

На правах рукописи

КАПРИН Дмитрий Андреевич

**ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ
ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Воронеж – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Тавобилов Михаил Михайлович

Официальные оппоненты:

Восканян Сергей Эдуардович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, заведующий кафедрой;

Каганов Олег Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «15» июня 2023 года в 13.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10 и на сайте <https://vrngmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Андреев Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) является не решенной до настоящего времени проблемой. Это злокачественное новообразование (ЗНО) является седьмой по значимости причиной смертности от рака в большинстве экономически развитых стран (Заридзе Д.Г. и др., 2018; Каприн А.Д. и др., 2022; Попова А.С. и др., 2017; Циммерман Я.С., 2015; Valaban E.P. et al., 2017; Bray F. et al., 2018; Ferlay J. et al., 2021; Rawla P. et al., 2019). По оценкам регистра GLOBOCAN за 2020 год, РПЖ занимает 12-е место в мире среди наиболее распространенных видов рака (Ferlay J. et al., 2021). Смертность от этого вида ЗНО в 2018 году составила 466 тыс. человек (в пересчете на стандартизированный по возрасту показатель — 4,5 на 100 тыс. населения), а новых случаев РПЖ за указанный период было выявлено 495,8 тыс. (в пересчете на стандартизированный по возрасту показатель — 4,9 на 100 тыс. населения) (Ferlay J. et al., 2021). Небольшая разница между этими показателями подтверждает плохой прогноз. Существенно важно, что это единственный рак с растущими показателями смертности как для мужчин, так и для женщин (Ferlay J. et al., 2021; Siegel R.L., 2022). Более того, заболеваемость и смертность от РПЖ коррелируют с увеличением возраста, в условиях современного постарения населения эксперты прогнозируют рост числа РПЖ в ближайшие десятилетия (Заридзе Д.Г. и др., 2018; Шаньгина О.В., 2022; Каприн А.Д. и др., 2022; Andersson R. et al., 2022; Rahib L. et al., 2014), несмотря на прогресс в изучении потенциальных факторов риска РПЖ и появление новых инструментов ранней диагностики. По оценкам экспертов, к 2030 году РПЖ станет второй наиболее распространенной причиной смерти от ЗНО (Andersson R. et al., 2022; Rahib L. et al., 2014).

В России заболеваемость и смертность от РПЖ так же не имеет тенденции к снижению (Герман С.В. и др., 2021; Заридзе Д.Г. и др., 2018; Каприн А.Д. и др., 2022). Согласно данным российских исследователей (Каприн А.Д. и др., 2022), за период с 2011 по 2021 годы количество выявленных случаев РПЖ увеличилось на 40% (с 10 до 14,1 на 100 тыс. населения). При этом, рост показателя свидетельствует именно об увеличении числа пациентов с РПЖ и никак не связан с улучшением методов диагностики, поскольку РПЖ занимает лидирующие позиции в числе ЗНО, впервые обнаруживаемых на поздних стадиях. Так, в 2021 году среднероссийский показатель выявляемости РПЖ на IV стадии составил 58,2%, тогда как для ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков 56,9%, глотки 52,4%, трахеи, бронхов, легкого 42,3% (Каприн А.Д. и др., 2022)

Важнейшими проблемами лечения РПЖ являются необходимость повышения процента резектабельности опухоли, увеличение безрецидивного периода и продолжительности жизни пациентов (Земко М.В. и др., 2018; Патютко Ю.И. и др., 2017; Тавобилов М.М. и др., 2016; Шабунин А.В. и др., 2018; Каприн А.Д. и др., 2022; Hosen A.N. et al., 2020; Iyengar S. et al., 2021; Lambert A. et al., 2019; Tempero M. et al., 2021). Протоковая аденокарцинома (ПАК) поджелудочной железы — преобладающая (95%) морфологическая форма РПЖ. На другие формы экзокринного РПЖ приходится не более 5% (Becker A.E. et al., 2014; Orth M. et al., 2019; Wang S. et al., 2021). Один из широко применяемых хирургических методов лечения ПАК поджелудочной железы — панкреатодуоденальная резекция, однако 5-летняя выживаемость после нее не превышает 10% (Siegel R.L., 2022; Strobel

O. et al., 2021; Søreide K. et al., 2021; Swords D. et al., 2020). Именно поэтому лечение резектабельного РПЖ должно быть комбинированным и комплексным, поскольку доказано, что метастазирование при ЗНО поджелудочной железы носит распространенный характер. То есть, прогрессирование самой опухоли и ее метастазов идет параллельно, что подтверждается результатами наблюдений: метастатическая болезнь выступает причиной смерти при ПАК головки поджелудочной железы и не зависит от объема проведенного лечения (Delpero J.R. et al., 2014; Seppänen H. et al., 2017; Strobel O. et al., 2021; Søreide K. et al., 2021; Tempero M. et al., 2021; Wang S. et al., 2021).

В настоящее время с целью улучшения результатов лечения РПЖ разработаны различные методики не только хирургической резекции, но и их комбинаций с химиотерапевтическими методами лечения, однако следует признать, что не все они внесли существенный вклад в повышение выживаемости пациентов с РПЖ.

В составе комбинированной терапии используют химиотерапию (ХТ), как неoadьювантную ХТ, так и адьювантную ХТ. Однако прогнозирование исходов применения системной неoadьювантной ХТ затруднено вследствие низкой эффективности системной ХТ, которая обусловлена лекарственной резистентностью РПЖ. Такая резистентность является следствием не только использования химиопрепаратов, но и обусловлена морфологическими особенностями самой опухоли ввиду наличия механического и биологического барьеров. Первый представлен очень плотной, плохо васкуляризированной, фиброзной, почти непроницаемой для лекарств оболочкой, окружающей область опухоли поджелудочной железы, тогда как сама поджелудочная железа имеет хорошую сосудистую сеть — все это способствует тому, что системные химиотерапевтические препараты не достигают клеток ЗНО поджелудочной железы в достаточном количестве (Ammendola M. et al., 2015, 2017; Ishida T. et al., 1983; Passantino L. et al., 2005). Барьерные механизмы обусловлены экспрессией клеток, содержащих продукт гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 (multidrug resistance gene). Мембранно-связанный Р-гликопротеин является частью АТФ-зависимой ферментной системы, которая способна быстро элиминировать химиотерапевтические препараты из опухолевых клеток. То есть, количество препарата, которое может достигнуть ЗНО поджелудочной железы при системной ХТ, должно в несколько раз превышать исходную дозу, чтобы преодолеть резистентность опухолевых клеток (Callaghan R. et al., 2014; Ishikawa T., 2007; Marin J. et al., 2022). По этим причинам вектор поиска новых путей повышения эффективности ХТ был направлен на изучение регионарной внутриартериальной ХТ.

Одним из многообещающих вариантов можно назвать применение неoadьювантной внутриартериальной ХТ, позволяющей создать более высокие концентрации противоопухолевых агентов в зоне опухоли, при этом отмечается уменьшение числа побочных эффектов ХТ по сравнению с системным внутривенным введением этих же препаратов (Бондарь Г.В. и др., 2012; Гранов А.М., Давыдов М.И., 2013; Гранов А.М. и др., 2008; Гранов А.М. и др., 2017; Гуло А.С., 2013; Таразов П.Г. и др., 2011; Тибиллов А.М. и др., 2008; Шабунин А.В. и др., 2018; Datta J. et al., 2019; Gadaleta C.D. et al., 2013; Ikeda O. et al., 2006; Laface C. et al., 2021; Ranieri G. et al., 2015, 2019, 2020). Однако, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по целесообразности и объему выполнения регионарной неoadьювантной ХТ, в связи

с чем разработка принципов проведения и изучение эффективности данного вида предоперационной подготовки является актуальной и мало изученной проблемой.

Степень разработанности проблемы. На протяжении более 10 лет одним из наиболее обсуждаемых подходов к комбинированному лечению является целесообразность проведения неоадьювантной ХТ при резектабельных ЗНО поджелудочной железы (Москвичева Л.И. и др., 2020; Шабунин А.В. и др., 2018; Birrer D. et al., 2021; Casadei R. et al., 2015; Ghanem I. et al., 2022; Mirkin K.A. et al., 2016; Reni M. et al., 2018; Schneider M. et al., 2020). В числе многочисленных потенциальных преимуществ этого метода лечения — раннее искоренение из организма раковых клеток, более короткое время применения химиопрепарата по сравнению с адьювантной ХТ, лучшие результаты достижения полной резекции (R0).

Тем не менее, неоадьювантная ХТ имеет ряд недостатков, таких как, например, упущение возможности оперативного лечения ввиду прогрессирования заболевания, или ухудшение общего состояния пациента после введения химиопрепарата. Были опубликованы данные о недостаточности очевидных доказательств III уровня (Schneider M. et al., 2020). Другими словами, остается открытым вопрос о потенциальной пользе неоадьювантной ХТ при резектабельном РПЖ. Согласно международным рекомендациям (NCCN, 2021) неоадьювантная ХТ признана вариантом лечения у пациентов с плохими прогностическими характеристиками (Tempero M.A. et al., 2021). Однако до недавнего времени в защиту этих рекомендаций не было получено убедительных данных, а вопрос о том, улучшает ли неоадьювантная ХТ исход заболевания при резектабельном РПЖ в сравнении с адьювантной ХТ, остается дискуссионным.

В июне 2022 года в журнале ESMO Open был опубликован метаанализ (Ghanem I. et al., 2022), целью которого стала оценка преимуществ неоадьювантной ХТ с точки зрения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при РПЖ по сравнению с оперативным лечением и последующей адьювантной ХТ. В метаанализ вошли 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), соответствующих принципам доказательной медицины, в которых была оценена роль системной неоадьювантной ХТ в лечении РПЖ (Birrer D. et al., 2021; Casadei R. et al., 2015; Golcher H. et al., 2015; Reni M. et al., 2018; Seufferlein T. et al., 2021; Versteijne E. et al., 2020). Несмотря на то, что положительные стороны назначения неоадьювантной ХТ при резектабельном РПЖ были доказаны в данном метаанализе, авторы исследования признают, что большинство клинических испытаний были недостаточно однозначными, или не были предназначены для прямого сравнения. Кроме того, в некоторые исследования были включены пациенты как с резектабельным РПЖ, так и с погранично резектабельными формами, что делает выводы экспертов недостаточно обоснованными.

Исследования M. Cantore et al. (1997) и S. Guadagni. et al. (2007) продемонстрировали, что РПЖ обладает дозозависимой чувствительностью именно к регионарной химиотерапии. Кроме того, в этих работах было доказано, что химиоэмболизация увеличивает продолжительность жизни пациентов с нерезектабельным или местнораспространенным РПЖ.

На базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» (Санкт-Петербург) был разработан и предложен метод химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы для

лечения РПЖ (Гранов А.М. и др., 2003; Козлов А.В. и др., 2014; Павловский А.В., 2004, 2006), в том числе этот метод использовался в качестве предоперационного этапа комбинированного лечения пациентов с РПЖ. Регионарная масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы, по результатам исследований А.В. Павловского (2004), позволяет увеличить воздействие цитостатиков в области опухолевого роста при селективном введении в артерии поджелудочной железы эмульсии жирорастворимого контраста (липиодола) и концентрата химиопрепарата (гемцитабина). Одним из технических моментов данной интервенционной радиологической процедуры является прерывание антеградного кровотока по правой желудочно-сальниковой артерии (ЖСА). Теоретически, этот прием должен способствовать уменьшению оттока химиопрепарата и замедлению вымывания химиоэмболизата из ткани поджелудочной железы. Вместе с тем, имплантация металлических спиралей Гиантурко в правую ЖСА нарушает регионарную гемодинамику и для избежания этого обстоятельства применяется такой прием как пережатие сосудов кулаком снаружи брюшной стенки (Долгушин Б.И. и др., 2022). На наш взгляд, у пациентов, ослабленных и измученных болью, добавлять такое давящее воздействие обозначает не только дискомфорт, но и неконтролируемое временное нарушение мезентериального кровотока. Кроме того, рассуждая теоретически о сохранности ретроградного кровотока в правой ЖСА после имплантации спирали не приведены доказательства того, что локорегионарный кровоток существенно не страдает. Особенно важным это представляется в плане профилактики развития послеоперационных осложнений.

На наш взгляд, метод масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы можно существенным образом усовершенствовать и тем самым повысить эффективность предоперационных интервенционных внутрисосудистых вмешательств с последующим улучшением исходов для пациентов с ПАК головки поджелудочной железы.

Цель исследования: улучшить результаты комбинированного лечения больных протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы путем разработки и внедрения в клиническую практику новой неoadъювантной методики селективной внутрисосудистой химиоэмболизации головки поджелудочной железы.

Задачи исследования

1. Разработать методику селективной внутриартериальной химиоэмболизации головки поджелудочной железы у больных с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы, позволяющую вызывать контролируемую дозированную и обратимую окклюзию желудочно-сальниковой артерии во время предоперационной интервенционной процедуры и обладающую большей сохранностью регионарного кровотока по сравнению с уже существующей стандартной методикой.

2. Изучить при помощи мультиспиральной КТ особенности накопления химиоэмболизата в ткани головки поджелудочной железы при различных вариантах предоперационной внутриартериальной химиоэмболизации головки поджелудочной железы.

3. Сравнить частоту возникновения послеоперационных осложнений у пациентов, которым не проводили предоперационную локорегионарную терапию и оперированных радикально, и пациентов, которым провели предоперационную

внутриартериальную химиоэмболизацию, а также оценить влияние различных вариантов предоперационной внутриартериальной масляной химиоэмболизации головки поджелудочной железы на частоту возникновения послеоперационных осложнений.

4. Провести анализ отдаленных результатов комбинированного лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы в группах пациентов, которым не выполняли предоперационную локорегионарную терапию и оперировали радикально, и пациентов, которым провели по двум различным методикам предоперационную внутриартериальную химиоэмболизацию головки поджелудочной железы.

Научная новизна. Впервые при помощи ультразвуковых доплеровских методов исследования проведена сравнительная оценка изменений регионарного кровотока в общей печеночной артерии и в правой ЖСА у операбельных пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы, которым в неоадьювантном режиме выполнялись два варианта масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы. При помощи нативной МСКТ изучены особенности накопления химиоэмболизата в ткани головки поджелудочной железы при проведении масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы на фоне временного, или постоянного выключения кровотока в правой ЖСА. Изучено влияние интервенционных внутрисосудистых вмешательств, выполняемых в неоадьювантном режиме на частоту и особенности послеоперационных осложнений после радикального хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Теоретическая и практическая значимость. Обоснована возможность и целесообразность применения в предоперационном периоде при комбинированном лечении пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы интервенционных внутрисосудистых вмешательств. Разработанная и внедренная в клиническую практику методика обратимого временного выключения окклюзирующим баллоном кровотока в правой ЖСА во время масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы не ухудшает непосредственные результаты хирургического лечения, и достоверно увеличивает общую и безрецидивную выживаемость.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационного исследования проведен анализ российских и зарубежных источников литературы, охватывающих различные аспекты изучения рака поджелудочной железы: современных представлений об этиологии и патогенезе заболевания, методах диагностики и лечения. Диссертационное исследование проведено в соответствии с 12 принципами и правилами доказательной медицины. Для решения поставленных задач предложен дизайн исследования с использованием надлежащих методик (клинических, лабораторных и статистических). Объект исследования — пациенты с морфологически верифицированным диагнозом протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы. Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При комбинированном лечении рака головки поджелудочной железы возможно и целесообразно использовать в предоперационном периоде интервенционные внутрисосудистые вмешательства.

2. Усовершенствованный способ масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы не оказывает неблагоприятного влияния на регионарную гемодинамику и позволяет увеличить накопление химиоэмболизата в ткани опухоли.

3. Течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших панкреатогастродуоденальную резекцию после неoadьювантной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы, не влияет на частоту специфических и общих послеоперационных осложнений.

4. Применение масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы на фоне временной окклюзии баллоном правой ЖСА позволяет повысить двухлетнюю и трехлетнюю общую и безрецидивную выживаемость пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. План диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснованы актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Автором лично проведена систематизация и статистическая обработка полученных результатов. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Теория исследования базируется на анализе сведений об улучшении результатов комбинированного лечения больных раком головки поджелудочной железы при применении предоперационных интервенционных внутрисосудистых вмешательств. Исследование направлено на изучение исходов лечения (ближайших и отдаленных) при неoadьювантном использовании усовершенствованного метода селективной масляной химиоэмболизации артерий поджелудочной железы (патент №2624323) в сравнении с применением стандартной методики логорегионарной химиотерапии. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, тщательностью качественного и количественного анализа первичных данных, согласованностью разработанного дизайна поставленным цели и задачам исследования, использованием ультразвуковых методов исследования кровотока поджелудочной железы, применением мультиспиральной компьютерной томографии тканей опухоли поджелудочной железы, системностью исследовательских действий, применением современных методов статистической обработки информации.

Апробация диссертации. Основные результаты диссертационного исследования представлены на совместном заседании сотрудников кафедры госпитальной хирургии РМАПО и ГКБ им. С.П. Боткина, на III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической

онкологии» (Москва, 2016), на 2-ом Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи – 2016» (Санкт-Петербург, 2016), на VII Научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Шаг в завтра» (Москва, 2016), на IV Конференции молодых ученых «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (Обнинск, 2018).

Внедрение результатов исследования. Основные положения и результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и используются в отделении хирургии печени и поджелудочной железы №50 и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, а также используются в учебном процессе в лекционном курсе «Высокотехнологичные методы диагностики и способы лечения в гепатопанкреатобилиарной хирургии», новые научные данные, касающиеся лечения пациентов с раком поджелудочной железы включены в профессиональную образовательную программу по специальности «Онкология, лучевая терапия», в учебные планы циклов повышения квалификации врачей по направлению «Онкология, лучевая терапия», «Регионарные методы введения химиотерапевтических препаратов у больных с раком поджелудочной железы».

Автором получен патент Российской Федерации на изобретение №2624323 «Способ селективной химиоэмболизации злокачественных опухолей поджелудочной железы».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Получен патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 230 источников (58 на русском и 172 на английском языках), и двух приложений. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 34 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее проспективное сравнительное исследование выполнено на базе отделения хирургии печени и поджелудочной железы №50 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы в период с 2014 по 2017 годы. Всего в исследование были включены 92 пациента в возрасте 42–84 лет (48 мужчин в возрасте 42–84 лет и 44 женщины в возрасте 43–83 лет). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $63,9 \pm 10,1$ года, у мужчин — $63,9 \pm 10,9$ года, у женщин — $63,9 \pm 9,4$ года. У большинства пациентов ($n=46$; 50%) заболевание было диагностировано на III стадии; II стадия была выявлена у 34 (37%) пациентов, I стадия — у 12 (13%) пациентов. У пациентов, включенных в исследование ($n=92$), чаще всего встречалась умереннодифференцированная ($n=46$; 50%), реже — высокодифференцированная ($n=23$, 25%) и низкодифференцированная ($n=23$; 25%) опухоли. Все исследуемые пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания, N-статусу, размеру опухоли, предоперационному уровню СА-19-9.

В зависимости от назначенного лечения все пациенты были рандомизированы на две группы.

В I группу были включены 45 пациентов в возрасте 43–83 лет (в среднем $65 \pm 10,1$ лет), которым было выполнено радикальное оперативное вмешательство с дальнейшей АХТ. Из них: 21 мужчина в возрасте 52–84 года (в среднем $66,8 \pm 9,8$ лет) и 24 женщины в возрасте 43–82 лет (в среднем $63,5 \pm 10,3$ года). У большинства пациентов I группы заболевание было диагностировано на III стадии ($n=24$, 53,3%), тогда как II стадия была установлена у 13 (28,9%) пациентов, I стадия — у 8 (17,8%) пациентов. Реже всего встречалась высокодифференцированная опухоль ($n=9$, 20%). Низкодифференцированная ($n=17$, 37,8%) и умереннодифференцированная ($n=19$, 42,2%) опухоли встречались одинаково часто у пациентов I группы. Во II группу вошли 47 пациентов, которым на первом этапе была проведена РМХЭА с последующим радикальным хирургическим вмешательством и АХТ. В зависимости от методики РМХЭА пациенты II группы были дополнительно рандомизированы на две группы.

В группу II-A были включены 22 пациента в возрасте 42–75 лет (в среднем $62,2 \pm 10,2$ года), которым была выполнена стандартная процедура НАХТ с последующим радикальным хирургическим вмешательством и АХТ. Из них: 13 мужчин в возрасте 42–74 лет (в среднем $59,5 \pm 11,4$ лет) и 9 женщин в возрасте 55–75 лет (в среднем $66,1 \pm 7,2$ лет). У 2 (9%) пациентов была диагностирована I стадия заболевания, у 10 (45,5%) пациентов — II стадия, у 10 (45,5%) — III стадия. По степени дифференцирования все опухоли встречались одинаково часто: низкодифференцированная — 6 (27,3%), умереннодифференцированная — 8 (36,4%); высокодифференцированная — 8 (36,4%).

В группу II-B были включены 25 пациентов в возрасте 44–80 лет (в среднем $63,2 \pm 10,3$ года), которым была выполнена усовершенствованная РМХЭА с последующим радикальным хирургическим вмешательством и АХТ. Из них: 14 мужчин в возрасте 44–79 лет (в среднем $63,4 \pm 11,3$ года) и 11 женщин в возрасте 52–80 лет (в среднем $62,9 \pm 9,5$ года). У большинства пациентов группы II-B заболевание было диагностировано на II стадии ($n=10$, 40%) и на III стадии ($n=12$, 48%), тогда как I стадия была выявлена лишь у 3 (12%) пациентов. По степени дифференцирования большинство опухолей у пациентов группы II-B были умереннодифференцированными ($n=19$, 76%). Высокодифференцированные опухоли были выявлены у 24% ($n=6$) пациентов.

Всем пациентам до и после РМХЭА выполнены следующие инструментальные методы обследования. УЗИ кровотока выполняли на аппарате Logic 7. При УЗИ общей печеночной артерии определяли правильность хода, проходимость, направление кровотока, а также линейные и объемные скоростные показатели. МСКТ органов брюшной полости проводили с помощью томографа Toshiba Aquilion Prime (Япония). В качестве контрастного вещества применяли йодсодержащий контрастный препарат Omnipaque® 350 мг/мл. После проведения УЗИ и МСКТ при визуализации тканевого образования в поджелудочной железе была выполнена тонкоигольная чрескожная биопсия опухоли поджелудочной железы. При невозможности выполнения чрескожной биопсии опухоли поджелудочной железы выполняли пункцию образования под контролем Эндо-УЗИ.

Методика интервенционной радиологической процедуры химиэмболизации артерий головки поджелудочной железы

Интервенционная процедура проводилась в рентгеноперационной под контролем флюороскопии и ангиографии. Пациент укладывался на рентгенопрозрачный ангиографический стол в положении лежа на спине. Во всех случаях использовали чрескожный бедренный доступ справа. С учетом сложностей предстоящих манипуляций в извитых сосудах системы чревного ствола лучевой и подмышечный доступ нами не применялся, хотя некоторые авторы используют лучевой доступ. Операционное поле широко обрабатывали, включая нижнюю треть живота, паховые складки и верхнюю треть бедра с обеих сторон. После отграничения операционного поля стерильным бельем проводили справа в паховой области ниже паховой складки обезболивание кожи и далее выполняли послойную инфильтрационную анестезию местным анестетиком (Sol. Novocaini 0,25% или Sol. Lidocaini 2%) в области предполагаемой пункции.

После пункции правой общей бедренной артерии выполняли по методике Сельдингера ее катетеризацию с последующей установкой интрадьюсера диаметром 5–6 Fr. В случае, когда данных МСКТ было недостаточно для оценки особенностей отхождения висцеральных сосудов, проводили при помощи катетера Pigtail диагностическую аортографию брюшного отдела аорты. Далее, после замены катетера Pig tail на катетер Cobra, выполняли последовательно поочередно селективную катетеризацию и диагностическую ангиографию верхней брыжеечной артерии с обязательным контролем венозной фазы (возвратная портография). Оценивали на полученных ангиограммах вклад системы верхней брыжеечной артерии в формирование нижних панкреатических ветвей и наличие больших коллатералей, а также вовлеченность брыжеечных сосудов в опухолевый процесс. Далее катетер селективно устанавливали в чревном стволе и выполняли целиакографию для оценки особенностей кровоснабжения поджелудочной железы и самой опухоли. Кровоснабжение головки поджелудочной железы осуществляется в основном за счет верхних панкреатических артерий, отходящих из системы чревного ствола от гастродуоденальной артерии. Есть также нижние панкреатические артерии, отходящие из системы верхней брыжеечной артерии. Они реже выявляются при ангиографии. Далее следует проведение собственно вмешательства на сосудах, кровоснабжающих головку поджелудочной железы и саму опухоль. Методика химиэмболизации головки поджелудочной железы подробно описана в работах А.В. Павловского (2004, 2006), А.М. Гранова (2003), П.Г. Таразова (2011), А.В. Козлова (2014, 2018).

Необходимо принимать во внимание большую вариабельность сосудистой анатомии данной области. Наиболее детально на основе анализа более 3700 ангиографий она описана П.В. Балахниным и П.Г. Таразовым (2014). Это позволяет утверждать, что методы интервенционной радиологии позволяют проводить индивидуализированную, то есть персонифицированную терапию. Панкреатодуоденальная артерия и верхние панкреатические артерии отходят, как правило, от гастродуоденальной артерии почти на одном уровне, или чуть ниже правой желудочно-сальниковой артерии, которая является довольно крупного диаметра сосудом — продолжением гастродуоденальной артерии. При внутриартериальной химиотерапии выполнение инфузии через чревный ствол

приводит к утечке значительной части препарата в печень, поскольку основной поток направлен именно туда, но при ветвлении потока крови в отходящую от собственной печеночной артерии гастродуоденальную артерию скорость потока падает, а в области отхождения панкреатодуоденальной артерии и собственно верхних панкреатических артерий линейная скорость потока крови падает еще больше. Поскольку правая желудочно-сальниковая артерия является продолжением гастродуоденальной артерии и основной кровоток следует по ней, то техническое решение в виде распределительной эмболизации этих артерий будет способствовать во время внутриартериальной химиотерапии меньшему вымыванию химиопрепарата из артерий кровоснабжающих головку поджелудочной железы. Это обстоятельство легло в основу методики перераспределительной эмболизации. Для эмболизации дистального сегмента желудочно-двенадцатиперстной артерии или начального сегмента правой желудочно-сальниковой артерии стандартно используют спирали Гиантурко.

Вместе с тем, возможно прерывание кровотока не путем постоянной (перманентной) окклюзии, а путем пережатия его снаружи через брюшную стенку. Передавливание аорты кулаком снаружи является не дозируемым и не точным. Кроме того, трудно контролируется распределение химиоэмболизата. Этому вопросу уделено отдельное внимание в настоящем исследовании.

После выполнения перераспределительной эмболизации правой желудочно-сальниковой артерии в панкреато-дуоденальную артерию вводят шприцом химиоэмболизат, представляющий собой эмульсию 3–7 мл жирорастворимого контрастного вещества (липиодол) и концентрата гемцитабина 400 мг/м². Химиоэмболизацию проводят под рентгеновским контролем. Признаками, указывающими на завершение интервенционной внутриартериальной процедуры, является накопление контрастного вещества в ткани поджелудочной железы и редукция кровотока в панкреато-дуоденальной артерии. Возможен небольшой заброс химиоэмболизата в печень. Следует избегать чрезмерно быстрой подачи химиоэмболизата, т.к. описан случай острого панкреонекроза после масляной химиоэмболизации.

В завершение интервенционной внутриартериальной процедуры проводится контрольная ангиография. Роль ангиографии в диагностике и лечении заболеваний поджелудочной железы ранее обсуждалась. После заключительного этапа удаляют катетеры и интродьюсер, место пункции прижимают пальцами в течение 5 минут, а затем накладывают марлевый валик и компрессионный бандаж (повязку) на 24 часа.

Методика усовершенствованной регионарной химиотерапии

Стандартная методика масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы была нами усовершенствована (патент РФ на изобретение №2624323). Для этого диагностический катетер устанавливают в проксимальный отдел гастродуоденальной артерии по предварительно заведенному проводнику. В правую желудочно-сальниковую артерию для проведения перераспределительной эмболизации заводят проводник диаметром 0,036–0,046 см, по которому дистальнее места отхождения артерий, кровоснабжающих опухоль, заводят баллонный катетер, диаметр которого соответствует диаметру правой желудочно-сальниковой артерии в данном сегменте. Раздувают баллон до полного прекращения кровотока по правой

желудочно-сальниковой артерии. Далее через диагностический катетер проводят контрольную ангиографию гастродуоденальной артерии. При прекращении кровотока по правой желудочно-сальниковой артерии через диагностический катетер вводят химиоэмболизат. Способ обеспечивает уменьшение длительности процедуры, снижение лучевой нагрузки на пациента и себестоимости вмешательства.

Когда наступает редукция кровотока в *a. gastroepiploica dextra*, приступают к введению химиоэмболизата, содержащего 3–7 мл липиодола и гемцитабин (400 мг/м²). Химиоэмболизат вводят через диагностический катетер. Если кровоток сохраняется, производят замену баллонного катетера на баллонный катетер большего диаметра, который далее раздувают, и проводят контрольную ангиографию. При окончании процедуры РМХЭА баллонный катетер сдувают и удаляют вместе с проводником и диагностическим катетером. Всем больным после НАХТ на сутки назначался строгий постельный режим. После процедуры у больных контролировали: общее состояние, температуру тела, уровень амилазы крови, состояние места пункции. Болевой синдром оценивали по интенсивности боли (до операции, а в послеоперационном периоде 2 раза в день до полного прекращения боли) с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Измерение температуры тела осуществляли 2 раза в день — в 6.00 и в 18.00 до нормализации показателей. При фебрильной температуре тела (38 °С и выше) назначались жаропонижающие препараты. Мониторинг уровня амилазы в сыворотке крови выполняли ежедневно. За нормальные значения амилазы в сыворотке крови было принято значение 100 Ед/л. При увеличении содержания амилазы в сыворотке крови выше 500 Ед/л и наличии признаков острого панкреатита назначали октреотид. Место пункции оценивали на следующий день после РМХЭА при снятии повязки и далее на 2-е и 3-и сутки. Мониторинг за амилазной активностью в послеоперационном периоде выполняли методом контроля амилазы в отделяемом по страховочным дренажам из брюшной полости — на 1-е, 3-и, 5-е сутки после хирургического вмешательства. В последующем контроль выполняли по показаниям (в случае увеличения концентрации амилазы). Послеоперационные осложнения были оценены по классификациям ISGPS и Clavien–Dindo.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка скорости линейного кровотока в общей печеночной артерии

Для ответа на поставленную задачу — разработать методику селективной внутриартериальной химиоэмболизации головки поджелудочной железы у больных с ПАК головки поджелудочной железы, позволяющую вызывать контролируемую дозированную и обратимую окклюзию желудочно-сальниковой артерии во время предоперационной интервенционной процедуры и обладающую большей сохранностью регионарного кровотока по сравнению с уже существующей стандартной методикой — с целью анализа изменений регионарного кровотока в ткани головки поджелудочной железы нами в ходе исследования была проведена сравнительная оценка линейной скорости кровотока в общей печеночной артерии у пациентов II-A группы и II-B группы.

Перед проведением интервенционной эндоваскулярной процедуры по такой методике средняя скорость линейного кровотока в общей печеночной артерии у пациентов II-A группы составила 52–75 см/с (в среднем $64,7 \pm 6,8$ см/с). После имплантации спирали Гиантурко в проксимальный отдел желудочно-сальниковой артерии и проведения процедуры масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы максимальная скорость линейного кровотока в печеночной артерии составила 70–93 см/с (в среднем $82,86 \pm 6,6$ см/с). Таким образом, линейная скорость кровотока в общей печеночной артерии увеличилась в 1,3 раза. Различия между показателями до и после процедуры оказались статистически значимыми ($p=0,04$). Поскольку в группе пациентов II-B собственно масляная химиоэмболизация артерий выполнялась по аналогичному с группой II-A принципу, различия касались только методики выключения антеградного кровотока по желудочно-сальниковой артерии. Если в группе II-A выполнялась перманентная окклюзия желудочно-сальниковой артерии имплантируемой спиралью, то в группе II-B выполнялась временная окклюзия этой же артерии баллоном. Современные ангиографические баллоны позволяют принимать заданный объем и размер при конкретном номинальном давлении. Раздувание баллона, степень его раскрытия внутри артерии и полнота перекрытия внутреннего просвета легко контролируются флюороскопически и ангиографически, при этом у пациента не возникает никаких неприятных ощущений в отличие от других методик пережатия, когда на живот пациента снаружи надавливают кулаком. У пациентов II-B группы до проведения интервенционной процедуры среднее значение максимальной линейной скорости кровотока в общей печеночной артерии составило $61,32 \pm 5,51$ см/с (разброс значений от 52 см/с до 70 см/с). После процедуры среднее значение максимальной скорости линейного кровотока составило $65,56 \pm 3,68$ см/с (разброс значений от 60 до 71 см/с). Таким образом, сравнивая полученные результаты, можно говорить об отсутствии достоверного увеличения линейной скорости кровотока в общей печеночной артерии после выполнения химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы на фоне временного обратимого выключения антеградного кровотока в желудочно-сальниковой артерии ($p=0,845$). Повышение линейной скорости кровотока в общей печеночной артерии объяснимо с позиций гемодинамики и патофизиологии системы кровообращения. Для обеспечения метаболических потребностей печени в конкретной ситуации необходим определенный объем крови. Относительно крупный сосуд, каким является чревный ствол, отходящий от аорты, обеспечивает прохождение определенного объема крови через его просвет, что отражается в термине «объемная скорость кровотока».

Площадь поперечного сечения чревного ствола таким образом определяет исходную объемную скорость кровотока, или «расход» жидкости в сосудистом бассейне на входе в систему. Этот объем должен распределиться за определенный интервал времени в отходящих от чревного ствола сосудах. Термин «линейная скорость кровотока» относится к скорости движения форменных элементов крови в просвете сосуда и, как правило, движению эритроцитов по осевой центральной линии потока. Желудочно-сальниковая артерия является крупным продолжением гастродуоденальной артерии, которая в свою очередь является 2-й или 3-й порядковой ветвью, отходящей от общей печеночной артерии. Поскольку металлические спирали обеспечивают перманентную окклюзию желудочно-

сальниковой артерии, за счет редукции объемного кровотока в сосудистой системе происходит усиление линейной скорости кровотока в выше расположенных сосудах. Таким образом поддерживается необходимая объемная скорость кровотока, и/или расход жидкости в системе. В группе II-Б окклюзия желудочно-сальниковой артерии была временной. Поскольку баллон не повреждает сосуд и его после процедуры удаляют, то наблюдалась другая картина: линейная скорость кровотока в общей печеночной артерии существенно не менялась ($p=0,845$). Таким образом, нами были установлены существенные различия в регионарной гемодинамике у пациентов II-А группы и II-Б группы, показавшие преимущества методики временной окклюзии желудочно-сальниковой артерии баллоном. Она позволяет вызывать контролируемую дозированную и обратимую окклюзию желудочно-сальниковой артерии и обладает большей сохранностью регионарного кровотока по сравнению с существующей стандартной методикой.

Сравнительная оценка накопления химиоэмболизата в опухоли при использовании различных интервенционных методик

Накопление химиоэмболизата в тканях головки поджелудочной железы было оценено нами в ходе исследования с целью сравнительного анализа различных методик внутриартериальной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы, в частности — в оценке влияния такого фактора, как постоянное, или временное прекращение антеградного кровотока по желудочно-сальниковой артерии. Для оценки накопления химиоэмболизата в тканях головки поджелудочной железы использовали данные нативной МСКТ, поскольку в состав химиоэмболизата входит эмульсия жирорастворимого рентгеноконтрастного препарата, представляющего собой йодизированное масло опийного мака (липиодол). Всем пациентам II группы нативное МСКТ органов брюшной полости назначали на 3-и сутки после РМХЭА. О концентрации химиоэмболизата судили опосредованно путем измерения средней рентгеновской плотности ткани головки поджелудочной железы в единицах Хаунсфильда (НУ) на одинаковых аксиальных срезах до и после внутрисосудистого интервенционного вмешательства. При наличии химиоэмболизата рентгеновская плотность ткани поджелудочной железы в обеих группах значительно увеличивалась.

Рентгеновская плотность ткани головки поджелудочной железы в месте локализации опухоли до проведения химиоэмболизации статистически не различалась между группами II-А и II-Б, составляя $23 \pm 5,0$ НУ и $24 \pm 4,0$ НУ соответственно ($p=0,518$). После проведения масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы в группе II-А рентгеновская плотность в ткани головки поджелудочной железы достоверно увеличилась и составила в среднем $41,3 \pm 5,1$ НУ ($p=0,04$), что связано с накоплением рентгеноконтрастного химиоэмболизата в ткани головки поджелудочной железы и, соответственно, в опухоли. В группе II-Б рентгеновская плотность ткани головки поджелудочной железы после масляной химиоэмболизации верхних панкреатических артерий так же значительно увеличилась и составила в среднем $63,6 \pm 6,4$ НУ ($p=0,03$). При этом рентгеновская плотность ткани поджелудочной железы после интервенционной процедуры в группе II-Б была достоверно выше, чем в группе II-А ($p=0,04$). Таким образом, увеличение рентгеновской плотности тканей в области опухоли происходит

в обеих группах, что свидетельствует об эффективности обеих интервенционных внутрисосудистых процедур.

Сравнительная оценка безопасности стандартной и усовершенствованной методик РМХЭА

У всех пациентов ($n=22$) в группе II-A, у которых перед химиоэмболизацией артерий головки поджелудочной железы применялась стандартная методика распределительной эмболизации желудочно-сальниковой артерии спиралями Гиантурко был в различной степени выражен постэмболизационный синдром. У 16 (72,7%) пациентов отмечено повышение температуры тела. Также у всех пациентов была выявлена гиперамилаземия. В 1-е сутки после вмешательства интенсивность боли по шкале ВАШ составила 23–69 мм (в среднем $48 \pm 12,6$ мм). Обезболивание было назначено 20 (90,9%) пациентам. Из них у 19 (80%) пациентов боль была купирована назначением НПВС, и лишь у одного пациента наркотическими анальгетиками. На 2-е сутки после интервенционного вмешательства интенсивность боли по ВАШ составила 15–45 мм (в среднем $30,9 \pm 9,2$ мм), обезболивание с помощью НПВС потребовалась 17 (77,3%) пациентам. На 3-и сутки после вмешательства выраженность боли по ВАШ составила 0–26 мм (в среднем $7,1 \pm 8,9$ мм) и обезболивание уже не потребовалось. Повышение температуры тела до фебрильных значений было отмечено в 1-е сутки у одного пациента (4,5%), до субфебрильных цифр у 15 (68,3%) пациентов. На 2-е сутки только субфебрильная температура была отмечена у 6 (27,3%) пациентов. На 3-и сутки температура тела у всех пациентов II-A группы была в пределах нормы.

До проведения интервенционного вмешательства уровень амилазы в сыворотке крови у всех пациентов группы II-A был в пределах нормы. На 1-е сутки после масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы гиперамилаземия была выявлена у всех пациентов, а концентрация амилазы составила 122–376 Ед/л (в среднем $261,3 \pm 79,6$ Ед/л). На 2-е сутки повышенная концентрация амилазы в сыворотке крови (48–216 Ед/л, в среднем $120,6 \pm 52,8$ Ед/л) была выявлена у 14 (63,6%) пациентов. На 3-и сутки у 13 (59,1%) пациентов концентрация амилазы составила 50–187 Ед/л (в среднем $127,3 \pm 44,3$ Ед/л). У 11 (50%) пациентов после масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы, у которых применялась стандартная методика распределительной эмболизации желудочно-сальниковой артерии спиралями Гиантурко развилась клиническая картина отечной формы острого панкреатита, что было подтверждено УЗИ. Всем пациентам была назначена консервативная терапия, на фоне которой явления панкреатита были купированы в течение 5 дней у всех пациентов. Признаков деструктивного панкреатита не отмечено. По классификации Clavien–Dindo данное осложнение (панкреатит) мы отнесли ко II классу осложнений. Частота его возникновения в группе II-A составила 22,7%.

Результаты лечения усовершенствованной методикой РМХЭА

У всех ($n=25$) пациентов II-B группы, у которых применялась во время масляной химиоэмболизации верхних панкреатических артерий временная окклюзия баллоном

желудочно-сальниковой артерии также был выявлен постэмболизационный синдром и болевой синдром. У 13 (52%) пациентов выявлено повышение температуры тела, у 24 (96%) пациентов отмечалась гиперамилаземия. В 1-е сутки после процедуры РМХЭА сила боли по шкале ВАШ составила 15–63 мм (в среднем $36,9 \pm 12,4$ мм), в связи с чем, потребовалось обезболивание с помощью НПВС у 23 (92%) пациентов, а у 1 (4%) пациента потребовалось назначение наркотических анальгетиков. На 2-е сутки после интервенционного вмешательства интенсивность боли по шкале ВАШ оценивалась как 5–31 мм (в среднем $16,3 \pm 7,6$ мм), в связи с чем для купирования боли применялись НПВС у 9 (36%) пациентов. На 3-и сутки сила боли по шкале ВАШ пациентами II-Б группы оценивалась 0–17 мм (в среднем $1,6 \pm 4,15$ мм) и обезболивающие препараты не применялись. Повышение температуры тела до фебрильных цифр на 1-е сутки после вмешательства было отмечено у 1 (4%) пациента, до субфебрильных цифр — у 10 (40%) пациентов. На 2-е сутки субфебрильная температура была выявлена у 7 (28%) пациентов. На 3-и сутки после интервенционной процедуры повышения температуры тела ни у одного из пациентов группы II-Б не отмечалось.

У всех пациентов в группе II-Б исходный уровень амилазы в сыворотке крови соответствовал нормальным значениям. На 1-е сутки после вмешательства гиперамилаземия была отмечена у 24 (96%) пациентов. Уровень амилазы на 1-е сутки после интервенционного вмешательства составил 91–376 Ед/л (в среднем $243 \pm 85,1$ Ед/л). На 2-е сутки повышение уровня амилазы в сыворотке крови было отмечено у 18 (72%) пациентов и составило 49–210 Ед/л (в среднем $132,2 \pm 51,8$ Ед/л). На 3-и сутки повышение содержания амилазы в сыворотке крови было отмечено у 13 (52%) пациентов и составило 50–184 Ед/л (в среднем $118,9 \pm 41,7$ Ед/л). Острый панкреатит отечной формы после масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы, проводимой на фоне временной окклюзии желудочно-сальниковой артерии баллоном развился у 5 (20%) пациентов. Все пациенты получили консервативную терапию, на фоне которой явления панкреатита были купированы в течение 3–5 суток. Признаков деструктивного панкреатита не было отмечено ни в одном случае. По классификации Clavien–Dindo данное осложнение (панкреатит) было отнесено нами к II классу осложнений.

Сравнительная оценка пациентов после радикального хирургического лечения

Одна из поставленных в настоящем исследовании задач состояла в том, чтобы сравнить частоту возникновения послеоперационных осложнений у пациентов, которым не проводили предоперационную локорегионарную терапию и оперированных радикально, и пациентов, которым провели предоперационную внутриартериальную химиоэмболизацию, а также оценить влияние различных вариантов предоперационной внутриартериальной масляной химиоэмболизации головки поджелудочной железы на частоту возникновения послеоперационных осложнений. У всех пациентов ($n=92$), вошедших в исследование, удалось выполнить хирургическую операцию в объеме ПГДР. Хирургическое лечение пациентов II-А группы и II-Б группы было выполнено на 4–7-е сутки после масляной химиоэмболизации головки поджелудочной железы. Данные интраоперационных показателей пациентов всех исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика интраоперационных показателей у пациентов I и II групп исследования, $Me \pm SD$

	Время операции, мин	Интраоперационная кровопотеря, мл	Объем лимфодиссекции, п
Группа II-A	363±15	564±34	14±1,2
Группа II-B	384±12	493±24	16±1,3
Группа I	374±11	512±21	14±1,2
p	0,364	0,418	0,396

Отсутствие статистически значимых различий по представленным показателям в исследуемых группах свидетельствует также о том, что ни продолжительность операции, ни объем кровопотери, ни объем лимфодиссекции не смогли оказать дополнительного влияния на исход лечения и частоту развития послеоперационных осложнений.

Анализ специфических послеоперационных осложнений по ISGPS

В I группе у 9 (20%) пациентов диагностирована послеоперационная панкреатическая фистула. Из них по классификации ISGPS: класс B — у 8 (72,7%) пациентов, класс C — у 3 (27,3%) пациентов. Явления гастростаза диагностированы у 10 (22,2%) пациентов. Из них: по классификации ISGPS: класс A — у 5 (50%) пациентов, класс B — у 3 (30%) пациентов, класс C — у 2 (20%) пациентов. Геморрагические осложнения отсутствовали. Послеоперационный койко-день в I группе составил $12,9 \pm 3,1$ дней. В группе II-A у 6 (36,4%) пациентов была диагностирована послеоперационная панкреатическая фистула. Из них по классификации ISGPS: фистула класса B — у 5 (83,3%) пациентов, класса C — у 1 (16,7%) пациента. Явления гастростаза диагностированы у 5 (22,7%) пациентов группы II-A. Из них по классификации ISGPS: класс A — у 3 (60%) пациентов, класс B — у 1 (20%) пациента, класс C у 1 (20%) пациента. Геморрагические осложнения класса B по классификации ISGPS развились у 1 (4,5%) пациента группы II-A. Средний послеоперационный койко-день в группе II-A составил $12,7 \pm 3,7$ дней. В группе II-B у 6 (24%) пациентов была диагностирована послеоперационная панкреатическая фистула. Из них по классификации ISGPS: фистула класса B — у 4 (66,7%), класса C — у 2 (33,3%). Явления гастростаза выявлены у 6 (24%) пациентов группы II-B. Из них по классификации ISGPS: класс A диагностирован у 3 (50%) пациентов, класс B — у 2 (33,3%) пациентов, класс C — у 1 (16,7%) пациента. Геморрагических осложнений не было. Средний послеоперационный койко-день в группе II-B составил $12 \pm 3,11$ дня. Для сравнения показателей по группам данные представлены графически на рисунке 1. спирали Гиантурко в желудочно-сальниковую артерию влияет на формирование этого осложнения. Разница в частоте развития гастростаза была статистически не значима между изучаемыми группами ($p > 0,05$).

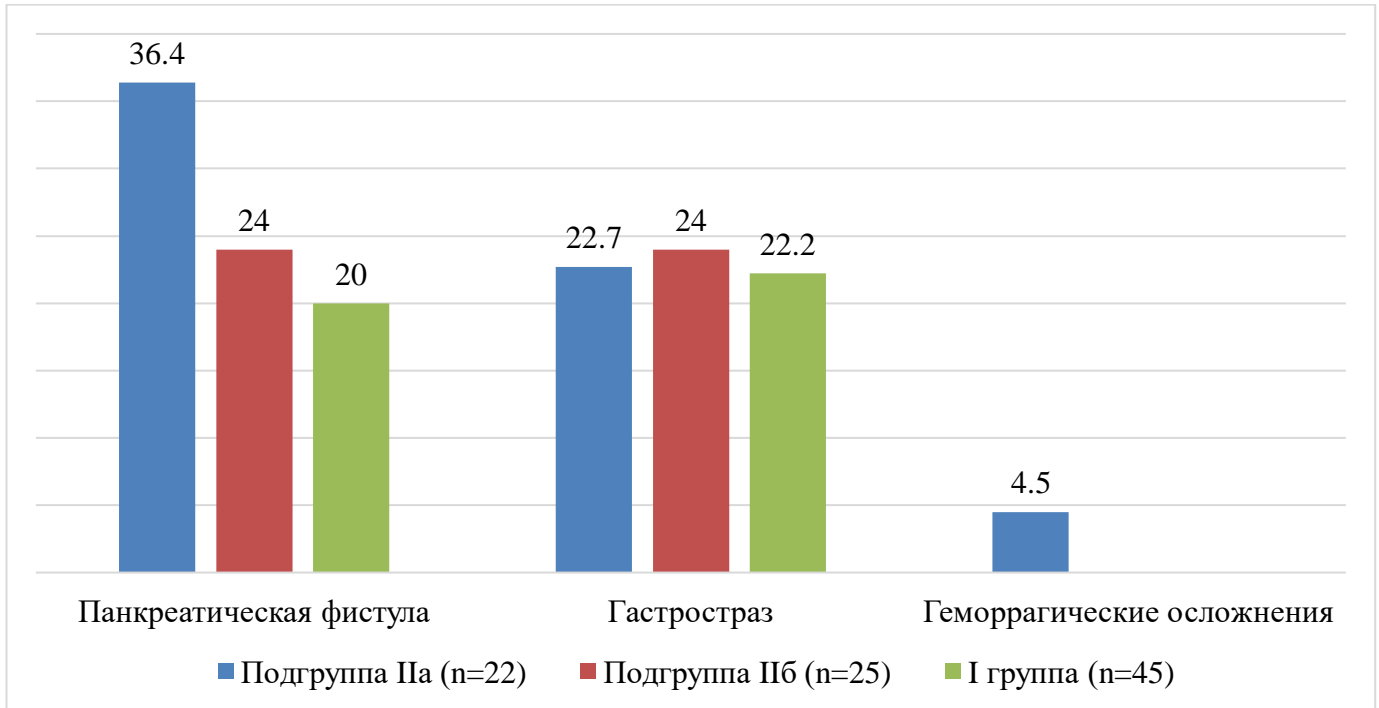


Рисунок 1 — Частота возникновения специфических послеоперационных осложнений по классификации ISGPS во всех группах, %.

Как следует из представленных выше данных, частота формирования панкреатической фистулы достоверно чаще ($p < 0,05$) возникала у пациентов группы II-A по сравнению с пациентами группы II и пациентами группы I. Это позволяет предположить, что возможно имплантация

Анализ общих послеоперационных осложнений

Изучение общих осложнений по классификации Clavien–Dindo показало следующие результаты (рисунок 2). В I группе осложнения категории I диагностированы у 10 (22,2%) пациентов, категории II — у 5 (11,1%) пациентов, категории III — у 5 (11,1%) пациентов, категории IV — у 1 (4,5%) пациента. Осложнения категории V в I группе отсутствовали. В группе II-A осложнения категории I диагностированы у 3 (13,6%) пациентов, категории II — у 2 (9,1%) пациентов, категории III — у 3 (13,6%) пациентов, категории IV — у 1 (4,5%) пациента. Осложнения категории V отсутствовали. В группе II-B осложнения категории I диагностированы у 3 (12%) пациентов, категории II — у 2 (8%) пациентов, категории III — у 3 (12%) пациентов, категории IV — у 1 (4%) пациента. Осложнения категории V не выявлены.

В I группе послеоперационный койко-день составил в среднем $12,9 \pm 3,1$ дней, в группе II-A — $12,7 \pm 3,7$ дней, в группе II-B — $12 \pm 3,1$ дней ($p > 0,05$).

Таким образом, проведение предоперационного интервенционного вмешательства и, в частности, химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы на фоне временной окклюзии желудочно-сальниковой артерии баллоном существенно не влияет на продолжительность пребывания пациента в стационаре.

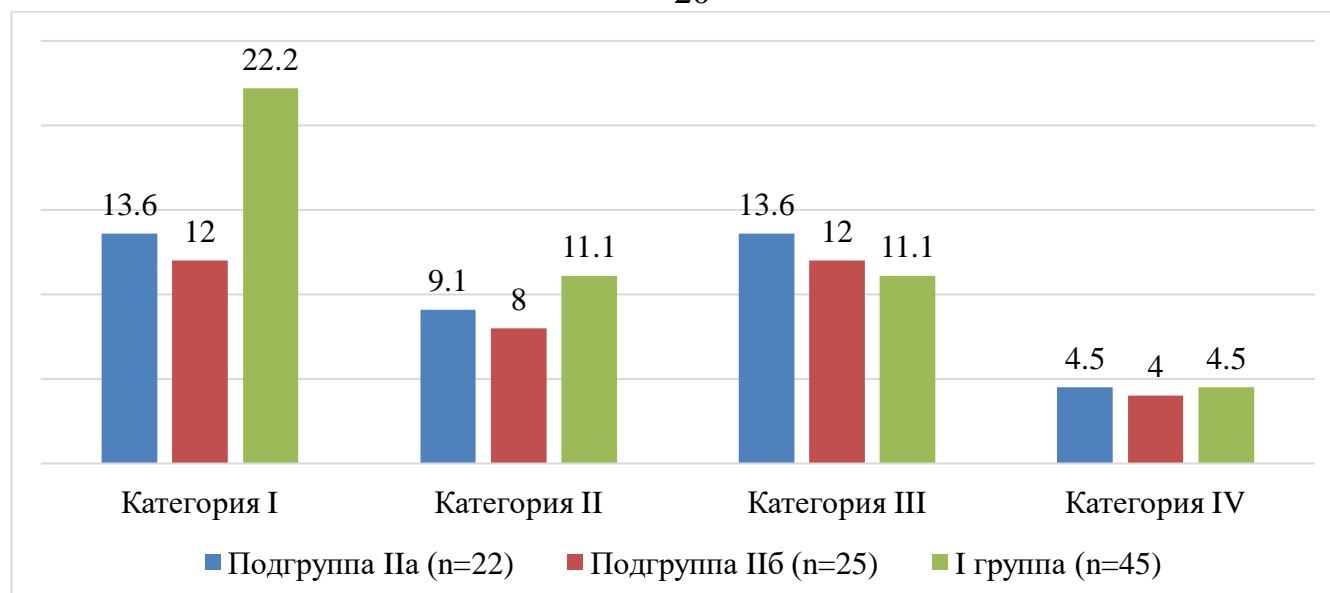


Рисунок 2 — Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo в исследуемых группах.

Анализ длительности пребывания в стационаре

Анализ отдаленных результатов лечения комбинированного лечения

Общая годовичная выживаемость составила: в I группе (n=31) 68,9% пациентов, во II группе (n=40) 85,1% (p=0,06). Общая двухгодичная выживаемость составила: в I группе (n=19) 42,2% пациентов, во II группе (n=30) 63,8%, пациентов (p=0,04). Общая трехлетняя выживаемость составила: в I группе (n=9) 20% пациентов, во II группе (n=19) 40,4% пациентов (p=0,02). Общая четырехлетняя выживаемость составила: в I группе (n=4) 8,9% пациентов, во II группе (n=7) 14,8% пациентов (p=0,38). Общая пятилетняя выживаемость составила: в I группе 0 пациентов, во II группе (n=2) 4,5% пациентов (p=0,16). Поскольку все больные наблюдались до достижения исхода мы приводим абсолютные значения выживаемости в таблице 2 с указанием коэффициентов выживаемости во всех группах, включая группы II-А и II-Б.

Таблица 2 — Абсолютное число выживших и коэффициент общей выживаемости пациентов, получивших комбинированное лечение с неoadъювантным внутриартериальным вмешательством (группы II-А и II-Б) и без него (группа I)

Группы (число пациентов)	Период наблюдения				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Группа I, n=45	31 (68,9%)	19 (42,2%)*	9 (20%)*	4 (8,9%)	0
Группа II-А, n=22	18 (81,8%)	14 (63%)	9 (40,9%)	3 (13,6%)	1 (4,5%)
Группа II-Б, n=25	22 (88%)	16 (64%)*	10 (40%)	4 (6%)	1 (4%)
p для I и II групп	0,06	0,04	0,02	0,38	0,16

Примечание: * отмечены статистически значимые различия $p < 0,05$ между группами I и II; на период 2 года: при сравнении групп I и II-А $p=0,1$; при сравнении групп I и II-Б $p=0,08$; на период 3 года при сравнении групп I и II-А $p=0,07$; при сравнении групп I и II-Б $p=0,07$.

На рисунке 3 показана динамика показателей общей выживаемости в исследуемых группах.

Безрецидивная одногодичная выживаемость составила: в I группе 57,1% (n=23), во II группе — 61,7% (n=29) пациентов (p=0,31). Безрецидивная двухгодичная выживаемость составила: в I группе 22,2% (n=10), во II группе 48,9% (n=23) пациентов (p=0,01). Безрецидивная трехлетняя выживаемость составила: в I группе 15,6% (n=7) пациентов, во II группе 34% (n=16) пациента (p=0,04). Безрецидивная четырехлетняя выживаемость составила: в I группе 6,7% (n=3) пациентов, во II группе 10,6% (n=5) пациентов (p=0,5).

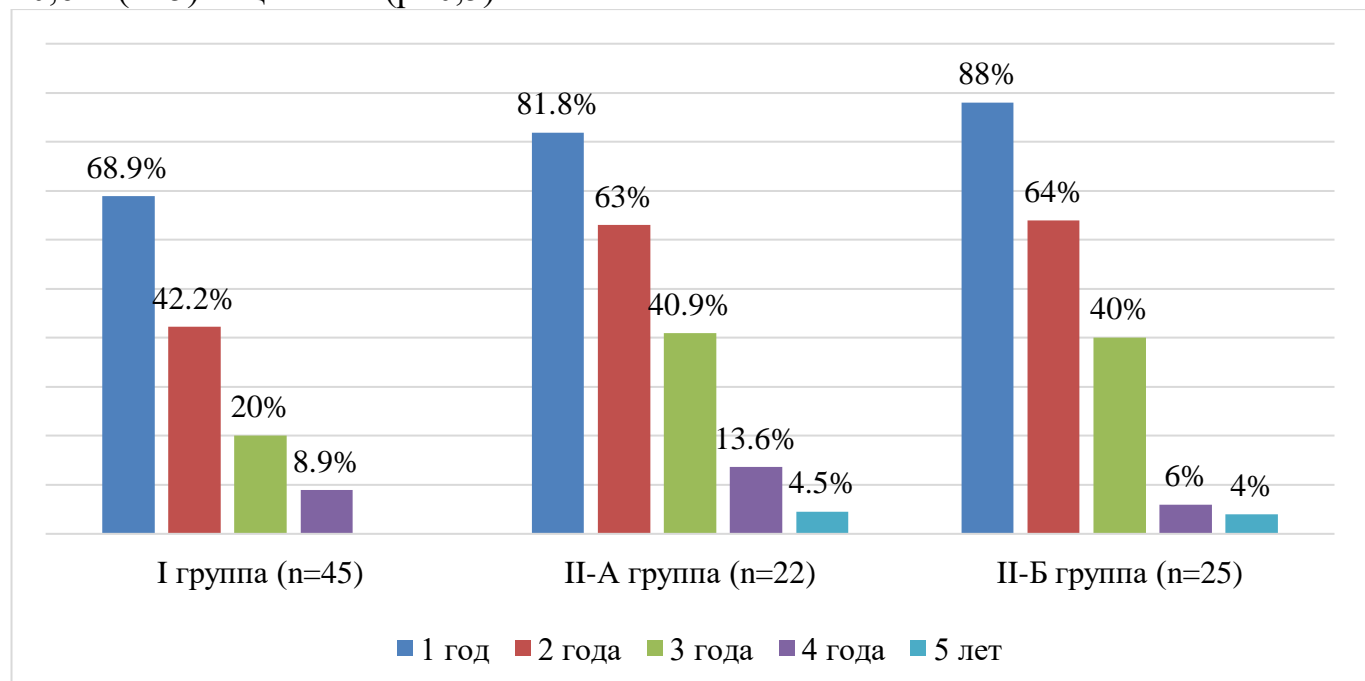


Рисунок 3 — Динамика показателей общей выживаемости в исследуемых группах.

Безрецидивная пятилетняя выживаемость составила: в I группе 0 пациентов, во II группе 4% (n=1) пациентов (p=0,33). Абсолютные значения безрецидивной выживаемости с указанием коэффициентов выживаемости во всех группах, включая группы II-A и II-B приводятся в таблице 3.

Таблица 3 — Абсолютное число выживших без рецидива и коэффициент безрецидивной выживаемости пациентов, получивших комбинированное лечение с неоадьювантным внутриартериальным вмешательством (группы II-A и II-B) и без него (группа I)

Группы (число пациентов)	Период наблюдения				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Группа I, n=45	23 (57,1%)	10 (22,2%)*	7 (15,6%)*	3 (6,7%)	0
Группа II-A, n=22	13 (59%)	10 (45,5%)*	7 (31,8%)	2 (9,1%)	0
Группа II-B, n=25	16 (64%)	13 (52%)**	9 (36%)	3 (12%)	1 (4%)
p для I и II групп	0,31	0,01*	0,04*	0,50	0,33

Примечание: * отмечены статистически значимые различия $p < 0,05$ между группами I и II; на период 2 года при сравнении групп I и II-A $p=0,05$; **при сравнении групп I и II-B $p=0,01$; на период 3 года при сравнении групп I и II-A $p=0,12$; при сравнении групп I и II-B $p=0,05$.

На рисунке 4 показана динамика показателей безрецидивной выживаемости в исследуемых группах.

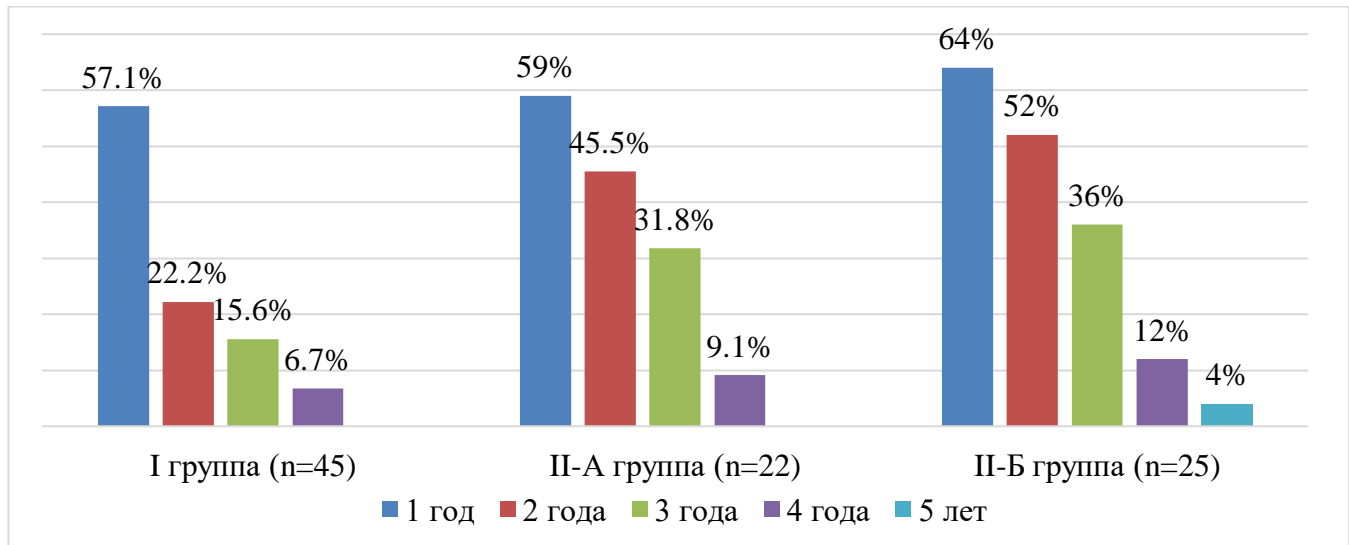


Рисунок 4 — Динамика показателей безрецидивной выживаемости в исследуемых группах.

Таким образом, согласно полученным результатам, можно сделать вывод о том, что методика химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы с временной окклюзией ЖСА баллоном не оказывает влияние на частоту общих и специфических послеоперационных осложнений, не влияет на продолжительность госпитализации пациентов после хирургического лечения, но несколько улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения. Все изложенное выше позволяет рекомендовать применение данной методики в комплексном и комбинированном лечении пациентов с ПАК головки поджелудочной железы.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика селективной внутрисосудистой химиоэмболизации головки поджелудочной железы у больных с ПАК головки поджелудочной железы, позволяющая за счет размещения в ЖСА специально подобранного раздуваемого баллона, вызывать контролируемую дозированную и обратимую окклюзию ЖСА во время предоперационной интервенционной процедуры, что позволило сохранить регионарный кровоток в отличие от стандартной методики внутрисосудистой химиоэмболизации головки поджелудочной железы, предусматривающей перманентную внутриартериальную имплантацию спиралей. По данным ультразвуковой доплерометрии линейная скорость кровотока в чревном стволе при использовании разработанной методики изменялась с исходных $62,4 \pm 5,2$ см/с до $65,4 \pm 4,8$ см/с после процедуры, а при выполнении масляной химиоэмболизации по стандартной методике, достоверно увеличилась с исходных $64,7 \pm 6,8$ см/с до $82,86 \pm 6,6$ см/с ($p < 0,05$).

2. При помощи мультиспиральной КТ были изучены особенности накопления химиоэмболизата в ткани головки поджелудочной железы при различных вариантах предоперационной внутриартериальной масляной химиоэмболизации. Плотность

накопления химиоэмболизата при использовании разработанной баллонной методики химиоэмболизации составила $63 \pm 6,4$ НУ по сравнению с $41,3 \pm 5,1$ НУ при использовании стандартной методики ($p < 0,05$).

3. Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений показал отсутствие повышения частоты общих и специфических послеоперационных осложнений у пациентов, которым проводилась предоперационная внутриартериальная масляная химиоэмболизация головки поджелудочной железы по сравнению с пациентами, у которых выполнялась радикальная операция без предоперационной локорегионарной терапии. При этом, после использования разработанной баллонной методики временного прекращения кровотока по ЖСА отечная форма острого панкреатита в послеоперационном периоде была достоверно ниже (20%), чем после использования стандартной методики с применением эмболизационных спиралей (50%), соответственно ($p < 0,05$).

4. При сравнительной оценке отдаленных результатов лечения односторонняя общая и безрецидивная выживаемость была сопоставимой у всех пациентов. На втором году наблюдения общая выживаемость была на 21,6% выше в группе пациентов, получавших предоперационные интервенционные внутрисосудистые вмешательства, безрецидивная двухгодичная выживаемость также в этой группе была выше на 26,7% (различия статистически значимы). Общая 3-летняя выживаемость составила: в I группе 20% (9 пациентов), во II группе 40,4% (19 пациентов) ($p = 0,021$). Безрецидивная 3-летняя выживаемость в I группе составила 15,6% (7 пациентов), во II группе 34% (16 пациентов) ($p = 0,047$). На 4 году наблюдения различия в общей выживаемости между группами стали статистически недостоверными, несмотря на то что в группе пациентов, получавших в неoadьювантном режиме масляную химиоэмболизацию, она была выше на 5,9%. Безрецидивная 4-летняя выживаемость в I группе составила 6,7% (3 пациента), во II группе 10,6% (5 пациентов) ($p = 0,568$). Тенденция к повышению 4-летней безрецидивной выживаемости отмечена у пациентов, получавших масляную химиоэмболизацию на фоне распределения кровотока в ЖСА баллоном. Общая 5-летняя выживаемость составила: в I группе 0, во II группе 4,3% (2 пациента) ($p = 0,168$). Два пациента, переживших срок 5 лет, получали в неoadьювантном режиме масляную химиоэмболизацию. Один пациент был из группы, получавших масляную химиоэмболизацию на фоне распределения кровотока в правой ЖСА спиралью Гиантурко и один пациент из группы, получавших масляную химиоэмболизацию на фоне распределения кровотока баллоном.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с операбельной ПАК головки поджелудочной железы показано комбинированное лечение, которое направлено на повышение безрецидивной выживаемости и улучшение результатов лечения.

2. Включение в план лечения предоперационной (неoadьювантной) масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы позволяет быстро подготовить пациента к последующему радикальному хирургическому лечению и не влияет достоверно на частоту послеоперационных осложнений.

3. Помимо стандартных исследований, проводимых у пациента с ПАК головки поджелудочной железы, следует при помощи ультразвуковых доплеровских

методов оценивать кровоток в общей печеночной артерии и, по возможности, в правой ЖСА, что позволит выбрать оптимальную методику предоперационного интервенционного вмешательства.

4. При технической возможности следует отдавать предпочтение методике временной окклюзии ЖСА баллоном во время проведения масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы, поскольку при этом обеспечивается физиологическая сохранность кровотока в сосудистом модуле общей печеночной артерии.

5. Неoadьювантное лечение пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений должно быть индивидуализированным и должно предусматривать использование более щадящей и физиологичной методики перераспределения кровотока.

СПИСОК ПАТЕНТОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патент №2624323С2. Способ селективной химиоэмболизации злокачественных опухолей поджелудочной железы. Хайрутдинов Евгений Рафаилович (RU), Цуркан Владимир Андреевич (RU), Араблинский Александр Владимирович (RU), Шабунин Алексей Васильевич (RU), Тавобиллов Михаил Михайлович (RU), Паклина Оксана Владимировна (RU), Сетдикова Галия Равилевна (RU), Каприн Дмитрий Андреевич (RU).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тавобиллов М.М., **Каприн Д.А.**, Шабунин А.В. Целесообразность, безопасность и эффективность интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака головки поджелудочной железы // Московский хирургический журнал. – 2016. – Т. 4, №50. – С. 71–76.

2. Шабунин А.В., **Каприн Д.А.**, Тавобиллов М.М. Предоперационная регионарная химиотерапия в лечении больных раком головки поджелудочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, №2. – С. 51–56.

3. Лядов К.В., Каприн А.Д., Рерберг А.Г., Козырин И.А., Лядов В.К., Майоров К.В., **Каприн Д.А.**, Мороз О.В., Чередниченко Д.В., Добрева И.Ю., Полушкин В.Г., Ходовский А.А. Терапия неоперабельного гепатоцеллюлярного рака селективной трансартериальной радиоэмболизацией микросферами иттрия-90 // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 55–60.

4. **Каприн Д.А.** Внутриартериальная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы) // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 9, №6. – С. 16–25.

5. **Каприн Д.А.**, Тавобиллов М.М., Цуркан В.А. Влияние вариантов предоперационной масляной химиоэмболизации на результаты комбинированного лечения операбельного рака головки поджелудочной железы // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т. 16, №1. – С. 40–51.