., Durand F. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann. Surg*. 2005; 242 (6): 824–829. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e>.
22. Lisman T., Bakhtiari K., Adelmeijer J., Meijers J.C., Porte R.J., Stravitz R.T. Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1312–1319. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04770.x>.
23. Dzidzava I.I., Kotiv B.N., Kashkin D.P., Kochatkova A.A., Bugaev S.A., Smorodskij A.V., Slobodyanik A.V. Quantitative assessment of hepatic function by indocyanine green clearance test. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation*. 2010; 1: 30–37. (In Russian)
24. Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Kudryavtseva A.V., Zheleznyak I.S., Kotiv B.N., Alent'yev S.A., Lazutkin M.V., Soldatov S.A. The results of CT-volumetry and clearance test with indocyanine green as indications for preoperative portal vein embolization. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (3): 34–46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016334-46> (In Russian)
25. Grebenkin E.N., Borisova O.A., Fomin D.K., Akhaladze G.G. About the liver functional reserve. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2017; 22 (1): 25–31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017125-31> (In Russian)
26. Mostjuk E.M., Derkach V.Ya., Krivencov M.A., Shelepa E.D., Segel' D.F. Prognosis and prevention of postoperative liver failure in mechanical jaundice. *Cremia journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2015; 5 (2): 48–51. (In Russian)
27. Galperin E.I., Dederer Yu.M. *Nestandartnye situacii pri operacijah na pecheni i zhelchnyh putjah* [Non-typical situations during liver and bile ducts surgery]. Moscow: Medicina, 1987. 336 p. (In Russian)
28. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 33 (1): 55–69. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301735>.
29. Squires J.E., McKiernan P., Squires R.H. Acute liver failure: an update. *Clin. Liver Dis*. 2018; 22 (4): 773–805. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.009>.
30. Rovegno M., Vera M., Ruiz A., Benitez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann. Hepatol*. 2019; 18 (4): 543–552. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.04.008>.
31. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017; 66 (3): 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>.

Сведения об авторах [Authors info]

Кабанов Максим Юрьевич – доктор мед. наук, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России; начальник СПб ГБУЗ “Госпиталь для ветеранов войн”. <https://orcid.org/0000-0002-9901-8520>. E-mail: makskabanov@gmail.ru

Семенов Константин Валерьевич – доктор мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России; заместитель начальника по хирургии СПб ГБУЗ “Госпиталь для ветеранов войн”. <https://orcid.org/0000-0003-1056-3168>. E-mail: konstantinsementsov@gmail.com

Бояринов Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России, хирург-онколог СПб ГБУЗ “Госпиталь для ветеранов войн”. <https://orcid.org/0000-0001-6411-040X>. E-mail: boyarinov@yandex.ru

Мянзелин Марат Наилевич – клинический ординатор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5879-2093>. E-mail: romanson1992@yandex.ru.

Беликова Мария Яковлевна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России; заведующая отделением компьютерной томографии СПб ГБУЗ “Госпиталь для ветеранов войн”. <https://orcid.org/0000-0002-6768-7711>. E-mail: belikova.mariya@mail.ru

Алексеев Валентин Валериевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ Минздрава России; хирург-онколог СПб ГБУЗ “Госпиталь для ветеранов войн”. <https://orcid.org/0000-0002-2022-4779>. E-mail: valentindocvma@mail.ru

Для корреспонденции *: Бояринов Дмитрий Юрьевич – 194000, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2, Российская Федерация. Тел.: +7-905-289-31-34. E-mail: boyarinov@yandex.ru

Maxim Yu. Kabanov – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Surgery, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Hospital for War Veterans. <https://orcid.org/0000-0002-9901-8520>. E-mail: makskabanov@gmail.ru

Konstantin V. Sementsov – Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief of Surgery of the Hospital for War Veterans. <https://orcid.org/0000-0002-9901-8520>. E-mail: makskabanov@gmail.ru

Dmitry Yu. Boyarinov – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Surgeon-Oncologist of the Hospital for War Veterans. <https://orcid.org/0000-0001-6411-040X>. E-mail: boyarinov@yandex.ru

Marat N. Myanzelin – Resident of the Department of General Surgery, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5879-2093>. E-mail: romanson1992@yandex.ru

Mariya Ya. Belikova – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Radiology, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Radiology Department of the Hospital for War Veterans. <https://orcid.org/0000-0002-6768-7711>. E-mail: belikova.mariya@mail.ru

Valentin V. Alekseev – Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of General Surgery, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Surgeon-Oncologist of the Hospital for War Veterans. <https://orcid.org/0000-0002-2022-4779>. E-mail: valentindocvma@mail.ru

For correspondence *: Dmitry Yu. Boyarinov – 21, Narodnaya str., St.-Petersburg, 194000, Russian Federation. Phone: +7-905-289-31-34. E-mail: boyarinov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 26.08.2020.
Received 26 August 2020.

Принята к публикации 17.12.2020.
Accepted for publication 17 December 2020.

Экспериментальное исследование / Experimental study

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-137-143>**Оценка эффективности гемостатических материалов в остром эксперименте *in vivo****Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Северинов Д.А. *, Григорьян А.Ю.**ФГБОУ ВО “Курский государственный медицинский университет” Минздрава России; 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, Российская Федерация*

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности гемостатических материалов в остром эксперименте *in vivo*.

Материал и методы. Изучали образцы гемостатических материалов TachoComb (№1), Gelita-Spon Standard (№2), Surgicel Fibrillar (№3), образцы кровоостанавливающих губок, разработанные совместно с ООО “Линтекс” (Санкт-Петербург, Россия) на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ): Na-КМЦ+Транексамовая кислота, прессованный (№4), Na-КМЦ+Транексамовая кислота, непрессованный (№5), Na-КМЦ прессованный (№6), Na-КМЦ непрессованный (№7). Крысам под общим обезболиванием выполняли срединную лапаротомию, моделировали краевую резекцию левой доли печени. Кровотечение останавливали аппликацией тестируемых материалов. Фиксировали объем кровопотери (объем крови, впитанный одним образцом), время кровотечения. Для определения достоверности различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни ($p \leq 0,05$).

Результаты. Наименьшие значения времени кровотечения получены в группах №4–7. Среди образцов указанных групп отмечены следующие статистически значимые отличия: значения образцов группы №4 в 1,5 раза больше образца №5, в 2,68 раза – группы №6, в 2,41 раза – группы №7. Значения образцов группы №7 меньше образцов группы №5 в 1,74 раза и на 4 с больше, чем в группе №6. При сравнении объема кровопотери в исследуемых группах получено меньшее число статистически значимых отличий. Но значения образцов группы №2 значимо превышают значения всех экспериментальных групп.

Заключение. Применение локального кровоостанавливающего средства на основе Na-КМЦ (с добавлением и без добавления транексамовой кислоты) при остановке кровотечения после краевой резекции печени лабораторных животных (крыс) не уступает внедренным в клиническую практику аппликационным гемостатическим средствам, таким как TachoComb, Gelita-Spon Standard и Surgicel Fibrillar.

Ключевые слова: кровотечение, гемостаз, печень, резекция, карбоксиметилцеллюлоза, аппликационные материалы, гемостатическая активность, кровоостанавливающие средства, полимерные губки

Ссылка для цитирования: Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Григорьян А.Ю. Оценка эффективности гемостатических материалов в остром эксперименте *in vivo*. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 137–143. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-137-143>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами и под наблюдением регионального этического комитета.

Effectiveness evaluation of hemostatic materials in acute exposure *in vivo**Lipatov V.A., Gavriilyuk V.P., Severinov D.A. *, Grigoryan A.Yu.**Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Karl Marx str., Kursk, 305041, Russian Federation*

Aim: comparative assessment of the effectiveness of hemostatic materials in an acute experiment *in vivo*.

Materials and methods. We studied samples of hemostatic materials TachoComb (No. 1), Gelita-Spon Standard (No. 2), Surgicel Fibrillar (No. 3), samples of hemostatic sponges developed jointly with LLC “Lintex” (St. Petersburg, Russia) based on sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC): Na-CMC + Tranexamic acid, pressed (No. 4), Na-CMC + Tranexamic acid, uncompressed (No. 5), Na-CMC pressed (No. 6), Na-CMC uncompressed (No. 7).

Rats under general anaesthesia were given a middle laparotomy, and the partial liver resection of the left liver lobe was simulated. The bleeding was stopped by application of test materials. Blood loss volume (blood volume absorbed by one sample), bleeding time were evaluated. We applied nonparametric criterion of Mann-Whitney ($p \leq 0.05$) to determination of reliability of differences.

Results. The lowest values of the index “Bleeding time” are observed in experimental groups No. 4-No. 7. Among the samples of these groups there are the following statistically significant differences: the values of the samples of group

No. 4 are 1.5 times higher than that of sample No. 5; 2.68 times – group No. 6; 2.41 times – groups No. 7. The values of samples of group No. 7 are 1.74 times less than samples of group No. 5 and 4 seconds more than in group No. 6. When comparing blood loss volume in investigated groups, fewer statistically significant differences are observed. But the values of the samples of group No. 2 significantly exceed the values of all experimental groups.

Conclusion. The use of a local hemostatic agent based on Na-CMC (with and without the addition of tranexamic acid) in stopping bleeding after the partial liver resection in laboratory animals (rats) is no less than clinically introduced applicational hemostatic agents such as TachoComb, Gelita-Spon Standard and Surgicel Fibrillar.

Keywords: *bleeding, hemostasis, liver, resection, carboxymethylcellulose, application materials, hemostatic activity, hemostatic agents, polymer sponges*

For citation: Lipatov V.A., Gavrilyuk V.P., Severinov D.A., Grigoryan A.Yu. Effectiveness evaluation of hemostatic materials in acute exposure *in vivo*. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 137–143. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-137-143>.

There is no conflict of interest.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that the experimental part of the work was carried out in accordance with existing regulatory acts and under the supervision of a regional ethical committee.

● Введение

Одной из главных проблем современной абдоминальной хирургии является применение эффективных и малотравматичных способов остановки кровотечения при проведении операций на паренхиматозных органах. Зачастую от результатов выполнения таких оперативных вмешательств зависит жизнь пострадавших и течение послеоперационного периода [1]. Существующие способы остановки кровотечений, такие как гемостатические швы, электрокоагуляция, спрей-коагуляция и другие, можно отнести к травматичным [2]. В свою очередь применение аппликационных губчатых гемостатических материалов – бесшовный способ локального гемостаза, благодаря чему поврежденные органы не подвергаются дополнительному повреждению при остановке кровотечения. Это является одним из важных преимуществ локального применения полимерных кровоостанавливающих средств [3, 4].

Действие гемостатических материалов основано на нескольких составляющих – пористой структуре, биodeградирующей основе (коллаген, медицинский желатин, производные целлюлозы) и наличии в составе биологически активных или лекарственных средств, обладающих различными эффектами (антибактериальная, прокоагуляционная активность и пр.) [4–6]. По мнению большинства авторов, именно благодаря губчатой (пористой) основе такие изделия обладают способностью впитывать излившуюся из раны кровь. Эффективность (гемостатическая активность) таких материалов прямо пропорциональна соотношению численности пор, их размерам и объему “стромального” компонента самой губки (поры/вещество). При этом большинство из них абсорбируют жидкий компонент крови (плазму), а форменные элементы образуют на поверхности гемостатика рыхлый сгусток. Учитывая биodeградирующую основу локальных кровоостанавливающих средств, плотность и степень организации сгустка находятся в за-

висимости от скорости деградации самого материала в условиях макроорганизма [7, 8].

Варьируя указанными параметрами при технологическом производстве, можно изменять свойства аппликационных гемостатических материалов. Ведущие фирмы-изготовители изделий медицинского назначения разработали и вывели на международный рынок полноценные наборы таких материалов различных форм (губки, пасты, гемостатическую вату и пр.): пластина коллагеновая TachoComb (Takeda Austria GmbH, Австрия), Surgicel (Ethicon, Johnson & Johnson, США) на основе волокон окисленной и восстановленной целлюлозы и др. [9, 10]. Эти изделия нашли широкое применение в стационарах хирургического профиля, однако, несмотря на доказанную эффективность, они также имеют ряд недостатков (например, значительное повреждение окружающих тканей за счет кислой среды образца и последующий некроз, разрастание рубцовой ткани) [11, 12].

Таким образом, разработка малотравматичных методов остановки кровотечения, экспериментальная апробация и внедрение в клиническую практику новых, эффективных, биологически инертных и биodeградируемых кровоостанавливающих средств остановки кровотечения при травмах паренхиматозных органов брюшной полости [13], а также уменьшение выраженности спаечного процесса брюшной полости в месте их имплантации являются важной задачей современной абдоминальной хирургии.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности новых образцов гемостатических материалов в остром эксперименте *in vivo*.

● Материал и методы

Для изучения использовали образцы кровоостанавливающих материалов, характеристика которых представлена в табл. 1. Исследование выполняли под общей ингаляционной анестезией. Применяли наркозный аппарат RWD Life Science R340 Isoflurane, производитель – HiTech

Таблица 1. Характеристика исследуемых гемостатических материалов**Table 1.** Characteristics of the analysed hemostatic materials

№	Название	Производитель	Состав
1	TachoComb	Takeda Austria GmbH, Австрия	Коллаген из сухожилий лошади; рибофлавин; лиофилизированный фибриноген человека; тромбин; аprotинин
2	Gelita-Spon Standard	Gelita Medical GmbH, Германия	Медицинский желатин
3	Surgicel Fibrillar	Ethicon, Johnson&Johnson, США	Волокна окисленной и восстановленной целлюлозы
4	Na-КМЦ+ТК _п	ООО "Линтекс", Санкт-Петербург, Россия	4% гель КМЦ, 3% ТК от массы полимера
5	Na-КМЦ+ТК _{нп}	ООО "Линтекс", Санкт-Петербург, Россия	4% гель КМЦ, 3% ТК от массы полимера
6	Na-КМЦ _п	ООО "Линтекс", Санкт-Петербург, Россия	4% гель КМЦ
7	Na-КМЦ _{нп}	ООО "Линтекс", Санкт-Петербург, Россия	4% гель КМЦ

Примечание: здесь и далее КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза; ТК – транексамовая кислота; П – прессованный; НП – непрессованный.

North Rd (Nanshan Dist., Shenzhen, Guangdong Province, Китай). Концентрация изофлюрана во вдыхаемой газовой смеси – 3%, поток воздуха – 0,4 л/мин. Соблюдали международные и отечественные нормы гуманного обращения с лабораторными животными (директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях; приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 №199н "Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики", приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 №755 "О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных" и пр.).

В стерильных условиях операционного блока лаборатории экспериментальной хирургии и он-

кологии НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России после стандартной трехкратной обработки операционного поля крысам-самцам линии Вистар массой 200–250 г выполняли срединную лапаротомию. В рану выводили левую долю печени и выполняли ее краевую резекцию – отсекали участок 10 × 5 × 5 мм (рисунок). Вмешательство сопровождалось обильным паренхиматозным кровотечением [14]. На кровоточащую область разреза накладывали исследуемое гемостатическое средство соответствующих ране размеров (1,0 × 1,0 см) с известной массой. Оценивали объем кровопотери (объем крови, выпитый одним образцом), время кровотечения. Объем кровопотери (V) определяли гравиметрическим методом Е.М. Левитэ с помощью аналитических весов ANDGH-252 (A&D Company Ltd., Япония):

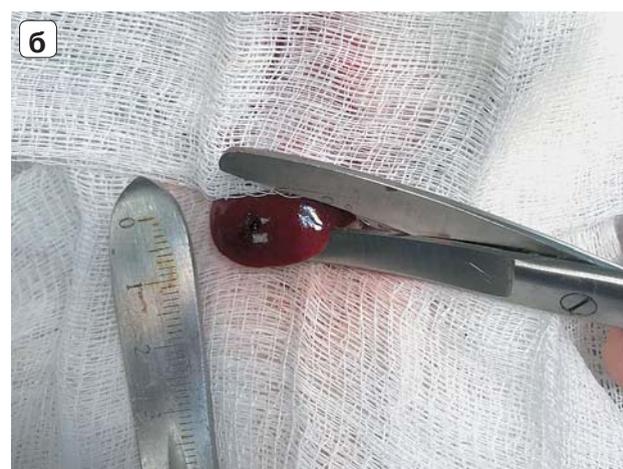


Рисунок. Интраоперационное фото. Этапы операции: **а** – в лапаротомную рану выведена доля печени; **б** – момент нанесения травмы.

Figure. Intraoperative photo. Surgery stages: **a** – the liver lobe is withdrawn into the laparotomic wound; **b** – the injuring moment.

Таблица 2. Показатели эффективности гемостатических материалов, Ме [25; 75]**Table 2.** Values of the effectiveness of hemostatic materials, Me [25; 75]

№	Группа	Число наблюдений, абс.	Время кровотечения, с	Объем кровопотери, г
1	TachoComb	10	189 [101,8; 262,8]	0,7 [0,6; 1,5]
2	Gelita-Spon Standard	10	203 [168,3; 210,8]	1,7 [1,65; 1,76]
3	Surgicel Fibrillar	10	162 [157,3; 190,3]	0,5 [0,5; 0,5]
4	Na-КМЦ+ТК _п	10	123 [119,3; 129,3]	0,39 [0,4; 0,6]
5	Na-КМЦ+ТК _{нп}	10	82 [78,5; 94,5]	0,23 [0,2; 0,5]
6	Na-КМЦ _п	10	47 [44,3; 51,8]	0,51 [0,4; 1,1]
7	Na-КМЦ _{нп}	10	51 [48,5; 57,3]	0,43 [0,2; 0,7]

Примечание: оценку значимости отличий в исследуемых группах выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, результаты (*p*) представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3. Уровень статистической значимости различий времени кровотечения**Table 3.** Level of statistical significance of bleeding time differences

№	Группа	<i>p</i>					
		2	3	4	5	6	7
		Gelita-Spon Standard	Surgicel Fibrillar	Na-КМЦ+ТК _п	Na-КМЦ+ТК _{нп}	Na-КМЦ _п	Na-КМЦ _{нп}
1	TachoComb	0,0001*	0,001*	0,0002*	0,0002*	0,0003*	0,97
2	Gelita-Spon Standard		0,0002*	0,0002*	0,0002*	0,0002*	0,0002*
3	Surgicel Fibrillar			0,0002*	0,049*	0,02*	0,001*
4	Na-КМЦ+ТК _п				0,001*	0,003*	0,0002*
5	Na-КМЦ+ТК _{нп}					0,06	0,0002*
6	Na-КМЦ _п						0,0003*

Примечание: * – здесь и далее значения статистически значимы ($p \leq 0,05$).

рассчитывали разницу массы стерильного материала до операции (m_1 , г) и после (m_2 , г) его пропитывания кровью. Продолжительность кровотечения (t , с) регистрировали, отнимая от раны образец каждые 10 с. Окончание кровотечения отмечали при отсутствии пропитывания тестируемого образца. Момент остановки кровотечения фиксировали с помощью секундомера. Животных выводили из эксперимента СО₂-индуцированной эвтаназией сразу после оперативного вмешательства [15].

Определяли показатели описательной статистики (Ме [25; 75]). Были обнаружены существенные отклонения от кривой распределения Гаусса, поэтому было принято решение в качестве основной методики определения уровня статистической значимости использовать непараметрический критерий Манна–Уитни ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования ($n = 10$), при допустимом для экспериментальных медико-биологических исследований уровне $p \leq 0,05$. В качестве программной среды использовали триал-версию программы Statistica 10 (Dell Software Company, США).

● Результаты

При сравнении времени остановки кровотечения тестируемых образцов обнаружено, что при использовании образцов группы №1 значе-

ния параметра незначительно превышают значения других групп: на 14 с больше, чем в группе №2, в 1,2 раза больше значений в группе №3. Также время остановки кровотечения при использовании образцов №1 в 1,5 раза больше, чем в группе №4, в 2,3 раза – группы №5 и в 4 раза – группы №6 (табл. 2, 3).

Время остановки кровотечения при использовании образцов группы №2 превышает значения других экспериментальных групп: в 1,3 раза больше образцов группы №3; в 1,7 раза – группы №4; в 2,5 раза – образцов группы №5; в 4,3 раза – образцов группы №6; в 4 раза – образцов группы №7. Так же как и образцы групп №1 и №2, образцы группы №3 отличаются высокими значениями времени остановки кровотечения по сравнению с экспериментальными группами №5–7: в 1,3 раза больше образцов группы №4; в 2 раза – образцов группы №5; в 3,45 раза больше образцов группы №6; в 3,2 раза больше, чем в группе №7.

Наименьшие значения времени кровотечения отмечены в экспериментальных группах гемостатических материалов, изготовленных на основе натриевой соли КМЦ (№4–7). Значения образцов группы №4 в 1,5 раза больше образца группы №5; в 2,68 раза – группы №6; в 2,41 раза – группы №7. В свою очередь значения образцов группы №7 меньше образцов группы №5 в 1,74 раза и на 4 с больше, чем в группе №6.

Таблица 4. Уровень статистической значимости различий объема кровопотери**Table 4.** Level of statistical significance of blood loss volume

№	Группа	p					
		2	3	4	5	6	7
		Gelita-Spon Standard	Surgicel Fibrillar	Na-КМЦ+ ТК _п	Na-КМЦ+ ТК _{нп}	Na-КМЦ _п	Na-КМЦ _{нп}
1	TachoComb	0,0003*	0,49	0,45	1	0,15	0,97
2	Gelita-Spon Standard		0,0002*	0,0002*	0,0002*	0,0009*	0,0003*
3	Surgicel Fibrillar			0,76	0,096	0,94	0,49
4	Na-КМЦ+ТК _п				0,02	0,59	0,45
5	Na-КМЦ+ТК _{нп}					0,03*	1
6	Na-КМЦ _п						0,15

При сравнении объема кровопотери в исследуемых группах (см. табл. 2, 4) отмечено меньшее число статистически значимых отличий. Значения параметров, полученных при изучении образцов группы №2, значимо отличались от значений, полученных при исследовании всех экспериментальных групп: в 0,42 раза больше, чем в группе №1; в 3,4 раза больше, чем в группе №3; в 4,5 раза больше, чем в группе №4; в 7,6 раза больше, чем в группе №5; в 3,4 больше, чем в группе №6, и в 4 раза – в группе №7.

При сравнении образцов на основе Na-КМЦ обнаружено статистически значимое отличие между значениями образцов экспериментальных групп №5 (в 0,5 раза меньше) и №6.

● Обсуждение

При моделировании раны на печени наблюдали кровотечение, которое останавливали образцами экспериментальных групп. Обнаружено, что время остановки кровотечения увеличивается в ряду 6 → 7 → 5 → 4 → 3 → 1 → 2. Иными словами, среди тестируемых образцов значительной гемостатической активностью обладают экспериментальные образцы кровоостанавливающих материалов на основе Na-КМЦ и Na-КМЦ+ТК (№4–7). Это подтверждено статистически значимым уменьшением значений оцениваемого показателя в указанных группах в сравнении с уже используемыми в клинической практике материалами на основе коллагена (TachoComb), желатина (Gelita-Spon Standard) и окисленной целлюлозы (Surgicel Fibrillar). Эти данные могут быть обоснованы структурой образца (пористость, размеры пор и соотношение “поры–трабекулы”), а также его химической структурой (основой и введением в нее лекарственных препаратов, добавляющих материалу дополнительные положительные свойства, такие как коагуляционная активность, например ТК).

Если рассматривать сорбционную способность (объем крови, которую впитал образец), то экспериментальные группы располагаются в другом порядке: 5 → 4 → 7 → 3 → 6 → 1 → 2.

Расположение экспериментальных групп в ряду схожее, как и при оценке времени кровотечения. Но при интерпретации результатов объема кровопотери необходимо учесть, что небольшие значения этого показателя свидетельствуют о малых сорбционных свойствах образцов. Однако такую трактовку полученных данных нельзя считать обоснованной, поскольку на объем кровотечения (объем крови, впитанный одним образцом) влияет и время остановки кровотечения (время пропитывания образца кровью, истекающей из раны): зависимость “время–объем” прямо пропорциональна.

● Заключение

Применение локального кровоостанавливающего средства на основе Na-КМЦ (с добавлением и без добавления ТК) при остановке кровотечения после краевой резекции печени лабораторных животных (крысы) не уступает внедренным в клиническую практику аппликационным гемостатическим средствам, таким как TachoComb, Gelita-Spon Standard и Surgicel Fibrillar. Это проявляется быстрой остановкой кровотечения, а следовательно, и малой кровопотерей, что немаловажно, учитывая характер травмы и обильное кровоснабжение таких паренхиматозных органов, как печень.

Участие авторов

Липатов В.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Гаврилюк В.П. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Северинов Д.А. – экспериментальная часть исследования, статистическая обработка полученных данных, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Григорьян А.Ю. – экспериментальная часть исследования, статистическая обработка полученных данных, сбор и обработка материала.

Authors participation

Lipatov V.A. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Gavrilyuk V.P. — concept and design of the study, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Severinov D.A. — experimental part of the study, statistical analysis, collection and processing of material, writing text, editing.

Grigoryan A.Yu. — experimental part of the study, statistical analysis, collection and processing of material.

● Список литературы

1. Базаев А.В., Алейников А.В., Королев С.К., Кокобелян А.Р., Родин А.Г. Повреждение печени и селезенки у пострадавших с сочетанной автодорожной травмой. Журнал МедиАль. 2014; 1 (11): 17–19.
2. Babak A., Samad S.V., Seyedpouya P., Sarvin A. Blunt abdominal trauma and organ damage and its prognosis. *J. Anal. Res. Clin. Med.* 2016; 4 (4): 228–232. <https://doi.org/10.15171/jarcm.2016.038>
3. Balaphas A., Meyer J., Harbarth S., Amzalag G., Buhler L.H., Morel P. Patient management after splenectomy in 2015: state of the art and recommendations. *Rev. Med. Suisse.* 2015; 11 (479): 1345–1350.
4. Vecchio R., Catalano R., Basile F., Spataro C., Caputo M., Intagliata E. Topical hemostasis in laparoscopic surgery. *G. Chir.* 2016; 37 (6): 266–270. <https://doi.org/10.0.43.130/gchir/2016.37.6.266>
5. Самохвалов И.М., Рева В.А., Денисов А.В., Телицкий С.Ю., Адаменко В.Н., Чуркин А.А., Юдин А.Б., Яблоков И.П. Сравнительная оценка эффективности и безопасности местных гемостатических средств в эксперименте. Военно-медицинский журнал. 2017; 2 (338): 18–24.
6. Франко И.В., Башанкаев Б.Н., Юнусов Б.Т., Алиев В.А., Шавгулидзе К.Б., Лория И.Ж., Григорьева О.А. Применение препарата Тачосомб при лапароскопических операциях. Эндоскопическая хирургия. 2017; 23 (6): 19–24. <https://doi.org/10.17116/endoskop201723619-24>.
7. Güven H.E. Topical hemostatics for bleeding control in pre-hospital setting: then and now. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 5 (23): 357–361. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2017.47279>.
8. Mita K., Ito H., Murabayashi R., Asakawa H., Nabetani M., Kamasako A., Koizumi K., Hayashi T. Use of a fibrinogen/thrombin-based collagen fleece (Tachocomb, Tachosil) with a stapled closure to prevent pancreatic fistula formation following distal pancreatectomy. *Surg. Innov.* 2015; 22 (6): 601–605. <https://doi.org/10.1177/15533506155806499>.
9. Давыденко В.В., Власов Т.Д., Доброскок И.Н., Бражникова Е.Н., Забивалова Н.М. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015; 8 (2): 186–194. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2015-8-2-186-194>.
10. Wang L. Research progress and application status of topical absorbable hemostatic. *Postgrad. Med. J.* 2018; 1 (31): 109–112. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.01.023>.
11. Тимошенкова А.В., Кузьмин М.В., Катанов Е.С. Оценка билиостатических свойств современных топических гемостатических средств, применяемых в хирургии печени.

Пермский медицинский журнал. 2018; 1 (35): 102–107. <https://doi.org/10.17816/pmj351102%107>.

12. Fonouni H., Kashfi A., Majlesara A., Stahlheber O., Konstantinidis L., Gharabaghi N., Kraus T.W., Mehrabi A., Oweira H. Hemostatic efficiency of modern topical sealants: comparative evaluation after liver resection and splenic laceration in a swine model. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2018; 3 (106): 307–1316. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33937>.
13. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. Исследование реакции тканей селезенки при использовании новых образцов полимерных кровоостанавливающих материалов. Политравма. 2019; 4: 83–94.
14. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А., Северинов Д.А., Ершов М.П. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств. Новости хирургии. 2018; 1 (26): 81–95. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.1.81>.
15. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019; 2 (27): 245–257. <https://doi.org/10.23888/pavlovj2019272245-257>.

● References

1. Bazaev A.V., Alejnikov A.V., Korolev S.K., Kokobelyan A.R., Rodin A.G. The damages of liver and spleen of the injured with the combined automobile trauma. *Journal MediAl.* 2014; 1 (11): 17–19. (In Russian)
2. Babak A., Samad S.V., Seyedpouya P., Sarvin A. Blunt abdominal trauma and organ damage and its prognosis. *J. Anal. Res. Clin. Med.* 2016; 4 (4): 228–232. <https://doi.org/10.15171/jarcm.2016.038>
3. Balaphas A., Meyer J., Harbarth S., Amzalag G., Buhler L.H., Morel P. Patient management after splenectomy in 2015: state of the art and recommendations. *Rev. Med. Suisse.* 2015; 11 (479): 1345–1350.
4. Vecchio R., Catalano R., Basile F., Spataro C., Caputo M., Intagliata E. Topical hemostasis in laparoscopic surgery. *G. Chir.* 2016; 37 (6): 266–270. <https://doi.org/10.0.43.130/gchir/2016.37.6.266>
5. Samokhvalov I.M., Reva V.A., Denisov A.V., Telitskii S.Yu., Adamenko V.N., Churkin A.A., Yudin A.B., Yablokov I.P. Assessing effectiveness of topical hemostatic chitosan-based agents in experiments. *Voенно-медицинский журнал = The Military Medical Journal.* 2017; 2 (338): 18–24. (In Russian)
6. Franco I.V., Bashankaev B.N., Yunusov B.T., Aliev V.A., Shavgulidze K.B., Loria I.Zh., Grigorieva O.A. Experience of application of TachoSil in laparoscopic surgeries. *Endoscopic surgery.* 2017; 23 (6): 19–24. <https://doi.org/10.17116/endoskop201723619-24> (In Russian)
7. Güven H.E. Topical hemostatics for bleeding control in pre-hospital setting: then and now. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 5 (23): 357–361. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2017.47279>.
8. Mita K., Ito H., Murabayashi R., Asakawa H., Nabetani M., Kamasako A., Koizumi K., Hayashi T. Use of a fibrinogen/thrombin-based collagen fleece (Tachocomb, Tachosil) with a stapled closure to prevent pancreatic fistula formation following distal pancreatectomy. *Surg. Innov.* 2015; 22 (6): 601–605. <https://doi.org/10.1177/15533506155806499>.
9. Davydenko V.V., Vlasov T.D., Dobroskok I.N., Brazhnikova E.N., Zabivalova N.M. Competitive efficiency of local application

- hemostatic agents in experimental parenchymatous and arterial bleeding control. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2015; 8 (2): 186–194. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2015-8-2-186-194> (In Russian)
10. Wang L. Research progress and application status of topical absorbable hemostatic. *Postgrad. Med. J.* 2018; 1 (31): 109–112. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.01.023>.
11. Timoshenkova A.V., Kuzmin M.V., Katanov E.S. Assessment of biliostatic properties of modern topic hemostatic means used in hepatic surgery. *Perm Medical Journal*. 2018; 1 (35): 102–107. <https://doi.org/10.17816/pmj351102%107> (In Russian)
12. Fonouni H., Kashfi A., Majlesara A., Stahlheber O., Konstantinidis L., Gharabaghi N., Kraus T.W., Mehrabi A., Oweira H. Hemostatic efficiency of modern topical sealants: comparative evaluation after liver resection and splenic laceration in a swine model. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2018; 3 (106): 307–1316. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33937>.
13. Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A. A study of spleen tissue reaction using new samples of polymeric hemostatic materials. *Polytrauma*. 2019; 4: 83–94. (In Russian)
14. Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Sotnikov K.A., Severinov D.A., Ershov M.P. To the issue of methodology of comparative study of the degree of hemostatic activity of topical hemostatic agents. *Novosti khirurgii*. 2018; 1 (26): 81–95. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.1.81> (In Russian)
15. Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research of the conduct. Part II. *Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019; 2 (27): 245–257. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257> (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Липатов Вячеслав Александрович – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины, КГМУ. <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>. E-mail: drli@yandex.ru

Гаврилюк Василий Петрович – доктор мед. наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования КГМУ. <https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>. E-mail: wvas@mail.ru

Северин Дмитрий Андреевич – ассистент кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования КГМУ. <https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

Григорьян Арсен Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии КГМУ. <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>. E-mail: arsgrigorian@mail.ru

Для корреспонденции *: Северин Дмитрий Андреевич – 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, Российская Федерация. Тел.: +7-920-262-15-55. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

Vyacheslav A. Lipatov – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology, Scientific Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>. E-mail: drli@yandex.ru

Vasily P. Gavrilyuk – Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>. E-mail: wvas@mail.ru

Dmitry A. Severinov – Assistant of the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Kursk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

Arsen Yu. Grigoryan – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>. E-mail: arsgrigorian@mail.ru

For correspondence *: Dmitry A. Severinov – 3, Karl Marx str., Kursk, 305041, Russian Federation. Phone: +7-920-262-15-55. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 12.08.2020.
Received 12 August 2020.

Принята к публикации 29.09.2020.
Accepted for publication 29 September 2020.

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-144-148>

Рефераты иностранных журналов

Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г.

Abstracts of current foreign publications

*Akhaladze G.G., Akhaladze D.G.**J. Am. Coll. Surg. 2014; 219 (4): 704–712.**<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.055>*

Disconnected pancreatic duct syndrome: disease classification and management strategies

Синдром нарушения целостности протока поджелудочной железы: классификация болезни и тактика лечения

Fischer T.D., Gutman D.S., Hughes S.J., Trevino J.G., Behrns K.E.

Синдром нарушения целостности протока поджелудочной железы (СНЦППЖ) развивается в результате панкреонекроза (ПН) и может проявиться сразу или месяцы спустя, сопровождаясь формированием псевдокисты поджелудочной железы (ПЖ). Для клинической картины СНЦППЖ характерно многообразие симптомов. Исследование посвящено анализу клинических проявлений СНЦППЖ и обсуждению вариантов хирургического лечения. Анализировали результаты лечения 50 пациентов с СНЦППЖ (средний возраст 53 ± 16 лет, 66% мужчин), подвергшихся хирургическому лечению с июля 2005 по июнь 2011 г. Критерием включения стало выявление при КТ нарушенной целостности ППЖ, подтвержденной при хирургическом вмешательстве. Детальному анализу подвергли данные историй болезни, клинические проявления, предпринятые варианты лечения, осложнения и результаты. Установлены 3 основных варианта СНЦППЖ: “одновременный с ПН” ($n = 28$) – выявленный одновременно с ПН; “запоздалый СНЦППЖ” ($n = 15$) – проявившийся впоследствии формированием псевдокисты ПЖ; “хронический панкреатит с СНЦППЖ” ($n = 7$) – развившийся на фоне хронического панкреатита (ХП). При “одновременном с ПН” СНЦППЖ выполняли некрэктомию, нередко сопровождавшуюся удалением тела или хвоста ПЖ, в сроки до 60 дней от развития ПН. У 36% больных сформировались панкреатические свищи класса В-С. При “запоздалом СНЦППЖ” осуществляли дистальную резекцию ПЖ в среднем через 440 дней после установления диагноза. Свищ ПЖ осложнил послеоперационный период у 7% больных.

“ХП с СНЦППЖ” требовал выполнения продольной панкреатикоеюностомии в среднем через 417 дней. Формирования панкреатического свища не наблюдали. Общая летальность составила 2%. У 3 пациентов осложненное течение послеоперационного периода потребовало проведения повторных вмешательств. СНЦППЖ проявляется одновременно с ПН либо позднее, а также в ряде наблюдений развивается на фоне ХП. Своевременная диагностика и адекватное хирургическое пособие обеспечивают низкую летальность. Формирование панкреатического свища происходит нечасто и, как правило, не требует проведения хирургического вмешательства.

*BMC Gastroenterol. 2021; 21 (1): 87.**<https://doi.org/10.1186/s12876-021-01663-2>*

Endoscopic transmural drainage is associated with improved outcomes in disconnected pancreatic duct syndrome: a systematic review and meta-analysis

Эндоскопическое трансмуральное дренирование сопровождается улучшением результатов лечения при синдроме нарушения целостности протока поджелудочной железы: систематический обзор и метаанализ

Chong E., Ratnayake C.B., Saikia S., Nayar M., Oppong K., French J.J., Windsor J.A., Pandanaboyana S.

Синдром нарушения целостности протока поджелудочной железы (СНЦППЖ) является осложнением острого некротизирующего панкреатита, локализованного в области тела и хвоста органа. Зачастую он проявляется формированием панкреатического жидкостного скопления (ПЖС) или наружным панкреатическим свищом (НПС). Цель обзора – сформулировать определение СНЦППЖ, упорядочить известные данные о клинических проявлениях и предлагаемых при этом заболеваниях вмешательствах. Систематический поиск литературных источников, опубликованных до февраля 2020 г., осуществляли

при помощи системы PRISMA, используя базы данных PubMed, EMBASE, MEDLINE и SCOPUS. Для оценки результатов эндоскопических и хирургических вмешательств при лечении СНЦППЖ проведен метаанализ полученных данных. Результат лечения считали удачным, если клинические проявления СНЦППЖ, ПЖС, НПС и панкреатический асцит подвергались устойчивой редукции, а осложнения не рецидивировали. Анализировали результаты 30 исследований, включающих 1355 пациентов. Причиной СНЦППЖ был острый панкреатит (95,3%, 936/982), хронический панкреатит (3,1%, 30/982). СНЦППЖ чаще всего проявлялся формированием ПЖС (83,2%, 948/1140) и НПС (13,4%, 153/1140). В литературе отмечена достоверная гетерогенность в формулировках определения СНЦППЖ. Взвешенная доля успешного эндоскопического трансмурального стентирования (90,6%, 95% CI 81,0–95,6%) была достоверно больше, чем транспапиллярного дренирования (58,5%, 95% CI 36,7–77,4). Парный метаанализ показал сравнимую частоту успешных эндоскопических и хирургических вмешательств, которая составила 82% (95% CI 68,6–90,5) и 87,4% (95% CI 81,2–91,8) соответственно ($p = 0,389$). Эндоскопическое трансмуральное дренирование при СНЦППЖ по сравнению с транспапиллярным дренированием обладает рядом преимуществ. При этом доля успешных результатов эндоскопических и хирургических вмешательств сопоставима. Многообразие определений и предлагаемых вариантов лечебной тактики при СНЦППЖ требует стандартизации и дальнейших исследований.

*Endosc. Ultrasound. 2020; 9 (6): 402–409.
https://doi.org/10.4103/eus.eus_65_20*

Comparison of endoscopic versus percutaneous drainage of symptomatic pancreatic necrosis in the early (< 4 weeks) phase of illness

Сравнение эндоскопического и чрескожного дренирования панкреонекроза в ранней (<4 недель) фазе болезни

*Rana S.S., Verma S., Kang M., Gorski U.,
Sharma R., Gupta R.*

Панкреатические жидкостные скопления (ПЖС) в ранней фазе болезни (<4 нед от начала острого панкреатита (ОП)) часто лечат путем чрескожного дренирования (ЧКД). Исследований, посвященных сравнению ранних результатов (до истечения 4 нед) эндоскопического трансмурального дренирования (ЭТД) и ЧКД у больных панкреонекрозом (ПН), в литературе описано мало. Цель исследования – сравнить безопасность и эффективность раннего ЭТД и ЧКД у пациентов с ПН. Ретроспективно анализировали базы данных пациентов с ПН, перенесших ЭТД (при ПЖС, выявленном при эндо-УЗИ) в ранней

фазе ПН (<4 нед от начала ОП) или ЧКД. С помощью ЭТД лечение провели 23 пациентам (19 мужчин; средний возраст 36,1 года), ЧКД – 41 пациенту (29 мужчин; средний возраст 39,6 года). ЭТД и ЧКД выполнены через $24,2 \pm 2,3$ и $24,2 \pm 2,0$ дня после начала ОП ($p = 0,84$). В группе ЭТД 35% пациентов установлены саморасширяющиеся металлические стенты, 48% потребовалась эндоскопическая некрэктомия. В группе ЧКД 74% пациентов установлено несколько дренажей, 91% пациентов полость промывали соевым раствором или раствором стрептокиназы. Лечение пациентов из группы ЧКД по сравнению с группой ЭТД было более продолжительным ($61,9 \pm 22,9$ и $30,9 \pm 5,6$ дня; $p < 0,00001$), они чаще нуждались в хирургическом вмешательстве (30 и 4%; $p = 0,01$). Кроме того, у них чаще формировался наружный панкреатический свищ (НПС) (22% и 0; $p = 0,02$). ЭТД при ПН в ранней фазе болезни сопровождается более быстрым разрешением и реже требует выполнения санационного хирургического пособия по сравнению с ЧКД. НПС является серьезным осложнением ЧКД.

*BMC Gastroenterol. 2019; 19 (1): 54.
<https://doi.org/10.1186/s12876-019-0977-1>*

Endoscopic transpapillary drainage in disconnected pancreatic duct syndrome after acute pancreatitis and trauma: long-term outcomes in 31 patients

Эндоскопическое транспапиллярное дренирование при синдроме нарушения целостности протока поджелудочной железы после острого панкреатита и травмы: отдаленные результаты лечения 31 пациента

*Chen Y., Jiang Y., Qian W., Yu Q., Dong Y.,
Zhu H., Liu F., Du Y., Wang D., Li Z.*

Как правило, при синдроме нарушения целостности протока поджелудочной железы (СНЦППЖ) пациентов подвергают хирургическому лечению. После эндоскопических вмешательств отмечена меньшая летальность и частота осложнений, чем после открытых хирургических. При этом число успешных исходов одинаковое. Однако число наблюдений недостаточно. В проспективном исследовании изучены результаты лечения пациентов с СНЦППЖ с сентября 2008 по январь 2016 г. Причинами развития СНЦППЖ стали абдоминальная травма (52%) и панкреонекроз (48%). Оценке подвергли демографические и клинические данные. Факторы, влияющие на результаты лечения, анализировали статистически. 31 пациенту с СНЦППЖ выполнено 40 эндоскопических транспапиллярных вмешательств. Средний интервал между формированием панкреатического затека и выявленным нарушением целостности ППЖ составил

6,6 мес (0,5–84 мес). Средняя продолжительность наблюдения за пациентами – 38 мес (17–99 мес). У пациентов с полным разрывом ППЖ в области тела или хвоста установлен низкий риск развития атрофии поджелудочной железы ($p = 0,009$). Развитие инфекции после размещения стента отмечено в 1 наблюдении. Установлена достоверная корреляция между эндоскопическим транспапиллярным дренированием и клиническим успехом вмешательства ($p = 0,014$). СНЦППЖ не следует считать редким осложнением травматического или воспалительного повреждения поджелудочной железы, а поздняя его диагностика зачастую обусловлена недооценкой выявленных признаков осложнения. Эндоскопическое транспапиллярное вмешательство с дистальным стентированием является эффективным и безопасным методом лечения при этом заболевании.

J. Surg. Res. 2020; 247: 297–303.

<https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.068>

Disconnected pancreatic duct syndrome: spectrum of operative management

Синдром нарушения целостности протока поджелудочной железы: спектр оперативных вмешательств

Maatman T.K., Roch A.M., Lewellen K.A., Heimberger M.A., Ceppa E.P., House M.G., Nakeeb A., Schmidt C.M., Zyromski N.J.

Синдром нарушения целостности протока поджелудочной железы (СНЦППЖ) является ожидаемым осложнением некротического панкреатита (НП). Хирургическое лечение заключается во внутреннем дренировании или дистальной резекции поджелудочной железы (ПЖ). При планировании хирургического пособия следует учитывать левостороннюю портальную гипертензию и объем разобщенной паренхимы ПЖ. Также важно выбрать оптимальный срок проведения вмешательства с учетом фазы панкреонекроза. Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения СНЦППЖ. В исследовании путем сплошной выборки включены все больные с НП, подвергшиеся операции по поводу СНЦППЖ с 2005 по 2017 г. Анализировали периоперационные данные и отдаленные результаты лечения. Из 647 пациентов с НП у 299 (46%) выявлен СНЦППЖ. Хирургическое вмешательство выполнено 202 (68%) из них. Период наблюдения отдаленных результатов составил в среднем 30 мес (2–165 мес). Основное хирургическое пособие заключалось во внутреннем дренировании ($n = 111$) или выполнении резекции ПЖ ($n = 91$). Время, прошедшее от установки диагноза НП до операции, составило 126 дней (от 20 дней до 81 мес). Послеоперационные осложнения развились у 46% больных. Продолжи-

тельность госпитализации после операции составила 7 дней (2–97 дней). Повторная госпитализация потребовалась в 19% наблюдений. Летальность – 2%. Повторное вмешательство на ПЖ потребовалось 23 (11%) пациентам, в среднем в течение 15 мес (1–98 мес). Девяти из них выполнена повторная резекция ПЖ, а 14 больных излечены эндоскопически. СНЦППЖ является частым и тяжелым следствием НП. Необходимость в адекватном хирургическом лечении возникает у 90% больных.

Quant Imaging Med. Surg. 2019; 9 (12): 1973–1985.
<https://doi.org/10.21037/qims.2019.11.10>

Current concepts for the diagnosis of acute pancreatitis by multiparametric magnetic resonance imaging

Современная концепция диагностики острого панкреатита с помощью мультипараметрической МРТ

Xiao B., Xu H.B., Jiang Z.Q., Zhang J., Zhang X.M.

Острый панкреатит (ОП) характеризуется острым химическим воспалением поджелудочной железы (ПЖ), перипанкреатических тканей и смежных органов. В новой Атлантской классификации 2012 г. подвергли пересмотру паттерны формирования некроза ПЖ и местных осложнений ОП. В классификации Атланты 2012 сделан акцент на том, что некроз экстрапанкреатической жировой клетчатки, который приводит к ограниченному некрозу (walled-off necrosis), ассоциирован с плохим прогнозом. И наоборот, свободная жидкость в меньшей степени связана с осложнениями. Основным средством диагностики патологических изменений при ОП, согласно классификации Атланты 2012, предложена КТ с контрастным усилением. Однако с ее помощью выявить отдельные локальные нарушения в забрюшинной клетчатке затруднительно. Современные технические достижения, такие как мультипараметрическая МРТ, способны охватить более широкий спектр патологических изменений при ОП, в частности определить мелкие участки жирового некроза. Кроме того, индекс тяжести при МРТ, который включает шкалу Balthazar и ширину распространения некроза ПЖ, оказался ключевым параметром в исходной оценке, определении стадии и прогноза ОП. Другие инновации, такие как распознавание важных характеристик МРТ при ОП, применение новой, более эффективной терминологии для отражения местных и общих патологических изменений при этой болезни, позволили улучшить результаты лечения ОП. В статье, базирующейся на пересмотренной классификации Атланты 2012, проведена оценка преимуществ и ограничений МРТ в диагностике ОП.

Ann. Surg. 2018; 267 (3): 561–568.

<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002082>

Impact of disconnected pancreatic duct syndrome on the endoscopic management of pancreatic fluid collections

Влияние синдрома нарушения целостности протока поджелудочной железы на эндоскопическое лечение панкреатических жидкостных скоплений

Bang J.Y., Wilcox C.M., Navaneethan U., Hasan M.K., Peter S., Christein J., Hawes R., Varadarajulu S.

Цель исследования – изучить влияние нарушения целостности протока поджелудочной железы (СНЦППЖ) на результаты эндоскопического лечения панкреатических жидкостных скоплений (ПЖС). Данных о влиянии СНЦППЖ на исходы эндоскопического лечения ПЖС недостаточно. Проведен ретроспективный анализ больных, перенесших эндоскопическое дренирование ПЖС в 2003–2015 гг. Если эндоскопическое дренирование оказывалось неэффективным, выполняли эндоскопическое трансмуральное дренирование под контролем эндо-УЗИ или гибридные вмешательства (эндоскопическое двойное многопортовое вмешательство под контролем УЗИ, эндоскопическая чрескожная некрэктомия). Трансмуральное стентирование при СНЦППЖ применяем с 2008 г. При оценке результатов лечения принимали во внимание необходимость гибридного или повторного вмешательства, вынужденное выполнение открытой операции, а также продолжительность лечения и его общий результат. Из 361 пациента у 34 (9,4%) наблюдали острые скопления, у 178 (49,3%) – псевдокисты и у 149 (41,3%) – отграниченный некроз (walled-off necrosis, ОН). СНЦППЖ отмечен у 167 (46,3%) больных, отсутствовал – у 124 (34,3%). Еще у 70 (19,4%) больных данные об этом осложнении отсутствовали. Установлено, что СНЦППЖ чаще был у пациентов с ОН по сравнению с другими причинами ПЖС (68,3 и 31,7%; $p < 0,001$). Несмотря на отсутствие достоверных отличий в результатах лечения, пациенты с СНЦППЖ чаще нуждались в гибридных методах лечения (31,1 и 4,8%, $p < 0,001$), повторных вмешательствах (30 и 18,5%, $p = 0,03$), экстренных операциях (13,2 и 4,8%, $p = 0,02$) и более продолжительном стационарном лечении (3 (2–10) и 2 (1–4) дня, $p = 0,003$). Рецидивы ПЖС реже наблюдали у больных с СНЦППЖ при трансмуральном стентировании (17,4 и 1,7%, $p < 0,001$). При мультивариантном логистическом регрессионном анализе установлено, что СНЦППЖ (OR 2,99), ОН (OR 3,37), размер ПЖС ≥ 100 мм (OR 2,66) и множественные ПЖС (OR 10,6) связаны с необходимостью применения гибридного вмешательства. СНЦППЖ оказывает существенное влияние на эффективность

эндоскопического лечения ПЖС. При наличии СНЦППЖ большее число пациентов нуждается в применении гибридных методов, повторных вмешательствах и экстренных операциях для получения оптимальных клинических результатов.

Pancreatology. 2020; 20 (2): 177–181.

<https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.12.011>

Natural course of low output external pancreatic fistula in patients with disconnected pancreatic duct syndrome following acute necrotising pancreatitis

Естественный исход наружного панкреатического свища с малым количеством отделяемого при синдроме нарушения целостности протока поджелудочной железы после острого некротического панкреатита

Rana S.S., Sharma R., Kang M., Gupta R.

Формирование наружного панкреатического свища (НПС), связанного с полным разрывом протока поджелудочной железы (ППЖ), приведшего к синдрому нарушения целостности ППЖ (СНЦППЖ), является сложной проблемой, часто требующей хирургического вмешательства. Известны примеры самопроизвольного заживления свища. Однако данных о естественном течении НПС, связанного с СНЦППЖ, недостаточно. Цель исследования – анализ результатов консервативного лечения НПС с малым количеством отделяемого (<200 мл в день) после пункционного или хирургического лечения СНЦППЖ при остром некротическом панкреатите. Изучали клинические данные за последние 5 лет, особенности клинического течения, осложнения и сроки заживления свищей. Под наблюдением находились 33 пациента (27 мужчин; средний возраст $40,5 \pm 9,3$ года) с НПС и малым количеством отделяемого. У 31 пациента НПС сформировался в результате чрескожного дренирования (ЧКД) и у 2 – после хирургического вмешательства. Уровень амилазы в отделяемом варьировал от 1600 до 32000 МЕ. Разрыв ППЖ находился в перешейке поджелудочной железы, теле и хвосте у 4, 16 и 13 пациентов соответственно. НПС закрылся самопроизвольно у всех пациентов в течение $88,2 \pm 63,46$ дня. Чрескожный дренаж был утрачен у 2 больных, что повлекло формирование псевдокисты, у 1 из пациентов излеченной эндоскопически. В период наблюдения в течение $32,5 \pm 21,9$ мес ни у одного пациента не выявлено рецидива болезни. НПС с малым количеством отделяемого после ЧКД или хирургического вмешательства, предпринятых по поводу СНЦППЖ при остром некротическом панкреатите, в большинстве наблюдений заживают самопроизвольно в течение 3 мес с хорошими отдаленными результатами.

*Endosc. Ultrasound. 2020; 9: 130–137.
https://doi.org/10.4103/eus.eus_8_20*

Clinical and morphological consequences of permanent indwelling transmural plastic stents in disconnected pancreatic duct syndrome

Клинические и морфологические последствия применения постоянных трансмуральных пластиковых стентов при синдроме нарушения целостности протока поджелудочной железы

Rana S.S., Shah J., Sharma R.K., Gupta R.

Применение постоянных трансмуральных стентов у больных отграниченным панкреонекрозом (walled-off necrosis, ОПН), сопровождающимся синдромом нарушения целостности протока поджелудочной железы (СНЦППЖ), является эффективной хирургической процедурой, позволяющей уменьшить риск формирования панкреатических жидкостных скоплений (ПЖС). Однако данных об отдаленных результатах применения этой тактики недостаточно. Проведен ретроспективный анализ баз данных пациентов с ОПН, подвергшихся за последние 8 лет эндо-

скопическому трансмуральному дренированию, для выявления больных с СНЦППЖ, у которых трансмуральный стент сохраняется >3 лет. Из 56 включенных в исследование пациентов у 67,85% установлены стенты 10 Fr и у 32,15% – 7 Fr. У 5 (8,9%) больных сохранялась боль в области поджелудочной железы (ПЖ), у 1 (1,78%) пациента сформировалось ПЖС, несмотря на функционирующий стент. У 2 (3,5%) больных отмечены смещение и миграция стента, при этом в 1 наблюдении стент был обнаружен в нисходящей ободочной кишке, а в другом он вызвал кальциноз паренхимы ПЖ. У 14 (25%) пациентов развился диабет. Из 48 (85,7%) пациентов, которым в отдаленном периоде выполнено эндо-УЗИ, у 15 (31,25%) больных выявлено ≥5 признаков хронического панкреатита (ХП). Установка постоянных пластиковых стентов при ОПН и СНЦППЖ является безопасным и эффективным методом лечения и сопровождается минимальным числом осложнений. Несмотря на наличие стента, разобщение ткани ПЖ, вызванное СНЦППЖ, ведет к развитию морфологических изменений, характерных для ХП, у трети пациентов, клинические последствия которых требуют дальнейшего изучения.

Сведения об авторах [Authors info]

Ахаладзе Гурам Германович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” МЗ РФ.
Ахаладзе Дмитрий Гурамович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Для корреспонденции *: Ахаладзе Гурам Германович – 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4. Тел.: +7-499-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com

Guram G. Akhaladze – Doct. of 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



Рахман Кулиевич Ташиев **К 85-летию со дня рождения**

Rakhman K. Taschiev
To 85th anniversary

25 марта 2021 г. исполнилось 85 лет хирургу-онкологу, доктору медицинских наук, профессору кафедры онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины (Киев) Рахману Кулиевичу Ташиеву.

Путь в медицине Р.К. Ташиев начал в 1954 г. после окончания фельдшерско-акушерской школы и во время службы в армии. В 1958 г. поступил на лечебный факультет Туркменского государственного медицинского института, одновременно работал медбратом в хирургическом отделении Республиканской клинической больницы им. Н.И. Пирогова. После окончания института Р.К. Ташиев работал в поселковой больнице, затем хирургом-ординатором в Республиканской клинической больнице им. Н.И. Пирогова. Его руководитель академик Академии медицинских наук Туркменской ССР профессор Н.М. Тачмурадов рекомендовал МЗ ТССР направить Рахмана Кулиевича в целевую аспирантуру. В 1969 г. Р.К. Ташиев поступил в аспирантуру при Киевском институте усовершенствования врачей МЗ СССР. Под руководством профессора Д.Ф. Скрипниченко досрочно защитил кандидатскую диссертацию.

Дальнейшая профессиональная деятельность Р.К. Ташиева связана с онкологией. С 1973 г. назначен младшим научным сотрудником отдела опухолей брюшной полости Киевского НИИ рентгенодиагностики и онкологии (ныне Национальный институт рака МОЗ Украины). С 1978 г. – ассистент кафедры онкологии Киевского института усовершенствования врачей МОЗ СССР. В 1992 г. защитил докторскую диссертацию “Комбинированное лечение новообразований печени с использованием криодеструкции и эндоваскулярной хирургии”. С 1993 г. – доцент, с 1996 г. – профессор кафедры онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины.

С 1975 г. Рахман Кулиевич занимается хирургической гепатологией и является одним из пионеров применения

криохирургии в онкологии. Экспериментально и клинически обосновал применение низких температур при новообразованиях печени. Им разработаны и внедрены оригинальные криоапликаторы для криодеструкции опухолей печени, в том числе в труднодоступных местах – под диафрагмой, а также для криодеструкции одновременно с двух полюсов органа. Также было разработано устройство для ушивания паренхиматозных органов. Им разработан способ гемостатического шва печени, способ лечения опухолей печени с применением низких температур и экстраперитонеальным (по типу “малого живота”) выведением культи печени при больших типичных или атипичных резекциях органа, способ лечения при раке и метастазах в печени других опухолей. Награжден медалью “Изобретатель СССР”.

Р.К. Ташиев – автор учебного пособия “Первичный и метастатический рак печени” (2008), монографии “Современные методы диагностики и лечения рака молочной железы” в соавторстве с И.В. Абраменко (2018), 14 информационных писем и нововведений в области хирургии опухолей печени и молочной железы. Обладатель 32 авторских свидетельств и патентов на изобретения, внедренных в клиническую практику. Автор 285 печатных работ. Под его руководством подготовлено к защите 5 диссертационных работ.

Профессор Р.К. Ташиев – действительный член Международной ассоциации хирургов-гепатологов с 1996 г. Награжден орденом Николая Пирогова и грамотой (2015). Рахман Кулиевич продолжает активно и плодотворно трудиться, передавая свой врачебный и педагогический опыт молодому поколению врачей, научных сотрудников и педагогов. Присущие Р.К. Ташиеву высокий профессионализм, чувство долга и доброжелательность снискали ему уважение среди коллег по кафедре онкологии НМАПО им. П.Л. Шупика, в Национальном институте рака МОЗ Украины и Киевском городском клиническом онкологическом центре, а также его пациентов.

Коллектив Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, ученики и коллеги от всей души поздравляют юбиляра. Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ и редакционная коллегия журнала “Анналы хирургической гепатологии” сердечно поздравляют Рахмана Кулиевича с юбилеем, желают крепкого здоровья, счастья и благополучия!



Борис Сергеевич Запорожченко К 80-летию со дня рождения

**Boris S. Zaporozhchenko
To 80th anniversary**

29 апреля 2021 г. исполнилось 80 лет заведующему кафедрой хирургии №2 Одесского национального медицинского университета, заведующему хирургическим отделением Черноморской центральной бассейновой больницы на водном транспорте г. Одессы, Заслуженному врачу Украины, Лауреату Государственной премии в области науки и техники Украины, профессору Борису Сергеевичу Запорожченко.

Борис Сергеевич родился в поселке городского типа Любашёвка Одесской области в семье служащего. В 1958 г. после окончания школы поступил в Одесское медицинское училище №3, которое окончил в 1960 г. Последующие три года были отданы службе в рядах Советской армии в группе советских войск в Германской Демократической Республике в качестве старшего фельдшера танкового батальона. В 1963 г. Б.С. Запорожченко поступил на лечебный факультет Одесского медицинского института им. Н.И. Пирогова, который окончил в 1970 г. по специальности “лечебное дело”. Во время учебы в институте Борис Сергеевич работал фельдшером-анестезистом хирургического отделения Одесской бассейновой больницы моряков. После окончания института был назначен ординатором хирургического отделения этой больницы, совмещая хирургическую деятельность с периодической работой в должности старшего врача-хирурга на пассажирских судах Черноморского морского пароходства, где он оказывал хирургическую помощь пассажирам и членам экипажа судов.

На одном из пассажирских судов – теплоходе “Азербайджан” в 1981 г. произошла судьбоносная встреча Б.С. Запорожченко с академиком Александром Алексеевичем Шалимовым, Героем Социалистического Труда, главным хирургом Украины и директором Киевского института клинической и экспериментальной хирургии. Эта встреча, последующая учеба и многочисленные стажировки в Институте хирургии сыграли определяющую роль в его становлении как хирурга, владеющего самыми современными методами лечения, и уточнила приоритеты в дальнейшей научной и практической деятельности. Этим приоритетом стала хирургия органов гепатопанкреатобилиарной зоны.

В 1984 г. Б.С. Запорожченко был назначен заведующим хирургическим отделением Черноморской центральной бассейновой больницы на водном транспорте.

Он много публикуется в различных научных периодических изданиях, его исследования посвящены хирургическому лечению язвенной болезни у плавсостава морского транспорта. В 1992 г. под руководством А.А. Шалимова успешно защитил кандидатскую диссертацию “Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у моряков”, в 1998 г. – докторскую диссертацию “Патогенетические методы профилактики и хирургического лечения острого и хронического панкреатита у плавсостава морского транспорта”.

Параллельно с работой заведующим хирургическим отделением Б.С. Запорожченко занимал должность доцента кафедры морской медицины Одесского медицинского университета. Стал профессором и заведующим кафедрой факультетской хирургии, которую в дальнейшем трансформировали в кафедру хирургии №2 Одесского национального медицинского университета.

Круг профессиональных интересов Бориса Сергеевича Запорожченко очень широк и включает все разделы хирургии гепатопанкреатобилиарной зоны, хирургической онкологии, колопроктологии (разработка и внедрение миниинвазивных эндо- и лапароскопических вмешательств). В настоящее время Клиника профессора Б.С. Запорожченко является ведущей в оказании хирургической помощи больным раком поджелудочной железы в Одессе.

Б.С. Запорожченко опубликовано порядка 380 печатных работ в различных научных изданиях, три монографии, два учебника по хирургии, в том числе один на английском языке, его авторству принадлежат 39 патентов. Под руководством профессора Б.С. Запорожченко защищены 2 докторские и 14 кандидатских диссертаций.

В 1998 г. указом президента Украины Борису Сергеевичу было присвоено звание “Заслуженный врач Украины”. В 2008 г. за большие заслуги по разработке и внедрению новых методов профилактики и хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы Б.С. Запорожченко в группе других исследователей указом президента Украины было присвоено звание “Лауреат Государственной премии в области науки и техники Украины”. В 2018 г. указом президента Украины Б.С. Запорожченко награжден высшей наградой Украины – орденом Ярослава Мудрого пятой степени.

Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, редколлегия журнала “Анналы хирургической гепатологии”, ученики, друзья, соратники и коллеги сердечно поздравляют Бориса Сергеевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия!



Николай Алексеевич Ефименко К 70-летию со дня рождения

*Nikolaj A. Efimenko
To 70th anniversary*

26 апреля 2021 г. исполнилось 70 лет профессору кафедры хирургии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, заслуженному врачу РФ, лауреату Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, члену-корреспонденту РАН, генерал-майору медицинской службы Николаю Алексеевичу Ефименко.

В 1975 г. Николай Алексеевич окончил факультет подготовки врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Ленинград), в 1982 г. — факультет руководящего состава медицинской службы по хирургии этой же академии. С 1982 по 2008 г. работал в Главном военном клиническом госпитале им. академика Н.Н. Бурденко, пройдя путь от ординатора до главного хирурга. В 1992 г. защитил кандидатскую диссертацию «Применение гипотермии в комплексном лечении разлитого перитонита», в 1995 г. — докторскую диссертацию «Послеоперационный перитонит (диагностика и лечение)». С 1998 по 2008 г. и с 2013 по 2016 г. — главный хирург Министерства обороны России, начальник кафедры хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

В своей служебной деятельности Николай Алексеевич последовательно прошел все этапы работы военного врача-хирурга. Он участник военных конфликтов и чрезвычайных ситуаций последних четырех десятилетий (командировки в Туркестанский военный округ во время войны в Афганистане, ликвидация последствий землетрясения в Армении (1988), руководство группой медицинского усиления в период грузино-абхазского конфликта (осень 1993), руководство и оказание медицинской помощи раненым и больным в период боевых действий в Чечне (1994–1996, 1998–2000), оказание помощи пострадавшим в результате террористического акта в Беслане (сентябрь 2004)). Имя Н.А. Ефименко прочно ассоциируется с созданием современной системы этапного лечения раненых и больных при локальных военных конфликтах. Его многочисленные командировки в районы боевых действий Северо-Кавказского региона позволили выработать новую хирургическую доктрину, внедрение которой в практику спасло жизнь тысячам раненых солдат и офицеров. Н.А. Ефименко награжден боевыми орденами «За службу Родине в ВС СССР» (1989), «За личное мужество» (1993), орденом Почета (2007) и медалями.

С августа 2008 г. после увольнения в запас Н.А. Ефименко — профессор кафедры общей хирургии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, с апреля 2010 г. по июль 2011 г. — проректор по лечебной работе, директор Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. С сентября 2011 г. по 2013 г. — главный врач-хирург ФГБУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка», заведующий кафедрой хирургии Института усовершенствования врачей этого же центра. Последние 20 лет Н.А. Ефименко и сотрудники руководимой им кафедры вели активную научную работу по различным аспектам медицины катастроф, организации хирургической помощи в чрезвычайных ситуациях, патогенеза, клиники и лечения инфекционных осложнений травм, травматического шока, неотложной и плановой абдоминальной хирургии. Он обладает большим опытом клинической работы и ведет активную оперативную деятельность. Зона его особых интересов в хирургии — плановая и неотложная абдоминальная хирургия, онкология.

В настоящее время Н.А. Ефименко — консультант, врач-хирург филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, профессор кафедры хирургии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Автор и соавтор более 350 печатных работ, в том числе 17 монографий и руководств, а также учебника «Военно-полевая хирургия» (2002), «Руководства по общей хирургии» (2006), «Национального руководства по военно-полевой хирургии» (2009), 130 учебно-методических изданий. Под руководством Н.А. Ефименко защищено 29 докторских и 58 кандидатских диссертаций.

Николай Алексеевич Ефименко — вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ), организатор и председатель более десятка международных конгрессов, большого числа съездов и конференций по актуальным вопросам военно-полевой и клинической хирургии. Он является членом редколлегии многих медицинских журналов.

В 2004 г. Н.А. Ефименко с группой авторов присуждена Премия Правительства Российской Федерации за разработку и внедрение в медицинскую практику новых лечебных технологий и технических средств.

Члены правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, редакционная коллегия журнала «Анналы хирургической гепатологии», ученики и друзья от всей души поздравляют Николая Алексеевича с 70-летием и желают ему здоровья, успехов и творческого долголетия!



Борис Константинович Шуркалин

Boris K. Shurkalin

В декабре 2020 г. ушел из жизни известный хирург, почетный профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Борис Константинович Шуркалин.

Б.К. Шуркалин родился в Москве 21 августа 1936 г. После окончания общеобразовательной школы в 1955 г. поступил во 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Уже на 3-м курсе института была выбрана медицинская специальность – хирургия, верность, которой он сохранял всю жизнь. В течение 2 лет Б.К. Шуркалин был старостой научного студенческого кружка при кафедре факультетской хирургии, возглавляемой профессором А.Н. Бакулевым. После окончания института в 1961 г. был направлен на работу хирургом в сельскую больницу Целиноградского района Казахстана. На протяжении 2 лет совместно с супругой Т.Х. Шуркалиной в трудных условиях оказывал медицинскую помощь местному населению. Совмещая практическую деятельность с работой главного врача, Борис Константинович формировал основные черты характера – трудолюбие, добросовестный подход к своим обязанностям, профессиональное отношение к пациентам. Работа в условиях сельской больницы позволила приобрести навыки практической хирургии, закрепить уверенность в правильности выбора специальности. Профессиональной деятельности помогало активное занятие спортом. Борис Константинович был первоклассным волейболистом и основным игроком сборной Казахской ССР.

Освоение хирургии Б.К. Шуркалин продолжил в ординатуре и аспирантуре на кафедре хирургических болезней 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, которую возглавлял профессор А.В. Гуляев. После защиты кандидатской диссертации “Диагностическое значение катетеризации пупочной вены” был избран на должность ассистента этой кафедры. Затем в течение 3 лет работал хирургом в госпитале Красного Креста в Аддис-Абебе (Эфиопия).

С 1974 г. Б.К. Шуркалин работал старшим научным сотрудником в отделе трансплантации органов и тканей под руководством академика Ю.М. Лопухина. Он принял активное участие в разработке и внедрении в клиническую практику эфферентных методов детоксикации. В 1980 г. защитил докторскую диссертацию “Сорбционные методы детоксикации при лечении печеночной недостаточности”. С этого времени Б.К. Шуркалин стал признанным специалистом в области детоксикации организма при острых хирургических заболеваниях.

В 1983 г. Б.К. Шуркалина избрали на должность профессора кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, а в 1985 г. он стал заведующим кафедрой. Борис Константинович успешно заведовал кафедрой на протяжении 30 лет. В это время полностью раскрылся организаторский и педагогический талант профессора Б.К. Шуркалина. Сотрудники кафедры освоили новые формы преподавания, внедрили новые методики – видеозаписи экспериментальных исследований и оперативных пособий, мультимедийные презентации и т.д. Благодаря энергии Бориса Константиновича на кафедре удалось сохранить преподавание экспериментальной хирургии студентам медико-биологического факультета. Под его редакцией издано руководство по экспериментальной хирургии. Контактность, доступность, авторитетность суждений профессора Б.К. Шуркалина наряду с разумной строгостью и требовательностью – те качества, которые вызывали уважение у коллектива клиники и студентов. Следует отметить еще одно ценное качество профессора Б.К. Шуркалина – он никогда не боялся конкуренции со стороны учеников.

Как хирург и ученый Б.К. Шуркалин сформировался под влиянием известных хирургов А.В. Гуляева и Ю.М. Лопухина. Круг его научных интересов был весьма широк. В первую очередь это проблемы, связанные с диагностикой и лечением острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. С 1985 г. основным научным направлением кафедры является проблема гнойного перитонита, работы над которой продолжаются и теперь. Был предложен, экспериментально разработан и внедрен в клиническую практику метод повторных ревизий и санаций брюшной полости при распространенном гнойном перитоните. На основании совместного исследования с кафедрой микробиологии вуза было введено определение “анаэробный неклостридиальный перитонит”, разработаны диагностические критерии и лечебная тактика при этом заболевании. В многочисленных исследованиях обоснована необходимость назоинтестинальной интубации при паралитической и механической кишечной непроходимости. За разработку этой проблемы сотрудники кафедры трижды (1994, 2001, 2010) были отмечены дипломами 2-го МОЛГМИ – РГМУ за лучшую научно-исследовательскую работу.

С 1993 г. коллектив клиники под руководством Б.К. Шуркалина активно внедрял современные миниинвазивные технологии при остром аппендиците, холецистите, кишечной непроходимости, панкреатите, перитоните и других заболеваниях органов брюшной полости. Еще одной научной тематикой кафедры является экс-

периментальное исследование и клиническое внедрение биологических субстанций при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости. При этом характерной чертой научной деятельности Б.К. Шуркалина является сочетание теоретической и практической составляющей исследований. Воспитанники Бориса Константиновича достойно продолжают дело своего Учителя, работая в различных учебных и лечебных заведениях Москвы и России.

Б.К. Шуркалин – автор более 350 печатных работ, в том числе 5 монографий. Под его руководством защищено 5 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

Коллектив кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, а также редакционная коллегия журнала “Анналы хирургической гепатологии” выражают глубокие соболезнования родным Бориса Константиновича, его коллегам и ученикам.

В 1995 г. он был избран академиком Международной академии информатики при ООН. Б.К. Шуркалин являлся членом правления Российского общества хирургов и Общества хирургов Москвы и Московской области, заместителем председателя специализированного ученого совета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Отличником здравоохранения. В 2016 г. Б.К. Шуркалин был избран Почетным профессором РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Борис Константинович Шуркалин оставил яркий след – плеяду талантливых учеников, светлую память у своих пациентов и горькое чувство невосполнимой утраты.



Петр Николаевич Зубарев

Pyotr N. Zubarev

22 декабря 2020 г. после тяжелой продолжительной болезни на 76-м году жизни скончался доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы в отставке, академик Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ и Узбекской ССР, профессор кафедры общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Петр Николаевич Зубарев.

Петр Николаевич родился в Казани в 1945 г. После окончания школы с серебряной медалью в 1963 г. поступил на факультет подготовки врачей для ракетных и сухопутных войск Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Его любимыми предметами в студенческие годы были гистология, оперативная хирургия и топографическая анатомия, а на 3-м курсе окончательно определился интерес к хирургии. После окончания с отличием Академии в 1969 г. он был назначен на должность ординатора операционно-перевязочного взвода медико-санитарного батальона в г. Кяхта в Забайкальский военный округ на границе с Монголией.

В 1971 г. Петр Николаевич поступил в адъюнктуру при кафедре хирургии усовершенствования врачей №2, возглавляемой профессором М.И. Лыткиным. На кафедре интенсивно изучали вопросы неотложной абдоминальной хирургии, онкологии, хирургии портальной гипертензии. Адъюнкт П.Н. Зубарев умело сочетал активную хирургическую деятельность с научным творчеством. В 1974 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию “Основные пути резорбции токсических веществ при раневом перитоните” и был назначен на должность преподавателя кафедры.

Спокойная и размеренная кафедральная жизнь резко изменилась в январе 1980 г., когда майор медицинской службы П.Н. Зубарев без колебаний принял предложение возглавить хирургическую службу 40-й армии в составе ограниченного контингента советских войск в Афганистане. В тяжелых условиях, в самом начале боевых действий Петр Николаевич организовал эффективную систему оказания хирургической помощи раненым в воюющей армии. Главный хирург 40-й армии П.Н. Зубарев постоянно выезжал в районы с наибольшими санитарными потерями, выполнял сложные операции и обучал молодых военных хирургов. В мае 1981 г. по предложению Петра Николаевича была проведена Первая научно-практическая конференция хирургов 40-й армии, которая дала мощный импульс к научному осмыслению полученного боевого опыта.

В 1982 г. Петр Николаевич возвратился в alma mater. В январе 1982 г. за участие в боевых операциях на территории Республики Афганистан П.Н. Зубарев был награжден орденом Красной Звезды. В 1985 г. П.Н. Зубарев

был назначен на должность заместителя начальника кафедры и клиники хирургии усовершенствования врачей №2. Годом позже Петр Николаевич защитил докторскую диссертацию, посвященную вопросам организации и оказания хирургической помощи раненым в Афганистане. Воспоминания об Афганской войне нашли отражение в его книге “Записки армейского хирурга” (1999, 2002). В 1988 г. доктору медицинских наук П.Н. Зубареву было присвоено ученое звание профессора.

Большой опыт хирурга-организатора Петр Николаевич в полной мере применил во время командировки в пострадавшие районы Армянской ССР в 1988 г., где произошло мощное разрушительное землетрясение.

В 1986 г. П.Н. Зубарев возглавил кафедру общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и оставался ее бессменным руководителем на протяжении 25 лет. Кафедра общей хирургии была основана в 1800 г. профессором И.Ф. Бушем и является первой в истории отечественной хирургии кафедрой хирургических болезней. Работа в должности начальника, а в дальнейшем и заведующего кафедрой позволила известному хирургу и ученому в полной мере раскрыть талант педагога и организатора. Петр Николаевич, обладая огромной работоспособностью, заражая энергией учеников, создал прекрасный, сплоченный коллектив единомышленников. Бережное отношение к учителям и их творческому наследию, забота о безболезненной смене поколений, сбалансированное сочетание практической хирургии с научными исследованиями, поиск новых идей и воплощение их в клиническую практику всегда были основополагающими принципами в работе профессора П.Н. Зубарева.

Диапазон научных интересов Петра Николаевича чрезвычайно широк. На протяжении своей долгой творческой деятельности профессор П.Н. Зубарев занимался разработкой многих актуальных направлений: хирургия пищевода, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологические заболевания органов желудочно-кишечного тракта, хирургия портальной гипертензии, раны и раневая инфекция, хирургия повреждений.

Профессор П.Н. Зубарев — автор более 300 научных работ, в том числе более 30 монографий, учебных и методических пособий. Под руководством Петра Николаевича и при его научном консультировании подготовлены и защищены 14 докторских и 37 кандидатских диссертаций. Петр Николаевич являлся членом правления Всероссийского общества хирургов и эндовидеохирургов, членом редколлегии журнала “Вестник хирургии”, Почетным председателем Хирургического общества Пирогова. В течение 20 лет он является бессменным

председателем хирургического диссертационного совета Военно-медицинской академии.

На счету Петра Николаевича – сотни излеченных пациентов, множество учеников и последователей, научная школа с широким диапазоном интересов. Из его воспитанников уже давно выросли многие достойные хирурги и ученые, которые продолжают дело своего Учителя и, за-

нимая высокие должности в военном и гражданском здравоохранении по всей стране, остаются верными его школе. Отдав многие годы напряженной и плодотворной работе, Петр Николаевич сохранил обаяние, оптимизм и душевную щедрость и оставался человеком и профессионалом высоких моральных принципов, всегда готовым прийти на помощь коллегам и пациентам.

Командование и профессорско-преподавательский состав Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, правление Хирургического общества Пирогова, Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга, редколлегия журналов “Вестник хирургии” и “Анналы хирургической гепатологии”, ученики, друзья, соратники и коллеги скорбят по поводу преждевременной смерти Петра Николаевича и выражают глубокие соболезнования его родным и близким.



Сергей Александрович Совцов

Sergei A. Sovtsov

3 февраля 2021 г. после тяжелой непродолжительной болезни ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Совцов – видный российский хирург, ученый, педагог, талантливый организатор здравоохранения и подготовки врачей-хирургов, Заслуженный врач России, вице-президент Российского общества хирургов.

Сергей Александрович Совцов родился 20 июня 1950 г. в городе Прокопьевске Кемеровской области. В 1973 г. после окончания Ростовского государственного медицинского института работал хирургом в Магнитогорске Челябинской области. После защиты кандидатской диссертации под руководством профессора Ю.И. Малышева был избран по конкурсу на должность ассистента кафедры хирургии Уральского государственного института усовершенствования врачей МЗ СССР. В 1990 г. создал и возглавил новую, вторую кафедру хирургии УрГИДУВа. После успешной защиты в 1994 г. докторской диссертации решением ВАК РФ ему было присвоено ученое звание профессора. С.А. Совцов является автором более 300 работ, 12 монографий, 18 учебно-методических пособий и руководств для врачей, более 20 изобретений, патентов на новые способы оперирования, создание хирургического инструмента, методов обследования и лечения в хирургии. Под его руководством защищены 4 докторских и 8 кандидатских диссертаций.

Сфера научных и практических работ профессора С.А. Совцова была чрезвычайно широка: хирургия органов брюшной полости, неотложная онкология, комбустиология, хирургия катастроф. Профессор С.А. Совцов был высококлассным практикующим хирургом, выполнил более 5000 операций. Под его руководством одними из первых в России в Челябинской области активно стали применять методы миниинвазивной и эндоскопической хирургии. Сергей Александрович неоднократно принимал участие во многих всероссийских съездах и конференциях хирургов, где выступал с докладами и сообщениями. Только за последние годы им сделан ряд докладов на международных конгрессах хирургов в Италии, Франции, Турции, Китае, Австрии, Японии. В 1998 г. проходил стажировку в США. Входил в состав редакционных советов ведущих российских хирургических журналов.

Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, а также редакционная коллегия журнала “Анналы хирургической гепатологии” выражают глубокие соболезнования родным Сергея Александровича, его коллегам и ученикам.

На протяжении более 20 лет работал главным хирургом Челябинской области. В этой должности профессор С.А. Совцов активно занимался улучшением организации хирургической помощи населению Челябинской области. С.А. Совцов является одним из организаторов хирургической службы медицины катастроф. Им лично проделан большой объем организационных и лечебных мероприятий по ликвидации медицинских последствий крупнейшей железнодорожной катастрофы под Уфой в 1989 г. По заданию правительства Челябинской области в 2000 г. организовывал в Чеченской Республике хирургическую помощь и эвакуацию военнослужащих, пострадавших в результате террористического акта в г. Аргун. В 1998 г. удостоен почетного звания “Заслуженный врач РФ”. С 2005 г. руководил Челябинским региональным отделением Российского общества хирургов, в 2013 г. назначен руководителем Комитета по образованию, а в 2018 г. был избран вице-президентом РОХ.

В последние годы С.А. Совцов много внимания уделял созданию национальных клинических рекомендаций по различным разделам хирургии. Он соавтор таких НКР, как “Острый холецистит”, “Острый перитонит”, “Механическая желтуха”, “Острый панкреатит”, “Прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки”, “Острый холангит”. Им создан блок образовательных документов для проведения первичной специализированной аккредитации по специальности “хирургия”, принимал активное участие в создании профессионального стандарта “врач-хирург”.

Сергей Александрович пользовался безоговорочным авторитетом среди коллег, учеников и пациентов. Повседневное общение с профессором С.А. Совцовым приносило не только положительные эмоции и заряд энергии, но и помогало каждому обогатить себя особым ценным опытом.

Коллектив кафедры хирургии ИДПО Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск) выражает искренние соболезнования родным и близким, всем, кто знал и любил Сергея Александровича Совцова. Он ушел от нас в расцвете творческих возможностей. Светлая память об этом энергичном и жизнерадостном человеке сохранится в наших сердцах, а его имя – в истории российской хирургии.