

ISSN 2223-2427

научно-практический журнал

Хирургическая *практика*



4 (2022)

Хирургическая практика

научно-практический журнал

Журнал включен ВАК в перечень рецензируемых изданий

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Э.А. Галлямов — профессор, д.м.н., Москва, РОССИЯ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

М.А. Агапов — д.м.н., Москва, РОССИЯ

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Федосеев А.В., профессор, д.м.н., Рязань, Россия

Кукош М.В., профессор, д.м.н., Нижний Новгород, Россия

Самарцев В.А., профессор, д.м.н., Пермь, Россия

Егизарян К.А., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Лазинский Г.Д., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Ратьев А.П., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Сорокин Н.И., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Северюков Ф.А., профессор, д.м.н., Нижний Новгород, Россия

Пшихачев А.М., д.м.н., Москва, Россия

Штыров С.В., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Бондаренко К.Р., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Панина О.Б., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Ищенко Р.В., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Тер-Ованесов М.Д., профессор, д.м.н., Москва, Россия

Привалов А.В., профессор, д.м.н., Челябинск, Россия

Маркарян Д.Р., к.м.н., Москва, Россия

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Белов А.Л., Москва, Россия

УЧРЕДИТЕЛЬ:

Некоммерческое партнерство
Центр эндоурологии «Эндоцентр»
105064, Москва, тупик Басманный, д. 10/12

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Москва, Ломоносовский проспект д.27 к.10
каб. 410, тел.: +79163657920
e-mail: Getinfo911@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Профиль — 2С»
123060, Москва, 1-й Волоколамский проезд,
д. 15/16; тел./факс (499) 196-18-49;
e-mail: sp@profill.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна. Присланные материалы не возвращаются. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Отпечатано: Типография «КАНЦЛЕР», 150044; г. Ярославль, Полущкина роща 16, стр. 66а.

Подписано в печать 15. 12.2022
Формат 60х90/8
Тираж 1000 экз.
Цена договорная

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-37207 от 26 августа 2009 г.

Подписной индекс 90948 в объединенном каталоге «Пресса России»

Surgical practice

scientific and practical journal

The Journal is included in the list of Russian reviewed scientific journals of the Higher Attestation Commission

CHIEF EDITOR

Eduard Gallymov, Professor, MD, Moscow, RUSSIA

DEPUTY EDITOR

Mikhail Agapov, MD, Moscow, RUSSIA

EDITORIAL BOARD

Fedoseev A.V., Professor, MD, Ryazan, Russia

Kukosh M.V., Professor, MD, Nizhny Novgorod, Russia

Samartsev V.A., Professor, MD, Perm, Russia

Yeghiazaryan K.A., Professor, MD, Moscow, Russia

Lazishvili G. D., Professor, MD, Moscow, Russia

Ratiev A.P., Professor, MD, Moscow, Russia

Sorokin N.I., Professor, MD, Moscow, Russia

Sevryukov F.A., Professor, MD, Nizhny Novgorod, Russia

Pshikhachev A.M., MD, Moscow, Russia

Shtyrov S.V., Professor, MD, Moscow, Russia

Bondarenko K.R., Professor, MD, Moscow, Russia

Panina O.B., Professor, MD, Moscow, Russia

Ishchenko R.V., Professor, MD, Moscow, Russia

Ter-Avanesov M.D., Professor, MD, Moscow, Russia

Privalov A.V., Professor, MD, Chelyabinsk, Russia

Markarian D.R., PhD, Moscow, Russia

COMPUTER IMPOSITION

Belov A.L., Moscow, Russia

FOUNDER:

Non-profit partnership
Endourology center «Endocenter»
105064, Moscow, puffin Basmany, d. 10/12

ADDRESS OF EDITION:

Moscow, Lomonosovsky Prospekt d. 27 K. 10
room 410 phone: +79163657920
e-mail: Getinfo911@mail.ru

PUBLISHER:

ООО «Profill — 2S»
123060, Moscow, 1 Volokolamsky pr-d., 5/16;
tel/fax 8(499) 196-18-49; e-mail: sp@profill.ru

Overprinting of published in the journal materials is prohibited without permission of chief editor. In use of the materials the reference to journal is obligatory. Received papers and other materials are not subject to be returned. The authors view point may not coincide with editorial opinion. Editorial office is not responsible for accuracy of advertising information.

Sent for press 15. 12.2022
Format 60x90/8
Circulation 1000 copy
The price contractual

The certificate on registration of mass media III №ФC77-37207
from August, 26, 2009

Subscription index 90948 in the incorporated catalogue «Press of Russia»

СОДЕРЖАНИЕ

ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., КАЗАЧЕНКО Е.А., ЛУКЬЯНОВ А.М., КРИВОНОСОВА Д.А., АГАПОВ М.А.	
ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В АНОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	5
ДАНИЛОВ М.А., ЛЕОНТЬЕВ А.В., БАЙЧОРОВ А.Б., АБДУЛАТИПОВА З.М., СААКЯН Г.Г., ДЕМИДОВА А.А.	
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ИЛЕОЦЕКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ КРОНА: ОПЫТ МКНЦ ИМ. А.С. ЛОГИНОВА	15
НУРИМАНШИН А.Ф., БОГДАНОВ Р.Р., ХАСАНОВ А.Р., ХУСАЕВОВА А.А.	
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРОТИДНУЮ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЮ	23
ДАНИЛОВ В.В., ДАНИЛОВ В.В., ДАНИЛОВ В.В., ШАЛАЕВА А.К.	
ВЛИЯНИЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРОСТАТЫ НА РЕФЛЕКТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА	35
БЕРЕЖНОЙ А.Г., ДУНАЕВСКАЯ С.С.	
БЛЕББИНГ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ЛИМФОЦИТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ УРОЛИТИАЗА	42
ШУБИН А.В., КАЗАКОВ А.Д., ЗАГАЙНОВ Е.В.	
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАК ФАКТОР УВЕЛИЧЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЁНОЧНЫМИ ОЛИГОМЕТАСТАЗАМИ ПРОТОВОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ. ОБЗОР	48
ГАЛЛЯМОВ Э.А., РОМАНИХИН А.И., НИКУЛИН А.В., МАЛОФЕЙ А.М., ДИДУЕВ Г.И., СУРКОВ А.И.	
ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХИЛОТОРАКСА (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	61
ЕРИН С.А., ГОЛОЛОВ Г.Ю., ЮРКУЛИЕВ Н.А., ЧИЧЕРИНА М.А., БУРМИСТРОВ А.И., ГАДЛЕВСКИЙ Г.С., ОВЧИННИКОВА У.Р., ГОРБАЧЕВА И.В., ГАЛЛЯМОВ Э.А.	
ЭВЕНТРАЦИЯ ДИАФРАГМЫ ПОД МАСКОЙ РЕЦИДИВНОЙ ПАРАЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ	70

CONTENTS

GARMANOVA T.N., MARKARYAN D.R., KAZACHENKO E.A., LUKIANOV A.M., KRIVONOSOVA D.A. PREEMPTIVE ANALGESIA IN ANORECTAL SURGERY: RESULTS OF THE PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL	5
DANILOV M.A., LEONTYEV A.V., BAICHOROV A.B., ABDULATIPOVA Z.M., SAAKYAN G.G., DEMIDOVA A.A. LAPAROSCOPIC ILEOCECAL RESECTION OF CROHN'S DISEASE: THE EXPERIENCE OF THE MOSCOW CLINICAL RESEARCH CENTER	15
NURIMANSHIN A.F., BOGDANOV R.R., KHASANOV A.R., HUSAENOVA A.A. POSTOPERATIVE COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS UNDER CAROTID ENDARTERECTOMY	23
DANILOV V.V., DANILOV V.V., DANILOV V.V., SHALAEVA A.K. INFLUENCE OF TRANSURETRAL PROSTATE RESECTION ON THE REFLECTOR MECHANISM OF PELVIC FLOOR MUSCLE REGULATION	35
BEREZHNOY A.G., DUNAEVSKAYA S.S. BLEBBING OF THE PLASMA MEMBRANE OF LYMPHOCYTES IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF UROLITHIASIS	42
SHUBIN A.V., KAZAKOV A.D., ZAGAINOV E.V. SURGICAL TREATMENT AS AN INCREASE IN THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER OLIGOMETASTASIS OF DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREAS. PATIENT SELECTION CRITERIA. REVIEW	48
GALLYAMOV E.A., ROMANIKHIN A.I., NIKULIN A.V., MALOFY A.M., DIDUEV G.I., SURKOV A.I. SURGICAL ASPECTS OF THE TREATMENT OF CHYLOTHORAX (CLINICAL OBSERVATIONS AND LITERATURE REVIEW)	61
ERIN S.A., GOLOLOBOV G.YU., YURKYLIEV N.A., CHICHERINA M.A., BURMISTROV A.I., GADLEVSKIY G.S., OVCHINNIKOVA U.R., GORBACHEVA I.V., GALLIAMOV E.A. THE DIAPHRAGM EVENTRATION UNDER THE GUISE OF RECURRENT PARAESOPHAGEAL HIATAL HERNIA	70

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-5-14>

УДК:616-089.5-037:616.352

©Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Лукьянов А.М., Кривоносова Д.А., Агапов М.А., 2022

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В АНОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ГАРМАНОВА Т.Н.¹, МАРКАРЬЯН Д.Р.¹, КАЗАЧЕНКО Е.А.¹, ЛУКЬЯНОВ А.М.¹, КРИВОНОСОВА Д.А.¹, АГАПОВ М.А.^{1,2}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова), ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. А. Невского, 14, 236041, Калининград, Российская Федерация

Реферат:

Цель: Оценить эффективность предоперационной анальгезии кетопрофеном в дозе 100 мг, применяемого перорально за 2 часа до оперативного вмешательства в аноректальной хирургии, в отношении выраженности послеоперационного болевого синдрома.

Методы: Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, одноцентровое исследование, проведенное на базе хирургического отделения МНОЦ МГУ им. Ломоносова. В исследование включались пациенты с аноректальными заболеваниями ≥18 лет с анестезиологическим риском по ASA I-II, которым планировалось хирургическое лечение в период 09.2020 – 09.2021г. После получения письменного согласия пациенты были рандомизированы в основную (прием 100мг кетопрофена за 2 часа до операции) и в группу плацебо. Главной конечной точкой являлась оценка количества назначенных опиоидных анальгетиков в течение недели после операции. Вторичные конечные точки: выраженность боли в покое и при дефекации, длительность и частота приема анальгетиков, частота повторных госпитализаций, качество жизни, время от операции до возвращения на работу и частота осложнений.

Результаты: В исследование включено 134 участника: в основной группе – 68, в контрольной – 66. Послеоперационный болевой синдром был статистически значимо меньше в основной группе на 4, 5, 6 и 7 дни послеоперационного периода ($p=0,035$; $p=0,023$; $p=0,046$ соответственно). Прием опиоидов после операции также был несколько ниже у пациентов основной группы ($p=0,174$). Показатели частоты побочных эффектов, качество жизни, времени от операции до возвращения к прежнему образу жизни не различались между группами.

Заключение: Предоперационная анальгезия является безопасной и эффективной в отношении снижения выраженности послеоперационного болевого синдрома в аноректальной хирургии, позволяет снизить количество пациентов, требующих обезболивание опиоидами, не увеличивает частоту побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных препаратов. Предоперационное обезбоживание должно быть частью рутинного ведения пациентов в аноректальной хирургии в рамках мультимодальной анальгезии.

Ключевые слова: мультимодальная анальгезия; аноректальная хирургия; НПВС; лечение боли; предоперационное обезбоживание.

PREEMPTIVE ANALGESIA IN ANORECTAL SURGERY: RESULTS OF THE PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

GARMANOVA T.N.¹, MARKARYAN D.R.¹, KAZACHENKO E.A.¹, LUKIANOV A.M.¹, KRIVONOSOVA D.A.¹, AGAPOV M.A.^{1,2}

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU), Leningradskiy Prospekt, 1, 119991, Moscow, Russian Federation

² Immanuel Kant Baltic Federal University, 236041, A. Nevskogo St., 14, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract:

Aim: To assess the efficiency of preemptive analgesia with Ketoprofen 100 mg 2 hours before procedure per os to decrease postoperative pain.

Methods: This prospective, randomized, double-blind study was conducted in the surgical department of the Lomonosov MSU Medical Center. Patients who were diagnosed with anorectal disease without contraindication to perform subarachnoid anesthesia or other somatic diseases and underwent anorectal procedure were included. After signing the consent all participants were randomly divided: the first group got a 100 mg Ketoprofen tablet, the second one

got a starch tablet 2 hours before surgery. Following the procedure the primary and secondary outcomes were evaluated: opioid administration intake, the pain at rest and during defecation, duration and frequency of other analgesics intake, readmission rate, life quality, time to return to previous lifestyle, the complications rate.

Results: 134 participants were included in the study: 68 in the main group, 66 in the control one. Postoperative pain syndrome was statistically less in the main group on the 4,5,7 days ($p=0,035$; $p=0,023$; $p=0,046$, respectively). Opioid intake after surgery was significantly lower in the main group ($p=0.174$). The side effects frequency, live quality, time to return to previous lifestyle also didn't differ in both groups.

Conclusion: Preoperative analgesia is safe and effective in reducing postoperative pain in anorectal surgery, reduces the opioid use, doesn't increase the ketoprofen side effects frequency. It should be a part of the routine patients' multimodal management in anorectal surgery.

Keywords: multimodal analgesia; anorectal surgery; NSAID; pain management; preemptive analgesia.

Введение

В большинстве случаев аноректальные заболевания являются доброкачественными и не влияют на продолжительность жизни, поэтому в настоящее время, как пациенты, так и врачи крайне заинтересованы в проведении хирургии одного дня. Аноректальная хирургия сама по себе вызывает значительный дискомфорт для пациента, обусловленный выраженной послеоперационной болью, длительным периодом восстановления и снижением качества жизни на несколько месяцев.

Боль в послеоперационном периоде возникает в результате воздействия эндогенных и экзогенных факторов на периферические нервные окончания, а также из-за патологического возбуждения центральной нервной системы. Любое хирургическое вмешательство активирует ноцицепторы с помощью различных стимулов, включая механические факторы, такие как разрез ткани, химические факторы в результате с воздействия медиаторов воспаления и термические факторы в результате нагрева или охлаждения ткани. Таким образом, любая операция всегда сопровождается болевым синдромом с различной степенью выраженности боли.

Проблема обезболивания по-прежнему актуальна для пациентов после аноректальной хирургии, поскольку этими заболеваниями страдают более 50% населения старше 50 лет. [2] В аноректальной хирургии почти каждый пациент испытывает умеренную/сильную боль в послеоперационном периоде, 12% пациентов испытывают сильную боль в течение всего периода восстановления. Контроль послеоперационной боли все еще остается проблематичным в 5% случаев, когда выраженный болевой синдром продолжается на фоне стандартной схемы обезболивания. Это приводит к увеличению срока госпитализации и назначения опиоидных обезболивающих препаратов. [1] Практически любое оперативное вмешательство в зоне промежности

связано с интенсивной послеоперационной болью, которая значительно снижает качество жизни в послеоперационном периоде и общую удовлетворенность пациентов лечением [3], [4] Боль после геморроидэктомии (ГЭ) и других аноректальных операций зависит от спазма анального сфинктера и пуборектальных мышц, выбранного вида анестезии, скорости заживления раны, хирургической техники, типа стула и субъективного восприятия пациента. [5], [6] Согласно международным рекомендациям целевой уровень послеоперационной боли должен составлять 3-4 или менее баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), чего редко удается добиться в аноректальной хирургии [7]

Превентивная анальгезия направлена на предотвращение боли после операции и воздействует на несколько точек "болевого" каскада. [3] Наиболее часто применяемыми ненаркотическими анальгетиками, блокирующими периферическое восприятие боли, являются НПВП, кортикостероиды и ацетилсалициловая кислота. Ненаркотические препараты, включают кетамин, ацетаминофен и некоторые противосудорожные средства (в частности, габапентин) подавляют центральную сенситизацию. НПВС и кортикостероиды блокируют периферическое восприятие боли, таким образом, мультимодальная анальгезия теоретически может почти полностью ликвидировать боль за счет блокирования всех видов болевых рецепторов. Предоперационное применение даже одного вида анальгетика способствует снижению боли и потребления опиоидов после оперативного вмешательства. [1], [8]–[10] Одной из наиболее часто назначаемых групп обезболивающих являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые оказывают адекватное обезболивающее действие и могут снизить частоту назначения опиоидных анальгетиков на 18%. [11] Применение кетопрофена в качестве предопера-

ционной анальгезии в аноректальной хирургии на данный момент в литературе не описано. Однако, данный препарат успешно применяется в травматологии, стоматологической, детской и общей хирургии. Использование кетопрофена способствует значительному снижению потребления опиоидов (на 33%) и улучшает контроль послеоперационной боли после вмешательств на позвоночнике и брюшной полости. [12]–[15] В стоматологической практике на фоне лечения кетопрофеном пациентам с острым приступом боли удается достигнуть значимого снижения болевого синдрома, более быстрого наступления эффекта и более длительной продолжительности действия анальгезии, нежели чем на фоне других НПВП. [16], [17] Кетопрофен также продемонстрировал свою эффективность в качестве предоперационной анальгезии по сравнению с другими группами препаратов. [18] Он одобрен к применению в качестве анальгетика для лечения легкой и умеренной боли в послеоперационном периоде и хронической онкологической боли в максимальной суточной дозе до 300 мг; рекомендуемая начальная доза составляет 25–50 мг каждые 6–8 часов. [19] По сравнению с ацетаминофеном кетопрофен показал значительно лучший противовоспалительный эффект на 3-й и 6-й день после хирургического вмешательства и более низкую интенсивность боли. [20] Во всех выше упомянутых исследованиях побочные эффекты кетопрофена были незначительными и встречались достаточно редко.

Адекватная анальгезия требует мультимодального подхода, включающего опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен и местные анестетики. Возможно, предоперационное обезболивание в аноректальной хирургии может дополнить схему мультимодального обезболивания, изучению чего посвящена данная работа.

Цель

Оценить эффективность предоперационной анальгезии кетопрофеном в дозе 100 мг, применяемого перорально за 2 часа до хирургического вмешательства, со спинномозговой анестезией в отношении выраженности послеоперационного болевого синдрома.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Это проспективное, рандомизированное, двойное слепое, одноцентровое исследование с 2 параллельными группами с соотношением распределения 1:1. Исследование проведено в хирургическом отделении МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова за период с сентября 2020

года по сентябрь 2021 года. Главной конечной точкой являлась оценка количества принимаемых опиоидов в день в течение первой недели после операции, необходимые для поддержания уровня боли не более 3–4 баллов по ВАШ у каждого пациента. В исследовании также оценивались следующие вторичные конечные точки: (1) выраженность боли до и после дефекации по ВАШ через 6, 12 и 24 часа после процедуры, затем каждый день до 7-го послеоперационного дня, (2) продолжительность и (3) частота приема других анальгетиков (системно и местно) в течение первой недели после операции, (4) частота повторных госпитализаций и (5) качество жизни на 7-й и 30-й дни, (6) время от операции до возвращения на работу и (7) частота осложнений (кровотечения, задержка мочи, инфекционные осложнения) в раннем послеоперационном периоде (через 30 дней после процедуры). Общее качество жизни будет оцениваться с помощью краткой формы опросника пациента 36 (SF-36).

Все пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова в период между сентябрем 2020г. и сентябрем 2021г. с такими заболеваниями как анальная трещина, свищ прямой кишки, геморрой, анальные кондиломы, были дообследованы перед включением в исследование. Пациентам старше 18 лет, которым предполагалось хирургическое вмешательство, с I, II классом анестезиологического риска по классификации ASA было предложено участие в исследовании. Пациенты с аллергией на используемые препараты или постоянно принимающие стероидные или наркотические препараты, а также пациенты с хроническим болевым синдромом или имеющие противопоказания или техническую невозможность выполнения субарахноидальной анестезии или декомпенсированные соматические заболевания, либо отказавшиеся от участия, а также беременные женщины в исследование не включались. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании получают все пациенты до начала рандомизации.

После получения письменного информированного согласия пациенты были случайным образом рандомизированы либо в группу исследования (основная группа), либо в группу контроля (группа плацебо). При этом использовалась «en bloc» рандомизация с распределением в зависимости от типа операции для сведения к минимуму межгрупповых различий. Статистик случайным образом распределял пациентов с помощью программы «PLAN» (SAS Institute Inc, Cary, NC) с раз-

мером блока 4. Для ослепления пациента, хирургов и сестринского персонала статистик предоставлял координатору исследования название группы для следующего пациента, который включался в исследование, далее координатор раскрывал название группы только анестезиологическому персоналу. Кроме того, размер блоков был известен только статистику.

В рамках дооперационной подготовки все пациенты оценивали наличие боли по шкале ВАШ от 0 до 10 и отвечали на вопросы скрининга. Это было необходимо для выявления факторов исключения пациентов. За 2 часа до операции каждый пациент из группы исследования (основной группы) получал кетопрофен в дозе 100 мг перорально, в группе контроля – плацебо.

Оперативный и послеоперационный этапы

Во время анестезии пациент находится в положении сидя. Игла вводится между промежутками L3 и L4 или между промежутками L4 и L5. Для спинномозговой анестезии использовался раствор бупивакаина 5 мг/мл. Никаких вспомогательных лекарственных средств для премедикации не использовалось. Под спинномозговой анестезией пациента помещают в модифицированное литотомическое положение на спине с раздвинутыми ногами на опорах. Операционное поле трижды обрабатывают раствором антисептика. Далее выполняется соответствующее хирургическое вмешательство.

В послеоперационном периоде пациенту выдавался опросник и шкала для оценки болевого синдрома в покое и при дефекации в течение первых 6, 12, 24 часов после операции, далее – на 2-7 день после операции. В течение госпитализации медицинской сестрой заполнялся раздел по принимаемым препаратам, после выписки пациент заполнял этот раздел самостоятельно в течение 7 дней после хирургического вмешательства. По истечении 30 дней заполнялся раздел побочных эффектов, и оценивалось качество жизни.

В послеоперационном периоде пациентам проводилась анальгезия по схеме: 1000 мг ацетаминофена каждые 24 часа, 30 мг в/м кеторола каждые 8 часов. В случае неэффективности стандартной схемы обезболивания и появления на ее фоне выраженного болевого синдрома (6-10 баллов по ВАШ) пациентам вводилась 1 ампула трамадола (50 мг/мл, 2 мл – 100 мг, 1 ампула – 2 мл) внутримышечно.

Статистические методы

Учитывая то, что это исследование по доказательству более высокой эффективности, размер выборки был рассчитан с использованием одностороннего теста

Блэквелдера. По имеющимся данным частота приема опиоидов после геморроидэктомии колеблется от 20 до 30%. [7] Ожидаемая частота приема опиоидов после геморроидэктомии при предоперационной анальгезии составляет не более 10%. Цель данного исследования – продемонстрировать то, что потребление опиоидов у пациентов с предоперационной анальгезией ниже, чем без нее. Учитывая, что $\alpha = 0,05$; статистическая мощность исследования составляет 80%; пациенты рандомизированы на 2 группы с соотношением распределения 1:1; предел неполноценности $D = 5\%$, необходимый объем выборки – 144 пациента (по 72 пациента в каждой из 2-х групп).

Все соответствующие данные из карты пациента, за исключением имен, будут перенесены в электронную форму отчета о пациенте, которая должна содержать результаты всех обследований и анализов, включая анамнез и демографические данные пациента, заполненные анкеты, описание хода операции и послеоперационные обходы во время пребывания пациента в хирургическом отделении.

Количественные переменные описываются как средние значения со стандартными отклонениями, медианы, диапазон или межквартильный диапазон в зависимости от обстоятельств. Категориальные переменные описываются в абсолютных числах и процентах. Статистический анализ количественных переменных с независимыми группами проводился с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, обеспечивающего выполнение условий его применения. В противном случае использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистический анализ для категориальных переменных проводится с использованием критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера. В частности, вышеприведенные методы используются для сравнения двух групп с точки зрения исходных характеристик, чтобы оценить, была ли рандомизация эффективной.

Результаты

Всего в исследование включено 146 пациентов: 76 человека в экспериментальной группе и 68 человек в группе контроля. Каждый из включенных пациентов соответствовал всем критериям включения. В ходе послеоперационного мониторинга в анализ были вошли только те пациенты, которые пришли на повторный прием через 30 дней или с которыми удалось связаться. Таким образом, в анализ включено 68 человек из экспериментальной группы и 66 из группы контроля. Де-

мографические данные и клинические характеристики двух группы представлены в Таблице 1. Значимых различий между исследуемыми группами по этим параметрам не было выявлено.

Частота применения наркотических обезболивающих препаратов в основной и контрольной группах составила 3% и 13 %, однако различия не были статически значимыми ($p=0,174$).

Впервые болевой синдром был оценен через 6 часов после вмешательства. В сроки через 6, 12, 24 часа и 1, 2 дня после вмешательства уровень болевого синдрома в покое и при дефекации не различался между группами. Однако через 4, 5, 6 и 7 дней после хирургического наблюдения в основной группе уровень болевого синдрома при дефекации был ниже, чем в контрольной (статистически значимая разница через 4, 5 и 7 дней: $p=0,035$; $p=0,023$ и $p=0,046$

Клинические данные пациентов

Таблица 1.

Demographic data and clinical characteristics of patients

Table 1.

	Группа 1 (Кетопрофен)	Группа 2 (плацебо)	Значение p
Кол-во пациентов	68	66	
Возраст	45.7±10.1	44.2±10.2	0.4686
Пол (м/ж)	35/33	34/32	0.7948
Заболевания:			
Геморроидальная болезнь	41	39	0.8463
Анальная трещина	15	15	1
Свищ прямой кишки	10	8	0.7429
Анальное недержание	2	4	0.650

Среднее значение уровня боли в послеоперационном периоде

Таблица 2.

The average pain level in the postoperative period

Table 2.

Интенсивность боли (1-10)	Исследуемая группа	Контрольная группа	Значение p
1 день	3 (2-4)	5 (3-6)	0,404
1-ая дефекация	7 (6-8)	7 (6-9)	0,477
2 день	2(1-3)	3 (2-5)	0,109
4 день	1 (0-3)	3 (1-3)	0,035
5 день	1 (0-2)	2 (1-3)	0,023
6 день	0 (0-2)	1 (0-3)	0,064
7 день	0 (0-2)	1 (0-3)	0,046

*представлены медианы и 1-ый и 3-ий квартили

соответственно, и близок к статистически значимой на 6-й день после операции, $p=0,064$) (Таблица 2, рис. 1, 2, 3 и 4).

Также за время наблюдения в группе исследования не было отмечено побочных действий Кетопрофена, таких как диспепсия, головная боль, повышение артериального давления, тахикардия, бронхоспазм, аллергические реакции.

Медиана среднего времени возврата к труду или к прежнему образу жизни составила 14 дней (7-21), различия между группами оказались статистически незначимыми.

Через 30 дней после оперативного вмешательства был проведен опрос для оценки качества жизни участников с помощью краткой формы опросника пациента 36 (SF-36). Медиана суммарного показателя SF-36 составила 0 баллов

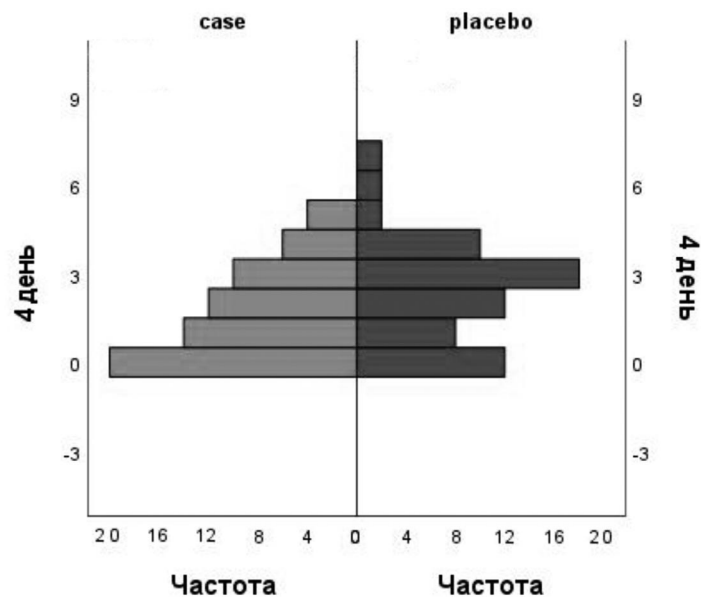


Рис. 1. Уровень боли по ВАШ у пациентов при дефекации через 4 дня после оперативного вмешательства (ранговый критерий Манна-Уитни)
Fig. 1. Pain level according to VAS during defecation 4 days after surgery (Mann-Whitney rank criterion)

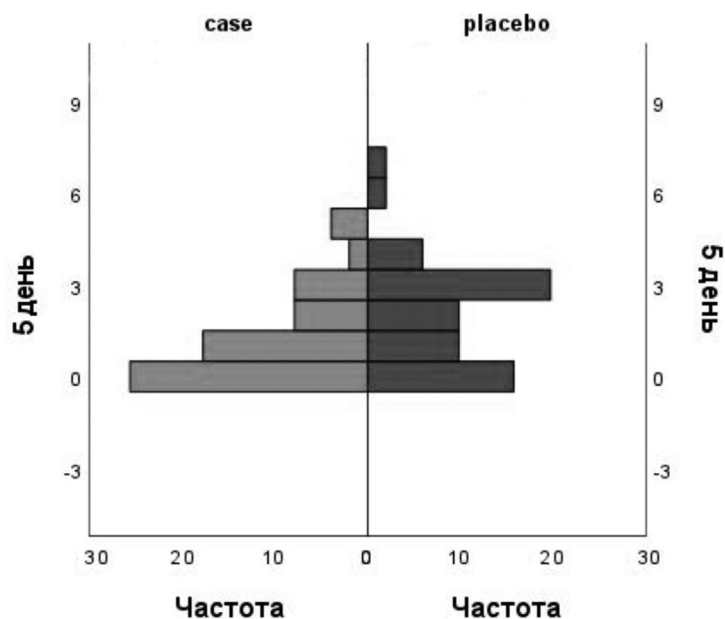


Рис. 2. Уровень боли по ВАШ у пациентов при дефекации через 5 дней после оперативного вмешательства (ранговый критерий Манна-Уитни)
Fig. 2. Pain level according to VAS during defecation 5 days after surgery (Mann-Whitney rank criterion)

для обеих групп, статистически значимых различий между группами не было выявлено.

В течение 30 дней послеоперационного наблюдения повторные госпитализации и рецидивы заболевания не были отмечены ни в одной группе. В контрольной и исследуемой группах у 2 и 2 пациентов соответственно было отмечено послеоперационное кровотечение, которое не потребовало повторного вмешательства, было купировано консервативно.

Обсуждение

Исследования показывают, что мультимодальное обезболивание в аноректальной хирургии облегчает контроль боли и снижает потребность в опиоидах в послеоперационном периоде. Преоперационная анальгезия помогает уменьшить боль, предотвращая гипералгезию, связанную с сенсibilизацией болевых волокон в центральной и периферической нервной системах.

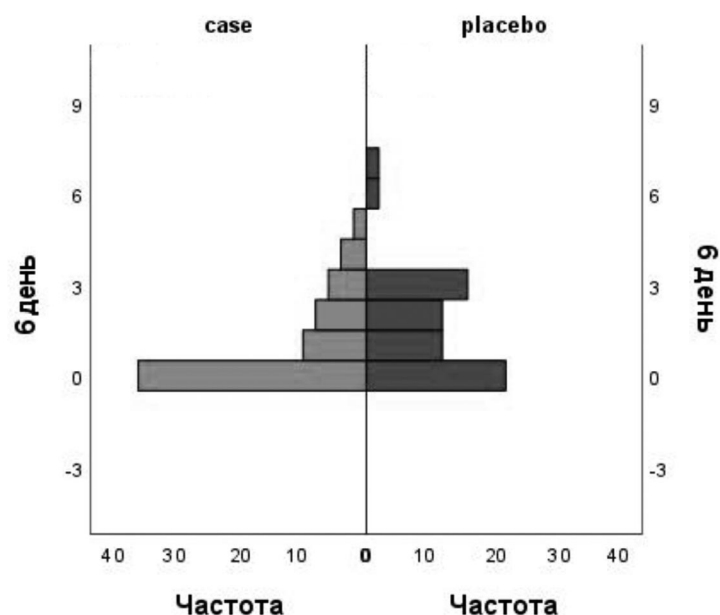


Рис. 3. Уровень боли по ВАШ у пациентов при дефекации через 6 дней после оперативного вмешательства (ранговый критерий Манна-Уитни)
Fig. 3. Pain level according to VAS during defecation 6 days after surgery (Mann-Whitney rank criterion)

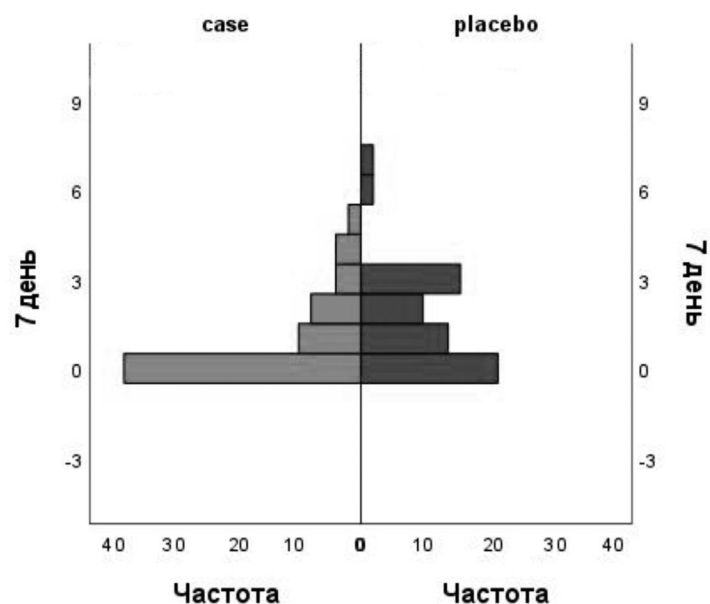


Рис. 4. Уровень боли по ВАШ у пациентов при дефекации через 7 дней после оперативного вмешательства (ранговый критерий Манна-Уитни)
Fig. 4. Pain level according to VAS during defecation 7 days after surgery (Mann-Whitney rank criterion)

Предоперационный пероральный прием ацетаминофена и габапентина с последующим внутривенным введением кетамина в раннем послеоперационном периоде приводил к значительному снижению уровня боли в послеоперационном периоде и снижению потребления наркотических препаратов. [1, 3] Эффективность применения габапентина в качестве обезболивающего препарата до хирургического вмешательства была продемонстрирована в ряде исследований. [4]

Анальгезирующие свойства НПВП обусловлены периферической блокадой синтеза простагландинов. Это позволяет уменьшить воспалительную реакцию в дополнение к снижению восприятия боли. Кроме того, реакция центральной нервной системы на болевые раздражители может также изменяться благодаря снижению синтеза простагландинов с помощью НПВП. [3]

Системный прием кеторолака с местными анестетиками продемонстрировал значительное снижение потребности в послеоперационных анальгетиках, а также способствовал уменьшению частоты расстройств мочеиспускания у пациентов после аноректальной хирургии. [21]

Это первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности предоперационного применения кетопрофена в аноректальной хирургии. В нашем исследовании было продемонстрировано, что использование предоперационной анальгезии позволяет снижать выраженность болевого синдрома после вмешательства через 4, 5, 6, 7 дней после операции. Также наблюдалась тенденция к уменьшению числа пациентов, нуждающихся в обезболивании наркотическими анальгетиками в течение 24 часов. Эти результаты особенно важны, поскольку они демонстрируют способность кетопрофена снижать потребление наркотических анальгетиков у пациентов в послеоперационном периоде.

Один из побочных эффектов кетопрофена – послеоперационное кровотечение. В литературе имеются данные о том, что в 2% случаях после аноректальной хирургии такое кровотечение приводило в последующем к гипотензии, переливанию крови или повторной операции. Недавнее исследование с постмаркетинговым наблюдением показало, что более чем у 10000 пациентов риск кровотечения в месте операции или желудочно-кишечного тракта был статистически одинаковым, независимо от того, получали ли пациенты кетопрофен или нет. [3]

Периферическая сенсibilизация возникает из-за избыточного воздействия раздражителей. Этот тип сенсibilизации обычно предотвращается с помощью регио-

нарной анестезии и путем повышения ноцицептивного порога нейронов с помощью различных средств. Превентивная фармакологическая блокада возбуждения эффективно применяется как в общей хирургии, так и в нейрохирургии. У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, блокада как центральной, так и периферической сенсibilизации приводит к значительному уменьшению субъективной боли и тенденции к меньшему послеоперационному использованию анальгетиков. Аналогичным образом пациенты, перенесшие многоуровневую операцию на позвоночнике, и пациенты, перенесшие операцию на предстательной железе, потребляют меньше послеоперационных анальгетиков при проведении мультимодальной предоперационной анальгезии, блокируя оба пути сенсibilизации. [22, 23]

Местная периферическая сенсibilизация также сводится к минимуму при использовании НПВП из-за снижения выработки простагландинов и кининов, поскольку ацетаминофен и НПВП блокируют фермент, необходимый для образования этих молекул. [24] Кеторолак также демонстрировал способность контролировать уровень контроля боли у пациентов при его превентивном применении. [25]

Мы считаем, что превентивная анальгезия должна быть частью рутинного ведения пациентов в аноректальной хирургии, и что наши результаты применимы к большинству пациентов, оперируемых по поводу аноректальных заболеваний.

Заключение

Предоперационная анальгезия в аноректальной хирургии позволяет уменьшить болевой синдром в раннем послеоперационном периоде, уменьшает количество пациентов, требующих обезбоживания наркотическими анальгетиками, и не увеличивает частоту побочных эффектов, связанных с приемом лекарств. Назначение кетопрофена является безопасным и эффективным, и рекомендуется применять соответствующим пациентам как в рамках предоперационного обезбоживания в аноректальной хирургии, так и в рамках мультимодальной анестезии после аноректальных вмешательств.

Список литературы

1. V. Poylin, J. Quinn, K. Messer, and D. Nagle, Gabapentin significantly decreases posthemorrhoidectomy pain: a prospective study, *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 29, no. 12, pp. 1565–1569, 2014, <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2018-4>
2. G. Gallo, Martellucci J., Sturiale A., Clerico G., Milito G.,

Marino F., Cocorullo G., Giordano P., Mistrangelo M., Trompetto M., Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease, *Techniques in Coloproctology*, vol. 24, no. 2, 2020, <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02149-1>

3. J. T. Van Backer, Jordan Matthew R., Leahy Danielle T., Moore Jesse S., Callas Peter, Dominick Timothy, Cataldo Peter A., Preemptive analgesia decreases pain following anorectal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, *Dis. Colon Rectum*, vol. 61, no. 7, pp. 824–829, 2018, <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001069>

4. B. Penprase, E. Brunetto, E. Dahmani, J. J. Forthoffer, and S. Kapoor, The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: A systematic review of the literature, *AORN J.*, vol. 101, no. 1, pp. 94–105.e8, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2014.01.030>

5. Y. J. Huang, C. Y. Chen, R. J. Chen, Y. N. Kang, and P. L. Wei, Topical diltiazem ointment in post-hemorrhoidectomy pain relief: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Asian J. Surg.*, vol. 41, no. 5, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.06.002>.

6. J. W. Liu, C. C. Lin, K. T. Kiu, C. Y. Wang, and K. W. Tam, Effect of Glyceryl Trinitrate Ointment on Pain Control after Hemorrhoidectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials, *World J. Surg.*, vol. 40, no. 1, 2016, <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3344-6>

7. P.E. Frasco, J. Sprung, and T. L. Trentman, “The impact of the joint commission for accreditation of healthcare organizations pain initiative on perioperative opiate consumption and recovery room length of stay,” *Anesth. Analg.*, vol. 100, no. 1, pp. 162–168, 2005, <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000139354.26208.1C>

8. I. M. Richman, Use of Toradol® in anorectal surgery, *Dis. Colon Rectum*, vol. 36, no. 3, 1993, <https://doi.org/10.1007/BF02053515>

9. G. Khalili, M. Janghorbani, H. Saryazdi, and A. Emaminejad, Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: A randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery, *J. Clin. Anesth.*, vol. 25, no. 3, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2012.09.004>

10. J. I. Wu, S. F. Lu, Y. Y. Chia, L. C. Yang, W. P. Fong, and P. H. Tan, Sevoflurane with or without antiemetic prophylaxis of dexamethasone in spontaneously breathing patients undergoing outpatient anorectal surgery, *J. Clin. Anesth.*, vol. 21, no. 7, 2009, <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2008.11.007>

11. J. Y. Chen, Ko Tsung Lin, Wen Yeong Ray, Wu Shu Ching, Chou Yenn Hwei, Yien Hwey Wen, Kuo Cheng Deng, “Opioid-sparing effects of ketorolac and its correlation with the recovery of postoperative bowel function in colorectal surgery patients: A prospective randomized double-blinded study,”

Clin. J. Pain, vol. 25, no. 6, 2009, <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31819a506b>

12. F. Aubrun, O. Langeron, D. Heitz, P. Coriat, and B. Riou, Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 44, no. 8, pp. 934–939, 2000, <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.440807.x>

13. D. Fletcher, Nègre I., Barbin C., François A., Carreres C., Falgueirettes C., Barboteu A., Samii K., Postoperative analgesia with iv propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery, *Can. J. Anaesth.*, vol. 44, no. 5, pp. 479–485, 1997, <https://doi.org/10.1007/BF03011934>

14. A. Hiller, O. A. Meretoja, R. Korpela, S. Piiparinen, and T. Taivainen, The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen, or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or orthopedic procedures, *Anesth. Analg.*, vol. 102, no. 5, pp. 1365–1371, 2006, <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000204278.71548.bf>

15. D. Oberhofer, J. Skok, and V. Neseck-Adam, Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery, *World J. Surg.*, vol. 29, no. 4, 2005, <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7612-0>

16. H. Gaskell, S. Derry, P. J. Wiffen, and R. A. Moore, Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 5, 2017, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007355.pub3>

17. S. A. Cooper, Ketoprofen in oral surgery pain: a review, *Journal of clinical pharmacology*, vol. 28, no. 12 Suppl. 1988, <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05976.x>

18. G. Velásquez, L. A. Cruz, and M. Espinoza, Ketoprofen Is More Effective Than Diclofenac After Oral Surgery When Used as a Preemptive Analgesic: A Pilot Study, *J. Oral Facial Pain Headache*, vol. 28, no. 2, 2014, <https://doi.org/10.11607/ofph.1200>

19. A. Sunshine and N. Z. Olson, Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain, *Journal of clinical pharmacology*, vol. 28, no. 12 Suppl. 1988, <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05977.x>

20. G. A. Bjornsson, H. R. Haanæs, and L. A. Skoglund, Ketoprofen 75 mg qid versus acetaminophen 1000 mg qid for 3 days on swelling, pain, and other postoperative events after third-molar surgery, *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 43, no. 3, 2003, <https://doi.org/10.1177/0091270002250603>

21. R. J. Place, M. Coloma, P. F. White, P. J. Huber, J. Van Vlymen, and C. L. Simmang, Ketorolac improves recovery after outpatient anorectal surgery, *Dis. Colon Rectum*, vol. 43, no. 6, pp. 804–808, 2000, <https://doi.org/10.1007/BF02238018>

22. Mathiesen O, Dahl B, Thomsen BA, Kitter B, Sonne N, Dahl JB, Kehlet H. A comprehensive multimodal pain treatment

reduces opioid consumption after multilevel spine surgery. *Eur Spine J.* 2013 Sep;22(9):2089-96. <https://doi.org/10.1007/s00586-013-2826-1>

23. Trabulsi EJ, Patel J, Viscusi ER, Gomella LG, Lallas CD. Preemptive multimodal pain regimen reduces opioid analgesia for patients undergoing robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology.* 2010 Nov;76(5):1122-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.03.052>

24. Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C. Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2009 Jul;40(3):377-87. <https://doi.org/10.1016/j.ocln.2009.04.001>

25. Richman IM. Use of Toradol in anorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 1993 Mar;36(3):295-6. <https://doi.org/10.1007/BF02053515>

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Казаченко Екатерина Александровна – врач-ординатор II года по специальности общая хирургия, ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. ekaterina.k.97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Лукьянов Александр Максимович – врач-ординатор II года по специальности общая хирургия, ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. alexmaxl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Кривоносова Дарья Александровна – врач-ординатор I года, ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. dachette-2010@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7055-9008>

Агапов Михаил Андреевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; руководитель научно-образовательного кластера МЕДБИО БФУ имени И. Канта. getinfo911@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Для корреспонденции

Казаченко Екатерина Александровна – врач-ординатор II года по специальности общая хирургия, ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. ekaterina.k.97@mail.ru; Тел.: 89269721922; <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Information about authors

Tatyana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Ekaterina A. Kazachenko – II year resident of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University. ekaterina.k.97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Alexander M. Lukianov – II year resident of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University. alexmaxl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Daria A. Krivonosova – I year resident of the Faculty of Medicine of Lomonosov Moscow State University. dachette-2010@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7055-9008>

Mikhail A. Agapov – PhD, Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University; Head of the Scientific and Educational Cluster MEDBIO of Immanuel Kant Baltic Federal University; getinfo911@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

For correspondence

Ekaterina A. Kazachenko – II year resident of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University. ekaterina.k.97@mail.ru; Phone: 8-926-972-19-22; <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-15-22>

УДК: 616.344-002-031.84:616-089.85

©Данилов М.А., Леонтьев А.В., Байчоров А.Б., Абдулатипова З.М., Саакян Г.Г., Демидова А.А., 2022

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ИЛЕОЦЕКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ КРОНА: ОПЫТ МКНЦ ИМ. А.С. ЛОГИНОВА

ДАНИЛОВ М.А., ЛЕОНТЬЕВ А.В., БАЙЧОРОВ А.Б., АБДУЛАТИПОВА З.М., СААКЯН Г.Г., ДЕМИДОВА А.А.

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Реферат:

Введение: самым распространенным хирургическим вмешательством при осложненных формах болезни Крона является илеоцекальная резекция. Данная операция выполняется в плановом порядке при неэффективности медикаментозной терапии, а также экстренно, при развитии кишечной непроходимости или септических осложнениях. В подавляющем большинстве случаев есть возможность выполнить лапароскопический доступ, тем самым снизив риски и ускорив восстановление пациента в послеоперационном периоде

Цель: оценка результатов лапароскопической илеоцекальной резекции у пациентов с болезнью Крона

Материалы и методы: в исследование включены 46 пациентов (21 женщина, 25 мужчин), которым выполнялась лапароскопическая илеоцекальная резекция по поводу стриктурирующей формы болезни Крона. 18 пациентов оперированы по экстренным показаниям, 28 – в плановом порядке. Средний возраст 37,6 лет.

Результаты: конверсия в лапаротомию была выполнена у 4 пациентов (8,7 %), среднее время операции составило 128,2 минуты. Осложнения, потребовавшие повторного вмешательства, были у 3 пациентов (6,5 %). У 4 пациентов (8,7 %) были гнойно-септические осложнения

Выводы: лапароскопическая илеоцекальная резекция при стриктурирующей форме болезни Крона на наш взгляд является простой, легко воспроизводимой операцией, как при плановых оперативных вмешательствах, так и в экстренных случаях.

Ключевые слова: болезнь Крона, стриктура; илеоцекальная резекция; брыжейка; лапароскопия.

LAPAROSCOPIC ILEOCECAL RESECTION OF CROHN'S DISEASE: THE EXPERIENCE OF THE MOSCOW CLINICAL RESEARCH CENTER

DANILOV M.A., LEONTYEV A.V., BAICHOROV A.B., ABDULATIPOVA Z.M., SAAKYAN G.G., DEMIDOVA A.A.

Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation, 111123, Shosse Entuziastov, 86

Abstract:

Background: the most common surgical intervention for complicated forms of Crohn's disease is ileocecal resection. This operation is performed in a planned manner with the ineffectiveness of conservative therapy. Also, the operation is performed according to emergency indications with the development of intestinal obstruction or septic complications. In the vast majority of cases, it is possible to perform a laparoscopic approach, thereby reducing the risks of complications and accelerating the recovery of the patient in the postoperative period.

Aim: evaluation of the results of laparoscopic ileocecal resection in patients with Crohn's disease

Materials and methods: the study included 46 patients (21 women, 25 men) who underwent laparoscopic ileocecal resection for the stricture form of Crohn's disease. 18 patients were operated on for emergency indications, 28 – for planned indications. The mean age was 37.6 year.

Results: conversion to laparotomy was performed in 4 patients (8.7%). The mean operative time was 128.2 minutes. Complications that required reoperation were in 3 patients (6.5%). 4 patients (8.7%) had purulent-septic wound complications.

Conclusion: laparoscopic ileocecal resection for stricture Crohn's disease is a simple, easily reproducible operation, both in planned surgical interventions and in emergency cases.

Keywords: Crohn's disease; stricture; ileocecal resection; mesentery; laparoscopy.

Введение

Хирургия играет основную роль в лечении осложнений болезни Крона, в частности обструктивных и септических [1]. Из-за трансмурального воспаления кишечной стенки, риск хирургических осложнений у данной категории пациентов крайне высокий. Плановое хирургическое лечение пациентов с болезнью Крона рассматривается в том случае, если имеется кишечная непроходимость в стадии компенсации, данные за наличие межкишечных свищей, или у пациентов с высоким индексом активности заболевания (индекс Беста более 220). Кишечная непроходимость при болезни Крона чаще всего связана со стриктурой терминального отдела подвздошной кишки (35-50%), тощей кишки (22-36%) и реже всего при локализации патологического процесса в толстой кишке (5-17%) [2]. Как правило при возникновении кишечной непроходимости лечение начинают с интенсивной медикаментозной терапии, при условии, что нет данных за перитонит и септическое состояние [1]. В последнее время, благодаря применению препаратов анти-ФНО, многим пациентам удалось добиться стойкой ремиссии и по крайней мере отсрочить хирургическое лечение [3]. С другой стороны, длительное использование препаратов анти-ФНО может привести к увеличению риска развития лимфомы и лимфопролиферативных заболеваний, а также кожных новообразований [4]. Агрессивная медикаментозная терапия зачастую может привести к развитию гранулематозного энтерита, рубцовому процессу в тонкой кишке и формированию стриктуры, требующая срочного хирургического вмешательства. Расширенные резекции при болезни Крона не рекомендованы и нецелесообразны, так как повторные оперативные вмешательства могут привести к синдрому короткой кишки [5]. Поэтому самой распространенной операцией при стриктурирующей болезни Крона считается илеоцекальная резекция, которая может быть выполнена как в срочном, так и в плановом порядке [1].

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка результатов выполнения лапароскопической илеоцекальной резекции у пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективное исследование, проанализировав результаты лечения пациентов с диагнозом болезнь Крона, пролеченных в отделении колопроктологии МКНЦ им. А.С. Логинова с октября 2015 по январь 2020 гг. Критериями включения в исследования были па-

циенты с осложненными формами болезни Крона, требующие хирургического вмешательства. Для постановки диагноза болезнь Крона, всем без исключения пациентам выполнялась тотальная колоноскопия с илеоскопией, по данным которой обязательными эндоскопическими признаками, характерными для болезни Крона, должны были быть: афтозные язвы, изменение слизистой по типу «булыжной мостовой» и сегментарный (прерывистый) характер поражения. Всем без исключения пациентам перед хирургическим вмешательством выполнялась КТ-энтерография для определения протяженности поражения кишки и планировании объема резекции. Для оценки активности болезни Крона мы использовали индекс Беста, где значения менее 150 характеризуются незначительными проявлениями заболевания, а значения более 450 – сверхтяжелым течением.

Предоперационная тактика

В МКНЦ им. А.С. Логинова принятие решения относительно тактики лечения каждого пациента осуществлялось мультидисциплинарной командой, в которую входят колопроктолог, гастроэнтеролог и рентгенолог, в определенных случаях, когда этого требует ситуация и клиническое течение пациента – команда специалистов дополняется эндоскопическим хирургом, нутрициологом, патоморфологом и т.д. При неэффективности медикаментозной терапии (кортикостероиды, анти-ФНО) и наличии стриктуры по данным КТ-энтерографии, принимается решение о необходимости хирургического лечения. При наличии абсцесса, первым этапом выполняется дренирование, а затем в отсроченном периоде – хирургическое лечение. При продолжающемся септическом состоянии на фоне медикаментозной терапии, также показана операция. При необходимости, пациента переводя в отделение реанимации и интенсивной терапии для подготовки к хирургическому вмешательству (коррекция водно-электролитных расстройств и белкового дисбаланса).

Хирургическая техника

За 30 минут до начала операции парентерально вводилась профилактическая доза антибактериальных препаратов (метронидазол 500 мг и ципрофлоксацин 500 мг), в послеоперационном периоде при благоприятном его течении, продолжается стандартная антибактериальная терапия (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день) в течение 5-7 дней. При наличии положительных посевов интраоперационного материала (лимфоузлы брыжейки и кровь из портального кровотока) – происходит смена антибактериальной

терапии в зависимости от чувствительности. Назогастральный зонд и уретральный катетер устанавливают перед началом вмешательства и удаляют в первые сутки после операции.

Пациента укладывали на стол с разведенными в стороны ногами, и приведенной к туловищу правой рукой. Расстановка троакаров следующая: оптический 10 мм троакар устанавливается в параумбиликальной области (вертикальный разрез кожи выше пупка, для последующего выполнения минилапаротомии по средней линии), 10 мм троакар в левой мезогастральной области по средне-ключичной линии, 5 мм в надлобковой области по средней линии (рис. 1) и 5 мм в левой эпигастральной области, на середине линии, соединяющей край реберной дуги и пупочное кольцо. При этом расстояния от троакаров зависит от размеров брюшной полости и ИМТ, поэтому расстояния от мест установки троакаров до пупочного кольца одинаковые ($a=b=c$), такая схема расстановки троакаров, во-первых предполагает эргономичное изменение места хирурга по отношению к операционному столу, во-вторых – во всех положениях сохраняется принцип триангулярности.

После расстановки троакаров, операционному столу придается положение Тренделенбурга и наклон на левый

бок (около 30 градусов), выполняется тщательная ревизия и визуальная оценка всей тонкой и толстой кишки, а также поиск патологических образований в малом тазу и брюшной полости (свищи, абсцессы). В отличие от правосторонней гемиколэктомии по поводу злокачественных новообразований, когда первым этапом выполняется лимфаденэктомия и клипирование сосудов, в случае болезни Крона, операцию начинают с мобилизации терминального отдела подвздошной и правых отделов ободочной кишки. Это делается с той целью, чтобы оценить толщину брыжейки, так как в большинстве случаев за счет инфильтрации тканей и лимфаденопатии, это утолщение бывает значительным и только после этого выполняется пересечение сосудов, чаще всего выполняется пересечение подвздошно-ободочной артерии и вены, ближе к их основаниям. Мы придерживаемся концепции удаления большого количества брыжейки с измененными лимфоузлами (рис. 2), так как это снижает риск рецидива заболевания в области анастомоза в ближайшие сроки после операции и появляется возможность оптимальной медикаментозной ремиссии [6]. При значительном утолщении брыжейки, наличии массивного инфильтрата, завершаем мобилизацию последней, выполняем мини-лапаротомию по средней линии

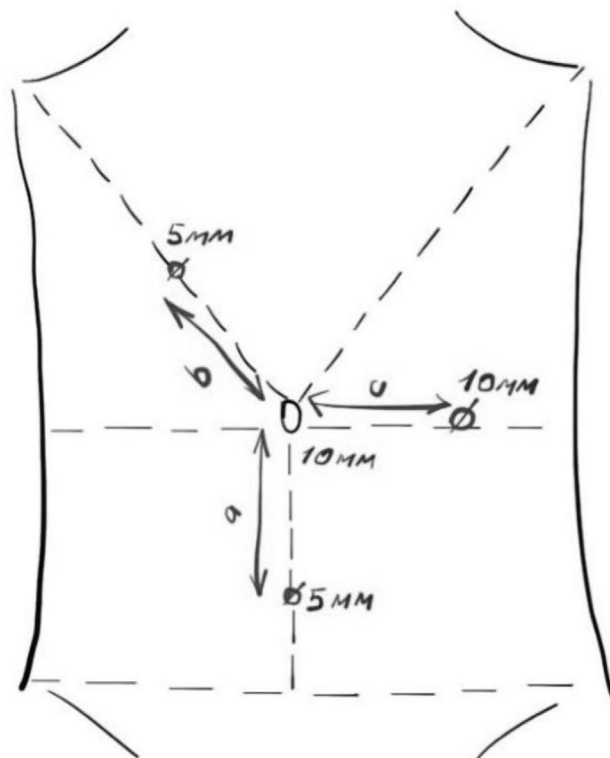


Рис. 1. Расстановка троакаров при лапароскопической илеоцекальной резекции

Fig. 1. Trocar placement for laparoscopic ileocecal resection

живота, а пересечением сосудов и брыжейки осуществляем экстракорпоральным способом.

Пересечение подвздошной и восходящей ободочной кишки осуществлялось с помощью линейных сшивающих аппаратов NTLC 55 или 75 mm Ethicon J&J с регулируемой высотой закрытия скобок, в зависимости от толщины стенки кишки, использовалась синяя (1,5 мм) или желтая метка (1,8 мм) – аналогия синей и желтой кассеты. Трехрядный шов обеспечивает максимальную герметичность степлерного шва, в связи с чем дополнительная перитонизация обеих культи рутинно не требовалась. Анастомоз во всех случаях формировали экстракорпорально, бок в бок, антиперистальтический, с помощью линейного сшивающего аппарата NTLC 55 mm Ethicon J&J (синяя метка), с ушиванием технологического отверстия непрерывным швом PDS II 3-0, а также наложением второго ряда редких узловых швов Vicryl 3-0. Вмешательство завершали установкой трубчатого дренажа в полость малого таза через троакар 10 мм в левой мезогастральной области.

Послеоперационный период

Всем пациентам с первых суток послеоперационного периода назначали парентеральное питание до появления явной перистальтики. Анальгетическая терапия

проводилась путем введения анальгетика в перидуральное пространство с помощью эластометрической помпы с наропином 0,75% (со скоростью от 4 до 8 мл в час). При отсутствии анальгетического эффекта – внутримышечное введение трамадола или морфина. Активизация пациентов осуществлялась с первых суток послеоперационного периода, удаление дренажа происходило как правило – на 3-е сутки, выписка из стационара – шестые-седьмые сутки после операции.

Результаты

С октября 2015 по январь 2020 гг. в отделении колопроктологии МКНЦ им. А.С. Логинова выполнено 46 илеоцекальных резекций по поводу осложненного течения болезни Крона. Средний возраст пациентов составил 37,6 лет, из которых были 21 женщина и 25 мужчин. Восемнадцать пациентов (39,1%) были оперированы по срочным и экстренным показаниям, средний койко-день пациентов данной подгруппы до хирургического вмешательства составил 8,8. Остальные (28 пациентов) – в плановом порядке, показанием к хирургическому вмешательству служила неэффективность консервативной терапии, наличие фиброзного компонента в утолщенной стенке подвздошной кишки по данным КТ-энтерографии и субкомпенсированная кишечная непроходимость. Ста-



Рис. 2. Схема выполнения илеоцекальной резекции: 1 – стандартная илеоцекальная резекция, 2 – илеоцекальная резекция с расширенной резекцией брыжейки
Fig. 2. Scheme of ileocecal resection: 1 – standard ileocecal resection, 2 – ileocecal resection with extended resection of the mesentery

тус ASA составил: II – у 14 пациентов, III – у 28 пациентов и IV – у 4 пациентов (табл. 1).

Конверсия была выполнена у 4-х (8,7%) пациентов в связи с техническими сложностями, обусловленными: у 2-х пациентов из-за массивного инфильтрата брыжейки подвздошной кишки, у одного – из выраженного спаечного процесса в правой подвздошной области после аппендэктомии, и у одного – висцеральный липоматоз.

Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 128,2 минут, в случаях конверсии имелось увеличение продолжительности операции (143,1 мин). Средняя кровопотеря составила 50 мл (табл. 2). По данным предоперационной диагностики – средняя протяженность поражения кишки не превышала 12,6 см, не смотря на это – объем удаленной кишки (включая илеоцекальный угол) составил 35,4 см, данное трехкратное увеличение длины удаляемой кишки можно объяснить тем, что в большинстве случаев дистальный край измененной кишки при терминальном илеите, как правило, находится в непосредственной близости от илеоцекального угла и сохранение этого участка подвздошной кишки не имеет целесообразности, так как формирование анастомоза может быть скомпрометировано близостью илеоцекального клапана и короткой культей подвздошной кишки. С другой стороны, при формировании анастомоза необходимо выбрать «подходящий» участок кишки – чтобы визуальные изменения стенки

кишки были минимальными или отсутствовали совсем, а также отсутствовала дилатация (престонотическое расширение) кишки, в связи с этим объем резекции приходится расширять.

В послеоперационном периоде имелись осложнения, которые потребовали повторных вмешательств: 1 – кровотечение из сосудов брыжейки, 1 – несостоятельность анастомоза, 1 – ранняя спаечная непроходимость. В первом случае выполнена релапароскопия и прошивание брыжейки, послеоперационный гладкий, рецидива кровотечения не отмечалось. Несостоятельность анастомоза была диагностирована на 4-е сутки послеоперационного периода, выполнено разобщение анастомоза (операция по типу Лахей) и санационная релапаротомия. Спаечная непроходимость потребовала назоинтестинальной интубации.

Гнойно-септические раневые осложнения развились в послеоперационном периоде у 4-х пациентов (8,7%), стоит отметить, что все оперированы по срочным показаниям, при этом один пациент с несостоятельностью анастомоза. Дизурических явлений не отмечалось, трансуретральный катетер удали в первые сутки послеоперационного периода. Послеоперационный период осложнился у 4-х пациентов наложением клостридиальной инфекцией, потребовавшей назначением ванкомицина per os в дозировке 500 мг трижды в день, и как следствие удлинение сроков пребывания пациентов в стационаре (6,2 и 12,5 соответственно, $p=0,02$). Интен-

Демографические и клинические показатели пациентов

Таблица 1.

Demographic and clinical characteristics of patients

Table 1.

Показатель	Количество (46)
Возраст	37,6±7,6
Пол	
Мужской	21 (45,6%)
Женский	25 (44,4%)
Индекс активности БК (индекс Best)	
150-300	4 (8,7%)
Более 300	42 (91,3%)
Физический статус ASA	
II	14 (4,3%)
III	28 (61,0%)
IV	4 (34,7%)

сивность болевого синдрома на 2-е сутки послеоперационного периода составила 3,8 по шкале ВАШ (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на то, что консервативная терапия болезни Крона в последние десятилетия стала намного эффективнее и способна индуцировать стойкую и продолжительную ремиссию, многие пациенты рано или поздно подвергаются хирургическому лечению в связи с развившимися осложнениями [7]. Как правило самым частым осложнением, при котором необходимо срочное или экстренное хирургическое вмешательство, является формирование стриктуры – причина кишечной непроходимости. Чаще всего стриктуры локализуются в терминальном отделе подвздошной кишки, неэффективность медикаментозной терапии в данном случае, является показанием к илеоцекальной резекции [8]. Самое основное

правило хирургического лечения болезни Крона – выполнение «экономной» резекции, поэтому необходима точная оценка распространенности и активности процесса на предоперационном этапе [9]. Лапароскопический доступ, с одной стороны имеет все преимущества малоинвазивности (укорочение сроков пребывания в стационаре, меньшая интенсивность болевого синдрома, меньшее количество послеоперационных осложнений и т.д.), с другой – позволяет выполнять вмешательства, не увеличивая при этом объема резекции кишки, эти постулаты подкреплены результатами РКИ и мета-анализы [10, 11]. В случае наличия утолщенной (инфильтрированной) брыжейки и связанные с этим технические трудности, целесообразно выполнение минилапаротомии с ручной перевязкой сосудов и формированием илеоасцендоанастомоза экстракорпорально [12]. В нашей

Таблица 2.

Непосредственные результаты лечения

Table 2.

Immediate results of treatment

Показатель	Количество (46)
Конверсия	4 (8,7%)
Кровопотеря (мл)	50
Продолжительность операции (мин)	
Лапароскопия + конверсия	143,1+17,8
Лапароскопия	128,2+14,6
Протяженность удаленного препарата (см)	35,4+5,4
Протяженность поражения по данным КТ-энтерографии (см)	12,6+2,2
Повторные вмешательства	
Кровотечение	2 (4,2%)
Несостоятельность	1 (2,1%)
Спаечная непроходимость	1 (2,1%)
Другие осложнения	
Гнойно-септические раневые	3 (4,3%)
Дизурические	0
Клостридиальная инфекция	4 (8,7%)
Средняя интенсивность болевого синдрома на 2-е сутки п/о (ВАШ)	3,8
Продолжительность госпитализации (дней)	
Осложненное течение п/о периода	12,5+2,4 (8)
Без осложнений	6,2+1,2 (38)

серии вмешательств, мы формировали аппаратный анастомоз антиперистальтически всем пациентам, частота осложнений в послеоперационном периоде сопоставима с мировыми показателями. Данные последнего мета-анализа демонстрируют несостоятельность анастомоза в пределах до 7,1% (в нашем исследовании 2,1%) [13]. Патоморфологическое исследование препарата с повторной операции показало, что в зоне анастомоза имелся активный воспалительный процесс, это вероятно и послужило причиной несостоятельности анастомоза. Если говорить о преимуществах того или иного вида анастомоза, то анастомоз бок в бок считается более надежным [13].

Заключение

Терминальный отдел подвздошной кишки и ее обструкция – самое частое осложнение болезни Крона. Лапароскопическая илеоцекальная резекция с формированием экстракорпорального илеоасцендоанастомоза бок в бок, на наш взгляд, является безопасной, относительно простой и воспроизводимой операцией.

Список литературы

1. Siassi M, Weiger A, Hohenberger W, Kessler H. Changes in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: a prospective longitudinal study. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Mar; 22(3):319-24. <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0150-5>
2. Radford-Smith GL. What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Oct;14 Suppl 2:S72-4. <https://doi.org/10.1002/ibd.20623>
3. Di Fede G, Bronte G, Rizzo S, Rolfo Cervetto C, Cocorullo G, Gulotta G, Bazan V, Russo A. Monoclonal antibodies and antibody fragments: state of the art and future perspectives in the treatment of non-haematological tumors. *Expert Opin Biol Ther.* 2011 Nov;11(11):1433-45. <https://doi.org/10.1517/14712598.2011.594436>
4. Белоусова Е. А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека.* 2009.Т. 13. С. 38-44. [E. Belousova. Recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Farmateka* 187.13 (2009): 38-44. (In Russ.)]
5. Соловьев И.А., Курило Д.П. Тактика хирургического лечения осложнений болезни Крона. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018. Т. 1, № 61. С. 111-116. [Soloviev, I. A., Kurilo D.P. Tactics of surgical treatment of complications of Crohn's disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* (2018): 111-116. (In Russ.)]
6. Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, Jarrar A, Burke JP, Kiely PA, Shen B, Waldron D, Peirce C, Moloney M, Skelly

M, Tibbitts P, Hidayat H, Faul PN, Healy V, O'Leary PD, Walsh LG, Dockery P, O'Connell RP, Martin ST, Shanahan F, Fiocchi C, Dunne CP. Inclusion of the Mesentery in Ileocolic Resection for Crohn's Disease is Associated With Reduced Surgical Recurrence. *J Crohns Colitis.* 2018 Nov 9;12(10):1139-1150. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx187>

7. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2005 Jul 14;11(26):3971-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i26.3971>

8. Vettoretto N, Gazzola L, Giovanetti M. Emergency laparoscopic ileocecal resection for Crohn's acute obstruction. *JSLs.* 2013 Jul-Sep;17(3):499-502. <https://doi.org/10.4293/108680813X13693422521872>

9. Nahon S., Bouhnik Y., Laverigne-Slove A., Bitoun A., Panis Y., Valleur P., Vahedi K., Messing B., Matuchansky C., Rambaud J. C. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol.* 2002. V. 97, №12. P. 3102-7.

10. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, Darzi AW, Tekkis PP. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc.* 2006 Jul;20(7):1036-44. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0500-3>

11. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg.* 2013 May 24;13:14. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-14>

12. Cocorullo G, Tutino R, Falco N, Salamone G, Gulotta G. Three-port colectomy: reduced port laparoscopy for general surgeons. A single center experience. *Ann Ital Chir.* 2016;87:350-355.

13. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, Lan P. Stapled side-to-side anastomosis might be better than hand-sewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2014 Jul;59(7):1544-51. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0>

Сведения об авторах

Данилов Михаил Александрович – к.м.н., зав. отделением колопроктологии, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; m.danilov@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>

Леонтьев Александр Владимирович – к.м.н., врач-колопроктолог, Московский клинический научно-прак-

тический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; a.leontev@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>

Байчоров Аслан Борисович – к. м. н., врач-колопроктолог, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; a.baichorov@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>

Абдулатипова Заира Магомедовна – к.м.н., врач-колопроктолог, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; z.abdulatipova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8599-8089>

Саакян Георгий Германович – врач-колопроктолог, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; g.saakian@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5436-3630>

Демидова Анастасия Александровна – аспирант отделения колопроктологии, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; anastasia.demidova0808@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5141-1692>

Для корреспонденции

Демидова Анастасия Александровна – аспирант отделения колопроктологии, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; , Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; anastasia.demidova0808@gmail.com; тел.: +7-906-629-25-90; <https://orcid.org/0000-0001-5141-1692>

Information about authors

Mikhail A. Danilov – PhD; Head of the Department of Coloproctology, Moscow Clinical Research Center; m.danilov@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>

Aleksandr V. Leontyev – PhD; Coloproctologist, Moscow Clinical Research Center; a.leontev@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>

Aslan B. Baichorov – PhD; Coloproctologist, Moscow Clinical Research Center; a.baichorov@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>

Zaira M. Abdulatipova – PhD; Coloproctologist, Moscow Clinical Research Center; z.abdulatipova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8599-8089>

Georgiy G. Saakyan – Coloproctologist, Moscow Clinical

Research Center; g.saakian@mknc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5436-3630>

Anastasiya A. Demidova – PhD-Student of the Department of Coloproctology, Moscow Clinical Research Center; Russian Federation, 111123, Shosse Entuziastov, 86, +7-906-629-25-90; anastasia.demidova0808@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5141-1692>

For correspondence

Anastasiya A. Demidova – PhD-Student of the Department of Coloproctology, Moscow Clinical Research Center; anastasia.demidova0808@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5141-1692>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-23-31>

УДК:612.821.5: 616-089-06

© Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Хасанов А.Р., Хусаенова А.А., 2022

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРОТИДНУЮ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЮ

НУРИМАНШИН А.Ф.¹, БОГДАНОВ Р.Р.¹, ХАСАНОВ А.Р.², ХУСАЕНОВА А.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, ул. Ленина, 3, 450000

² ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфа, Лесной проезд, 3, 450071

Реферат:

Оценка влияния каротидной эндартерэктомии на когнитивный статус пациентов остается дискуссионной, так как пациенты с атеросклеротическим поражением сонных артерий страдают хронической сосудисто-мозговой недостаточностью и на изменение когнитивного статуса пациентов после каротидной эндартерэктомии могут способствовать такие причины, как увеличение кровоснабжения головного мозга, микроэмболия после пуска кровотока и ишемия головного мозга во время кросс-клампинга и также влияние различных препаратов анестезии на когнитивный статус у данных пациентов неоднозначен.

Цель. Оценить возрастные изменения когнитивного статуса у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Проведено нейропсихологическое тестирование у 128 пациентов после выполнения эверсионной каротидной эндартерэктомии, разделенных на возрастные группы и в зависимости от методов анестезиологического пособия: ТВВА на основе пропофола и ингаляционная анестезия на основе севофлурана.

Результаты. У пациентов в возрасте до 60 лет отмечается улучшение когнитивного статуса в раннем и позднем послеоперационном периоде, тогда как у пациентов старшей возрастной группы отмечается замедление прогрессирования когнитивной дисфункции в обеих группах анестезии.

Заключение. Важным критерием оценки хирургической профилактики нарушений мозгового кровообращения является клиническая эффективность, в частности влияние операций и методов анестезии на когнитивную сферу пациентов различного возраста с патологией магистральных артерий головы, определяющей качество жизни не только пациентов, но и родственников.

Ключевые слова: атеросклероз; каротидная эндартерэктомия; когнитивные нарушения; нейропсихологическое тестирование.

POSTOPERATIVE COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS UNDER CAROTID ENDARTERECTOMY

NURIMANSHIN A.F.¹, BOGDANOV R.R.¹, KHASANOV A.R.², HUSAENOVA A.A.¹

¹ Bashkir State Medical University, st. Lenina, 3, 450000 Ufa, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 21, Lesnoy proezd, 3, 450071 Ufa, Russian Federation

Abstract:

Evaluation of the impact of carotid endarterectomy on the cognitive status of patients remains debatable, since patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries suffer from chronic cerebrovascular insufficiency, and changes in the cognitive status of patients after carotid endarterectomy may be due to factors such as increased blood supply to the brain, microembolism after the start of blood flow, and cerebral ischemia during cross-clamping and also the effect of various anesthesia drugs on the cognitive status in these patients is ambiguous.

Purpose. To assess age-related changes in cognitive status in patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries in the postoperative period

Material and methods. Neuropsychological testing was performed in 128 patients after eversion carotid endarterectomy, divided into age groups and depending on the methods of anesthesia: Propofol group and Sevoflurane group.

Results. In patients under the age of 60 years, there is an improvement in cognitive status in the early and late postoperative period, while in patients of the older age group, there is a slowdown in the progression of cognitive dysfunction in both groups of anesthesia.

Conclusion. An important criterion for evaluating the surgical prevention of cerebrovascular accidents is clinical effectiveness, in particular, the impact of operations and anesthesia methods on the cognitive sphere of patients of different ages with pathology of the main arteries of the head, which determines the quality of life not only for patients, but also for relatives.

Keywords: atherosclerosis; carotid endarterectomy; cognitive impairment; neuropsychological testing.

Введение

Проблема когнитивных нарушений в последние годы приобретает все более актуальное социальное звучание и становится одной из основных проблем текущего столетия – «болезнью века» или даже «эпидемией века»

О.С. Левин

Как правило, для пациентов, страдающих стенозирующими и деформирующими поражениями брахиоцефальных сосудов для профилактики первичного и вторичного ишемического инсульта уже более 65 лет выполняется каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) и обеспечение максимальной безопасности пациента от возможных неврологических осложнений наравне с качественно выполненной операцией является основополагающим направлением каротидной ангиохирургии [1,2].

Но эффективность и профилактический характер операции нивелируются тяжелыми осложнениями в 5-6% случаев, которыми являются интра – и послеоперационный инсульт, острый инфаркт миокарда, когнитивные нарушения, синдром церебральной гиперперфузии [3,4,5].

Оценка влияния каротидной эндартерэктомии на когнитивный статус пациентов остается дискуссионной, так как пациенты с атеросклеротическим поражением сонных артерий страдают хронической сосудисто-мозговой недостаточностью и многие из них уже перенесли ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, поэтому существующие данные неоднозначны и достаточно противоречивы [6,7].

Известно, что на изменение когнитивного статуса пациентов после каротидной эндартерэктомии могут способствовать такие причины, как увеличение кровоснабжения головного мозга, микроэмболия после пуска кровотока и ишемия головного мозга во время кросс-клампинга ВСА (внутренняя сонная артерия). Также влияние различных схем анестезии на когнитивный статус у данных пациентов неоднозначен, во многом зависит еще и от эмболических и гипоперфузионных эпизодов, которые могут вызвать когнитивные нарушения даже более выраженное, чем любые анестетики [9,10,11].

Одной из основных причин противоречивых результатов оценки когнитивных функций после КЭЭ может быть отсутствие признанного дизайна исследования (малообъемные выборки, виды нейропсихологического тестирования (НПТ), статистические методы, отсутствие

контрольной группы, возрастной ценз и тяжелый коморбидный статус) [7,12].

Для диагностики когнитивных нарушений применяют скрининговые нейропсихологические тесты, их существует множество [13]. Изучению и разработке диагностических критериев посвящено много работ, но нет конкретной ясности в вопросах диагностики и классификации методов НПТ [14].

В задачах акцентируют внимание на запоминание слов и рисунков, потом их воспроизведение, узнавание образов, выполнение интеллектуальных задач и воспроизведение движений по команде.

Таким образом, влияние многих факторов затрудняет анализ ранних и поздних нарушений когнитивного статуса у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию [6,15].

В основе основных задач, поставленных для снижения когнитивных нарушений после каротидной эндартерэктомии, должны быть: поддержание адекватной перфузии головного мозга, уменьшение длительности окклюзии ВСА, адекватная глубина анестезии с блокадой ноцицептивной импульсации и снижение количества сенсорной информации, которая передается в центральную нервную систему [16].

Когнитивные нарушения являются значимой медико-социальной проблемой, так как повышается количество осложнений и отсроченная летальность, удлиняется срок нахождения пациента в стационаре, увеличивается стоимость терапии, ухудшается качество жизни оперированных пациентов [17,18].

В настоящее время недостаточно проведено исследований, которые могли бы полноценно оценить влияние каротидной эндартерэктомии на когнитивный статус, а существующие данные неоднозначны и достаточно противоречивы [6,19].

По данным публикаций через год после КЭЭ отмечалось клинически значимое улучшение всех когнитивных показателей у большинства пациентов. Также некоторые авторы высказывают мнение положительной динамики психических расстройств после КЭЭ с обратным развитием легких и умеренных когнитивных расстройств [6,20,21]. Спирин Н.Н. с соавторами [22] отмечают улучшение неврологического, нейропсихологического статуса и качества жизни пациентам после КЭЭ в связи с уменьшением или исчезновением таких жалоб, как головные боли, шум в ушах, головокружение.

Выполнение каротидной эндартерэктомии, особенно у пожилых пациентов может приостановить прогресси-

рование когнитивных нарушений за счет восстановления регионарного мозгового кровообращения [23].

Необходимо отметить, что на когнитивный статус оказывает влияние вид анестетика, как глубина, так и длительность анестезии [24,25]. Применение местных анестетиков при регионарной анестезии позволяет минимизировать влияние наркотических препаратов (при общей анестезии) на тех отделов головного мозга, ответственные за анализ информации, и тем самым снизить ухудшение когнитивного статуса после КЭЭ [26].

К. Kalimeris с соавт. показали раннее улучшение когнитивных функций в группе тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) по сравнению с поддержанием анестезии севофлураном (после внутривенной индукции) [27,28]. С другой стороны, современные ингаляционные анестетики, такие как ксенон, десфлуран по сравнению с тотальной внутривенной анестезией пропофолом приводят к быстрому пробуждению в по-слеоперационном периоде, однозначно и обеспечивают быстрее-шее восстановление когнитивных функций [29,30].

Таким образом, изменения когнитивного статуса после КЭЭ, определяющих качество жизни пациентов в виде улучшения или ухудшения, является актуальной проблемой.

Материалы и методы

Протокол исследования утвержден этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа.

Обследовано 128 пациентов (110 мужчин и 18 женщин) с диагнозом «Атеросклероз. Стеноз сонных артерий», которым была выполнена эверсионная каротидная эндартерэктомия в период с 2017 по 2021 гг. в Клинике Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ), г. Уфа.

Все оперативные вмешательства выполнены в плановом порядке. Исследование носило проспективный, наблюдательный, одноцентровой, рандомизированный характер. Пациенты рандомизировались методом конвертов.

Критерии включения пациентов: наличие согласия пациента на участие в исследовании; возрастной период 45 – 75 лет; физический статус класса ASAII-ASAIII. Критериями исключения из исследования являлись: отказ пациента от участия в исследовании; пациенты, страдающие алкоголизмом, сахарным диабетом; наличие деменции (Mini-mental State Examination ≤ 23 баллов); контралатеральная окклюзия ВСА; развитие в раннем послеоперационном периоде ОНМК или ТИА; наличие в анамнезе ОНМК или ТИА.

Из 128 пациентов у 41 (32 %) (по данным дооперационного обследования, включающего в себя УЗДС МАГ, МСКТ или ангиографию ветвей дуги аорты) выявлены двусторонние гемодинамически значимые поражения – стенозы более 60%. У 7 пациентов (5,5 %) с односторонним изолированным гемодинамически незначимым поражением ВСА (стеноз менее 50%), по данным

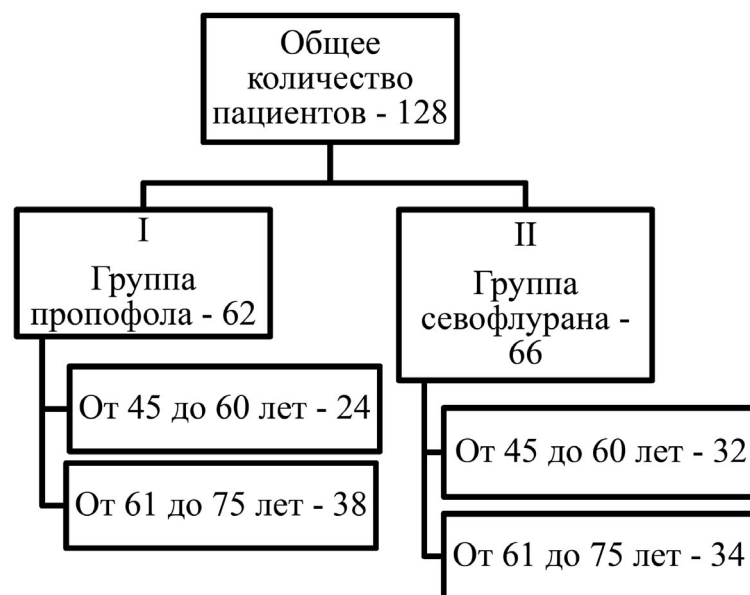


Рис. 1. Структура пациентов, включенных в исследование
Fig. 1. The structure of patients included in the study

дуплексного сканирования, обнаружены «рыхлые» атеросклеротические бляшки, подлежащие хирургическому удалению. На предмет анатомии Виллизиева круга пациентам по индивидуальным показаниям выполнена КТ-ангиография головного мозга. Все пациенты осмотрены неврологом, терапевтом. Из 128 пациентов 111 (86,7 %) имели сопутствующую терапевтическую патологию, в том числе у 72 (56,2 %) пациентов было подтверждено наличие сопутствующей ишемической болезни сердца, 21 (16,4 %) пациент ранее перенесли инфаркт миокарда, у 108 (90 %) пациентов выявлено сочетание с гипертонической болезнью.

Показаниями к оперативному лечению являлись: а) односторонний стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) более 70 %; б) двусторонний стеноз более 50-60 %; в) стеноз ВСА любой степени при наличии деструкции бляшки.

В зависимости от методов анестезиологического пособия пациенты подразделены на 2 группы методом кон-вертов:

- I группа (Группа пропофола) – выполнение КЭЭ под ТВВА на основе пропофола (62 пациента)

- II группа (Группа севофлурана) – выполнение КЭЭ под ингаляционной анестезией на основе севофлурана (66 пациентов).

В каждой группе пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возрастной категории: От 45 до 60 лет; от 61 до 75 лет (рис. 1).

Сравнительная характеристика пациентов I и II групп по физическому статусу, поло-возрастным и антропометрическим параметрам показана в таблице 1.

По данным таблицы 1 пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, физическому статусу согласно классификации ASA и антропометрическим параметрам ($p > 0,05$). Из таблиц видно, что во всех группах количество мужчин преобладает, и становится понятным, что атеросклерозом сонных артерий преимущественно болеют мужчины.

Анестезиологическое обеспечение:

В I группе (62 пациента) индукцию проводили внутривенным болюсным введением пропофола в дозе 1,5–2 мг/кг, также болюсным введением фентанила 2-3 мкг/кг. Интубация трахеи осуществлялась на фоне тотальной миорелаксации рокурония бромидом 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялась тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола (инфузия пропофола 5–6 мг/кг/ч с болюсным введением фентанила 3–4 мкг/кг/ч). В случае удлинения времени операции миорелаксация на поддержание анестезии проводилась рокурония бромидом 0,15 мг/кг [7].

У 66 пациентов II группы индукцию, интубацию проводили с использованием тех же доз препаратов, как и в I группе. Анестезию севофлураном (севоран фирмы Abbott Laboratories Ltd, Великобритания) проводили на низких потоках до достижения 1 МАК. После интубации поток кислорода устанавливался равным 5 л/мин, севоф-

Сравнительная характеристика пациентов

Таблица 1.

Comparative characteristics of patients

Table 1.

Показатель	I группа	II группа
n	62	66
Средний возраст, лет	62,28±12,7	63,41±11,9
м/ж	56/6	58/8
ASA II	6	7
ASA III	56	59
Вес, кг	76±7,9	75±9,9
Рост (см)	168,0±1,4	167,0±5,4
Площадь тела, (м ²)	1,76±0,06	1,83±0,06

* Данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения

луран = 8 об% на 7 – 8 аппаратных дыхательных циклов, затем поток кислорода уменьшали до 3 л/мин, а концентрацию севофлурана до 2,0–2,6 об% (1 МАК); затем в течение 1-й минуты поток кислорода достигал до 1 л/мин. В ходе анестезиологического обеспечения концентрация севофлурана была в пределах 1,8–2,3 об%. Для поддержания анальгезии вводился фентанил в дозе 1–1,5 мкг/кг/ч и для поддержания миорелаксации при удлинении длительности операции 0,15 мг/кг рокурония бромидом. Искусственная вентиляция легких проводилась по полужакрытому типу дыхательным аппаратом Maquet flow-i в режиме IPPV в условиях нормовентиляции (PaCO₂ 35–45 мм рт.ст.) с контролем концентрации газов на вдохе и выдохе. После завершения операции подачу севофлурана прекращали [7].

Исследование когнитивного статуса:

В предоперационном периоде всем пациентам проводили тест MMSE (Mini-mental State Examination) с целью исключения пациентов с деменцией (≤ 23 баллов – исключение из исследования).

Для оценки общей тяжести когнитивных нарушений применяли скрининговые нейропсихологические тесты: Монреальская шкала оценки когнитивных функций — MoCA (Montreal Cognitive Assessment); Батарея тестов для оценки лобной дисфункции — FAB (Frontal Assessment Battery); Госпитальная шкала тревоги и депрессии — HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Исследование когнитивного статуса пациентов проводили посредством НПТ на следующих этапах: до операции, на 7-е сутки, через 1 месяц и через 12 месяцев после КЭЭ.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью средств пакета EXCEL, а также средствами

среды статистического моделирования R Studio. Все данные, полученные в результате проводимых исследований, обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. Нормально распределенные показатели даны как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. При неравномерном распределении сведения представлены как медиана (25-й – 75-й процентиля).

Результаты

Изменения когнитивного статуса у пациентов в возрасте до 60 лет, перенесших каротидную эндо-терэктомия

До операции у 28 (45%) пациентов I группы (Группа пропофола) и у 32 (48%) пациентов II группы (Группа севофлурана) выявлены умеренные когнитивные расстройства (УКР).

У пациентов до 60 лет из исследования в связи с развитием неврологических осложнений были исключены 2 пациента (Группа пропофола: 1-пациент – ОНМК, 1 пациент – ТИА) и 1 пациент (Группа севофлурана: 1 пациент – ТИА).

Для сравнительной характеристики когнитивного статуса у пациентов в возрасте до 60 лет в группах пропофола и севофлурана использовали тест Вилкоксона, как для связанных выборок (табл. 2). В результате показатели MoCA теста через 7 дней, через месяц и через год после КЭЭ значительно различались от показателя шкалы до операции в обеих группах в виде улучшения показателей ($p < 0,05$).

Это может свидетельствовать о краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном эффекте, сказывающемся на когнитивных функциях, от проведенной операции с применением севофлурана и ТВВА на основе пропофола (табл. 2).

Таблица 2.
Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций с помощью MoCA теста у пациентов в возрасте до 60 лет

Table 2.
Comparative characteristics of the dynamics of cognitive functions using the MoCA test in patients under the age of 60 years

Сравнение показателей шкалы MoCA	I группа (пропофол) (n= 22)	II группа (севофлуран) (n=31)
MoCA (до операции) и MoCA (через 7 дней)	25 (22-27); 28 (23-29) * $p < 0,05$	
MoCA (до операции) и MoCA (через месяц)	25 (22-27); 27 (26-28) * $p < 0,05$	25 (23-26); 27 (22-28) * $p < 0,05$
MoCA (до операции) и MoCA (через год)	25 (22-27); 27 (25-28) * $p < 0,05$	25 (23-26); 27 (25-27) * $p < 0,05$

* Данные в виде медианы (25%; 75%). Значение $p < 0,05$ рассчитано с помощью теста Вилкоксона

В результате анализа когнитивных функций исследуемых пациентов в возрасте до 60 лет в обеих группах с помощью FAB через 7 дней после КЭЭ статистически значимо отличались в сторону улучшения показателей тестирования ($p < 0,05$) (табл. 3).

Также через месяц и через год показатели FAB различались значимо от показателя шкалы до операции ($p < 0,05$) (табл. 3).

Это может свидетельствовать о краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном эффекте, сказывающемся на когнитивных функциях, от проведенной операции с применением севофлурана и ТВВА на основе пропофола

Сравнительная характеристика уровня тревожности и проявления депрессии для исследуемых пациентов в возрасте до 60 лет в обеих группах с помощью HADS шкалы показала улучшение показателей в динамике как через 7 дней после КЭЭ, так и спустя месяц, которые статистически значимо отличались ($p < 0,05$). Однако через

год показатели тревоги и депрессии не различались значимо от показателя шкалы до операции ($p > 0,05$).

Это может свидетельствовать об отсроченном эффекте замедления прогрессирования тревожности и депрессии пациентов через год (табл. 4).

Таким образом, у пациентов до 60 лет в обеих группах отмечается улучшение когнитивного статуса в послеоперационном периоде по шкалам МоСА и FAB через 7 дней, месяц и через год. Улучшение уровня тревоги и депрессии по шкале HADS на 7 сутки и через месяц, а затем замедление прогрессирования показателей тревоги и депрессии по шкале HADS через год, что, по всей видимости, связано с прогрессированием атеросклеротического процесса.

Изменения когнитивного статуса у пациентов в возрасте от 61 до 75 лет, перенесших каротидную эндартерэктомию

У пациентов до 75 лет из исследования в связи с развитием неврологических осложнений были исключены 2 пациента (Группа пропофола: 1-пациент – ОНМК, 1 па-

Таблица 3.
Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций с помощью FAB теста у пациентов в возрасте до 60 лет

Comparative characteristics of the dynamics of cognitive functions using the FAB test in patients under the age of 60 years

Table 3.

Сравнение показателей шкалы FAB	I группа (пропофол) (n= 22)	II группа (севофлуран) (n=31)
FAB (до операции) и FAB (через 7 дней)	14 (12-17); 17 (14-18)* $p < 0,05$	15 (13-18); 17 (15-18)* $p < 0,05$
FAB (до операции) и FAB (через месяц)	14 (12-17); 16 (13-17)* $p < 0,05$	15 (13-18); 16 (14-17)* $p < 0,05$
FAB (до операции) и FAB (через год)	14 (12-17); 17 (15-18)* $p < 0,05$	15 (13-18); 17 (15-18)* $p < 0,05$

* Данные в виде медианы (25%; 75%). Значение $p < 0,05$ рассчитано с помощью теста Вилкоксона

Таблица 4.
Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций с помощью HADS шкалы у пациентов в возрасте до 60 лет

Comparative characteristics of the dynamics of cognitive functions using the HADS scale in patients under the age of 60 years

Table 4.

Сравнение показателей шкалы HADS	I группа (пропофол) (n= 22)	II группа (севофлуран) (n=31)
HADS (до операции) и HADS (через 7 дней)	10 (8-11); 7 (5-9)* $p < 0,05$	10 (7-11); 7 (6-9)* $p < 0,05$
HADS (до операции) и HADS (через месяц)	10 (8-11); 7 (5-8)* $p < 0,05$	10 (7-11); 8 (6-10)* $p < 0,05$
HADS (до операции) и HADS (через год)	10 (8-11); 10 (8-12) $p < 0,05$	10 (7-11); 10 (8-12) $p < 0,05$

* Данные в виде медианы (25%; 75%). Значение $p < 0,05$ рассчитано с помощью теста Вилкоксона

циент – ТИА) и 3 пациента (Группа севофлурана: 1-пациент – ОНМК, 2 пациента – ТИА).

Для оценки сравнения когнитивного статуса для пациентов в возрасте от 61 до 75 лет в группах пропофола и севофлурана использовали тест Вилкоксона, как для связанных выборок. В результате показатели МоСА до операции и через 7 дней после КЭЭ статистически значимо не отличались ($p>0,05$) в обеих группах. Однако через месяц и через год показатели МоСА различались от показателя шкалы до операции в группе севофлурана в виде улучшения показателей по сравнению с группой пропофола, но при этом не достигли статистической значимости ($p>0,05$). В группе ТВВА на основе пропофола показатели МоСА теста незначимо отличались от показателей, полученных до оперативного вмешательства. Это может свидетельствовать о замедлении ухудшения когнитивных функций в обеих группах от проведенной операции с применением севофлурана и ТВВА на основе пропофола (табл. 5).

В результате анализа когнитивных функций исследуемых пациентов в возрасте от 61 до 75 лет в обеих группах с помощью FAB до операции и через 7 дней после КЭЭ статистически незначимо отличались в сторону улучшения показателей тестирования ($p>0,05$). Однако через месяц и через год показатели FAB различались от показателя шкалы до операции в группе севофлурана в виде улучшения показателей по сравнению с группой пропофола, но при этом не достигли статистической значимости ($p>0,05$). В группе ТВВА на основе пропофола показатели FAB теста незначимо отличались от показателей, полученных до оперативного вмешательства.

Это может свидетельствовать о краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном эффекте с замедлением прогрессирования когнитивной дисфункции в обеих группах от проведенной операции с применением севофлурана и ТВВА на основе пропофола (табл. 6).

Таблица 5.
Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций с помощью МоСА теста у пациентов в возрасте от 61 до 75 лет

Table 5.
Comparative characteristics of the dynamics of cognitive functions using the MoCA test in patients aged 61 to 75 years

Сравнение показателей шкалы МоСА	I группа (пропофол) (n= 36)	II группа (севофлуран) (n=31)
FМоСА (до операции) и МоСА (через 7 дней)	25 (23-27); 26 (23-27) $p<0,05$	25 (23-27); 26 (24-27) $p<0,05$
МоСА (до операции) и МоСА (через месяц)	25 (23-27); 25 (23-26) $p<0,05$	25 (23-27); 27 (25-28) $p<0,05$
МоСА (до операции) и МоСА (через год)	25 (23-27); 26 (24-27) $p<0,05$	25 (23-27); 26 (25-28) $p<0,05$

* Данные в виде медианы (25%; 75%). Значение $p < 0,05$ рассчитано с помощью теста Вилкоксона

Таблица 6.
Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций с помощью FAB теста у пациентов в возрасте от 61 до 75 лет

Table 6.
Comparative characteristics of the dynamics of cognitive functions using the FAB test in patients aged 61 to 75 years

Сравнение показателей шкалы FAB	I группа (пропофол) (n= 22)	II группа (севофлуран) (n=31)
FAB (до операции) и FAB (через 7 дней)	14 (12-16); 15 (13-16) $p<0,05$	15 (12-17); 15 (14-17) $p<0,05$
FAB (до операции) и FAB (через месяц)	14 (12-16); 15 (14-16) $p<0,05$	15 (12-17); 16 (15-18) $p<0,05$
FAB (до операции) и FAB (через год)	14 (12-16); 15 (13-16) $p<0,05$	15 (12-17); 16 (15-18) $p<0,05$

* Данные в виде медианы (25%; 75%). Значение $p < 0,05$ рассчитано с помощью теста Вилкоксона

Сравнительная характеристика уровня тревожности и проявления депрессии для исследуемых пациентов в возрасте от 61 до 75 лет в обеих группах с помощью HADS показала улучшение показателей в динамике как через 7 дней после КЭЭ, так и спустя месяц, которые статистически значимо отличались ($p < 0,05$). Однако через год показатели тревоги и депрессии не различались значимо от показателя шкалы до операции в обеих группах ($p > 0,05$).

Это может свидетельствовать об отсроченном эффекте замедления прогрессирования тревожности и депрессии пациентов через год (табл. 7).

Таким образом, у пациентов в возрасте от 61 до 75 лет не выявляются изменения когнитивного статуса в обеих группах анестезии через 7 дней, месяц и через год, но происходит улучшение уровня тревоги и депрессии по шкале HADS на 7 сутки и через месяц, а затем замедление прогрессирования показателей тревоги и депрессии по шкале HADS через год, что, по всей видимости, связано с прогрессированием мультифокального атеросклероза, хронической ишемии головного мозга и явлениями рестеноза сонных артерий.

Обсуждение

Таким образом, результаты многочисленных исследований состояния когнитивных функций после реконструктивных операций при атеросклеротических стенозах прецеребральных сосудов противоречивы либо трудно сопоставимы. Это связано с различиями длительности наблюдения, методов нейропсихологического тестирования, исходной тяжести когнитивных нарушений, метода хирургического лечения, особенностями течения цереброваскулярной болезни.

Несмотря на существующие исследования, утверждающие значимость и актуальность когнитивных нарушений, не вызывает сомнения необходимость проведения новых исследований в понимании патогенеза когнитивных расстройств и выявление факторов, способствующих его развитию, также определение оптимального варианта их периоперационной профилактики и коррекции, что относится к наиболее важным мультидисциплинарным проблемам современной медицины.

В основе основных задач, поставленных для снижения когнитивных нарушений после КЭЭ, должны быть: поддержание адекватной перфузии головного мозга, уменьшение длительности окклюзии ВСА, адекватная глубина анестезии с блокадой ноцицептивной импульсации. Интраоперационное применение методики «управляемой артериальной гипертензии» (повышение АД до 150–180 мм. рт.ст. или на 10–20% от исходных значений с помощью вазопрессоров, таких как норэпинефрин, фенилэфрин) способствует поддержанию адекватной перфузии головного мозга. И необходимо отметить преимущество эверсионной КЭЭ, когда при эверсии не нарушается нативная сосудистая архитектура и геометрия каротидной бифуркации. Также отсутствует необходимость в пластике ВСА расширяющей заплатой, что позволяет сократить время формирования анастомоза и общее время ишемии головного мозга.

На сегодняшний день, к сожалению, нет общепринятых мер профилактики и лечения послеоперационных когнитивных нарушений. Предложенные профилактические меры: оптимизация анестезиологического обеспечения с применением доказанных менее нейротоксичных анестетиков, интраоперационная фармакологическая за-

Таблица 7.
Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций с помощью HADS шкалы у пациентов от 61 до 75 лет

Comparative characteristics of the dynamics of cognitive functions using the HADS scale in patients aged 61 to 75 years

Table 7.

Сравнение показателей шкалы HADS	I группа (пропофол) (n= 36)	II группа (севофлуран) (n=31)
HADS (до операции) и HADS (через 7 дней)	10 (8-11); 7 (5-9)* $p < 0,05$	10 (7-12); 7 (6-9)* $p < 0,05$
HADS (до операции) и HADS (через месяц)	10 (8-11); 7 (5-10)* $p < 0,05$	10 (7-12); 7 (5-9)* $p < 0,05$
HADS (до операции) и HADS (через год)	10 (8-11); 10 (7-12) $p < 0,05$	10 (7-12); 10 (8-11) $p < 0,05$

* Данные в виде медианы (25%; 75%). Значение $p < 0,05$ рассчитано с помощью теста Вилкоксона

щита – ангиопротекторы, НПВС, ноотропы, магния сульфат – гетерогенны по значимости и не нашли убедительного признания в экспериментальных клинических исследованиях [5].

Ведутся поиски периоперационных маркеров развития когнитивных нарушений, среди изученных – лабораторные исследования кислотно-основного состояния и газов крови, гемоглобина, электролитов, глюкозы, сывороточного протеина S – 100 [28].

Выводы

1. На нарушение когнитивного статуса пациентов после каротидной эндартерэктомии могут способствовать такие причины, как увеличение кровоснабжения головного мозга, микроэмболия после пуска кровотока и ишемия головного мозга во время кросс-клампинга, влияние различных методов анестезии, длительность окклюзии ВСА.

2. У пациентов в возрасте до 60 лет отмечается улучшение когнитивного статуса в послеоперационном периоде на 7 сутки, через месяц и через год в обеих группах анестезии. У пациентов в возрасте от 61 до 75 лет отмечается замедление прогрессирования когнитивной дисфункции на 7 сутки, через месяц и через год в обеих группах анестезии.

3. Выявление когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий может являться дополнительным показанием к проведению каротидной эндартерэктомии с целью улучшения качества жизни пациентам разной возрастной категории.

Заключение

Важным критерием оценки хирургической профилактики нарушений мозгового кровообращения является клиническая эффективность, в частности влияние операций и методов анестезии на когнитивную сферу пациентов различного возраста с патологией магистральных артерий головы, определяющей качество жизни не только пациентов, но и родственников.

Список литературы

1. Group ECSTC: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-1387. (97)09292-1. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
2. Biedler A, Juckenhofel S, Larsen R, et al. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the «International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction»

(ISPOCD 1). *Anaesthesist*. 1999;48(12):884-895. <https://doi.org/10.1007/s001010050802>

3. Пирадов М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2019, 272 с. [Piradov M.A. Stroke: step by step instructions. Guide for doctors. M.: GEOTAR-Media, 2019. 272 p. (In Russ.).]

4. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г. Послеоперационная мозговая дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, №4. С. 33-38. [Tsygan N.V., Odinak M.M., Khubulava G.G. Postoperative brain dysfunction. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2017. V. 117, No. 4. S. 33-38. (In Russ.).]

5. Fedin A.I., Badalyan K.R. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Specialissues*. 2019;119(8):95-100. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908295>

6. Белов Ю.В., Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Комаров Р.Н., Дракина О.В. Нейрокогнитивные и психоэмоциональные расстройства у пациентов с атеросклерозом внутренних сонных артерий в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;4(8):37-42. [Belov Yu.V., Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Komarov R.N., Drakina O.V. Neurocognitive and psychoemotional disorders in patients with atherosclerosis of the internal carotid arteries in the postoperative period after carotid endarterectomy. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2015;4(8):37-42. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/kardio20158437-42>

7. Богданов Р. Р., Нуриманшин А. Ф., Кашаев М. Ш., Хусаенова А. А. Анализ значимости атеросклеротического поражения сонных артерий и особенности анестезиологического обеспечения при каротидной эндартерэктомии. *Уральский медицинский журнал*. 2019. № 2(170). С. 110-120. [Bogdanov R. R., Nurimanshin A. F., Kashaev M. Sh., Khusaenova A. A. Analysis of the significance of atherosclerotic lesions of the carotid arteries and features of anesthesia in carotid endarterectomy. *Ural Medical Journal*. – 2019. – No. 2 (170). S. 110-120. (In Russ.).] <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.02.35>

8. Гавриленко А. В., Кравченко А. В., Куклин А. В. Хирургическая профилактика прогрессирования ишемии головного мозга у пациентов после инсульта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022. № 2. С. 45-49. [Gavrilenco A. V., Kravchenko A. V., Kuklin A. V. Surgical prevention of cerebral ischemia progression in patients after stroke. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2022. No. 2. P. 45-49. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/hirurgia202202145>

9. Лубнин А.Ю. Анестезия при каротидной эндартерэктомии. *Анестезиология и реаниматология*. 2008. № 2. С. 47–56. [Lubnin, A.Yu. Anesthesia for carotid endarterectomy. *Anesthesiology and resuscitation*. 2008. No. 2. P. 47–56. (In Russ.).]
10. Соленкова А. В., Бондаренко А. А., Лубнин А. Ю., Дзюбанова Н. А. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста. *Анестезиология и реаниматология*. 2012. № 4. С.13-18. [Solenkova A. V., Bondarenko A. A., Lubnin A. Yu., Dzyubanova N. A. Postoperative cognitive changes in patients of elderly and senile age. *Anesthesiology and resuscitation*. 2012. No. 4. P. 13-18. (In Russ.).]
11. Garg PK, Koh WJ, Delaney JA, Halm EA, Hirsch CH, Longstreth WT Jr, Mukamal KJ, Kucharska-Newton A, Polak JF, Curtis L. Risk Factors for Incident Carotid Artery Revascularization among Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Cerebrovasc DisExtra*. 2016Nov16;6(3):129-139. <https://doi.org/10.1159/000452426>
12. E.J. Heyer, R. DeLaPaz, H. Halazun. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *J. Neurosurg*. 2006. Vol. 58. P. 474–480.
13. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011. № 13. С. 2. [Zakharov, V.V. Neuropsychological tests. Necessity and possibility of application. *Consilium Medicum*. 2011. No. 13. P. 2. (In Russ.).]
14. Belov IuV, Medvedeva LA, Zagorulko OI, Komarov RN, Drakina OV, Baskova TG. Validity of test scales for neurocognitive and psychoemotional testing in patients with surgical pathology of precerebral arteries. *Khirurgiya*. 2017;(5):67-75. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017567-75>
15. Малышок Д. Э., Савинцева А. И., Андреев Р. В. Структура послеоперационной мозговой дисфункции при симультанных операциях коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2019. Т. 38. № S1-2. С. 5-8. [Malyshok, D. E., Savintseva, A. I., Andreev, R. V. The structure of postoperative cerebral dysfunction during simultaneous operations of coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2019. T. 38. No. S1-2. pp. 5-8. (In Russ.).]
16. Lunn S., Ballotta E., Toniato A. Clinical outcomes of carotid endarterectomy in symptomatic and asymptomatic patients with ipsilateral intracranial stenosis. *World Journal of Surgery*. 2015. Vol.39, №11. P. 2823-2830.
17. Мартынчик С.А., Соколова О.В. Медико-экономическая оценка и обоснование совершенствования организационных форм оказания стационарной помощи при мозговом инсульте. *ЭНЖ. Социальные аспекты здоровья населения*. 2013;2:30. [Martynchik S.A., Sokolova O.V. Medical and economic evaluation and rationale for improving the organizational forms of inpatient care for stroke. *ENG. Social aspects of public health*. 2013;2:30. (In Russ.).]
18. Карпова О. С., Цыган Н. В., Малышок Д. Э. Влияние реконструктивных операций на сонных артериях на динамику когнитивных функций у пациентов со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018. № S3. С. 139-140. [Karpova O. S., Tsygan N. V., Malyshok D. E. Effect of reconstructive operations on the carotid arteries on the dynamics of cognitive functions in patients with stenosing lesions of the brachiocephalic arteries. *Bulletin of Russian Medical Military Academy*, 2018. No. S3. pp. 139-140. (In Russ.).]
19. Caratozzolo S, Mombelli G, Riva M. Dementia after three months and one year from stroke: new onset or previous cognitive impairment? *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2016;25(11):27352745. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.027>
20. Цыган Н. В., Сандалова О. С., Китачев К. В. Клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции и послеоперационное когнитивное улучшение при реконструктивных операциях на сонных артериях. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020. № S3. С. 105-108. [Tsygan N. V., Sandalova O. S., Kitachev K. V. Clinical types of postoperative cerebral dysfunction and postoperative cognitive improvement in reconstructive operations on the carotid arteries. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020. No. S3. S. 105-108. (In Russ.).] <https://doi.org/10.32863/1682-7392-2020-3-71-105-108>
21. Левин О.С. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. 2010. Т. 12, № 2. С. 126–133. [Levin O.S. Diagnosis and treatment of post-stroke cognitive impairment. *Consilium Medicum*. 2010. V. 12, No. 2. S. 126–133. (In Russ.).]
22. Спирин Н.Н. Влияние каротидной эндартерэктомии на неврологический, нейропсихологический статус и качество жизни больных с облитерирующим атеросклерозом сонных артерий. *Анестезиология и реаниматология*. 2016. № 4. С. 13–8. [Spirin, N.N. Influence of carotid endarterectomy on the neurological, neuropsychological status and quality of life of patients with obliterating atherosclerosis of the carotid arteries. *Anesthesiology and resuscitation*. 2016. No. 4. P. 13–8. (In Russ.).]
23. Zagorulko O, Medvedeva L, Belov Y, Drakina O. Patients after carotid endarterectomy: neurocognitive function, psychoemotional state and preoperative cerebral perfusion level correla-

tion studing. *European Journal of Anaesthesiology*. 2016;33(S54):308-309. <https://doi.org/10.17116/kardio20158437-42>

24. Неймарк М. И., Шмелев В. В., Титова З. А. Сравнительная оценка методов анестезии, используемых при реконструктивных операциях на сонных артериях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. Т. 17. №5. С.15-24. [Neimark M. I., Shmelev V. V., Titova Z. A. Comparative evaluation of anesthesia methods used in reconstructive operations on the carotid arteries. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2020. T. 17. No. 5. S. 15-24. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-15-24>

25. Мороз В.В., Марченко Д.Н., Скрипкин Ю.В. Периперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств. *Общая реаниматология*. 2017. Т. 13, № 3. С. 6-12. [Moroz V.V., Marchenko D.N., Skripkin Yu.V. Perioperative predictors of adverse outcome of vascular interventions. *Obshaya anesteziologia*. 2017. V. 13, No.3. S. 6-12. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-3-6-12>

26. Ахмедов А.Д. Каротидная эндартерэктомия у больных с высоким хирургическим риском. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2013. № 4. С. 35-42. [Akhmedov, A.D. Carotid endarterectomy in patients with high surgical risk. *Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2013. No. 4. P. 35-42. (In Russ.).]

27. Bruder N., K. Kalimeris Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2016. Vol. 11, № 4. P. 282-293.

28. Овезов А. М., Пантелеева М. В., Князев А. В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихология, психосоматика*. 2015. Т. 8, № 3. С.101-105. [Ovezov A. M., Panteleeva M. V., Knyazev A. V. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychology, psychosomatics*. 2015. V. 8, No.3. S. 101-105. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105>

29. Овезов А. М., Пивоварова А. А., Халимов М. Р. Методологические аспекты применения десфлурана в современной анестезиологии. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020. № 4. С.74-87. [Ovezov A. M., Pivovarova A. A., Khalimov M. R. Methodological aspects of the use of desflurane in modern anesthesiology. Literature review. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2020. No. 4. P. 74-87. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-4-74-87>

30. Лихванцев В. В., Ядгаров М. Я., Piazza M. Di, Каданцева К. К. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (мета-анализ и обзор). *Общая*

реаниматология. 2020. Т. 16. № 6. С. 91-104. [Likhvantsev V. V., Yadgarov M. Ya., Piazza M. Di, Kadantseva K. K. Inhalation vs total intravenous anesthesia: where is the pendulum now? (meta-analysis and review). *General Reanimatology*. 2020. V. 16. No. 6. S. 91-104. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-91-104>

Сведения об авторах

Нуриманшин Алмаз Флюсович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Клиники БГМУ. г. Уфа, Россия; almaz.nurimanshin@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1263-4903>

Богданов Ринат Радикович – д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО. г. Уфа, Россия; rinat_bogdanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4501-7151>

Хасанов Альмир Рауфович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ГКБ № 21. г. Уфа, Россия; almirhasanbek@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4431-0284>

Хусаенова Альбина Ауфатовна – к.п.н., доцент, начальник отдела качества и мониторинга образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. г. Уфа, Россия; hусаenovaa@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0481-5023>

Для корреспонденции

Нуриманшин Алмаз Флюсович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Клиники БГМУ. 450083 Уфа, ул. Шафиева, 2, Россия. Тел. +7 (937) 345-91-41; almaz.nurimanshin@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1263-4903>

Information about authors

Almaz F. Nurimanshin – PhD, Anesthesiologist-re-animatologist of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Clinic of the Bashkir State Medical University; Ufa, Russia; almaz.nurimanshin@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1263-4903>

Rinat R. Bogdanov – Dr. Sci., associate professor, prof. department of anesthesiology and resuscitation; Ufa, Russia; rinat_bogdanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4501-7151>

Almir R. Khasanov – anesthesiologist-re-animatologist of the department of anesthesiology and resuscitation of the City Clin-

ical Hospital No. 21; Ufa, Russia; almirhasanbek@mail.ru;
<http://orcid.org/0000-0002-4431-0284>

Albina A. Khusaenova – candidate of ped. sciences, Associate Professor, Head of the Department of Quality and Monitoring of Education Bashkir State Medical University; Ufa, Russia; husaenovaa@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0481-5023>

For correspondence

Almaz F. Nurimanshin – PhD, Anesthesiologist-re-animatologist of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Clinic of the Bashkir State Medical University; 450083 Ufa, St. Shafieva, 2, Russian Federation. Phone: +7 (937) 345-91-41; almaz.nurimanshin@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1263-4903>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-35-41>

УДК616.65-089.87:611.96:613.73\74

© Данилов В.В., Данилов В.В., Данилов В.В., Шалаева А.К., 2022

ВЛИЯНИЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРОСТАТЫ НА РЕФЛЕКТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА

ДАНИЛОВ В.В.¹, ДАНИЛОВ В.В.^{1,2}, ДАНИЛОВ В.В.^{1,2}, ШАЛАЕВА А.К.¹

¹ Институт хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, пр-т Острякова, 2

² ООО «Центр «Патология мочеиспускания»; Россия, 6990091 Владивосток, ул. Посыетская, 32

Реферат:

Под наблюдением находилась группа пациентов, из 9 человек, средний возраст 62 года, с симптомами расстройств мочеиспускания, которые подверглись оперативному вмешательству в связи с развитием инфравезикальной обструкции (ИВО). Пациентам перед операцией и после операции выполнено уродинамическое обследование в объеме жидкостной статической профилометрии с использованием специализированного стандартного катетера размером 10F. Использована уродинамическая система отечественного производства УРОВЕСТ СУРД-02. На основании полученных данных был проведен анализ рефлекторного механизма тонуса тазового дна у пациентов с аденомой предстательной железы, оперированных методом трансуретральной энуклеации.

Ключевые слова: рефлексы мочеиспускания; альфа1-адреноблокаторы; инфравезикальная обструкция; трансуретральная резекция простаты; урофлоумониторинг; микционный рефлекс.

INFLUENCE OF TRANSURETRAL PROSTATE RESECTION ON THE REFLECTOR MECHANISM OF PELVIC FLOOR MUSCLE REGULATION

DANILOV V.V.¹, DANILOV V.V.^{1,2}, DANILOV V.V.¹, SHALAEVA A.K.¹

¹ Institute of Surgery, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok 690002, Russia. Avenue Ostryakov, 2

² LLC «Center» Pathology of urination, Russia. 6990091 Vladivostok, St. Posyetskaya, 32

Abstract:

A group of 9 patients, average age 62, with symptoms of urination disorders, who underwent surgical intervention for infravesical obstruction (IVO), were under observation. Patients underwent urodynamic examination in the volume of liquid static profilometry using a specialized standard 10F catheter before and after surgery. The urodynamic system of domestic production LEVELEST SURD-02 was used. Based on the data obtained, the reflex mechanism of pelvic floor tone was analyzed in patients with prostate adenoma operated by transurethral enucleation.

Keywords: urinary reflexes; alpha 1 -Adrenoceptor blockers; bladder outlet obstruction; transurethral resection of the prostate; uroflowmonitoring; voiding reflex.

Введение

Развитие современной эндоурологии, в частности техники выполнения операции, а также и совершенствования самого инструментария, позволяет весьма оптимистично утверждать, что малоинвазивные методы оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) позволяют надежно устранить причину инфравезикальной обструкции (ИВО). Вместе с этим отмечается и широкое распространение различных вариантов трансуретральных резекций простаты (ТУРП) и уменьшение числа тяжелых осложнений оперативного вмешательства. Но при этом оста-

ется одна проблема, касающаяся развития недержания мочи после ТУРП, что несомненно сказывается на качестве жизни и в целом на результате лечения. В настоящее время общепринятым признается мнение, что сопротивление и тонус уретры обусловлен непосредственным давлением со стороны простаты, связан с ее размерами и влиянием капсулы органа. Вместе с этим роли тазового дна отводится второстепенная роль или ее вообще не учитывают.

Цель исследования

Анализ рефлекторного механизма тонуса тазового дна у пациентов с аденомой предстательной железы,

оперированных методом трансуретральной энуклеации.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилась группа пациентов, имеющих АПЖ (9 человек), которые подверглись оперативному вмешательству в связи с развитием инфравезикальной обструкции (ИВО) и появлением расстройств мочеиспускания. Средний возраст 62 года (от 58 до 72 лет). Пациентам перед операцией была выполнено уродинамическое обследование в объеме жидкостной статической профилометрии с использованием специализированного стандартного катетера размером 10F. Использована уродинамическая система отечественного производства УРО-ВЕСТ СУРД-02 и соответствующий пакет прикладных программ для записи, сохранения и обработки получен-

ных данных. После выполнения ТУРП в сроки до 1 месяца профилометрия была выполнена повторно, а полученные данные были сравнены с первоначальными.

Результаты

Исследования проводили подряд несколько раз таким образом, чтобы каждая следующая запись у пациента выполнялась с поворотом по оси катетера. Этим нивелировались девиации латерального давления, возникающей вследствие неравномерности поперечного сечения уретры. Измерения профиля внутриуретрального давления, выполненные перед оперативным вмешательством и после него, существенно отличаются. В результате удаления гипертрофированных узлов, снижился уровень максимального давления и уменьшилась функциональная длина уретры, соответственно удельное давление на каждый миллиметр длины уретры (табл. 1, рис. 1).

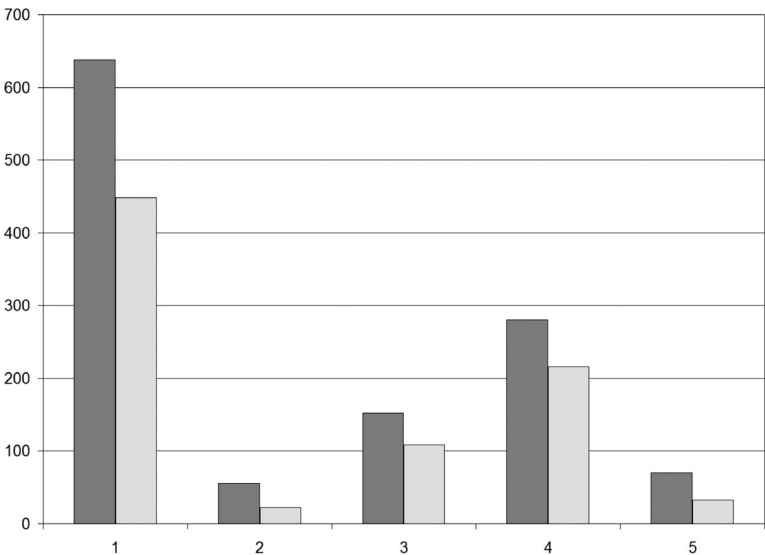


Рис. 1. На рисунке обозначены: 1-максимальное уретральное давление закрытия (мм H₂O), 2-длина уретры до точки максимального давления (мм), 3- общая длина профиля (мм), 4-удельное давление на каждый мм длины уретры (мм H₂O/мм), 5- функциональная длина уретры (мм). Слева данные исходно до энуклеации узлов простаты, справа после ТУР

Fig. 1. The figure indicates: 1-maximum urethral closing pressure (mm H₂O), 2-length of the urethra to the point of maximum pressure (mm), 3- total length of the profile (mm), 4-specific pressure per mm of urethral length (mm H₂O/mm), 5-functional length of the urethra (mm). Left data initially before enucleation of prostate nodes, right after TUR

Результаты статической профилометрии в группе пациентов

Таблица 1.

Table 1.

Results of static profilometry in a group of patients

Показатель	1	2	3	4	5
Исходно	638+15,8	56+2	152+7,3	280+12,4	70+2,4
После ТУР	448+19,6	22+2,5	109+6,9	216+11	33+2,5

* Достоверность сравнения результатов (p<0,001) в таблице

Обсуждение

Метод профилометрии используется в клинической практике больше полувека. Можно отметить, что по мнению Jain, 2014, эта методика измерения уретрального давления обеспечивает достаточную точность определения локального анатомического компонента в случае инфравезикальной обструкции у мужчин [1]. Но нельзя не отметить, что для интерпретации получаемых результатов изначально была принята весьма сомнительная концепция. Основываясь на том предположении, что препятствие оттоку мочи формируется только простатой, следовательно считается наиболее важным тот сегмент профилограммы, на который проецируется участок от мочевого пузыря до сфинктера. Яркой демонстрацией этого взгляда стала работа, согласно которой следует, что именно шейка мочевого пузыря является основным местом обструкции. Кроме этого, было объективно отмечено и увеличение функциональной длины уретры у пациентов с уретральной обструкцией.

Здесь будет важным отметить одну интересную особенность. Принято считать, что при мочеиспускании сфинктер открывается полностью и сопротивление уретры определяется степенью ее перекрытия просвета увеличенной простатой. Мало того, вообще отрицается роль тазового дна и его вклада в формирование ИВО.

Согласно этой концепции, проводилось вычисление площади простатического плато на самой профилограмме, отмечая при этом довольно высокую чувствительность и специфичность получаемых величин для ИВО. Данный подход является отражением сугубо механистической модели формирования ИВО. Казалось бы, корреляционные данные действительно подтверждают, что роль простаты значима и ее влияние на формирование затрудненного оттока мочи из мочевого пузыря выглядит бесспорным. Тогда и роль шейки мочевого пузыря можно объяснить неким «гладкомышечным внутренним сфинктером». Соответственно и превалирующий взгляд на механизм удержания мочи с механистической позиции тоже кажется правильным. Но помимо исследований, которые казалось бы подтверждали влияние простаты на формирование ИВО, в литературе можно встретить наблюдения, явно входящие в противоречие.

Так, например, Shah еще в 1979[2] году наглядно продемонстрировал, что по результатам анализа не обнаруживается никакой связи между внутрипростатическим давлением и размерами простаты. Мало того, по вышеприведенным данным следует, что длина простаты, уста-

новленная при профилометрии не позволяет судить об объеме аденоматозной ткани, подлежащей удалению. Выводы из работы подтверждали, что размер простаты не коррелирует со степенью обструкции. Но самое удивительное состоит в том, что клинические данные часто противоречат механистической модели, взятой за основу.

Если удалить узлы простаты, которые вследствие сдавления уретры якобы обеспечивает дополнительный компонент удержания мочи, то тогда естественно выйдет и появление инконтиненции в ряде случаев после ТУР.

Приведенные выше примеры показывают, что попытки объяснить действие механизма удержания мочи и представить теоретическую модель механизма формирования ИВО, предпринимались неоднократно. Связано это в первую очередь с тем, что исследователи старались понять ключевые моменты процесса, который приводил к потере мочи после операции и соответственно снижению качества жизни. Проблема инконтиненции при физической нагрузке, которая возникала после оперативного вмешательства, становилась все более значимой в связи с активным внедрением малоинвазивных трансуретральных вмешательств, следовательно, настоятельно требовалось найти ее решение. Но профилометрия в данном случае оказалась не лучшей методикой. Методика сама по себе является статичной и ожидание получить какие-либо исчерпывающие данные, однозначно указывающие на тот или иной процесс, принципиально неперспективны.

Глубокое изучение проблемы недержания мочи привели к появлению довольно оригинального исследования, опубликованного в 2021 году[3]. В вышеуказанной работе было показано, что решающую роль в механизме удержания играет так называемый 4 микционный рефлекс, который еще носит название уретро-сфинктерный охраняющий рефлекс (УСОР). При его нарушении возникает функциональная недостаточность мышц тазового дна, и в результате возникает непроизвольная потеря мочи. Вместе с этим, анализ механизма инконтиненции показал, что у пациентов, которым выполняется ТУРП, нередко возникает нарушение УСОР. Для этого считаем важным привести некоторые аргументы и пояснения.

Анатомические отличия в строении нижних мочевых путей, опосредованно вносят некоторые и функциональные различия. Дело в том, что шейка мочевого пузыря является рецептивным полем для УСОР, но если у жен-

щин шейка мочевого пузыря анатомически «свободна», то у мужчин она частично ограничена предстательной железой. Более того с возрастом увеличение простаты постепенно растягивая шейку, приводит к рефлекторному напряжению мышц тазового дна. Именно это обуславливает формирующуюся ИВО. Как не странно, но именно этот факт позволяет легко объяснить эффект «динамической» и «анатомической» обструкции. Данные явления могут быть проявлены при назначении альфа1-адреноблокаторов. Как известно, так называемый динамический компонент обструкции в действительности не постоянный, а непрерывно меняется в течение суток, на что нередко указывают и сами пациенты. Изменения происходят также и под действием адренергически активных препаратов. Как известно, под влиянием альфа1-адреноблокаторов простата не меняет своих размеров, но при этом четко фиксируются циркадианные измерения потоков и выпущенных объемов. Можно сделать очевидный вывод что альфа1-адреноблокаторы, оказывая влияние на напряженность шейки мочевого пузыря, ослабляют УСОР и устраняют повышенный тонус тазового дна, что и приводит к изменениям так называемой «динамической» обструкции.

Теперь, зная особенности управления УСОР опосредованно через рецептивное поле, мы можем проанализировать воздействие оперативного вмешательства, в частности и в случае с ТУР простаты, основываясь на результатах фундаментальных исследований. Удаляя часть рецептивного поля во время операции, рефлекторно происходит значительное ослабление эффектора, которым в данном случае является поперечнополосатая мышца тазового дна. Степень ослабления сложно спрогнозировать, поэтому в ряде случаев после операции можно наблюдать непроизвольную потерю мочи. Более того, сама мышца может быть подвержена тем же патологическим процессам, что и у женщин с недержанием мочи при напряжении, возникающей вследствие периферической денервации и атрофии, что чрезвычайно сложно точно диагностировать на этапе подготовки к операции. Это вносит некоторую непредсказуемость в появление вышеуказанного осложнения. Но с другой стороны, когда рефлекторная цепь не нарушена полностью, механизмы обратной связи, участвующие в поддержании мышечного тонуса, рано или поздно будут нивелировать столь неприятное осложнение. Механизмы обратной связи, регулирующие тонус поперечнополосатой мышцы (а к ним относятся и мышцы тазового дна), давно описаны в физиологии. Это так называемая

гамма-петля и малые альфа-мотонейроны, активность которых и определяет тонус мышц и их возможность сопротивления силе гравитации и другим постоянным воздействиям. Следовательно, осложнение в виде недержания мочи, должно устраняться самостоятельно, по крайней мере в ряде случаев, что подтверждается большим числом публикаций. Но в то же время, при наличии дополнительных патогенетических механизмов, например межпозвонковые грыжи и полинейропатия, вполне могут осложнить процесс восстановления механизма удержания. При таком варианте обязательно потребуются проведение дополнительного обследования и лечения с целью устранения ключевого патогенетического звена, что в результате ускорит излечение.

Можно привести целый ряд исследований, явно показывающих роль альфа1-адреноблокаторов в коррекции функциональных нарушений нижних мочевых путей. Но практически во всех работах настойчиво продвигается мысль о том, что причиной этих нарушений является сдавление уретры аденоматозно измененными узлами простаты. И якобы именно это перекрытие уретры играет главную роль в патогенезе всех (РМИ), присущих для этой группы пациентов.

С этой точки зрения выглядят весьма странными результаты назначения альфа1-адреноблокаторов. Ведь достоверно известно, что они не влияют на размер предстательной железы, но значительно меняют симптоматику и уродинамические показатели буквально после первой таблетки. Этот эффект «на острие иглы», заставляет серьезно задуматься над их механизмом действия. Важно здесь отметить, что такая ситуация вполне реально существует и наглядно демонстрируется у пациентов, имеющих АПЖ. С некоторого времени, когда наблюдается рост простаты и тем более ее внутрипузырный вариант увеличения (так называемая внутрипузырная протрузия), симптомы расстройств мочеиспускания (РМИ) становятся все более яркими, вместе со снижением скорости потоков мочи. Своего рода уродинамическим маркером этого состояния становится появление у пациентов затрудненного опорожнения, вначале часто проявляющимся в виде обструктивной ноктурии со снижением потоков мочи в ночные и особенно предутренние часы. Что тоже не укладывается в жесткую анатомическую концепцию. Динамические колебания скоростей в течение суток явно превышают возможные анатомические колебания размеров предстательной железы.

В работе 2014[4] года, было показано, что причиной РМИ является не сдавление уретры, а растяжение шейки

мочевого пузыря узлами простаты, при этом повышенная афферентация как раз и приводит к таким симптомам, как поллакиурия, императивные позывы и императивное недержание мочи. Относительно обструктивной ноктурии также было указано, что причиной является вариант «динамического» спастического пареза тазового дна, проявляющегося в отдельные часы суток. Кроме того, считаем принципиально важным отметить и роль УСОР в формировании ОМИ. В частности, при растяжении шейки мочевого пузыря и уретры узлами простаты, возникает рефлекторное напряжение мышц тазового дна. Такая ситуация вполне реально существует и наглядно демонстрируется у пациентов, имеющих АПЖ. Выглядит это следующим образом, как показано на рисунке 2.

В приведенной схеме главная роль отводится рефлекторному механизму. Более того считаем также отметить, что даже в самом запущенном варианте развития патологического процесса, когда наблюдается удлинение уретры и появление извитости ее хода вследствие деформации узлами, не присоединяется чисто механический компонент обструкции. Рефлекторный механизм при этом существенно страдает и со временем появляется состояние, принятое называть острой задержкой мочеиспускания. При этом активация сегментарного (спинномозгового) рефлекса становится настолько велика, что «динамический» спастический парез переходит в состояние спастического паралича. Провокаторами для этого может быть любое негативное влияние на структуры

ЦНС, например, интоксикация, гипоксия, травма, стресс. Но нас интересует в данном контексте не маргинальная стадия процесса, а именно наиболее часто встречающаяся и клинически важная в плане терапии стадия рефлекторного расстройства с формированием спастического пареза мышц тазового дна.

Назначение альфа1-адреноблокатора приводит к уменьшению напряжения шейки мочевого пузыря, тем самым значительно расширяя диапазон активности рецепторов растяжения этой области и к уменьшению тонуса тазового дна. В этом случае происходит уменьшение обструктивности мочеиспускания, отмечается рост потоков мочи. Вполне закономерно, что если в процессе выполнения ТУРП удаляются аденоматозно измененные узлы, то удаляется и часть шейки мочевого пузыря, приводящего к изменению площади рецептивного поля и, следовательно, будет уменьшаться тонус, и даже в ряде случаев возникать недержание мочи у оперированных пациентов, как вариант грубого дисбаланса УСОР.

Но здесь есть два обстоятельства, которые нельзя игнорировать. С помощью профилометрии несложно зафиксировать внутриуретральное давление, но измеряемым показателем является доступная физическая величина давления, а не напряжение мышц тазового дна. Ни один из этих показателей не являются полным эквивалентом другого. Мало того, даже высокий уретральный профиль не гарантирует надежного удержания мочи, поскольку у мышцы существует еще и динамический компонент. Кроме того, следует также учитывать,

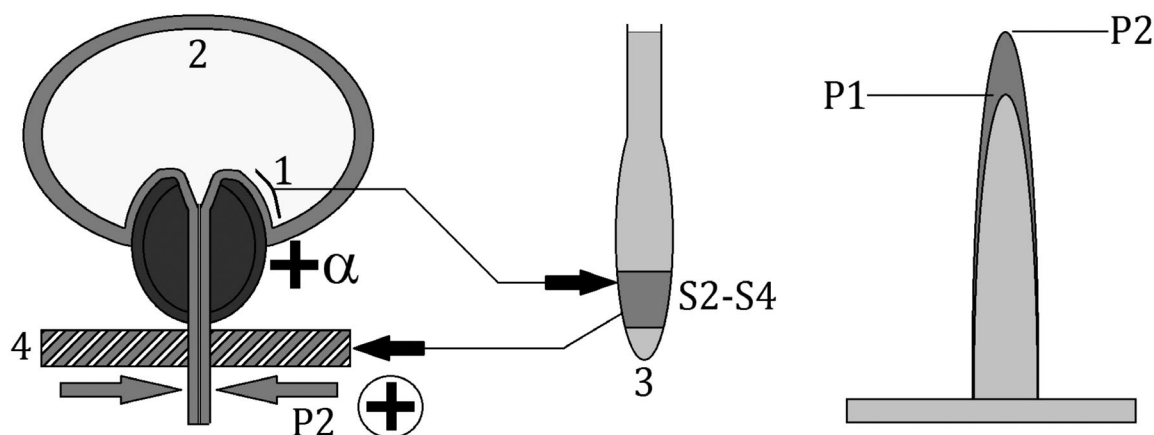


Рис. 2. Механизм формирования спастического пареза тазового дна у пациентов с АПЖ. На рисунке показаны: 1-шейка мочевого пузыря, растянутая гипертрофированными узлами простаты, 1-мочевой пузырь, 3-сегмент спинного мозга S2-S4, 4-мышцы тазового дна. P1-уровень максимального внутрипузырного давления при назначении альфа1-адреноблокаторов, P2-повышенный тонус внутрипузырного давления без альфа1-адреноблокаторов.

Fig. 2. The mechanism of formation of spastic pelvic floor paresis in patients with AP. The figure shows: 1-neck of the bladder, stretched by hypertrophied nodes of the prostate, 1-bladder, 3-segment of the spinal cord S2-S4, 4-muscles of the pelvic floor. P1 – the level of maximum intravesical pressure with the appointment of alpha1-blockers, P2 – increased tone of intravesical pressure without alpha1-blockers.

что данная методика фиксирует статические показатели, а для регистрации рефлекторного ответа может быть далеко не всегда приемлема. Обсуждаемая методика имеет ограниченные возможности измерения времени ответной реакции. Все дело в том, что профилометрия регистрирует сравнительно медленную характеристику изменения давления, а поэтому довольно часто оказывается не в состоянии оценить быстрый ответ со стороны мышц в виде их мгновенного напряжения без изменения своей геометрии. Поэтому профилометрия при всех своих достоинствах не является идеальной методикой при оценке инконтиненции, но может продемонстрировать отдельные стороны механизма удержания мочи (рис. 3).

Заключение

Влияние увеличенной простаты и формирование инфравезикальной обструкции происходит не из-за сдавления уретры узлами гипертрофированной простаты, а опосредованно, через естественный рефлекторный механизм на основе УСОР. Повышенная афферентация с шейки мочевого пузыря в свою очередь ведет не только к снижению потоков мочи, но еще и к возникновению целого ряда клинических проявлений в виде поллакиурии, ноктурии, императивных позывов.

Становится понятным, почему альфа1-адреноблокаторы оказываются эффективным средством устранения расстройств мочеиспускания у пациентов, имеющих

АПЖ и при этом способствуют росту потоков мочи. Снижение напряжения шейки мочевого пузыря при назначении лекарственных средств этой группы – вполне объяснимый клинический эффект. Но при продолжающемся росте узлов простаты и увеличении внутрипузырной протрузии, эффективность альфа1-адреноблокаторов будет неуклонно снижаться, поскольку происходит уменьшение резервных возможностей расслабления гладкой мускулатуры из-за ее перерастяжения.

Список литературы

1. Jain S, Agarwal MM, Mavuduru R, Singh SK, Mandal AK. Micturitional urethral pressure profilometry for the diagnosis, grading, and localization of bladder outlet obstruction in adult men: a comparison with pressure-flow study. *Urology*. 2014 Mar;83(3):550-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.012>
2. Rao MM, Ryall R, Evans C, Marshall VR. The effect of prostatectomy on urodynamic parameters. *Br J Urol*. 1979 Aug;51(4):295-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1979.tb04712.x>
3. Данилов В.В., Данилов В.В. Оперативное лечение стрессового недержания мочи и активация рефлекторного механизма тазового дна. *Андрология и генитальная хирургия*, 2021, №2, Том 22, стр. 92-99. [Danilov V.V., Volnikh I.Yu., Danilov V.V. Surgical treatment of stress urinary incontinence and activation of reflex mechanism of the pelvic

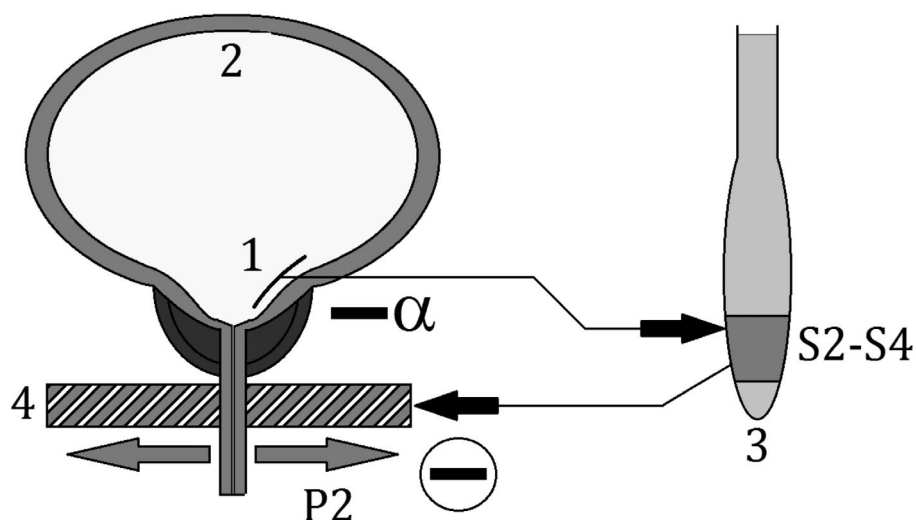


Рис. 2. Механизм формирования спастического пареза тазового дна у пациентов с АПЖ. На рисунке показаны: 1- шейка мочевого пузыря, растянутая гипертрофированными узлами простаты, 1-мочевой пузырь, 3-сегмент спинного мозга S2-S4, 4-мышцы тазового дна. P1-уровень максимального внутрипузырного давления при назначении альфа1-адреноблокаторов, P2-повышенный тонус внутрипузырного давления без альфа1-адреноблокаторов.

Fig. 2. The mechanism of formation of spastic pelvic floor paresis in patients with AP. The figure shows: 1- bladder, 3-segment of the spinal cord S2-S4, 4-muscles of the pelvic floor. P1 – the level of maximum intravesical pressure with the appointment of alpha1-blockers, P2 – increased tone of intravesical pressure without alpha1-blockers.

floor. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(2):92-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-22-2-92-99>

4. Jain S, Agarwal MM, Mavuduru R, Singh SK, Mandal AK. Micturitional urethral pressure profilometry for the diagnosis, grading, and localization of bladder outlet obstruction in adult men: a comparison with pressure-flow study. *Urology*. 2014 Mar;83(3):550-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.012>

Сведения об авторах

Данилов Вадим Валериевич – д.м.н., профессор института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; vadim.danilov.60@list.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Данилов Валерий Вадимович – к.м.н., доцент школы биомедицины Дальневосточный федеральный университет, врач-невролог медицинского центра «Патология мочеиспускания»; Владивосток, Россия; vesta1983@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

Данилов Виталий Вадимович – аспирант кафедры Общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; vitaliy.danilov.93@internet.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

Шалаева Анна Константиновна – аспирант кафедры хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; kiska-akc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0592-1859>

Для корреспонденции

Данилов Вадим Валериевич – д.м.н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, пр-т Острякова, 2; Vadim_danilov@list.ru, тел.: +79147040999

Information about authors

Vadim V. Danilov – Dr. Sci., professor of the Institute of Surgery of the Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; vadim.danilov.60@list.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Valery V. Danilov – PhD, postgraduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

Vitaliy V. Danilov – postgraduate student of the

Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; vitaliy.danilov.93@internet.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

Anna K. Shalaeva – postgraduate student of the Department of Surgery, Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; kiska-akc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0592-1859>

For correspondence

Vadim V. Danilov – Dr. Sci., professor of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok 690002, Russia. Avenue Ostryakov. 2. Vadim_danilov@list.ru, Phone: +79147040999; <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-42-47>

УДК: 616.613-003.7:616-089.168.1-06:616-092.18

© Бережной А.Г., Дунаевская С.С., 2022

БЛЕББИНГ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ЛИМФОЦИТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ УРОЛИТИАЗА

БЕРЕЖНОЙ А.Г.^{1,2}, ДУНАЕВСКАЯ С.С.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Партизана Железняка ул., д. 1, 660022, Красноярск, Российская Федерация

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47, 660058, Красноярск, Российская Федерация

Реферат:

Мочекаменная болезнь является актуальной проблемой хирургической урологии, ежегодно на территории Российской Федерации производится порядка 200 тысяч операций. Осложненное течение послеоперационного периода сопровождается изменениями гомеостаза, связанными с активацией иммунитета и дисрегуляцией эндотелиальной системы. В исследовании проведена оценка показателей блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода уролитиаза. Приняло участие 240 пациентов, которым были проведены эндоскопические и малоинвазивные вмешательства по поводу мочекаменной болезни. Для сравнения и статистической обработки данных были выделены две клинические группы пациентов: I группа (n=130), в этой группе осложнений не было, II группа (n=110) – пациенты с осложненным течением послеоперационного периода. Контрольную группу составили – 25 практически здоровых лиц. Состояние мембраны лимфоцитов оценивали методом фазово-контрастной микроскопии. Максимальная частота изменений плазматической мембраны регистрировалась у пациентов с развившемся в послеоперационном периоде осложнением и составила 15,92 [13,20; 17,01] при оценке начального блеббинга и 21,93 [17,67; 30,45] для терминального блеббинга. При благоприятном течении послеоперационного периода у пациентов с уролитиазом не происходило статистически значимых изменений в показателях блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов.

Ключевые слова: уролитиаз; операция; послеоперационный период; лимфоцит; блеббинг.

BLEBBING OF THE PLASMA MEMBRANE OF LYMPHOCYTES IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF UROLITHIASIS

BEREZHNOY A.G.^{1,2}, DUNAEVSKAYA S.S.^{1,2}

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Partizan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Road hospital at the station Krasnoyarsk Russian Railways, Lomonosova Str., 47, Krasnoyarsk, Russian Federation 660058

Abstract:

Urolithiasis is an urgent problem of surgical urology, about 200 thousand operations are performed annually in the Russian Federation. The complicated course of the postoperative period is accompanied by changes in homeostasis associated with immune activation and dysregulation of the endothelial system. The study evaluated the parameters of lymphocyte plasma membrane blebbing in patients with complicated and uncomplicated postoperative urolithiasis. 240 patients suffering from urolithiasis took part, who underwent surgical treatment. Patients were divided into two clinical groups: I clinical group (n = 130) – patients with a favorable course of the postoperative period of urolithiasis, II clinical group (n = 110) – patients with a complicated course of the postoperative period of urolithiasis. The control group was – 25 practically healthy persons. Lymphocyte membrane status was assessed by phase contrast microscopy. The maximum frequency of plasma membrane changes was recorded in patients with postoperative complications and amounted to 15.92 [13.20; 17.01] when evaluating initial blebbing and 21.93 [17.67; 30.45] for terminal blebbing. With a favorable course of postoperative period, patients with urolithiasis did not have statistically significant changes in the parameters of blebbing of the plasma membrane of lymphocytes.

Keywords: urolithiasis; surgery; postoperative period; lymphocyte; blebbing.

Введение

Мочекаменная болезнь является актуальной проблемой хирургической урологии, ежегодно на территории Российской Федерации производится порядка 200 тысяч операций. Оптимизация существующих методов оперативных вмешательств, внедрение лапароскопических и

лазерных технологий приводит к усовершенствованию методик лечения уролитиаза. Однако, послеоперационные осложнения сохраняются на прежнем уровне и достигают 15% [1-4].

Осложненное течение послеоперационного периода сопровождается изменениями гомеостаза, связанными с

активацией иммунитета и дисрегуляцией эндотелиальной системы. В оценке выраженности иммунной и эндотелиальной дисфункции очень важно учитывать состояние лимфоцитов, и в частности феномен блеббинга плазматической мембраны и наличие мембран высвобожденных микрочастиц в крови, как следствие терминального блеббинга, а также активацию рецепторов клетками, входящими в состав крови и эндотелиоцитами [5,6].

Зачастую блеббинг оценивается как повреждение плазматической мембраны, приводящей к гибели клетки во время процессов некроптоза и апоптоза и является результатом сигналов, происходящих внутриклеточно. Однако, операционный стресс и осложненное течение послеоперационного периода, за счет бактериальных токсинов и биологически активных веществ могут оказывать внешнее повреждение плазматической мембраны. Для предотвращения гибели плазматическая мембрана обладает внутренней способностью к восстановлению, за счет активации кальцием липидной скремблазы. Этот процесс сопровождается увеличением пор мембраны, образованием внеклеточных блебб, с сохранением целостности мембраны и повышением жизнеспособности клеток [7-9].

Адаптивный иммунитет реализуется способностью лимфоцита к перемещению внутри лимфоидных органов и из них, который зависит от функции регуляторных белков цитоскелета. Так белки семейства ERM образуют регулируемую связь между плазматической мембраной и актиновой корой, однако активные производные ERM приводят к нарушению цитоскелетных реакций и дисрегуляции транспорта лимфоцита. Известно, что при отсутствии белков семейства ERM происходит поляризация лимфоцитов, миграция и хемотаксис, таким образом остается спорным вопрос о физиологической роли белков ERM на лимфоцит. В экспериментальных работах на лабораторных мышах было выявлено, что белки ERM оказывают значимое влияние на Т-клетки при выходе из лимфоидных органов; данный процесс управляется сигнальным липидом сфингозин-1-фосфатом. Сфингозин-1-фосфат приводит к другому режиму миграции, отличающемуся от индуцированного белковыми хемокинами. В ходе миграции, индуцированной хемокинами, клетки используют выступы, содержащие актин, сфингозин-1-фосфат, что оказывает влияние на внутриклеточное давление с образованием блебб на мембране, создавая подвижность. Белки ERM играют важную роль в миграции на основе блеббинга плазматической мембраны в ответ на сфингозин-1-фосфат [10].

Таким образом, блеббинг плазматической мембраны лимфоцита – это процесс жизнедеятельности клетки, приводящий к взаимодействию самой мембраны с белками цитоскелета. Дисбаланс взаимодействий между цитоскелетом и окислительными, биохимическими реакциями в мембранах клеток при снижении активности многих ферментов, в том числе протеаз, которые приводят к изменению электролитного баланса плазматической мембраны клетки, приводит к ее пузырению и последующему терминальному блеббину, что является необратимым процессом, высвобождается большое количество биологически активных веществ (микровезикул), имеющих антигенную активность, что приводит к повреждению сосудистой стенки и запуску развития эндотелиальной дисфункции [8, 11].

Цель

Оценить, в какой фазе блеббинга (начального или терминального) находится плазматическая мембрана лимфоцитов у пациентов с осложненным послеоперационным периодом.

Материалы и методы

В исследование вошли 240 пациентов, которые проходили лечение в урологическом отделении Клинической больницы ЧУЗ «РЖД-Медицина» г. Красноярск в период с 2017 по 2019 гг. которым были проведены эндоскопические и малоинвазивные вмешательства по поводу мочекаменной болезни. Для сравнения и статистической обработки данных были выделены две клинические группы пациентов: I группа (n=130), в этой группе осложнений не было, II группа (n=110) – пациенты с осложненным течением послеоперационного периода.

В исследовании принимало участие 98 (40,8%) женщин и 142 (59,2%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 71 (69; 72) год, для женщин 73 (70; 76) года, для мужчин 67 (65; 70) лет.

Для исследования была создана контрольная группа из 25 человек, по возрасту и полу сопоставимая с исследуемой группой.

В НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России проводилось исследование феномена блеббинга плазматической мембраны лимфоцита по стандартному методу: проводилось центрифугирование крови обследуемого пациента в градиенте плотности с Lympholyte H CL5010 «Cedarlane Laboratories Limited», выделялись лимфоциты, оценивалось состояние мембраны клетки методом фазово-контрастной

микроскопии (микроскоп Olympus BX-41). На рисунке 1 представлен лимфоцит в состоянии терминального блеббинга.

Полученные в ходе статистического анализа данные представлены в виде медианы, 25; 75 перцентилей Ме [Q1; Q3], а характер распределения полученных величин оценивался согласно теста Шапиро-Уилка. Многие величины не соответствовали нормальному распределению, для попарного сравнения в группе приходилось применять непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критическим уровнем, статистической значимости при проверке нулевой гипотезы, считали коэффициент равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования были выявлены лимфоциты с разной степенью выраженности изменений в плазматической мембране, от начального и до терминального блеббинга. Максимальное количество изменений в плазматической мембране лимфоцитов встречалось у пациентов с развившемся в послеоперационном периоде осложнениями и составила 15,92 [13,20; 17,01] при оценке начального блеббинга и 21,93 [17,67; 30,45] для терминального блеббинга. При благоприятном течении послеоперационного периода у пациентов с уролитиазом не происходило статистически значимых изменений в показателях блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов (рис. 2).

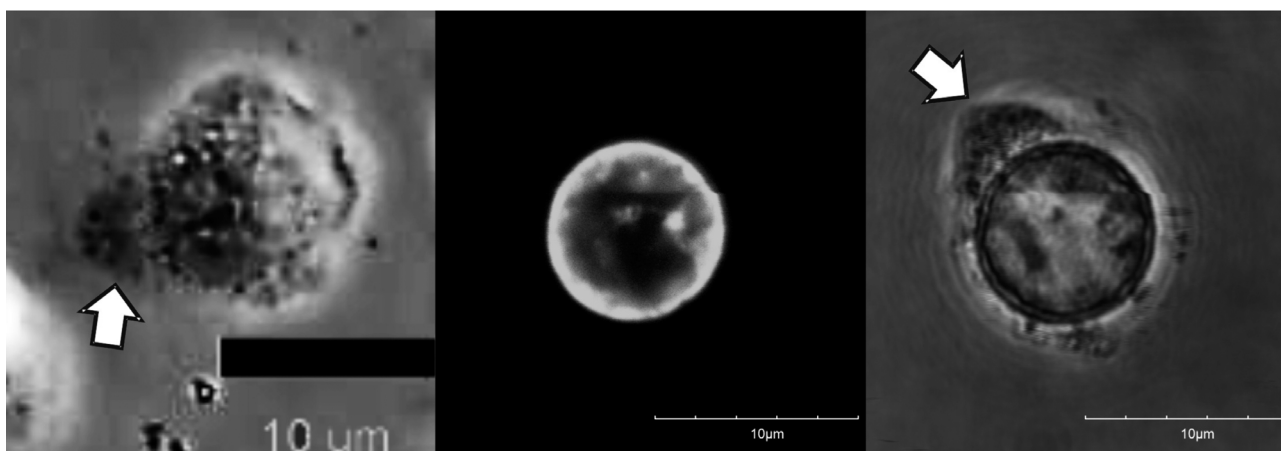


Рис. 1. Лимфоцит крови в состоянии терминального блеббинга (слева – фазово-контрастная микроскопия на флуоресцентном микроскопе, в центре и справа – конфокальная микроскопия)

Fig. 1. The mechanism of formation of spastic pelvic floor paresis in patients with AP. The figure shows: 1-neck of the bladder, stretched by hypertroA blood lymphocyte in a state of terminal blebbing (on the left - phase contrast microscopy on a fluorescent microscope, in the center and on the right - confocal microscopy)

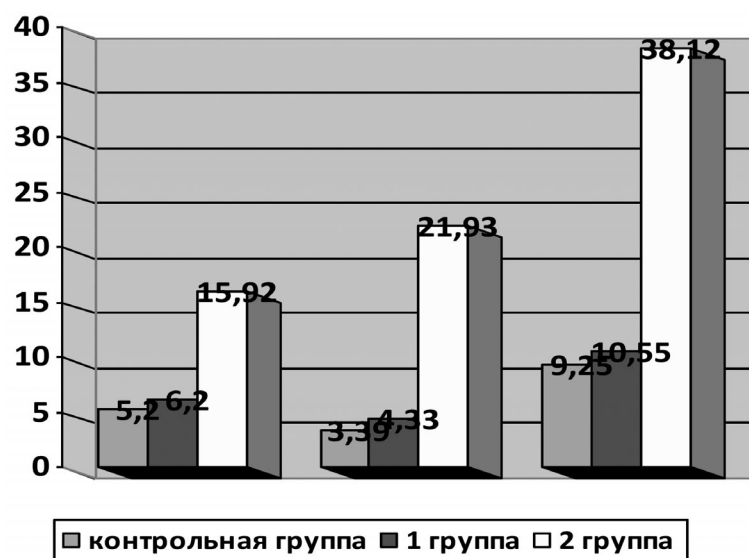


Рис. 2. Показатели состояния плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов МКБ

Fig. 2. Indicators of the state of the plasma membrane of lymphocytes in patients with KSD

Одной из функциональных способностей лимфоцита является миграция. Т-клетки непрерывно циркулируют между кровотоком, органами и тканями организма, данный механизм обеспечивается скелетом актомиозина. Вторым, менее активным механизмом миграции является блеббинг, в основном генерируемый на переднем плане. Таким образом, состояние начального блеббинга является важным механизмом функциональной активности и цитотоксичности лимфоцитов.

Патогенетическое значение феномена блеббинга плазматической мембраны заключается не только в разрушении клетки, но и выходом свободных микрочастиц, по сути, обрывками клеточной мембраны, в межклеточное пространство, которые затем участвуют, в межклеточном взаимодействии инициируя воспалительную реакцию. При обработке полученных данных, было выявлено, что в I клинической группе наличие свободных микрочастиц не отличалось от показателей обследованных пациентов в контрольной группе, а у пациентов II клинической группы составило 1318 [982; 2007] циркулирующих микрочастиц, что значительно превышало аналогичные показатели, чем в контрольной группы (таб. 1).

Развитие стресса сопровождается разрушением плазматической мембраны клетки, также этот процесс вызывают патогены, секретирующие токсины и фосфолипазы и получая доступ к клеткам-хозяевам. В то время иммунная система направлена на уничтожение как патогена, так и патоген-инвазированных клеток. В ходе данного процесса происходит приток внеклеточного Ca^{2+} , вызывая повреждение фосфолипидного бислоя и цитоскелета. В дальнейшем запускается процесс блеббинга плазматической мембраны, как раннего маркера гибели клетки. Блеббинг образуется вследствие всплеска цитоплазмы, повышения гидростатического давления и затем формирования грыж плазматической мембраны. Активация

миозина, перестройка цитоскелетных структур, вызванная Ca^{2+} – зависимыми или Ca^{2+} – независимыми механизмами приводит к блеббингу цитоплазматической мембраны. Несмотря на то, что блеббинг чаще связан с процессами повреждения клеток и апоптозом, он также проявляется в цитокинезе и локомоции клеток. Также известна роль блеббинга в механизме устойчивости к плазмалеммальному повреждению, в качестве так называемой ловушки для поврежденного сегмента мембраны и прилегающего к нему цитозоля. При повреждении плазмалеммы потеря внутриклеточных компонентов будет ограничена зоной блеббинга, запечатанные блебы служат поглотителями потенциально повреждающего Ca^{2+} и предотвращают протеолиз и липолиз внутри клетки [6, 8].

Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов, формирование микрочастиц различного клеточного происхождения представляется перспективным направлением для исследования патогенеза развития и прогрессирования воспалительной реакции. Полученные в проведенном исследовании данные согласуются с результатами, опубликованными в научных изданиях. В ходе воспалительной реакции происходит возрастание преапоптотических процессов в лимфоцитах, что может объясняться участием лимфоцитов в реализации механизмов воспаления и иммунного ответа. Под итожив результаты обследования мы наблюдаем тот факт, что для развития процесса обратимого блеббинга большое влияние оказывают ранее запущенные механизмы, которые активируют лимфоциты и приводят к местной примембраной электролитной диссинергии протеолитических ферментов клетки. Интенсивность реакции блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов можно рассматривать как интегральный показатель активации иммунокомпетентных клеток при развитии воспалительного процесса [9, 11].

Показатели состояния плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов с уролитиазом

Таблица 1.

Indicators of the state of the plasma membrane of lymphocytes in patients with urolithiasis

Table 1.

Показатель	Контрольная группа	I группа (n=130)	II группа (n=110)
Циркулирующие микрочастицы лимфоцитарного происхождения в пересчете на 100 лимфоцитов	386 [200; 453]	412 [350; 588] $p = 0,479$	1318 [982; 2007] $p < 0,001$ $p^1 < 0,001$

p – различие с группой контроля.

p1 – достоверность различия с показателями группы пациентов с бактериурией, при неинфицированных конкрементах

Заключение

Из выше изложенного следует, что в результате физиологических процессов в лимфоците, активируется процесс повышающий давление внутри клетки, что порой приводит к необратимому процессу, с нарушением цитоскелета лимфоцита и «пузырением» мембраны, у пациентов с уролитиазом в послеоперационном периоде.

Установлена зависимость между фазой активности терминального блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов и возможными проявлениями осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с мочекаменной болезнью. Регистрация интенсивности блеббинга и мембран высвобожденных микрочастиц с индентификацией их субпопуляции является важным критерием в прогнозе развития осложнений послеоперационного периода.

Список литературы/References

1. Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Гиясов Ш.И., Мирхамидов Д.Х., Насиров Ф.Р., Муратова Н.Б. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения эндоскопических операций по поводу уролитиаза. *Урология*. 2013;1:89–91. [Akilov F.A., Mukhtarov Sh. T., Giyasov Sh. I., Mirkhamidov D.H., Nasirov F. R., Muratova N. B. Post-operative infectious and inflammatory complications of endoscopic operations for an urolithiaz. *Urologiya = Urology*. 2013;1:89–91 (In Russ.)]
2. Marschang S., Bernardo G. Prevention and control of healthcare associated infection in Europe: a review of patients' perspectives and existing differences. *J Hosp Infect*. 2015;89(4):357–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.01.017>
3. Nicolle L.E. Urinary tract in geriatric and institutionalized patients. *Current Opinion in Urology*. 2002;12 (1):51–5. <https://doi.org/10.1097/00042307-200201000-00010>
4. Бережной А.Г., Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфьева Д.А. Возможности прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;2:109–113. [Berezhnoy A.G., Vinnik Yu.S., Dunaevskaya S.S., Antyufrieva D.A. Possibilities to predict the development of inflammatory complications of the postoperative period in patients with urolithiasis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of new medical technologies*. 2019;2:109–113 (In Russ.)]
5. Каприн А.Д., Дольнов А.А. Особенности иммунитета при мочекаменной болезни. *Вопросы урологии и андрологии*. 2013; 1(2):46–49. [Kaprin A.D., Dolnov A.A. Features of immunity at an urolithic disease. *Voprosy urologii i andrologii = Questions of urology and andrology*. 2013; 1(2):46–49 (In Russ.)]
6. Tixeira R., Phan T.K., Caruso S., Shi B., Atkin-Smith G.K., Nedeva C., Chow J.D.Y., Puthalakath H., Hulett M.D., Herold M.J., Poon I.K.H. ROCK1 but not LIMK1 or PAK2 is a key regulator of apoptotic membrane blebbing and cell disassembly. *Cell Death Differ*. 2020;27(1):102–116. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0342-5>
7. Ермишина В.И., Казеко Н.И., Осколков С.А. Показатели иммунитета при осложненном хроническом пиелонефрите. *Тюменский медицинский журнал*. 2015;3(17):62–65. [Ermishina V.I., Kazeko N.I., Oskolkov S.A. Immunity indicators at the complicated chronic pyelonephritis. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen medical magazine*. 2015;3(17):62–65 (In Russ.)]
8. Mobarrez F., Fuzzi E., Gunnarsson I., Larsson A., Eketjäll S., Pisetsky D.S., Svenungsson E. Microparticles in the blood of patients with SLE: Size, content of mitochondria and role in circulating immune complexes. *J Autoimmun*. 2019;102:142–149. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.003>
9. Obeidy P., Ju L.A., Oehlers S.H., Zulkhernain N.S., Lee Q., Galeano Niño J.L., Kwan R.Y., Tikoo S., Cavanagh L.L., Mrass P., Cook A.J., Jackson S.P., Biro M., Roediger B., Sixt M., Weninger W. Partial loss of actin nucleator actin-related protein 2/3 activity triggers blebbing in primary T lymphocytes. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(2):93–113. <https://doi.org/10.1111/imcb.12304>
10. Robertson T.F., Chengappa P., Gomez Atria D., Wu C.F., Avery L., Roy N.H., Maillard I., Petrie R.J., Burkhardt J.K. Lymphocyte egress signal sphingosine-1-phosphate promotes ERM-guided, bleb-based migration. *J Cell Biol*. 2021;220(6):e202007182. <https://doi.org/10.1083/jcb.202007182>
11. Tomiyoshi G., Horita Y., Nishita M., Ohashi K., Mizuno K. Caspase-mediated cleavage and activation of LIM-kinase 1 and its role in apoptotic membrane blebbing. *Genes Cells*. 2004;9(6):591–600. <https://doi.org/10.1111/j.1356-9597.2004.00745.x>

Информация об авторах

Бережной Александр Григорьевич – к.м.н., начальник хирургического отделения филиала «Больница № 1» Федеральное Казенное учреждение Медико-санитарная часть №42 Федеральной службы исполнения наказаний России, г. Кемерово, Россия; malashenko_aa@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5330-070X>

Дунаевская Светлана Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии им проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, руководитель кабинета координации научно-исследовательской деятельности Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск. Красноярск, Россия; vikto-potapenk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Для корреспонденции

Дунаевская Светлана Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии им проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, руководитель кабинета координации научно-исследовательской деятельности Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск. 660022, г Красноярск, Партизана Железняка, д. 1., Россия. Тел.: 89050873585; vikto-potapenk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Information about authors

Alexandr G. Berezhnoy – Dr. Sci., Professor Department of Urology, Andrology and Sexology, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Head of the Department of Urology Road hospital at the station Krasnoyarsk Russian Railways. Krasnoyarsk, Russia; malashenko_aa@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5330-070X>

Дунаевская Светлана Сергеевна – Dr. Sci., Professor Department of General Surgery, prof. M.I. Gulman V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Head of the Research Coordination Office Road hospital at the station Krasnoyarsk Russian Railways; Krasnoyarsk, Russia; vikto-potapenk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

For correspondence

Дунаевская Светлана Сергеевна – Dr. Sci., Professor Department of General Surgery, prof. M.I. Gulman V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak, 1., Russian Federation. Tel.: 89050873585; vikto-potapenk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-48-60>

УДК: 616.36-006-089:616.37-006.6

© Шубин А.В., Казаков А.Д., Загайнов Е.В., 2022

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАК ФАКТОР УВЕЛИЧЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЁНОЧНЫМИ ОЛИГОМЕТАСТАЗАМИ ПРОТОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ. ОБЗОР

ШУБИН А.В., КАЗАКОВ А.Д., ЗАГАЙНОВ Е.В.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д.6, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Реферат:

Работа основана на анализе литературных данных, посвящённых проблеме метастатического рака поджелудочной железы, современному представлению о олигометастатической болезни, критериям отбора пациентов с печёночными олигометастазами протоковой аденокарциномы поджелудочной железы для хирургического лечения, а также оценки эффективности лечения.

Цель статьи – обзор проблемы диагностики и лечения пациентов с олигометастатической болезнью поджелудочной железы в контексте современного представления о олигометастатической болезни на современном этапе путём критического и конструктивного анализа и сравнения данных отечественных и зарубежных авторов.

Согласно данным Глобальной Раковой Обсерватории (Global Cancer Observatory - GLOBOCAN) в мире, за 2020 год заболеваемость раком поджелудочной железы среди мужчин и женщин составила порядка 7,2 и 5,0 на 100 тыс., при летальности в 6,7 и 4,6%, соответственно [1]. При этом в большинстве случаев заболевание диагностируется на III- IV стадии, поэтому результаты лечения остаются неудовлетворительными, 2/3 пациентов погибают в течение 1 года после установки диагноза. «Золотым стандартом» лечения данной группы пациентов сегодня является только системная противоопухолевая терапия по схеме FOLFIRINOX, при которой средняя общая выживаемость составляет порядка 11,1 месяцев.

Благодаря развитию представлений о механизмах опухолевой прогрессии, совершенствованию диагностических методов и противоопухолевого лечения появилась и активно изучается концепция олигометастатической болезни. Согласно современной теории, данная группа больных с IV стадией опухолевого процесса потенциально может иметь лучший прогноз. Проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы. По данным научных исследований тщательный отбор и проведение комбинированного лечения может значительно увеличить выживаемость данной группы больных. На основании многочисленных исследований некоторыми авторами предложены оптимальные алгоритмы диагностики и лечения пациентов с олигометастатической болезнью поджелудочной железы.

Ключевые слова: онкология; протоковая аденокарцинома поджелудочной железы; гепатопанкреатобилиарная хирургия; олигометастатическая болезнь.

SURGICAL TREATMENT AS AN INCREASE IN THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER OLIGOMETASTASIS OF DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREAS. PATIENT SELECTION CRITERIA. REVIEW

SHUBIN A.V., KAZAKOV A.D., ZAGAINOV E.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy. SM. Kirov, st. Academician Lebedeva, 6, 194044, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract:

The work is based on the analysis of the literature data on the problems of treating patients with metastatic pancreatic cancer, identifying a group of patients with more favorable treatment prognosis. The objectives of this review are to study diagnostic criteria, to determine the optimal algorithm for the diagnosis and treatment of patients with oligometastatic pancreatic disease.

According to the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) in the world, in 2020 the incidence of pancreatic cancer among men and women was about 7.2 and 5.0 per 100 thousand, with a mortality rate of 6.7 and 4.6 %, respectively [1]. At the same time, in most cases, the disease is diagnosed at stage III-IV, so the results of treatment remain unsatisfactory, 2/3 of patients die within 1 year after the diagnosis is made. The "gold standard" for the treatment of this group of patients today is only systemic antitumor therapy according to the FOLFIRINOX regimen, in which the average overall survival is about 11.1 months.

Thanks to the development of ideas about the mechanisms of tumor progression, the improvement of diagnostic methods and antitumor treatment, the concept of oligometastatic disease has appeared and is being actively studied. According to the current theory, this group of patients with stage IV tumors can potentially have a better prognosis. The analysis of modern domestic and foreign literature is carried out. According to scientific studies, careful selection and implementation of combined treatment can significantly increase the survival rate of this group of patients. Based on numerous studies, some authors have proposed optimal algorithms for the diagnosis and treatment of patients with oligometastatic pancreatic disease.

Keywords: oncology; hepatopancreatobiliary surgery; pancreatic ductal adenocarcinoma; oligometastatic disease, pancreatic cancer.

Введение

Впервые о способности опухоли к метастазированию утверждал ещё Клавдий Гален в III веке н.э., описывая её как «клеточный яд». Однако, первым научным шагом, приближающим понимание процессов метастазирования стало открытие Карлом Тиршем инвазии раковыми клетками вен и лимфатических сосудов лишь в 1865 г. [1,2]. В 1889 г. в журнале Lancet появилась известная работа Британского врача Стивена Педжетта «Распространение вторичных образований при раке молочной железы», в которой автор указал на важность не только самих опухолевых клеток, но и их окружения, сравнивая метастазирование с процессом посадки семени в почву («seed and soil»). Именно Стивен Педжетт высказался о возможности формирования «преметастатической ниши» [3]. О состоянии «готовности» органа к метастазированию утверждал и Джеймс Юинг, говоря о важности анатомических и механических факторов капиллярного русла, для данного процесса [4].

Согласно теории Уильяма Холстеда [5,6], метастазирование есть непрерывный последовательный процесс распространения опухолевых клеток от первичного очага в регионарные и отдаленные лимфатические узлы с дальнейшим распространением клеток с злокачественным потенциалом - данная теория лежит в основе радикального хирургического лечения молочной железы, рака шейки матки. Однако, согласно теории параллельного системного процесса, предложенной Фишером [7], выявленная опухоль — это проявление системного заболевания, и, если данный вид опухоли имеет способность метастазировать, то она уже метастазировала. Вовлечение лимфатического узла — это не упорядоченное непрерывное прогрессирование заболевания, а, скорее, признак отдаленной болезни.

На сегодняшний день становится ясно, что в отдельности, каждая из теорий имеет недостатки, и в полной мере не объясняет процессы опухолевой инвазии и метастазирования. Данные факты в совокупности с многочисленными клиническими и экспериментальными иссле-

дованиями, посвященными данной проблематике, привели к появлению в 1995 году теории олигометастатической болезни. С конца XX века при исследовании злокачественных новообразований различных локализаций учёные выделяют группу пациентов с олигометастатическими поражениями (наличие помимо первичной опухоли единичных метастазов в другом органе).

Основная часть

В клинической рутинной практике обсуждение возможности радикального лечения данных больных рассматривалось уже давно, однако, впервые теоретическое обоснование олигометастатической болезни дали профессора Чикагского университета Samuel Hellman и Ralph R. Weichselbaum в 1995 году [8]. Данное состояние было описано ими как пограничное между локальной и системной метастатической стадией. Ими выделены отличительные признаки олигометастазов: ограниченное количество органов, их специфичность, количество выявленных метастазов. Авторы связывали данные факторы с ограничением преемственных ниш, где возможно развитие данных метастазов, при этом, не исключая более широкое распространение микрометастазов не зависящее от состояния органов. Клинически значим их вывод о том, что вероятность наличия у конкретного пациента именно олигометастатической болезни коррелирует с биологией опухоли, морфологическими критериями которой для многих опухолей могут быть размер и степень злокачественности первичной опухоли. По мере прогрессирования опухоли её способность к инвазии и метастазированию увеличивается, специфичность метастазирования уменьшается.

Данная работа способствовала пересмотру имеющихся стандартов лечения пациентов с метастазами опухолей различных локализаций. В дальнейшем показаны лучшие исходы при применении хирургического и метастазнаправленного лечения в отличии от стандартной системной химиотерапии. На сегодняшний день имеются положительные результаты рандомизированных исследований эффективности местного лечения метастазов опу-

холей лёгких, молочной железы, простаты, колоректального рака.

Iyengar P, Wardak Z et al. [9] при сравнении эффекта от стереотаксической лучевой терапии SBRT в комбинации с полихимиотерапией и изолированной паллиативной терапией у пациентов с EGFR-, ALK- пациентов с НМРЛ получили трёхкратное увеличение времени до прогрессирования в первой группе.

Ruers T, Van Coevorden F et al. [10] показали увеличение общей выживаемости у пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени при комбинированном лечении в объёме резекции возможных метастазов, дополненной радиочастотной абляцией с последующей химиотерапией по сравнению с паллиативной системной химиотерапией.

В исследовании, проведенном Gomez DR et al [11], сообщается об увеличении времени до прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с олигометастазами немелкоклеточного рака лёгких после комбинированного метастазнаправленного лечения и системной химиотерапии по сравнению с паллиативной химиотерапией.

Palma DA et al. [12] проанализировали значение SBRT в комбинированном лечении пациентов с олигометастазами рака молочной железы, лёгких, колоректального рака и рака простаты. У данных больных отмечено увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими паллиативную химиотерапию.

В исследовании Ost P et al. [13] сравнивали выживаемость пациентов с олигометастазами рака простаты после первичного метастазнаправленного лечения и первичного динамического наблюдения, выполняя андрогенную кастрацию при биохимическом и клиническом прогрессировании. Отмечено увеличение медианы общей выживаемости при активном лечении по сравнению со второй группой.

Наиболее неблагоприятный прогноз, из всех метастатических форм злокачественных новообразований остается констатировать у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (ПАК ПЖ): 5-летняя выживаемость больных не превышает 5-8% Piciuschi M, Stigliano S, Archibugi L, et al. [14]. Более 50% пациентов с первично выявленной протоковой аденокарциномой не подлежат радикальному хирургическому лечению вследствие метастатического процесса, при этом у оставшейся части пациентов в 30 % случаев операция невозможна в связи с местным распространением заболевания Stevens L, Pathak S, Nunes QM, et al. [15]. «Золотым стандартом» лечения пациентов с IV стадией ПАК ПЖ се-

годня является системная терапия по схеме FOLFRINOX.

В проведенном в 2011 году Conroy T. et al. [16] исследовании при сравнении лечения в I линии системной полихимиотерапии учёные получили статистически значимое увеличение общей выживаемости в группе FOLFIRINOX (11,1 месяцев) по сравнению с группой гемцитабина (6,8 месяцев) ($p < 0,001$), а также увеличение времени до прогрессирования в группе FOLFRINOX (6,4 месяцев) по сравнению с группой гемцитабина (3,3 месяца, $p < 0,001$).

У небольшой группы пациентов, на фоне хорошего ответа на терапию, регресса опухоли, возможно выполнение радикального лечения. В работе Frigerio I. et al. [17] авторы сообщают об эрадикации печёночных метастазов у 24 (4,5%) пациентов с IV стадией ПАК ПЖ на фоне I линии системной полихимиотерапии (FOLFIRINOX, гемцитабин, немцитабин + nab - паклитаксел). Выполненная впоследствии радикальная операция у данной группы пациентов позволила увеличить медиану общей выживаемости до 56 месяцев, время до прогрессирования до 27 месяцев.

Целесообразность радикального хирургического лечения при IV стадии протоковой аденокарциномы сегодня оспаривается. А международными ассоциациями клинических онкологов и хирургов в настоящее время не рекомендуется резекция в случаях отдалённых метастазов ПАК ПЖ даже если возможно достичь негативного края резекции [18]. Сама по себе гастропанкреатодуоденальная резекция, в настоящее время являющаяся основным способом хирургического лечения ПАК ПЖ, даже при резектабельном раке технически трудна и сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений и летальных исходов, и может увеличиваться при увеличении объёма операции [19,20,21,22,23].

На заседании Пироговского общества хирургов в 2018 г. коллективом авторов под руководством Шостка К.Г., Кузнецова И.М. было доложено о случае комбинированного радикального лечения при раке поджелудочной железы с синхронными метастазами в лёгких. Пациентка 70 лет, страдающая с 1998 г. внутрипротоковой аденокарциномой левой молочной железы, получила комбинированное лечение в объёме левосторонней мастэктомии по Маддену, 6 курсов полихимиотерапии по схеме CMF (Циклофосфамид, Метатрексат, Фторурацил). В дальнейшем наблюдалась у онколога по месту жительства. В ноябре 2013 г. выявлены признаки опухолевого поражения правого лёгкого (во II и IV сегментах выявлены округлые новообразования размерами 0,9×1,1×1,2 см и 2,1×1,9×2,1 см соответственно, с нечёткими бугристыми контурами, тяжами к междолевой плевре).

В ходе дальнейшего обследования выявлено новообразование в головке поджелудочной железы размерами 2,5×2,5×2,2 см, с нечеткими контурами. При биопсии новообразования поджелудочной железы верифицирована низкодифференцированная аденокарцинома. Решение о выполнении симультанной операции на поджелудочной железе и лёгком было принято на основании клинкорентгенологической картины первично- множественного рака, хотя полностью не исключалось и метастатическое поражение лёгкого. В январе 2014 г. выполнена операция – симультанная расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция, удаление средней доли правого лёгкого и атипичная резекция II сегмента. Диагноз после операции: «Первично-множественное злокачественное новообразование. 1. Рак левой молочной железы pT2N1M0, IIA стадия. 2. Рак головки поджелудочной железы pT2N0M1 (pulm), IV стадия». Гистологическое заключение: низкодифференцированная протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы с умеренной митотической активностью. Метастаз аденокарциномы поджелудочной железы в лёгком. Вторым этапом проведена химиотерапия по схеме «Folfirinox» (Лейковорин, 5-фторурацил, Иринотекан, Оксалиплатин), 4 курса. В феврале 2018 г., спустя 48 мес., пациентке проведено комплексное обследование. Признаков рецидива опухоли в области оперативных вмешательств, в грудной и брюшной полостях, не выявлено [24,25].

Эффективность комбинированного лечения олигометастатической болезни при злокачественных новообразованиях органов ЖКТ описана в ретро-, и проспективных исследованиях (табл.1). Радикальное хирургическое лечение олигометастатической стадии ПАК ПЖ не только не сопровождалось значительным увеличением послеопера-

ционных осложнений и летальности, но и способствовало улучшению онкологических результатов лечения. Высказывается возможность радикального комбинированного лечения пациентов с метастазами ПАК ПЖ в печени, аортокавальных узлах и лёгких [26,27].

Т. Hackert et al в 2016 г. выполнили самое крупное на сегодняшний день проспективное исследование [28], в которое включены 85 пациентов получивших комбинированное лечение по поводу печёночных и аортокавальных олигометастазов ПАК ПЖ. Медиана общей выживаемости составила 12,3 месяцев и не отличалась у пациентов с печёночными и аортокавальными метастазами. Однолетняя выживаемость составила порядка 50% в обеих группах. 5-летняя выживаемость в группе печеночных метастазов составила 8,1%, в группе аортокавальных 10,1%, что значительно отличается от выживаемости данной группы пациентов при проведении системной противоопухолевой терапии. При этом в исследовании не установлено различий в выживаемости у пациентов с синхронными и метастатическими метастазами ($p = 0,210$).

В китайском исследовании Jianyu Yang et al. [29] авторы сравнили эффективность хирургического, паллиативного лечения и системной химиотерапии у пациентов с метастазами ПАК ПЖ ($n=453$). 48 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство (резекционное или РЧА) были разделены на группу с олигометастазами (количество метастазов ≤ 3 , $n=23$) и не олигометастазами (>3 , $n=25$). Выявлено увеличение медианы общей выживаемости у пациентов с олигометастазами, по сравнению со второй группой (16,1 и 6,4 месяцев, $p = 0,02$). 1- и 3-летняя выживаемость в группе с ОМБ составила 43,5% и 4,3% соответственно (табл. 1).

Таблица 1.

Исследования комбинированного лечения олигометастатической ПАК ПЖ

Table 1.

Main studies of combined treatment of oligometastatic pancreatic cancer

Авторы	N, кол-во больных	Послеоперационные осложнения, %	Послеоперационная летальность, %	Медиана общей выживаемости, мес.	Однолетняя выживаемость, %	Пятилетняя выживаемость, %
T. Hackert et. al [17]	85	45,7	2,9	12,3	50	8,1
J. Yang at al. [18]	23	13	0	16,1	43,5	н/д
M. Tachezy et al. [19]	69	68	1	14,5	70	5,8
P. Kandel et al. [20]	6	н/д	н/д	32,4	80	0
S. Crippa et al. [24]	11	27	0	39	н/д	н/д
J.B. Park et al. [25]	34	н/д	н/д	14	55,7	н/д

В исследовании Michael Tachezy, MD 2016 г. [30] комбинированные резекции ПАК ПЖ и печёночных олигометастазов выполнены 69 пациентам. Эффективность хирургического лечения сравнили с 69 пациентами, которым выполнялась системная противоопухолевая терапия. Медиана общей выживаемости в первой группе была значимо больше, чем в группе без резекции (14,5 и 7,5 месяцев, $p < 0,001$). 1-летняя выживаемость в группе резекции составила порядка 70%; 5-летняя выживаемость составила 5,8% в группе резекции, в то время как в группе химиотерапии составила 0%.

Значимой в этом направлении работой стало исследование Crippa S. et al. [31]. 127 пациентам с метастатической ПАК ПЖ первично выполнялась химиотерапия: монотерапия гемцитабином, полихимиотерапия по схемам FOLFIRINOX, PEXG, PDXG, PEFG с последующей оценкой ответа на терапию. 56 пациентов (44%) имели полный (7%) или частичный ответ (37%). 11 пациентам (8,7%) на втором этапе выполнена комбинированная операция. Обязательные условия: резектабельность/пограничная резектабельность первичной опухоли; снижение СА 19-9 после химиотерапии более 50%; единичные остаточные печёночные метастазы по данным МРТ и или 18ФДГ-ПЭТ/КТ. Медиана общей выживаемости оказалась достоверно выше у 11 пациентов, перенесших хирургическую резекцию, по сравнению со всеми остальными 116 пациентами (39 против 11 месяцев, $p < 0,0001$). Время до прогрессирования было также больше в группе после операции по сравнению с остальными 116 пациентами (20 против 6 месяцев; $p < 0,0001$).

В 2019 году M. P. Callery et. al [31] опубликовали результаты мета-анализа, посвященного сравнению хирургического и нехирургического лечения олигометастатической стадии ПАК ПЖ. На основании выбранных критериев отобрано 7 исследований случай-контроль. В общей сложности 1248 пациентов (347 после хирургического лечения и 901 после нехирургического лечения). Отношение рисков (HR), рассчитанного для общей выживаемости, в 1 группе в сравнении со второй группой составило 2,223 ($p < 0,001$).

На сегодняшний день имеются оптимистичные результаты комбинированного лечения с применением методов консолидирующей метастаз-направленной терапии, таких как радиочастотная абляция (РЧА), стереотаксическая лучевая терапия, артериальная эмболизация. Данные методы позволяют не только улучшать онкологические результаты, уменьшать тяжесть опера-

тивного вмешательства, но и осуществлять локальный продолжительный контроль над метастазами ПАК ПЖ.

Клиникой Mayo (штат Florida, США) [32] в 2018 г. опубликованы результаты хирургического лечения пациентов с олигометастазами ПАК ПЖ (≤ 2 в одном органе; < 4 см диаметром), первично - резектабельных (M0) и системного лечения нерезектабельных метастатических ПАК ПЖ (M1) (n общее=42). В качестве лечения метастазов выполнялась радиоэмболизация, РЧА, резекции и резекции + РЧА. Медиана общей выживаемости в группах составила 2,7 года, 2,02 лет и 0,98 лет соответственно. При этом медиана выживаемости в группе пациентов с резецированными олигометастазами была достоверно выше, чем в группе M1 без операции (2,7 против 0,98 лет, $p = 0,01$) и статистически значимо не отличалась от группы M0 (2,7 против 2,02 лет, $p = 0,6$). Анализируя кривую выживаемости, 1-летняя выживаемость составила порядка 80%, 5-летняя - 0%.

В одном из самых первых исследований эффективности РЧА при ПАК ПЖ Park J.B. et al. 2012 г. [33] 34 больным с олигометастазами (только печень, количество ≤ 5 , ≤ 3 см в диаметре) выполнена РЧА симультанно с резекцией первичной опухоли и в послеоперационном периоде. Авторы сообщают о медиане общей выживаемости в 14 месяцев с момента обнаружения метастазов в печень. 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составили 55,7%, 33,5% и 23,5% соответственно. При этом в одном случае (2,9%) применение РЧА для локального контроля метастазов при прогрессировании позволили увеличить выживаемость до 65 месяцев.

В более позднем ретроспективном анализе Hua Y.Q et al. [34] представлены результаты применения РЧА у 102 больных нерезектабельной ПАК ПЖ с синхронными олигометастазами печени (единичный метастаз ≤ 5 см или ≤ 3 метастазов ≤ 3 см). Примечательно, что при отсутствии резекции первичной опухоли 1-летняя выживаемость составила 47,1%, а медиана общей выживаемости - 11,4 месяца.

Несмотря на некоторые успехи в лечении пациентов с олигометастазами ПАК ПЖ, определить биологические характеристики такого состояния удаётся не всегда. Согласно имеющейся концепции олигометастазов, данное заболевание характеризуется менее агрессивной биологией опухоли, что улучшает прогноз лечения данных пациентов. Поэтому одним из актуальных вопросов является определение прогностических факторов лучшей выживаемости при метастатической ПАК ПЖ.

В проведённом Michael Haas et al. [35] проспективном многоцентровом исследовании авторы оценили прогностическую ценность СА 19-9, CEA, CRP, LDH и уровня билирубина у 291 пациентов с местно-распространённой и метастатической стадиями ПАК ПЖ. Показано, что из перечисленных маркёров только количество СА 19-9 имело значение. Пациенты с уровнем СА 19-9 до лечения менее 1000 ЕД/мл имеют лучшие показатели общей выживаемости, чем те, у кого уровень маркёра оказался выше данного значения (10,5 против 8,0 месяцев, $p = 0,006$). Снижение данного маркёра после проведения химиотерапии не менее 25% также коррелировал с лучшей общей выживаемостью (11,9 против 8,2 месяцев, $p = 0,003$).

В исследовании Voeck S. et al [36] показано, что на прогноз значимо влияют исходный соматический статус (шкала Карнофски), маркеры СА 19-9, CEA, Cyto-keratin 19-fragments (CYFRA 21-1), оцениваемые как до начала лечения, так и динамически в процессе лечения. При этом наибольшую ценность представляет оценка прогностической значимости CYFRA 21-1 и СА 19-9. В данной работе пациентов разделили на группы в зависимости от исходных значений данных маркеров (CYFRA 21-1: менее 2,7 / от 2,7 до 10 / более 10; СА 19-9: до 200 / от 200 до 6600 / более 6600). Показано, что медиана выживаемости в данных группах достоверно различается (CYFRA 21-1: 14,8 / 7,1 / 4,8 месяцев, соответственно, $p < 0,0001$; СА 19-9: 14,2 / 7,1 / 5,2 месяцев соответственно, $p < 0,0001$).

Помимо карбоангидратного антигена (СА 19-9), прогностическое значение которого оценено также в работах Jian -Yuan Song [37], Hang J. [38], некоторыми учёными сообщается о ценности воспалительных маркёров, таких как нейтрофильно-лейкоцитарное отношение (НЛО), С-реактивный белок [39]. В некоторых исследованиях на примере лёгочных олигометастазов проанализирована роль микро-РНК в регуляция метастатического фенотипа. Установлена локализация гена данной РНК (локусе 14q32), а также сформулирована гипотеза о её роли в механизмах опухолевой миграции, адгезии и вторжения [40].

В исследовании Lussier, Y. A. et al. [41] показано, что в группе пациентов с лёгочными олигометастазами и высоким уровнем экспрессии 14q32 микро-РНК в метастазах период до прогрессирования был статистически значимо больше, чем в группе пациентов с низкой экспрессией 14q32 микро-РНК. В исследовании Oshima, G. [42] при использовании CRISPR – Cas9 осуществлена

попытка метилирования локуса 14q32, что способствовало распространению метастазирования.

Помимо определения группы более благоприятного прогноза основной задачей при отборе таких пациентов является точная визуализация всех метастазов, чего не всегда удаётся добиться при использовании рутинных лучевых методов. Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) в 2017 опубликовала рекомендации по лучевой диагностике олигометастазов рака простаты, молочной железы, лёгких и колоректального рака [42], из которых следует, что при раке лёгкого целесообразно использовать 18-ФДГ ПЭТ/КТ, при раке простаты – 68Ga-PSMA, а также WB-MRI и choline ПЭТ/КТ. При раке молочной железы и колоректальном раке методом выбора является 18F-ФДГ ПЭТ/КТ. Данные методы визуализации применяются и при диагностике ПАК ПЖ.

В 2020 году совместными усилиями Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и EORTC была сделана попытка охарактеризовать и классифицировать олигометастазы и выработать алгоритм работы с ними [43]. Исследователи выделили 5 основных характеристик, от которых зависит тактика лечения пациента с олигометастазами. При подтверждённой по результатам лучевого исследования олигометастатической болезни первый вопрос, на который необходимо ответить: первичная олигометастатическая болезнь (ОМБ) или индуцированная полихимиотерапией ОМБ. В первом случае можно прогнозировать более благоприятную биологию опухоли, во втором – менее благоприятную биологию остаточных единичных метастазов после полихимиотерапии. Следующий шаг – определить, впервые выявлены олигометастазы (de-novo) или повторно (после промежутка времени без прогрессирования заболевания). Последние могут представлять рак с более благоприятной биологией и низкой метастатической способностью в течение длительного периода времени.

Для пациентов с ОМБ de-novo необходимо определить: метастазы являются синхронными (менее 6 месяцев после определения первичной опухоли) или метакронными. Большинство исследований показывают, что синхронные метастазы ассоциируются с более агрессивным фенотипом заболевания [44]. Следующим дифференциальным критерием является проведение системной терапии на момент диагностики олигометастатического заболевания. У пациентов с первичными метакронными олигометастазами, повторно диагности-

рованной ОМБ и индуцированной полихимиотерапией ОМБ процессы опухолевой прогрессии различные. Последний, наименее изученный критерий относится к пациентам, у которых ОМБ была диагностирована после проведения системной терапии повторно и пациентам с индуцированной ОМБ. Необходимо при помощи лучевых методов оценить ответ метастазов на проводимую полихимиотерапию (олигостабилизация или олигопрогрессия).

В контексте олигометастатической болезни при ПАК ПЖ интересной представляется работа Damanakis A.I.

et al. [45]. Авторы выделяют несколько этапов отбора пациентов с ОМБ (рис. 1).

Из 128 пациентов с метастатической ПАК ПЖ отобрали 21 пациента (16,4%), имеющих не более 4 метастазов только в печени. Критериями более благоприятной биологии опухоли стал маркер СА 19-9 (<1000 ЕД/мл) и ответ на химиотерапию (монотерапия гемцитабином/ гемцитабин + Наб-Паклитакселом/ гемцитабин + Эрлотинибом/ FOLFIRINOX) как маркеры лучшей биологии. 16 пациентов (12,5%) имели СА 19-9 <1000 ЕД/мл, из которых 8 пациентов (6,25%) ответили на химиотерапию.

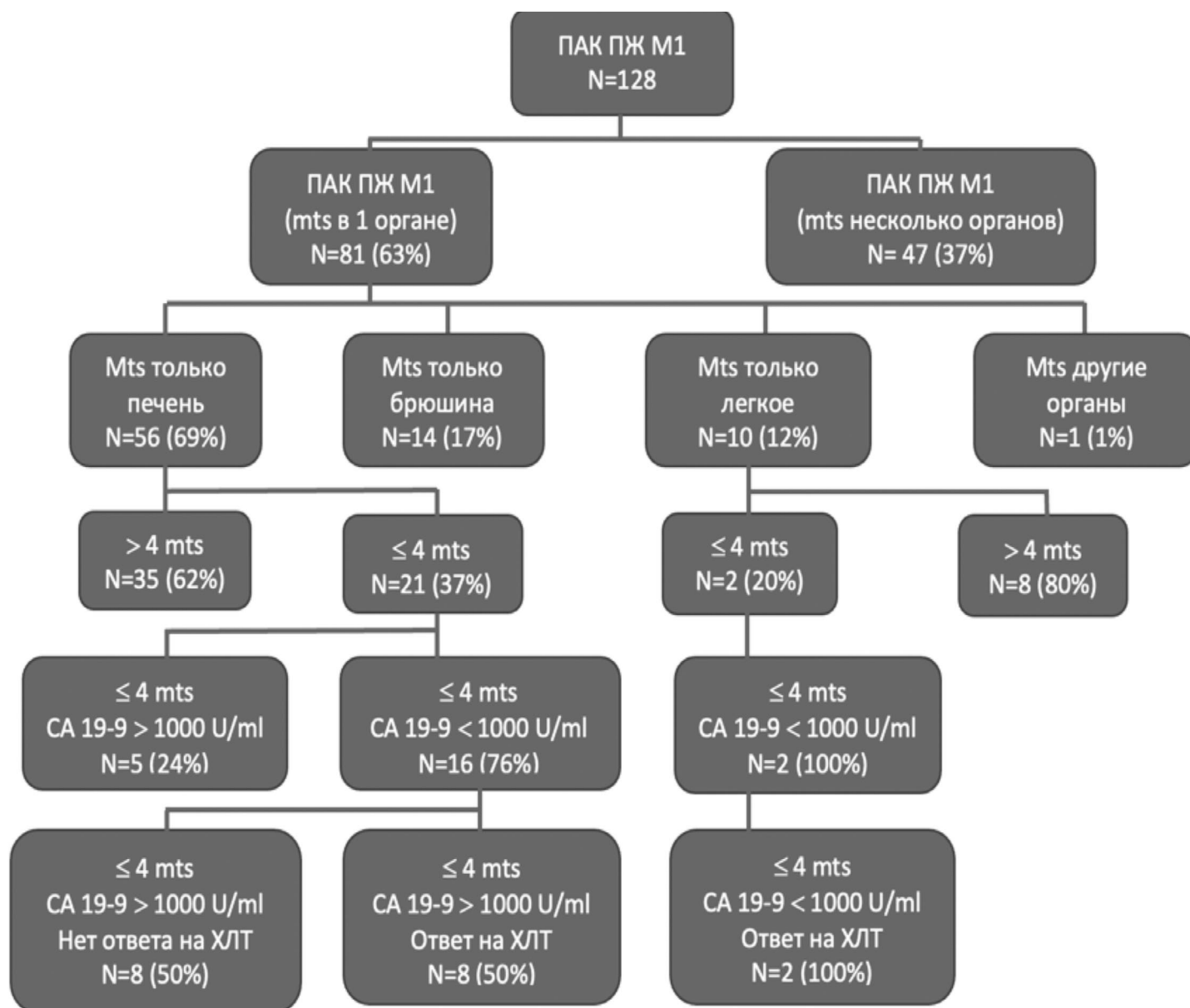


Рис. 1. Дифференциальная диагностика олигометастазов ПАК ПЖ (Damanakis A.I. et al. [45])
Fig. 1. Differential diagnosis of oligometastases of PAC of the pancreas (Damanakis A.I. et al. [45])

Данные пациенты, по соображению авторов относятся к группе ОМБ и имеют лучший прогноз, по сравнению с остальными больными М1. Пациенты, имеющие не более 4 метастазов и СА 19-9 ниже 1000 ЕД / мл имели значимо большую медиану выживаемости по сравнению с остальными (16,0 против 6,9 месяца в пользу; $p = 0,021$). 8 пациентов, относящиеся к ОМБ показали также значимо большую медиану общей выживаемости по сравнению со всеми остальными (19,4 против 7,2 месяцев; $p = 0,009$).

В 2019 году по результатам систематического обзора Willem Niesen et al. был предложен алгоритм ведения пациентов с олигOMETASTАЗАМИ ПАК ПЖ [46]. Отбор пациентов в группу ОМБ начинается со следующих критериев: количество изолированных печёночных метастазов менее 5, а также низкие значения СА 19-9, высокий альбумин, низкий СРБ (рис. 2).

Вторым этапом проводится оценка соматического статуса и резектабельности метастазов, после чего назна-



Рис. 2. Определение группы пациентов с ОМБ ПАК ПЖ, этапное комплексное лечение (Willem Niesen et al. [13])
Fig. 2. Determination of the group of patients with oligometastatic cancer, staged complex treatment (Willem Niesen et al. [13])

чаются самые эффективные режимы системной химиотерапии (FOLFIRINOX / gemcitabine + nab-paclitaxel). При отсутствии прогрессирования заболевания и хорошем соматическом статусе (идеально, если СА 19-9 снижается более, чем на 50%), принимается решение об одной, или двухэтапной радикальной операции на первичной опухоли и метастазах после интраоперационной оценке заболевания.

С 2018 года Китайской исследовательской группой по раку поджелудочной железы (CSPAC)-1 запущено исследование III фазы для разработки алгоритма отбора пациентов с печёночными олигометастазами ПАК ПЖ (не более трёх метастатических поражений независимо от их распределения в долях печени) [47]. Планируется отобрать порядка 1200 пациентов олигометастазами ПАК ПЖ в печени. После проведения системной противоопухолевой терапии, повторной оценки планируется отобрать 300 пациентов и рандомизировать их в соотношении 1:1 в группу симультанной резекции первичной опухоли и метастазов и группу системной противоопухолевой терапии. Первичной конечной точкой станет общая выживаемость пациентов.

Заключение

Развитие онкологии как науки в конце XX начале XXI благодаря прорывным открытиям в молекулярной генетике, иммунологии, биохимии позволяет по-новому взглянуть на традиционные подходы в диагностике и лечении «запущенных» форм рака. Переосмысление дифференциально-диагностических подходов, целью которых всё также является увеличение продолжительности жизни пациентов, привело к формулированию в 1995 г. концепции олигометастатической болезни и последующему осмыслению патогенетических основ олигометастатической болезни поджелудочной железы, разработке алгоритма отбора пациентов и их лечения. И если факт активной хирургической тактики у определённой группы таких пациентов уже неоспорим, то критерии выбора, к которым относятся чувствительные и специфичные маркёры, нуждаются в дальнейшем поиске. Авторы статьи полагают, что этот путь возможно будет важным и в поиске маркёров для ранней диагностики опухолей.

Научными исследованиями показана эффективность комбинированного лечения пациентов с олигометастатической болезнью поджелудочной железы в сравнении с системной химиотерапией.

Список литературы/References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. <http://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Guy B. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database nt. *J. Cancer.* 2015; 136: 2022–2036. <http://doi.org/10.1002/ijc.29134>
3. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet.* 1889; 133:571–573. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)49915-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0)
4. Ewing G. Neoplastic Diseases: A Treatise on Tumours. 1928; 3: 1127. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800166126>
5. Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Bull.* 1894; 20(5): 497-555. <http://doi.org/10.1097/00000658-189407000-00075>
6. Halsted W. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907; 46:1-19. <http://doi.org/10.1097/00000658-190707000-00001>
7. Fisher B: Laboratory and clinical research in breast cancer-A personal adventure: The David A Karnovsky Memorial Lecture. *Cancer Res.* 1980; 40:3863-3874.
8. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1): 8-10. <http://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>
9. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, Dowell JE, Cheedella N, Nedzi L, Westover KD, Pulipparacharuvil S, Choy H, Timmerman RD. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (1). <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3501>
10. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Folprecht G, Van Cutsem E, Ducreux M, Nordlinger B. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109 (9). <http://doi.org/10.1093/jnci/djx015>
11. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, Lee JJ, Ye R, Palma DA, Louie AV, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Welsh JW, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tsao AS, Sepesi B, Swisher SG, Heymach JV. Local consolidative therapy vs maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol.* 2019; 37:

1558–65. <http://doi.org/10.1200/JCO.19.00201>

12. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Griffioen G, Senthil S, Swaminath A, Koppek N, Liu M, Moore K, Currie S, Bauman GS, Warner A, Senan S. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019; 393: 2051–58. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32487-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32487-5)

13. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Biliel I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 446–53. <http://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853>

14. Piciocchi M, Stigliano S, Archibugi L, Zerboni G, Signoretti M, Barucca V, Valente R, Fave GD, Capurso G. The neutrophil/lymphocyte ratio at diagnosis is significantly associated with survival in metastatic pancreatic cancer patients. *Int J MolSci*. 2017;18(4):730. <http://doi.org/10.3390/ijms18040730>

15. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, Pandanaboyana S, Macutkiewicz C, Smart N, Smith AM. Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: A systematic review. *HPB (Oxford)*. 2015;17(4): 285–91. <http://doi.org/10.1111/hpb.12355>

16. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–25. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>

17. Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, Gobbo S, Martini PT, Capelli P, D'Onofrio M, Malleo G, Maggino L, Viviani E, Butturini G. Downstaging in stage IV pancreatic cancer: a new population eligible for surgery? *Ann Surg Oncol*. 2017. 24: 2397–2403. <http://doi.org/10.1245/s10434-017-5885-4>

18. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, Benson AB 3rd, Binder E, Cardin DB, Cha C, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Dillhoff M, Dotan E, Ferrone CR, Hardacre J, Hawkins WG, Herman J, Ko AH,

Komanduri S, Koong A, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, O'Reilly EM, Obando J, Reddy S, Scaife C, Thayer S, Weekes CD, Wolff RA, Wolpin BM, Burns J, Darlow S. Pancreatic adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(8): 1028–61. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0131>

19. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26(Suppl 5): 56–68. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>

20. Казаков А.Д., Соловьева Т.С. Факторы риска несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза после панкреатодуоденальной резекции. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019; 1(1): 187–190. [Kazakov A.D., Solovieva T.S. Risk factors of failure pancreaticoduodenal anastomosis after pancreaticoduodenectomy. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 1(1): 187–190. (In Russ.)]

21. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Смородский А.В. Гастропанкреатодуоденальная резекция при погранично резектабельном раке поджелудочной железы. Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2017". 2017; 216–217. [Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Smorodsky A.V. Gastropancreatoduodenal resection for borderline resectable pancreatic cancer. Collection of scientific papers of the III St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights 2017". 2017; 216–217. (In Russ.)]

22. Park, J.B.; Kim, Y.H.; Kim, J.; Chang, H.M.; Kim, T.W.; Kim, S.C.; Kim, P.N.; Han, D.J. Radiofrequency ablation of liver metastasis in patients with locally controlled pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2012; 23: 635–641. <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.01.080>

23. Нартайлаков М.А., Галимов И.И., Шакуров Д.Ф., Логинов М.О., Мирасова Г.Х. Эффективность рентгенэндоваскулярной эмболизации ветви воротной вены при обширных резекциях печени. *Хирургическая практика*. 2022;(1):33–37. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-1-33-37> [Nartailakov M.A., Galimov I.I., Shakurov D.F., Loginov M.O., Mirasova G.K. Efficiency portal vein x-ray vascular embolization in extended hepatic resection. *Surgical practice*. 2022;(1):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-1-33-37>]

24. Шостка К. Г., Кузнецов И. М., Арутюнян К. В., Ильин К. С., Кучеренко А. Д., Фёдоров К.С. Выбор лечеб-

ной тактики при раке поджелудочной железы с синхронными метастазами в легкие. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2018; 178(3): 94. [Shostka K. G., Kuznetsov I. M., Arutyunyan K. V., Ilyin K. S., Kucherenko A. D., Fedorov K. S. The choice of treatment tactics for pancreatic cancer with synchronous lung metastases. *Bulletin of Surgery. I. I. Grekova*. 2018; 178(3): 94. (In Russ.)]

25. Шостка К.Г., Кузнецов И.М., Арутюнян К.В., Ильин К.С., Кучеренко А.Д., Федоров К.С. Рак поджелудочной железы с синхронными метастазами в легкие *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова*. 2018; 13(2): 166-169. [Shostka K.G., Kuznetsov I.M., Arutyunyan K.V., Ilyin K.S., Kucherenko A.D., Fedorov K.S. Pancreatic cancer with synchronous lung metastases. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov*. 2018; 13(2): 166-169. (In Russ.)]

26. Zhao Y, Li J, Li D, Wang Z, Zhao J, Wu X, Sun Q, Lin PP, Plum P, Damanakis A, Gebauer F, Zhou M, Zhang Z, Schlösser H, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns CJ. Tumor biology and multidisciplinary strategies of oligometastasis in gastrointestinal cancers. *Semin Cancer Biol*. 2020; 60: 334-343. <http://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.026>

27. Нартайлаков М.А., Галимов И.И., Шакуров Д.Ф., Логинов М.О., Мирасова Г.Х. Эффективность рентгенэндоваскулярной эмболизации ветви воротной вены при обширных резекциях печени. *Хирургическая практика*. 2022;(1):33-37. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-1-33-37>[Nartailakov M.A., Galimov I.I., Shakurov D.F., Loginov M.O., Mirasova G.K. efficiency portal vein x-ray vascular embolization in extended hepatic resection. *Surgical practice*. 2022;(1):33-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-1-33-37>]

28. Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, Michalski CW, Büchler MW. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(2): 358–363. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.10.023>

29. Yang J, Zhang J, Lui W, Huo Y, Fu X, Yang M, Hua R, Wang L, Sun Y. Patients with hepatic oligometastatic pancreatic body/tail ductal adenocarcinoma may benefit from synchronous resection. *HPB (Oxford)*. 2020; 22(1): 91-101 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.05.015>

30. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, Perinel J, Adham M, Derveniz C, Agalianos C, Malileo G, Maggino L, Stein A, Izbicki JR, Bockhorn M. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery*. 2016; 160(1): 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.02.019>

31. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, Andrikou K, Muffatti F, Balzano G, Reni M, Cascinu S, Falconi M. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol*. 2016. 42: 1533–1539. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.398>

32. Ghaffarpasand E., Barrows C., Callery M.P., Moser A.J., Kent T.S. Resection of oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HBP*. 2019; 21(1): 83-87. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.138>

33. Kandel P, Wallace MB, Stauffer J, Bolan C, Raimondo M, Woodward TA, Gomez V, Ritter AW, Asbun H, Mody K. Survival of Patients with Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated with Combined Modality Treatment Including Surgical Resection: A Pilot Study. *Journal of Pancreatic Cancer*. 2018; 4(1): 88-94. <https://doi.org/10.1089/pancan.2018.0011>

34. Hua Y, Wang P, Zhu X, Shen Y, Wang K, Shi W, Lin J, Meng Z, Chen Z., Chen H. Radiofrequency ablation for hepatic oligometastatic pancreatic cancer: An analysis of safety and efficacy. *Pancreatolgy*. 2017; 17: 967–973. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.08.072>

35. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, Laubender R, Klose C, Bruns C, Holdenrieder S, Modest D, Schulz C, Boeck S. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: Results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139(4): 681–689. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1371-3>

36. Boeck S, Wittwer C, Heinemann V, Haas M, Kern C, Stieber P, Nagel D, Holdenrieder S. Cytokeratin 19- fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013; 108(8): 1684–1694. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.158>

37. Song J, Chen M, Guo J, Lian S, Xu B. Combined pretreatment serum CA19- 9 and neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential prognostic factor in metastatic pancreatic cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(4). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009707>

38. Hang J, Wu L, Zhu L, Sun Z, Wang G, Pan J, Zheng S, Xu K, Du J, Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study. *Cancer Med*. 2018; 7(7): 2974–2984. <https://doi.org/10.1002/cam4.1573>

39. Kim H, Lee J, Paik K, Lee Y, Hwang J, Kim J. Initial

metastatic site as aprognostic factor in patients with stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(25). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001012>

40. Uppal A, Wightman S, Mallon S, Oshima G, Pitroda S, Zhang Q, Huang X, Darga T, Huang L, Andrade J, Liu H, Ferguson M, Greene G, Posner M, Hellman S, Khodarev N, Weichselbaum R. 14q32-encoded microRNAs mediate an oligometastatic phenotype. *Oncotarget*. 2015; 6: 3540–3552. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2920>

41. Lussier Y, Khodarev N, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, Khan S, Gnerlich J, Darga T, Fan H, Karpenko O, Paty P, Posner M, Chmura S, Hellman S, Ferguson M, Weichselbaum R. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One*. 2012; 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050141>

42. Oshima G, Poli E, Bolt M, Chlenski A, Forde M, Jutzy J, Biyani N, Posner M, Pitroda S, Weichselbaum R, Khodarev N. DNA Methylation Controls Metastasis-Suppressive 14q32-Encoded miRNAs. *Cancer Res*. 2019; 79(3): 650–662. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>

43. deSouza N, Liu Y, Chiti A, Oprea-Lager D, Gebhart G, Van Beers B, Herrmann K, Lecouvet F. Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer*. 2018; 91: 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.012>

44. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma A, Collette L, Dekker A, deSouza N, Dingemans A, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet F, Meattini I, Méndez Romero A, Ricardi U, Russell N, Schanne D, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): 18–28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1)

45. Damanakis A, Ostertag L, Waldschmidt D, Kütting F, Quaas A, Plum P, Bruns C, Gebauer F, Popp F. Proposal for a definition of "Oligometastatic disease in pancreatic cancer". *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1261. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6448-9>

46. Niesen W, Primavesi F, Gasteiger S, Neoptolemos J, Hackert T, Stättner S. Surgical and local therapeutic concepts of oligometastatic pancreatic cancer in the era of effective chemotherapy. *European Surgery*. 2019; 51: 153–164. <https://doi.org/10.1007/s10353-019-0589-6>

47. Wei M, Shi S, Hua J, Xu J, Yu X. Simultaneous resec-

tion of the primary tumour and liver metastases after conversion chemotherapy versus standard therapy in pancreatic cancer with liver oligometastasis: protocol of a multicenter, prospective, randomised phase III control trial (CSPAC-1). *BMJ Open* 2019; 9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033452>

Информация об авторах

Шубин Андрей Владимирович – к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д.6, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация; shubin-av@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0223-3521>

Казаков Александр Дмитриевич – слушатель ординатуры кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д.6, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация; kazakovad.97@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2239-287X>

Загайнов Евгений Владимирович – к.м.н., преподаватель кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д.6, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация; zagaynov152@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2024-7425>

Для корреспонденции

Казаков Александр Дмитриевич – к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д.6, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация; shubin-av@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0223-3521>

Information about authors

Andrey V. Shubin – PhD, Senior Lecturer, Department of Hospital Surgery, Military Medical Academy named after A.I. S. M. Kirov, st. Academician Lebedeva, 6, 194044, St. Petersburg, Russian Federation; shubin-av@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0223-3521>

Alexander D. Kazakov – student of the residency at the Department of Hospital Surgery of the Military Medical Academy. S. M. Kirov, st. Academician Lebedeva, 6, 194044, St. Petersburg, Russian Federation; kazakovad.97@mail.ru;

<http://orcid.org/0000-0003-2239-287X>

Evgeniy V. Zagaynov – PhD, Lecturer, Department of Hospital Surgery, Military Medical Academy named after A.I. S. M. Kirov, st. Academician Lebedeva, 6, 194044, St. Petersburg, Russian Federation; zagaynov152@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2024-7425>

For correspondence

Alexander D. Kazakov – student of the residency at the Department of Hospital Surgery of the Military Medical Academy. S. M. Kirov, st. Academician Lebedeva, 6, 194044, St. Petersburg, Russian Federation; kazakovad.97@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2239-287X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-61-69>

УДК: 616.25-003.24

©Галлямов Э.А., Романихин А.И., Никулин А.В., Малофей А.М., Дидуев Г.И., Сурков А.И., 2022

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХИЛОТОРАКСА (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГАЛЛЯМОВ Э.А., РОМАНИХИН А.И., НИКУЛИН А.В., МАЛОФЕЙ А.М., ДИДУЕВ Г.И., СУРКОВ А.И.

ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Реферат:

Хилоторакс – редкое заболевание, возникающее вследствие повреждения грудного лимфатического протока с истечением хилуса из лимфатической системы в плевральную полость, обычно справа.

Установление окончательного диагноза при данном заболевании зачастую сопряжено с дополнительными временными затратами, ввиду относительно малой его распространенности.

В настоящее время на данную тематику написано 65 научных статей на русском языке.

Необходимым условием успешного лечения данного заболевания является выявление первопричины его возникновения с последующим ее устранением.

Несмотря на имеющиеся научные публикации по данной тематике с описанием алгоритмизированных подходов к диагностике и лечению, порой, ввиду объективных обстоятельств, необходима коррекция данных рекомендаций для обеспечения наиболее адекватного лечения для конкретного больного.

Ключевые слова: хилоторакс; хилус; грудной лимфатический проток; хирургическое лечение хилоторакса.

SURGICAL ASPECTS OF THE TREATMENT OF CHYLOTHORAX (CLINICAL OBSERVATIONS AND LITERATURE REVIEW)

GALLYAMOV E.A., ROMANIKHIN A.I., NIKULIN A.V., MALOFEY A.M., DIDUEV G.I., SURKOV A.I.

City Clinical Hospital No. 23 named after I. V. Davydovsky of the Department of Health of the City of Moscow

Abstract:

Chylothorax is a rare disease that occurs due to damage to the thoracic lymphatic duct with the outflow of chyle from the lymphatic system into the pleural cavity, usually on the right.

Establishing a final diagnosis for this disease is often associated with additional time costs, due to its relatively low prevalence. Currently, 65 scientific articles in Russian have been written on this topic.

A necessary condition for the successful treatment of this disease is the identification of the root cause of its occurrence with its subsequent elimination. Despite the available scientific publications on this topic with a description of algorithmic approaches to diagnosis and treatment, sometimes, due to objective circumstances, it is necessary to correct these recommendations to ensure the most adequate treatment for a particular patient.

Keywords: chylothorax; chyle; thoracic lymphatic duct; surgical treatment of chylothorax.

Введение

Хилоторакс – редкое заболевание, возникающее вследствие повреждения грудного лимфатического протока с истечением хилуса из лимфатической системы в

плевральную полость. Наиболее часто встречается справа [1].

Ввиду относительно малой распространенности данного заболевания, зачастую возникают трудности в по-

становке диагноза, выборе алгоритма лечения пациента.

Этиология, патогенез и способы лечения данного заболевания у детей и взрослых могут значительно различаться, в данной статье будут рассматриваться лишь причины хилоторакса у взрослых.

К появлению рассматриваемого заболевания может приводить широкий спектр причин, которые следует разделить на 2 основные группы: травматический и нетравматический хилоторакс.

В рамках травматического хилоторакса выделяются ятрогенный (после операций на органах грудной клетки [2], шеи, после проведения лучевой терапии на указанные области) и не ятрогенный [3]. Травматический неятрогенный хилоторакс может возникнуть при проникающих или тупых травмах грудной клетки, а также при чрезмерном физическом усилии, родах, кашле, рвоте [1].

Нетравматический хилоторакс может возникнуть как редкое осложнение широкого спектра заболеваний: злокачественные новообразования органов грудной клетки и шеи, лимфангиолейомиоматоз, саркоидоз, доброкачественные новообразования средостения, аневризмы грудного отдела аорты, туберкулез, загрудинный зоб, сердечная недостаточность, филяриоз и многие другие [4].

Клиническая картина при хилотораксе в ранние сроки соответствует таковой при иных плевральных выпотах и выражается в дыхательной недостаточности, ощущении дискомфорта, болезненности в грудной клетке на стороне поражения. Прогрессирующая потеря хилуса ведет к снижению нутритивного статуса, ослаблению иммунной системы. Как было описано ранее, хилоторакс может быть осложнением иного заболевания, что делает его клиническую картину не столь однозначной и вызывать сложности в диагностике и подборе оптимальных методов лечения.

Хилоторакс может быть заподозрен анамнестически, по данным инструментальных исследований. Для установления диагноза необходимо лабораторное исследование плеврального отделяемого. Минимально необходимым лабораторным критерием является определение триглицеридов плеврального выпота. При концентрации 110 мг/дл в 99% случаев выпот является хилусным, при концентрации менее 50 мг/дл лишь в 5%. Концентрация холестерина менее 200 мг/дл дополнительно указывает на хилоторакс. Золотой стандарт диагностики – определение хиломикрон [1,4,5].

В случае получения жидкости молочного цвета при пункции должен быть заподозрен хилоторакс, однако оно может выглядеть аналогично при эмпиеме плевры, псев-

дохилотораксе. Отделяемое не молочно-белого цвета не обязательно говорит об отсутствии хилоторакса, поскольку цвет отделяемого может быть искажен, например, при инфицировании плеврального выпота, либо за счет примесей в нем (геморрагическая примесь при травмах грудной клетки).

Хиломикроны определяются через 3 часа после приема пищи в пиковой концентрации в системном кровотоке, соответственно могут исказить интерпретацию геморрагического отделяемого из плевральной полости. Концентрация триглицеридов в выпоте может быть низка ввиду сниженного нутриционного статуса. Определение холестерина изолированно, как правило не применяется. Каждый случай заболевания необходимо рассматривать комплексно, сопоставляя жалобы, данные анамнеза и данные исследований, поскольку каждое исследование по отдельности не может полноценно указывать на заболевание [4].

На выбор лечения большое значение оказывает вариант анатомического строения грудного лимфатического протока. Помощь в его определении может оказать магниторезонансная лимфоангиография, особенно с применением контрастного вещества. Доступ для введения контраста можно осуществить через паховый лимфатический узел под ультразвуковой навигацией непосредственно перед исследованием [1,4].

При постановке корректного диагноза становится возможно определение оптимальной лечебной тактики. Для пациентов с нетравматическим хилотораксом обязательным условием успешного лечения является устранение, либо максимальная коррекция заболевания, на фоне которого хилоторакс возник. При невозможности устранения этиологических факторов, либо недостаточной эффективности проводимой терапии (коррекция ХСН, применение ГКС при саркоидозе, Сиролимус в случае лимфангиолейомиоматозе легких), лечение хилоторакса можно разделить на консервативное и хирургическое.

Начать лечение при хилотораксе следует с реэкспансии легкого при значимом количестве плеврального выпота (пункции, дренирование плевральной полости), ограничения потребления длинно- и короткоцепочечных триглицеридов (оставление среднецепочечных триглицеридов возможно, благодаря их адсорбции в систему воротной вены в обход лимфатической системы [6].), либо полное ограничение потребления жиров [7]. Данные меры успешны в ~50% случаев при травматическом хилотораксе [1]. При продолжающемся поступлении хилуса возможен

полный перевод больного на парентеральное питание. При этом рекомендовано проведение мониторинга электролитов, лимфоцитов, альбумина, общего белка и веса пациента. Доказанно эффективностью обладают Соматостатин или его аналог Октреотид, которые уменьшают продукцию хилуса в тонкой кишке, понижая давление в грудном лимфатическом протоке. Совокупность указанных методов лечения в течение 14 дней от начала их применения успешна от 16% до 100% случаев [3,8].

При неэффективности указанных лечебных мероприятий, низких функциональных резервах пациента, или иных случаях, когда невозможно проведение оперативного лечения, показано проведение индукции плевродеза. Наиболее эффективным способом является применение талька (преимущественно торакоскопическое распыление талька в плевральной полости). Стоит отметить, что, на момент написания данной статьи, препараты талька, сертифицированные для данного вида их использования, на территории РФ не зарегистрированы. Возможно использование Блеомицина, Тетрациклина, повидон йода [9,10].

По сообщениям ряда центров, так же возможно проведение канюляции, лимфангиографии как самостоятельного метода лечения (за счет ирритантного действия контрастного вещества в области повреждения стенки грудного лимфатического протока [8]), эмболизации грудного лимфатического протока, в том числе с использованием клея [11], постановки стент графта на уровне дефекта, либо таргетного введения склерозантов [12]. Эффективность данных методов по заверениям различных авторов отличается, что связано с широкой анатомической вариативностью строения лимфатической системы у разных пациентов [13].

Хирургическое лечение показано при одном из следующих условий: а) поступление более 1,5л. хилусного отделяемого в сутки, б) поступлении 1 литра в сутки и более на протяжении 5 дней, в) продолжающееся поступление отделяемого 200мл. и более в сутки дольше 14 дней [3], г) поступление 1 литра и более хилезного отделяемого в первые сутки после операций на органах и сосудах грудной клетки [11,14].

Проведение оперативного лечения в более короткие сроки рекомендовано рядом авторов при травматическом ятрогенном хилотораксе (после операций на органах грудной клетки, особенно после эзофагэктомии), прогрессивном ухудшении нутриционного, иммунного статуса пациента на фоне проводимого консервативного лечения. Оперативное лечение при травматическом ят-

рогенном хилотораксе целесообразно выполнять в первые 4 суток после его повреждения, до срока развития грубых инфильтративных изменений в этой зоне [15].

Операцией выбора, по заверениям ряда авторов является избирательная перевязка или клипирование грудного лимфатического протока непосредственно над диафрагмой. Данная операция оказывается успешной в 90% случаев [3,15,16].

Выбор доступа между торакоскопией и торакотомией на оказывает значимого влияния на эффективность операции. С целью облегчения визуализации источника истечения хилуса, грудного лимфатического протока, по заверению ряда авторов, пациенту показано предоперационно перорально принять около 50мл. жирных сливок [5]. По нашему мнению, пероральный прием сливок (в том числе при разбавлении в них бриллиантового зеленого или метиленового синего) несколько облегчает поиск грудного лимфатического протока, в то же время установить источник истечения хилуса при неятрогенном хилотораксе достаточно сложно.

В случае невозможности выявления первичного источника истечения хилуса и / или грудного лимфатического протока показано широкое лигирование тканей между аортой, позвоночным столбом, пищеводом и перикардом в месте входа грудного лимфатического протока в грудную полость непосредственно над правым куполом диафрагмы [4,5].

По мнению ряда авторов дополнением, либо альтернативным лечением, могут выступать субтотальная ко-стальная плеврэктомия, декорткация легкого при необходимости, распыление талька в плевральной полости, инстиляция фибринового клея в плевральную полость [8,17].

В отдельных случаях, когда вышеуказанные методы лечения невозможны, либо неэффективны некоторые авторы выполняют фенестрацию диафрагмы [18], либо наложение плевроперитонеального шунта (подкожного или наружного [1]). Так же возможно применение дистанционной лучевой терапии на область средостения, что, однако, наиболее часто рассматривается в рамках лечения лимфом [8].

Несмотря на все научные и технические достижения последних десятилетий, летальность при хилотораксе, в зависимости от его этиологии, может достигать 25% [5].

Клинические наблюдения

1. Пациент К. 50 лет на фоне двусторонней полисегментарной вирусассоциированной пневмонии (Covid-19 идентифицирован) в мае 2021г. отметил появление вы-

раженных и продолжительных приступов кашля. В июне 2021г. стал отмечать более глубокое погружение правого гемиторакса в воду при плавании. Через 3 месяца от манифестации первых жалоб отметил появление одышки смешанного характера, общую слабость. С конца осени 2021г. появилась общая слабость. В январе 2022 г. был госпитализирован в терапевтическое отделение с диагнозом: Гипертрофическая кардиомиопатия. ХСН с сохранной фракцией выброса II-III ФК по NYHA. Синдром WPW. ЭФИ РЧА в 2014 г. В ходе обследования выявлен правосторонний плевральный выпот. При пункции - молочно-белый выпот, заподозрен правосторонний хилоторакс. После перевода в отделение торакальной хирургии. Выполнено дренирование правой плевральной полости. Получено хилезное отделяемое (содержание триглицеридов - 1379.88 мг/дл (>110 мг/дл)). В ходе обследования исключена значимая сердечная недостаточность (как причина хилоторакса), онкологическая патология, туберкулез, аутоиммунные заболевания. Проведена консультация гематолога – данных за гематологическую патологию не получено. Установлен диагноз – Правосторонний травматический неятрогенный хилоторакс.

На протяжении двух недель проводилось дренирование правой плевральной полости, терапия Октреатидом (300 мкг/мл, 1,0 мл. подкожно, 3 раза в сутки), диета с полным исключением потребления жиров. На фоне проводимой терапии отмечен некоторый положительный эффект в виде изменения характера отделяемого (серозное с хилезной примесью), уменьшения его количества до 250-400 мл. за сутки.

Учитывая недостаточную эффективность проводимого лечения, по завершении курса консервативной терапии (14 дней), было принято решение об оперативном лечении. Выполнена однопортовая видеоторакскопия справа, грудной лимфатический проток визуализирован между пищеводом и позвоночным столбом непосредственно над диафрагмой, клипирован 4 клипсами (по 2 на проксимальную и дистальную части), пересечен. В правой плевральной полости установлен 1 дренаж. После операции у пациента отмечалось поступление до 200мл. серозного отделяемого в сутки.

Течение послеоперационного периода осложнилось на 5ые сутки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией (Covid-19 идентифицирован), в связи с чем пациент был переведен в моногоспиталь с дренажом в правой плевральной полости 10.02.2022. 11.02.2022 в связи с поступлением незначительного количества от-

деляемого по дренажу правой плевральной полости последний был удален.

В последующем пациент вновь отметил появление и прогрессирование общей слабости, одышки при небольшой физической нагрузке (подъем по лестнице до 2 этажа), в связи с чем повторно обращался за медицинской помощью. В ходе обследования был выявлен двусторонний плевральный выпот, больше справа, при пункции правой плевральной полости – серозное отделяемое. В ходе обследования так же была выявлена анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 113г/л), по данным ЭхоКГ выраженное увеличение давления наполнения левого желудочка, рестриктивная кардиомиопатия, утолщение межжелудочковой перегородки. Секреция белка Бенс-Джонса λ – 509 мг/л сыворотки, экскреция с мочой – 2,39 г/сутки. В миелограмме (23.03.22) – плазматические клетки 16,8%. Так же выполнена биопсия десны. На основании полученных данных установлен диагноз – Множественная миелома, протекающая с моноклональной секрецией и экскрецией Бенс-Джонса λ , СЛЦ λ , анемией, IA стадией по DS, I по ISS, I по R-ISS. AL-амилоидоз с поражением десны. В последующем проведено 2 цикла химиотерапии по схеме VCD. Продолжено наблюдение, лечение у гематолога. С целью предотвращения рецидива плеврального выпота получает базовую терапию: Спиринолактон 25мг. в сутки, Фуросемид 20-40 мг. в сутки, в зависимости от водного баланса за сутки.

2. Пациентка О. 82 лет 02.02.2022 поступила в отделение торакальной хирургии в связи с рецидивирующим левосторонним плевральным выпотом. Из анамнеза известно, 30.11.2021 перенесла оперативное лечение в объеме торакофренолюмботомии слева, бифуркационного аорто-общеподвздошного протезирования брюшной аорты синтетическим протезом Vascuek 20x10x10мм по поводу аневризмы брюшного отдела аорты. от 30.11.2021г. Из значимой сопутствующей патологии: Артериальная гипертензия 3 степени, III стадии, риск ССО 4. Инфильтративная неспецифическая карцинома правой молочной железы pT1N0M0. Состояние после комбинированного лечения: секторальная резекция правой молочной железы от 17.04.2015, ДЛТ, гормонотерапии.

После проведенного оперативного лечения отметила появление одышки смешанного характера при физической нагрузке. 02.01.22, 03.01.22, 10.01.22, 13.01.22, 21.01.22 выполнялись пункции левой плевральной полости, в ходе которых получено молочного цвета плев-

ральное отделяемое.

С 31.01.22 отметила очередное ухудшение в виде нарастания одышки, в связи с чем была госпитализирована в терапевтическое отделение. С учетом анамнеза заболевания, клинической картины рецидивирующего плеврального выпота 04.02.2022 переведена в отделение торакальной хирургии. 04.02.2022 - дренирование левой плевральной полости дренажом малого диаметра (Pleugocap). Получено хилезное отделяемое, триглицериды в плевральном выпоте более 800 мг/дл (критерий хилезного выпота - >110 мг/дл). Назначена консервативная терапия (Октеротид 100мкг подкожно, 3 раза в день), диета с исключением жиров. На протяжении следующих 7 дней отмечено прекращение поступления отделяемого по дренажу (при дренировании получено 250мл., с последующим постепенным уменьшения его поступления за сутки) в связи с чем дренажная трубка была удалена. При МР-лимфоангиографии от 08.02.2022: Грудной лимфатический проток визуализи-

рован на протяжении грудного отдела позвоночника по левому контуру от позвоночника диаметром до 2 мм, на уровне ножек диафрагмы проток пересекает позвоночник на правый контур. Cisterna chyli визуализируется по правому контуру позвоночника размерами 17х3 мм (рис. 1).

09.02.2022 при контрольном УЗИ плевральных полостей выявлен рецидив левостороннего плеврального выпота (оценочный объем около 220 мл.). В ходе обследования данных, указывающих на рецидив известного ранее онкологического заболевания, иную специфическую патологию, которая могла бы служить этиологическим фактором хилоторакса – не выявлено.

Учитывая анамнез текущего заболевания, недостаточную эффективность проводимого лечения – принято решение о необходимости проведения оперативного лечения. Ввиду крайне высокого риска рубцовых изменений в левой плевральной полости, изменения клетчатки средостения в левых отделах, данные МР-



Рис. 1. МР-лимфангиография с визуализированным грудным лимфатическим протоком
Fig. 1. MR lymphangiography with visualized thoracic lymphatic duct

лимфоангиографии грудного лимфатического протока в качестве оперативного доступа выбрана однопортовая торакоскопия справа (рис. 2).

10.02.2022 – выполнена правосторонняя однопортовая видеоторакоскопия, медиастинотомия позади легочной связки справа непосредственно над диафраг-



Рис. 2. Интраоперационно визуализированный грудной лимфатический проток
Fig. 2. Intraoperatively visualized thoracic lymphatic duct



Рис. 3. Клипирование грудного лимфатического протока
Fig. 3. Clipping of the thoracic lymphatic duct

мой, грудной лимфатический проток визуализирован между пищеводом и позвоночным столбом, ближе к его левому краю, клипирован 4 клипсами, пересечен. В правую плевральную полость установлен 1 силиконовый дренаж (рис. 3).

Курс консервативной терапии, диета с исключением потребления жиров продолжена до 14.02.2022, с последующей одномоментной отменой. 15.02.2022 дренажная трубка из правой плевральной полости удалена. При контрольных рентгенографии и УЗИ плевральных полостей – без отрицательной динамики, пациентка выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Заключение

Хилоторакс – относительно редкое, но тем не менее встречаемое заболевание в клинической практике рядового врача. В случае невозможности документального подтверждения травматического характера данного заболевания, требуется проведение всестороннего, углубленного обследования. Как описано в первом клиническом примере, у одного пациента может быть несколько этиологических факторов, приводящих к формированию хилоторакса (Миеломная болезнь, AL-амилоидоз, сердечная недостаточность, выраженные продолжительные приступы кашля на фоне двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии).

Несмотря на имеющиеся отечественные и зарубежные научные публикации по данной тематике с описанием алгоритмизированных подходов к лечению пациента, порой, ввиду объективных обстоятельств, необходима их коррекция, для обеспечения наилучшего лечения для конкретного больного.

Список литературы/References

1. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med.* 2010 Jan;104(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.010>
2. Аракелян В.С., Гидаспов Н.А., Куличков П.П., Касьянова Н.Ю., Малинин А.А. Тактика комплексного лечения послеоперационного хилоторакса после протезирования аорты по поводу аортального дивертикула и расслаивающейся аневризмы. *Анналы хирургии.* 2016. №21 (4). С. 269-274. [Arakelyan V.S., Gidasov N.A., Kulichkov P.P., Kas'yanova N.YU., Malinin A.A. Taktika kompleksnogo lecheniya posleoperacionnogo hilotoraksa posle protezirovaniya aorty po povodu aortalnogo divertikula i rasslaivayushchejsya anevrizmy. *Annaly hirurgii.* 2016, №21

(4), pp 269-274. (In Russ.)]

3. Kanna S, Arora S, Goel H, Jindal P, Shad S. Chylothorax after coronary artery bypass grafting: Is it always early? *J Card Surg.* 2021 Sep;36(9):3402-3404. <https://doi.org/10.1111/jocs.15686>

4. Goity LD, Itkin M, Nadolski G. An Algorithmic Approach to Minimally Invasive Management of Nontraumatic Chylothorax. *Semin Intervent Radiol.* 2020 Aug;37(3):269-273. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713444>

5. Stange S, Sziklavari Z. Systematische Übersichtsarbeit: moderne Behandlungsverfahren beim postoperativen Chylothorax [Modern Treatment Options for Postoperative Chylothorax: a Systematic Review]. *Pneumologie.* 2021 Jun;75(6):439-446. German. <https://doi.org/10.1055/a-1172-7288>

6. Campos Costa F, Mateus JE, Fonseca J. Effect of medium-chain triglycerides in chylothorax composition. *Postgrad Med J.* 2020 Jan;96(1131):57. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136878>

7. Furukawa M, Hara A, Miyazaki R, Yokoyama S, Hayashi M, Tao H, Okabe K. [Assessment of Fat-free Diet for Postoperative Chylothorax]. *Kyobu Geka.* 2018 Dec;71(13):1063-1065. (In Japanese)

8. Schild HH, Pieper C. Chylothorax: eine Übersicht über aktuelle therapeutische Möglichkeiten [Chylothorax: Current Therapeutic Options]. *Zentralbl Chir.* 2019 Sep;144(S 01):S24-S30. (In German) <https://doi.org/10.1055/a-0831-2649>

9. Long WG, Cai B, Liu Y, Wang WJ. Povidone-iodine chemical pleurodesis in treating spontaneous chylothorax in pediatric patients. *Ann Palliat Med.* 2020 May;9(3):1004-1012. <https://doi.org/10.21037/apm-20-926>

10. Козлов Ю.А., Распутин А.А., Ковальков К.А., Полюян С.С., Барадиева П.Ж., Звонков Д.А., Очиров Ч.Б., Черемнов В.С., Капуллер В.М. Химический плевродез с использованием повидон-йода для лечения новорожденных с хилотораксом. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2020. №4, 391-399. [Kozlov YU.A., Rasputin A.A., Kovalkov K.A., Poloyan S.S., Baradieva P.ZH., Zvonkov D.A., Ochirov CH.B., CHeremnov V.S., Kapuller V.M. Himicheskij plevrodez s ispolzovaniem povidon-joda dlya lecheniya novorozhdennyh s hilotoraksom. *Rossiyskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2020. №4, 391-399. (In Russ.)]

11. Reisenauer JS, Puig CA, Reisenauer CJ, Allen MS, Bendel E, Cassivi SD, Nichols FC, Shen RK, Wigle DA, Blackmon SH. Treatment of Postsurgical Chylothorax. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jan;105(1):254-262. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.07.021>

12. Takahashi M, Inoue M, Wada T, Kawai G, Machida M, Matsuoka Y. Chylothorax treated with targeted sclerotherapy by direct puncture of the lymphatic leakage site. *Radiol Case Rep.* 2020 Jun 29;15(8):1398-1402. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.014>

13. Машимбаев Е.К., Малинин А.А. Этиопатогенез и диагностические аспекты послеоперационного хилоторакса в сердечно-сосудистой хирургии. *Анналы хирургии.* 2012, №1, С. 10-14. [Mashimbaev E.K., Malinin A.A. Etiopatogenez i diagnosticheskie aspekty posleoperacionnogo hilotoraksa v serdechno-sosudistoj hirurgii. *Annaly hirurgii.* 2012, №1, S. 10-14. (In Russ.)]

14. Плаксин С.А., Петров М.Е. Ранние реторакотомии при заболеваниях и травмах груди. *Вестник хирургии.* 2012, №5, С. 20-23. [Plaksin S.A., Petrov M.E. Rannie retorakotomii pri zbolevaniyah i travmah grudi. *Vestnik hirurgii.* 2012, №5, S. 20-23. (In Russ.)]

15. Шапкин А.А., Ефименко И.В. Хилоторакс в хирургической практике: диагностика и лечение. *Клиническая медицина.* 2016. №1(1), 69-72. [Shapkin A.A., Efimenko I.V. Hilotoraks v hirurgicheskoj praktike: diagnostika i lechenie. *Klinicheskaya medicina.* 2016. №1(1), 69-72. (In Russ.)]

16. Белов Ю.В., Миланов Н.О., Степаненко А.Б., Гасанов А.Ф. Хилоторакс в торакальной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012;(10):61-64. [Belov YuV, Milanov NO, Stepanenko AB, Gasanov AF. The treatment of chylothorax. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2012;(10):61-64. (In Russ.)]

17. Kahraman D, Keskin G, Khalil E, Dogan OF. Ten-Year Clinical Experience on Chylothorax after Cardiovascular Surgery. *Heart Surg Forum.* 2020 Feb 27;23(1):E081-E087. <https://doi.org/10.1532/hsf.2655>

18. Maxey TS. Diaphragm fenestration for chylothorax: Full of holes? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Dec;154(6):2069. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.113>

Информация об авторах

Галлямов Эдуард Абдулхаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, Россия; gal_svetlana@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Романихин Аркадий Игоревич – к.м.н., торакальный хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия; romanihin.arkadiy@mail.ru; <http://0000-0003-0514-8453>

Никulin Андрей Владимирович – заведующий от-

деления торакальной хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; nikulin5642@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8949-9554>

Малофей Александр Михайлович – врач торакальный хирург врач хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия; efirstchristmas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1840-2441>

Дидуев Гамзат Исмаилович – врач торакальный хирург врач хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; andr.diduev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1840-2441>

Сурков Анатолий Ильич – врач хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия; surkov2315@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7423-6417>

Для корреспонденции

Романихин Аркадий Игоревич – к.м.н., торакальный хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия; 109240, Москва, ул. Яузская, д.11. Тел.: +7(931)277-91-58; romanihin.arkadiy@mail.ru; <http://0000-0003-0514-8453>

Information about authors

Eduard A. Gallyamov – PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery of the First Moscow State Medical University. THEM. Sechenov. Moscow, Russia; gal_svetlana@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Arkady I. Romanikhin – PhD, Thoracic Surgeon of City Clinical Hospital No. 23 named after I.V. Davydovsky Department of Health of Moscow. Moscow, Russia; romanihin.arkadiy@mail.ru; <http://0000-0003-0514-8453>

Andrey V. Nikulin – Head of the Department of Thoracic Surgery, City Clinical Hospital No. 23 named after I.V. Davydovsky Department of Health of the city of Moscow; Moscow, Russia; nikulin5642@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8949-9554>

Alexander M. Malofei – doctor thoracic surgeon surgeon City Clinical Hospital No. 23 named after I.V. Davydovsky Department of Health of Moscow. Moscow, Russia; efirstchristmas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1840-2441>

Gamzat I. Diduev – doctor thoracic surgeon surgeon
City Clinical Hospital No. 23 named after I.V. Davydovsky
Department of Health of Moscow; Moscow, Russia; andr.di-
duev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1840-2441>

Anatoly I. Surkov – surgeon at the City Clinical Hospital
No. 23 named after I.V. Davydovsky of the Moscow Department
of Health; Moscow, Russia; surkov2315@yandex.ru;
<http://orcid.org/0000-0002-7423-6417>

For correspondence

Arkady I. Romanikhin – PhD, Thoracic Surgeon of
City Clinical Hospital No. 23 named after I.V. Davydovsky
Department of Health of Moscow; 109240, Moscow, st.
Yauzskaya, 11. Phone: +7(931)277-91-58; Moscow, Russia;
romanihin.arkadiy@mail.ru; <http://0000-0003-0514-8453>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-70-76>

УДК: 616.381-001.365-07-08

© Ерин С.А., Гололобов Г.Ю., Юркулиев Н.А., Чичерина М.А., Бурмистров А.И., Гадлевский Г.С., Овчинникова У.Р., Горбачева И.В., Галлямов Э.А., 2022

ЭВЕНТРАЦИЯ ДИАФРАГМЫ ПОД МАСКОЙ РЕЦИДИВНОЙ ПАРАЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

ЕРИН С.А.¹, ГОЛОЛОБОВ Г.Ю.², ЮРКУЛИЕВ Н.А.³, ЧИЧЕРИНА М.А.², БУРМИСТРОВ А.И.⁴, ГАДЛЕВСКИЙ Г.С.², ОВЧИННИКОВА У.Р.², ГОРБАЧЕВА И.В.², ГАЛЛЯМОВ Э.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, к.10;

² ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), 119146, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19, стр. 1

³ ГБУЗ «ГКБ имени С.И. Спасокукоцкого» ДЗМ, 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21;

⁴ ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, 117997, г. Москва, Большая Серпуховская ул., 27.

Реферат:

Представленный в настоящей статье клинический случай иллюстрирует одно из серьезных ятрогенных осложнений фундопликации по Ниссену – эвентрацию диафрагмы. У пациента 65 лет диагностирована рецидивная параэзофагальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Интраоперационно данное осложнение было расценено как эвентрация диафрагмы. Выполнена лапароскопическая рефундопликация по Ниссену, ушивание дефекта диафрагмы. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки.

Ключевые слова: эвентрация диафрагмы; лапароскопическая фундопликация по Ниссену; лапароскопическое ушивание дефекта диафрагмы.

THE DIAPHRAGM EVENTRATION UNDER THE GUISE OF RECURRENT PARAESOPHAGEAL HIATAL HERNIA

ERIN S.A.¹, GOLOLOBOV G.YU.², YURKYLIEV N.A.³, CHICHERINA M.A.², BURMISTROV A.I.⁴, GADLEVSKIY G.S.², OVCHINNIKOVA U.R.², GORBACHEVA I.V.², GALLIAMOV E.A.²

¹ Lomonosov Moscow State University, a separate division of the Medical Research and Educational Center of Moscow State University Lomonosov, Russia, 119991 (119192), Moscow, Lomonosovsky prospect, 27/10

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Vucheticha St., 21, 127206, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract:

The clinical case presented in this article illustrates one of the serious iatrogenic complications of Nissen fundoplication: diaphragmatic eventration. A 65-year-old patient was diagnosed with recurrent paraesophageal hiatal hernia. Intraoperatively, it was treated as diaphragmatic eventration. Laparoscopic Nissen refundoplication, suturing of the diaphragm defect was performed. The patient was discharged in satisfactory condition on the 5th day.

Keywords: diaphragmatic eventration; laparoscopic Nissen fundoplication; laparoscopic suturing of the diaphragm defect.

Введение

В 1955 году R. Nissen выполнил первую открытую фундопликацию по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Данная операция считалась стандартной антирефлюксной процедурой на протяжении 40 лет, вплоть до 1991 года, когда B. Dallemagne опубликовал результаты фундопликаций по Ниссену, выполненных с помощью малоинвазивных технологий [1]. На сегодняшний день данная методика является операцией выбора при резистентной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы [2,3].

Несмотря на то, что данный вид хирургического лечения является наиболее часто выполняемым антирефлюксным вмешательством, частота осложнений колеблется от 5% до 20% [4].

В представленном клиническом случае было зафиксировано одно из серьезных ятрогенных осложнений после фундопликации по Ниссену – эвентрация диафрагмы.

Другие этиологические факторы маловероятны, учитывая, что в анамнезе у пациента отсутствуют данные, которые могли бы косвенно указывать на врожденный

характер заболевания, а также торакоабдоминальные травмы.

Клинический случай

Пациент К., 65 лет (ИМТ = 20,2 кг/м², ASA II) поступил в Городскую клиническую больницу им. С.И. Спасокукоцкого с жалобами на периодические боли за грудиной после приема пищи, рвоту съеденной пищей, потерю массы тела около 30 кг в течение 4 месяцев.

Из анамнеза известно, что в 2019 году пациент обратился в одну из городских клиник с жалобами на изжогу, снижение уровня гемоглобина. После подтверждения диагноза грыжи пищеводного отверстия диафрагмы 2-го типа пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме лапароскопической фундопликации по Ниссену. Послеоперационный период протекал гладко.

Спустя два года после операции пациент стал отмечать дискомфорт за грудиной после приема пищи. Через некоторое время дискомфорт сменился на выраженную боль, которая проходила после рвоты.

Пациенту была выполнена рентгенография пищевода и желудка с контрастированием, на основании которой подтвердились данные за параэзофагеальную грыжу (рис. 1). На основании имеющихся клинических данных



Рис. 1. Предоперационная рентгенография с контрастированием
Fig. 1. Preoperative X-ray contrast study

пациенту был выставлен предоперационный диагноз - рецидив грыжи пищеводного отверстия диафрагмы 3-го типа по классификации A. Suppiah [5]. Пациент был госпитализирован для планового оперативного лечения. Предоперационное обследование проводилось по стандартному протоколу, внедренному в клиническую практику.

Для оценки качества жизни и выраженности гастроэнтерологических симптомов в работе использованы опросники GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), GERD-HRQL (GERD Health-Related Quality of Life), GERD-Q, а также опросник боли Вонг-Бейкера. Так, по опроснику GSRS балл до операции составил 33 балла, аналогичный показатель опросника GERD-HRQL составил 14 баллов, по опроснику GERD-Q - 9 баллов. Балл по опроснику боли Вонг-Бейкера составлял 9 баллов.

Технические особенности операции

Схема установки троакаров представлена на рисунке 2. После ревизии органов брюшной полости и тракции левой доли печени кверху выполнен адгезиолизис в области кардиоэзофагеального перехода. После выполнении адгезиолизиса обнаружено, что пищеводное отверстие диафрагмы не расширено. Далее выделено пищеводное отверстие диафрагмы (ПОД) и ретроэзофа-

геальное пространство. Данных за параэзофагеальную грыжу не обнаружено, при этом отмечалось пролабирование дна желудка в сторону левого купала диафрагмы (рис. 3). При выделении задней стенки желудка данных за ранее сформированную манжету не обнаружено. Далее было выделено дно желудка из дефекта в диафрагме, который сообщался с плевральной полостью (рис. 4). Учитывая отсутствие грыжевого мешка, ситуация была воспринята как эвентрация диафрагмы. При выполнении лапаро-торакопии обнаружилось, что левое лёгкое находится в спавшемся состоянии. В связи с этим был установлен активный дренаж по Бюлау в плевральную полость, а дефект в диафрагме непрерывно ушит нитью V-Loc (рис. 5). Учитывая отсутствие антирефлюксного механизма, была сформирована свободная фундопликационная манжета по типу short floppy Nissen (рис. 6). Крурорафия не выполнялась в связи с отсутствием расширения ПОД.

Результаты

Интраоперационная кровопотеря составила около 50 мл, время оперативного вмешательства составило 160 минут, пребывание в палате интенсивной терапии составило 24 часа. На 1-е сутки после операции по данным рентгеноконтрастного исследования пищевода и желудка экстравазации контрастного вещества не на-

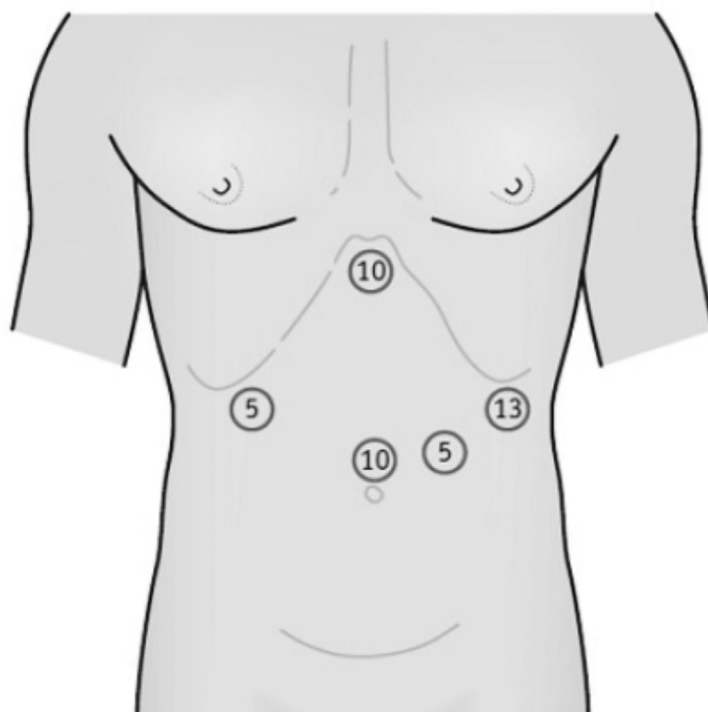


Рис. 2. Расстановка троакаров

Fig. 2. Placement of trocars

блюдалось, контраст свободно проходил из пищевода в желудок, эвакуация нарушена не была.

По данным компьютерной томографии лёгких в после операционном периоде обнаружено, что правое лёгкое полностью расправлено. На УЗИ органов брюшной полости на 1-е сутки после операции свободная жидкость не определялась. Дренаж из брюшной полости и назогастральный зонд удалены так же на 1-е сутки после оперативного вмешательства. Через 4 дня после операции выполнена контрольная компьютерная томо-

графия органов грудной клетки: при отсутствии патологии дренаж из плевральной полости был удален. На 5-е сутки пациент был выписан из стационара.

Через 6 месяцев после операции пациент вновь прошёл обследование с использованием специализированных опросников для оценки эффективности лечения. Балл после операции по опроснику GSRS равен 15 баллов, по опроснику GERD-HRQL составил 4 балла, по опроснику GERD-Q - 1 балл, по опроснику боли Вонг-Бейкера 2 балла.

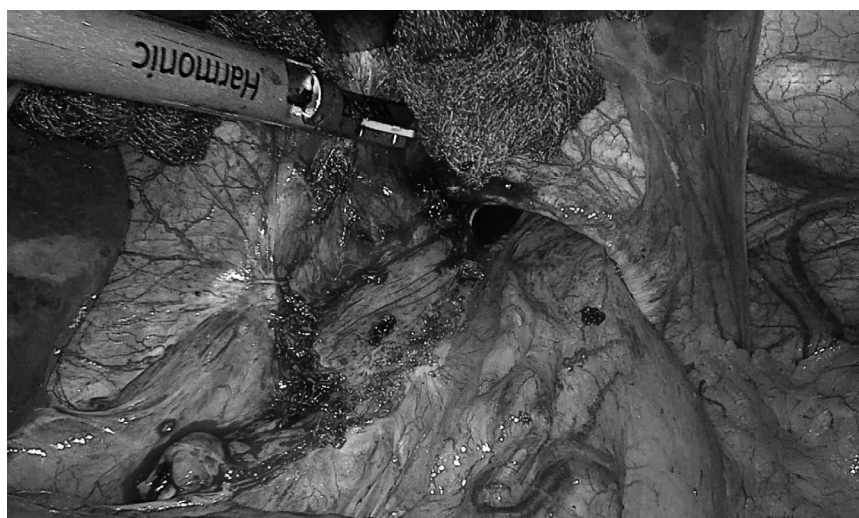


Рис. 3. Общий вид зоны пищевого отверстия диафрагмы
Fig. 3. General view of the esophageal orifice of the diaphragm region



Рис. 4. Дефект в диафрагме, сообщающийся с плевральной полостью (отмечен стрелкой)
Fig. 4. The defect in the diaphragm communicating with the pleural cavity (marked with an arrow)

Обсуждение

Истинная диафрагмальная эвентрация представляет собой частичную или полную замену мышц диафрагмы фиброэластической тканью при сохранении прикрепления диафрагмы к грудины, ребрам и поясничному отделу позвоночника. Данная патология может быть как врожденной, так и приобретенной [6]. Частота заболеваемости составляет $<0,05\%$, чаще обнаруживается у мужчин и в большинстве случаев поражает левую гемидиафрагму [7]. Отличить диафрагмальную эвентрацию от диафрагмальной грыжи до операции может быть непросто: основные клинические проявления не специфичны, а

интерпретация рентгенологических снимков может вызывать затруднения даже у опытного рентгенолога [8].

Дифференциальный диагноз эвентрации диафрагмы проводят с параличом диафрагмы, поддиафрагмальными или диафрагмальными новообразованиями, диафрагмальной грыжей и плевральным выпотом [9].

Несмотря на то, что послеоперационная ятрогенная диафрагмальная эвентрация встречается в редких случаях, задержка в диагностике может привести к опасным для жизни случаям ущемления или перфорации полого органа, а также к сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [6].



Рис. 5. Завершенная пластика дефекта диафрагмы
Fig. 5. Completed plasty of the diaphragmatic defect

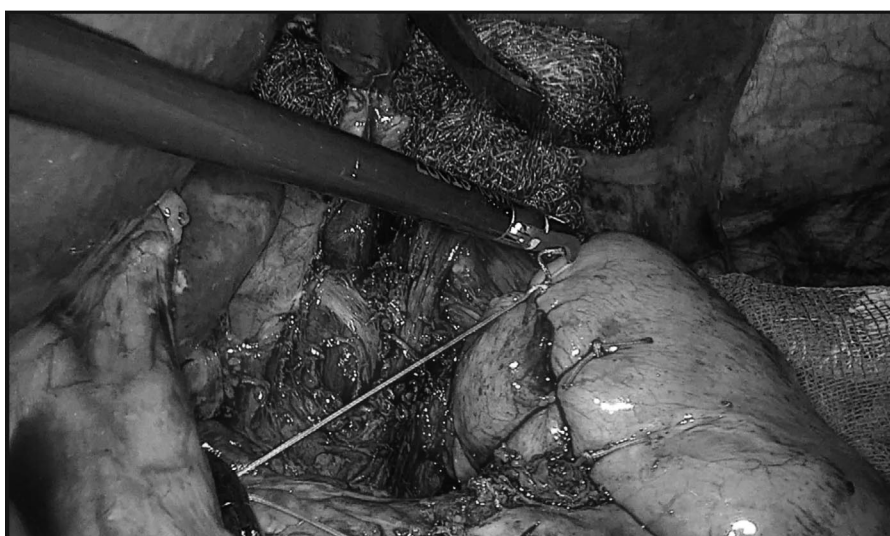


Рис. 6. Итоговый вид фундопликационной манжеты Ниссена
Fig. 6. The final view of the Nissen fundoplication cuff

С.С. Вакман и др. считают, что эвентрация диафрагмы после проведенной фундопликации по Ниссену чаще встречается при лапароскопическом доступе, чем при открытой операции. Авторы выделяют основные причины.

Во-первых, ранняя активизация пациентов после лапароскопической операции приводит к повышению внутрибрюшного давления до образования достаточного количества рубцовой ткани и спаек. Во-вторых, форсированные позывы к рвоте могут приводить как к разрыву куруорафии, так и к разрыву диафрагмы с последующим смещением фундопликационной манжеты в грудную полость. В связи с этим, авторы предлагают удалять назогастральный зонд непосредственно после операции и ввести раннее и регулярное профилактическое применение противорвотных препаратов [1].

Лечение симптоматических пациентов с диафрагмальной эвентрацией включает в себя пластику диафрагмы. При этом минимально инвазивные методы в настоящее время являются эффективной альтернативой открытой пластике. Выбор метода пластики зависит от опыта хирурга и технических возможностей медицинской организации [7].

Заключение

Послеоперационная эвентрация диафрагмы является редким ятрогенным осложнением фундопликации по Ниссену. Неспецифичная клиническая картина и сложность в интерпретации инструментальных методов исследования затрудняют диагностику данного заболевания. Эвентрация диафрагмы, как правило, выявляется интраоперационно при повторных антирефлюксных вмешательствах. Данное заболевание однозначно требует хирургического лечения, которое может быть выполнено в полном объеме минимально инвазивным способом.

Список литературы/References

1. Wakeman C, Bagshaw P, Coulter G, Maoate K. Diaphragmatic herniation of laparoscopic Nissen fundoplication wrap due to forceful post-operative retching: three case reports. *The New Zealand medical journal*. 2003;116(1168):U301.
2. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(39):14272-14279. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14272>
3. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Луцевич О.Э., Кубышкин В.А., Ерин С.А., Преснов К.С., Бусырев Ю.Б., Какоткин В.В., Торосян О.Г. Лапароскопический подход в коррекции рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Хирургическая*

практика. 2019;(3):33-40. <https://doi.org/10.38181/issn2223-2427.2019.3.33-40> [Galliamov E.A., Agapov M.A., Lucevich O.E., Kubishkin V.A., Erin S.A., Presnov K.S., Busyrev Yu.B., Kakotkin V.V., Torosyan O.G. Laparoscopic correction of recurrence of gastroesophageal reflux disease and hernia of the esophageal aperture of the diaphragm. *Surgical practice*. 2019;(3):33-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.38181/issn2223-2427.2019.3.33-40>]

4. Richter JE, Kumar A, Lipka S, Miladinovic B, Velanovich V. Efficacy of Laparoscopic Nissen Fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1298-1308.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.021>

5. Sommese K, Kelley K, Tan B, Fontana M, Brooks J. Iatrogenic Incarcerated Diaphragmatic Hernia after Nissen Fundoplication. *The American surgeon*. 2018;84(7):1195-1196. PMID: 30064587;

6. Suppiah A, Sirimanna P, Vivian SJ, O'Donnell H, Lee G, Falk GL. Temporal patterns of hiatus hernia recurrence and hiatal failure: quality of life and recurrence after revision surgery. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2017;30(4):1-8. <https://doi.org/10.1093/dote/dow035>

7. Groth SS, Andrade RS. Diaphragmatic eventration. *Thoracic surgery clinics*. 2009;19(4):511-519. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.08.003>

8. Shwaartz C, Duggan E, Lee DS, Divino CM, Chin EH. Diaphragmatic eventration presenting as a recurrent diaphragmatic hernia. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2017;99(7):e196-e199. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0342>

9. Agarwal AK, Lone NA. Diaphragm Eventration. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560497/>.

Информация об авторах

Галлямов Эдуард Абдулхаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, Россия; gal_svetlana@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Ерин Сергей Александрович – к.м.н., заведующий хирургическим отделением МНОЦ МГУ; Москва, Российская Федерация; sererin@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1083-8678>

Гололобов Григорий Юрьевич – ассистент кафедры общей хирургии ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Москва, Российская Федерация; grriffan@gmail.com ; <http://orcid.org/0000-0001-9279-8600>

Юркулиев Назир Абдулвагабович – врач-хирург, ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ; Москва, Российская Федерация; <http://orcid.org/0000-0002-7965-6509>

Чичерина Мария Алексеевна — студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Москва, Россия; marychicherinaa@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9543-4439>

Бурмистров Александр Игоревич — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России; Москва, Российская Федерация; aibur3619@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8853-3394>

Гадлевский Глеб Сергеевич — ассистент кафедры общей хирургии ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Москва, Россия; gleb_gadlevskiy@icloud.com; <http://orcid.org/0000-0003-0547-2085>

Горбачева Ирина Викторовна — к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Москва, Российская Федерация; irvic2@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1060-1163>

Овчинникова Ульяна Романовна — студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Москва, Российская Федерация; ulinopulinop@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6416-9070>

Для корреспонденции

Чичерина Мария Алексеевна — студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 1, 119146, Москва, Россия. Тел.: 89303813512; marychicherinaa@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9543-4439>

Information about authors

Eduard A. Gallyamov – PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery of the First Moscow State Medical University. THEM. Sechenov. Moscow, Russia; gal_svetlana@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Sergey A. Erin – PhD, Head of the surgery department of Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University named after M.V. Lomonosov; sererin@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1083-8678>

Grigori Yu. Gololobov – assistant at the Department of

General Surgery of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; grriffan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9279-8600>

Nasir A. Yurkyliiev – MD, surgeon, City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky; <http://orcid.org/0000-0002-7965-6509>

Maria A. Chicherina — Student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; marychicherinaa@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9543-4439>

Alexandr I. Burmistrov — resident of National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky; aibur3619@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8853-3394>

Gleb S. Gadlevskiy — assistant at the Department of General Surgery. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; gleb_gadlevskiy@icloud.com; <http://orcid.org/0000-0003-0547-2085>

Gorbacheva V. Irina — PhD, associate professor at the Department of General Surgery. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; irvic2@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1060-1163>

Ulyana R. Ovchinnikova — Student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ulinopulinop@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6416-9070>

For correspondence

Maria A. Chicherina — Student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Bolshaya Pirogovskaya St., 19/1, 119146, Moscow, Russia. Phone: +7 (930) 3 8 1 - 3 5 - 1 2 ; marychicherinaa@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9543-4439>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

научно-практический журнал

Хирургическая *практика*