

№1
Том первый

Ежеквартальный электронный журнал



Медицина высоких технологий

Москва 2023 год

Ежеквартальный электронный журнал



*При оформлении обложки был
использован шелкографический
эстамп «Педиатрическая операция»
Кати Грановой*

Медицина ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

High-tech medicine

Под редакцией
д.м.н., проф., действительного члена ISC А.В. Чжао (Москва)

Номер 1

Том первый

Москва 2023 год

МЕДИЦИНА

ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

QUARTERLY
SCIENTIFIC & PRACTICAL JOURNAL

Главный редактор

д.м.н., проф., действительный член ИС А.В. Чжао (Москва)

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф., акад. РАН
Д.А. Гранов (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь

Я.А. Барышникова (Москва)

Редакционная коллегия

д.м.н. Д.Г. Ахаладзе (Москва)
д.м.н., проф. Д.А. Благовестнов (Москва)
к.м.н. С.А. Бугаев (Москва)
д.м.н. М.А. Годков (Москва)
д.м.н. А.А. Грицкевич (Москва)
д.м.н. Н.А. Григорьев (Москва)
к.м.н. О.И. Жаворонкова (Москва)
д.м.н. Р.З. Икрамов (Москва)
к.м.н. Д.А. Ионкин (Москва)
к.м.н. В.В. Кулабухов (Москва)
проф. Е.И. Либсон (Израиль)
к.м.н., доц. Л.А. Маринова (Москва)
д.м.н., проф. А.А. Поликарпов (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. Е.В. Розенгауз (Санкт-Петербург)
д.м.н. Д.В. Ручкин (Москва)
С. Нидадь (Израиль)
д.м.н., проф. Ю.А. Степанова (Москва)
д.м.н., проф. М.Д. Ханевич (Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. В.И. Шаробаро (Москва)

Редакционный совет

д.м.н., проф., акад РАН Б.Б. Баймаханов (Алматы)
д.м.н., проф. В.А. Вишневыский (Москва)
д.м.н., проф. член-корр. РАН С.Э. Восканян (Москва)
д.м.н. С.А. Васильев (Москва)
д.м.н., проф., акад. РАН С.В. Готье (Москва)
д.м.н. С.В. Журavel (Москва)
д.м.н., проф. В.Е. Загайнов (Нижний Новгород)
д.м.н., проф. Б.Н. Котив (Санкт-Петербург)
к.м.н., доц. В.А. Митиш (Москва)
д.м.н., проф. Greg Nowak (Стокгольм)
д.м.н., проф., акад. БАН О.О. Руммо (Минск)
д.м.н., проф. Mu Feng (Гуанчжоу)
д.м.н. Yang Qin (Фуцжоу)
д.м.н., проф. Д.И. Цыганов (Москва)
д.м.н., проф. С.Г. Шаповальянц (Москва)

Editor-in-Chief

MD, prof. A.V. Chzhao (Moscow)

M.D., PhD., prof., full member of ISC A.V. Zhao (Moscow)

Deputy Editors-in-Chief M.D., PhD., Prof., Acad. RAS
D.A. Granov (St. Petersburg)

Executive Secretary

M.D. Ya.A. Barishnikova (Moscow)

Editorial board

M.D., PhD. D.G. Ahaladze (Moscow)

M.D., PhD. prof. D.A. Blagovestnov (Moscow)

M.D., PhD. S.A. Bugaev (Moscow)

M.D., PhD. M.A. Godkov (Moscow)

M.D., PhD. A.A. Gritskevich (Moscow)

M.D., PhD., Prof. N.A. Grigoriev (Moscow)

M.D., PhD. O.I. Zhavoronkova (Moscow)

M.D., PhD. R.Z. Ikramov (Moscow)

M.D., PhD. D.A. Ionkin (Moscow)

M.D., PhD. V.V. Kulabukhov (Moscow)

M.D., FRSR. Prof. E.I. Libson (Israel)

M.D., PhD. Assoc. Prof. L.A. Marinova (Moscow)

M.D., PhD. Prof. A.A. Polikarpov (St. Petersburg)

M.D., PhD. Prof. E.V. Rozengauz (St. Petersburg)

M.D., PhD. D.V. Ruchkin (Moscow)

MD FRSR S.Nidal (Israel)

M.D., PhD. Prof. Yu.A. Stepanova (Moscow)

M.D., PhD. Prof. M.D. Khanevich (St. Petersburg)

M.D., PhD. Prof. V.I. Sharobaro (Moscow)

Editorial Council

M.D., PhD., Prof., Acad. RAS B.B. Baimakhanov (Almaty)

M.D., PhD., prof. V.A. Vishnevsky (Moscow)

M.D., PhD., prof. corresponding member RAS S.E. Voskanyan (Moscow)

M.D., PhD. S.A. Vasiliev (Moscow)

M.D., PhD., Prof., Acad. RAS S.V. Gauthier (Moscow)

M.D., PhD. S.V. Zhuravel (Moscow)

M.D., PhD., prof. V.E. Zagainov (Nizhny Novgorod)

M.D., PhD., prof. B.N. Kotiv (St. Petersburg)

M.D., PhD., Assoc. Prof. V.A. Mitish (Moscow)

M.D., PhD., Prof. Greg Nowak (Stockholm)

M.D., PhD., prof., Acad. BAS O.O. Rummo (Minsk)

M.D., PhD., prof. Mu Feng (Guangzhou)

M.D., PhD. Yang Qin (Fuzhou)

M.D., PhD., prof. D.I. Tsyganov (Moscow)

M.D., PhD., prof. S.G. Shapovalyants (Moscow)

СОДЕРЖАНИЕ

- ТЕХНОЛОГИИ ПЛОСКОДЕТЕКТОРНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ: ДИАГНОСТИКА, СТАДИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА** 6 **FLAT-DETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY TECHNOLOGIES IN INTERVENTIONAL ONCOLOGY: DIAGNOSIS, STAGING AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA**
Балахнин П.В., Беляев А.М., Багненко С.С., Буровик И.А., Шмелев А.С. Balakhnin P.V., Belyaev A.M., Bagnenko S.S., Burovik I.A., Shmelev A.S.
- ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ КАРОЛИ I ТИПА** 26 **LAPAROSCOPIC LIVER RESECTION IN CAROLI TYPE I DISEASE**
Руткин И.О., Альшин Т.Р. Rutkin I.O., Alshin T.R.
- РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 31 **ROBOT-ASSISTED INTERVENTIONS IN PANCREATIC SURGERY**
Андрейцев И. Л., Пилюс Ф. Г. Andreicev I. L., Pilyus F. G.
- ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ** 39 **FEATURES OF DISORDERS IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS**
В.В. Киселев, М.С. Жигалова, Е.В. Клычникова, С.В. Новиков, К.В. Сталева, П.А. Ярцев Kiselev V.V., Zhigalova M.S., Klychnikova E.V., Novikov S.V., Staleva K.V., Yartsev P.A.
- ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ШОК И ГЕМОТРАНСФУЗИЯ: РАННИЙ РЕНЕССАНС** 51 **HEMORRHAGIC SHOCK AND HEMOTRANSFUSION: EARLY RENAISSANCE**
Поликарпов С.А., Семитко С.П. Polikarpov S.A., Semitko S.P.

Учредитель:
Ассоциация специалистов
в области медицины
высоких технологий
e-mail: info@htmed.pro

Главный редактор:
А.В. Чжао, проф., д.м.н.

Адрес редакции:
117105, г. Москва; Донской,
вн.тер.г. муниципальный
округ донской,
ш. Варшавское, д. 1а,
помещ зк/п, офис 104

По вопросам рекламы и подписки
обращаться к издателю.

Регистрационный номер и дата
принятия решения о регистрации
СМИ Эл №ФС77-85211
от 10 мая 2023 г. выдано
Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций

Журнал выпускается в
электронном виде 1 раз в 3 месяца.

Возрастная категория: 16+

Полная или частичная
перепечатка материалов
допускается с письменного
согласия редакции.

Редакция не несёт
ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

Дорогие друзья!

Перед вами первый номер ежеквартального журнала «Медицина высоких технологий», который издается одноименной ассоциацией, а точнее говоря, кругом единомышленников, не представляющих гармоничное развитие медицины без внедрения в широкую практику современных методов диагностики и лечения заболеваний. Нашей задачей мы считаем знакомство широкой профессиональной аудитории с достижениями в различных областях медицинской науки, инновационными технологиями, а также историей медицины и интересными клиническими наблюдениями. Журнал призван также стать площадкой для обсуждения результатов мультидисциплинарных исследований медиков, биологов, инженеров.

Мы надеемся на вашу заинтересованность в развитии журнала и активное сотрудничество!

Главный редактор журнала
Алексей Владимирович Чжао

**ТЕХНОЛОГИИ
ПЛОСКОДЕТЕКТОРНОЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ В
ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ
ОНКОЛОГИИ:
ДИАГНОСТИКА,
СТАДИРОВАНИЕ И
ЛЕЧЕНИЕ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО
РАКА**

**FLAT-DETECTOR
COMPUTED
TOMOGRAPHY
TECHNOLOGIES
IN INTERVENTIONAL
ONCOLOGY:
DIAGNOSIS,
STAGING
AND TREATMENT
OF HEPATOCELLULAR
CARCINOMA**

**Балахнин П.В., Беляев А.М.,
Багненко С.С., Буровик И.А.,
Шмелев А.С.**

ФГБУ "НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ;
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, дом 68

Сведения об авторах:

Балахнин Павел Васильевич –
кандидат медицинских наук, старший научный
сотрудник научного отделения диагностической
и интервенционной радиологии, врач по
рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению,
заведующий ОРХМДил ФГБУ "НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия, 197758
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>
Scopus Author ID: 6508355464
SPIN-код: 1431-4012
AuthorID: 727661
Телефон моб.: 8-911-933-79-53
Телефон раб.: 8-812-439-95-55, доб. 3039
e-mail: balahnin_p@mail.ru

**Balakhnin P.V., Belyaev A.M.,
Bagnenko S.S., Burovik I.A.,
Shmelev A.S.**

*Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National
Medical Research Centre of Oncology» Ministry of public
health of Russian Federation; 68, Leningradskaya street,
Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758*

Information about the authors:

*Balakhnin Pavel Vasilyevich –
MD, Ph.D., Senior Researcher of the Scientific
Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
Head of Department of Interventional Radiology
of Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov
National Medical Research Centre of Oncology» Ministry
of public health of Russian Federation,
St. Petersburg, Russia, 197758
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>
Scopus Author ID: 6508355464
SPIN-code: 1431-4012
AuthorID: 727661
Phone: +7-911-933-79-53
Work phone: 8-812-439-95-55, acc. 3039
e-mail: balahnin_p@mail.ru*

Для корреспонденции:

Беляев Алексей Михайлович –
 член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
 профессор, главный внештатный онколог
 Северо-Западного Федерального округа, заведующий
 кафедрой онкологии Северо-Западного
 государственного медицинского университета
 им. И.И. Мечникова, председатель Ассоциации
 онкологов Северо-Западного федерального округа
 России, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии
 им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
 Санкт-Петербург, Россия, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
 Scopus Author ID: 54995489300
 SPIN-код: 9445-9473
 AuthorID: 273109
 Телефон раб.: 8-812-439-95-66
 e-mail: bam281060@yandex.ru

Багненко Сергей Сергеевич – доктор медицинских
 наук, заведующий научным отделением
 диагностической и интервенционной радиологии,
 заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии
 им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
 Санкт-Петербург, Россия, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>
 Scopus Author ID: 57425014500
 SPIN-код: 4389-9374
 AuthorID: 779096
 Телефон раб.: 8-812-439-95-31
 e-mail: bagnenko_ss@mail.ru

Буровик Илья Александрович –
 кандидат медицинских наук, старший научный
 сотрудник отделения диагностической и
 интервенционной радиологии, заведующий
 отделением лучевой диагностики ФГБУ "НМИЦ
 онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ,
 Санкт-Петербург, Россия, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>
 Scopus Author ID: 57190569907
 SPIN-код: 1923-6457
 AuthorID: 972194
 Телефон раб.: 8-812-439-95-55, доб. 1108;
 e-mail: burovick_ilya@mail.ru

Шмелев Алексей Станиславович –
 врач-хирург, врач по рентгенэндоваскулярным
 диагностике и лечению ОРХМДил
 ФГБУ "НМИЦ онкологии
 им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ,
 Санкт-Петербург, Россия, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1610-8820>
 SPIN-код: 2772-2824
 AuthorID: 860525
 Телефон раб.: 8-812-439-95-55, доб. 3039
 e-mail: shmel_1972@mail.ru

For correspondence:

Belyaev Aleksey Mikhailovich –
 Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
 Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Freelance
 Oncologist of the North-Western Federal District, Head
 of the Department of Oncology of North-Western State
 Medical University Named After I.I. Mechnikov, Chairman
 of the Association of Oncologists of the North-West Federal
 District of Russia, Director of Federal State Budgetary
 Institution «N.N. Petrov National Medical Research Centre
 of Oncology» Ministry of public health of Russian Federation,
 St. Petersburg, Russia, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
 Scopus Author ID: 54995489300
 SPIN-код: 9445-9473
 AuthorID: 273109
 Work phone: 8-812-439-95-66
 e-mail: bam281060@yandex.ru

Bagnenko Sergey Sergeevich – Doctor of Medical Sciences,
 Head of the Scientific Department of Diagnostic and
 Interventional Radiology, Deputy Director of Federal State
 Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical
 Research Centre of Oncology» Ministry of public health of
 Russian Federation, St. Petersburg, Russia, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>
 Scopus Author ID: 57425014500
 SPIN-код: 4389-9374
 AuthorID: 779096
 Work phone: 8-812-439-95-31
 e-mail: bagnenko_ss@mail.ru

Burovik Ilya Alexandrovich –
 MD, Ph.D., Senior Researcher of the Scientific Department
 of Diagnostic and Interventional Radiology, Head of the
 Radiology Department of Federal State Budgetary
 Institution «N.N. Petrov National Medical Research Centre
 of Oncology» Ministry of public health of Russian
 Federation, St. Petersburg, Russia, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>
 Scopus Author ID: 57190569907
 SPIN-код: 1923-6457
 AuthorID: 972194
 Work phone: 8-812-439-95-55, acc. 1108;
 e-mail: burovick_ilya@mail.ru

Shmelev Aleksei Stanislavovich –
 MD, Surgeon, Physician for endovascular diagnostics and
 treatment of Department of Interventional Radiology of
 Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National
 Medical Research Centre of Oncology» Ministry of public
 health of Russian Federation, St. Petersburg, Russia, 197758
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1610-8820>
 SPIN-code: 2772-2824
 AuthorID: 860525
 Work phone: 8-812-439-95-55, acc. 3039
 e-mail: shmel_1972@mail.ru

Реферат Abstract

Цель. Проспективно изучить возможности плоскодетекторной компьютерной томографии на С-дуге (ПДКТ) для улучшения диагностики, стадирования и локорегионарного лечения очень ранней (BCLC 0), ранней (BCLC A) и промежуточных (BCLC B I и BCLC B II) стадий гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Материалы и методы. Пациентам, страдающим ГЦР, проводили комбинированное локорегионарное лечение в виде суперселективной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами (ссХЭ-ЛНМ) и/или чрескожной микроволновой абляции (МВА) с широким использованием технологий ПДКТ для внутривенного стадирования, внутривенной визуализации, чрескожной и внутрисосудистой навигации, а также мониторинга и оценки непосредственного ответа на лечение.

Результаты. С января 2022 г. по январь 2023 г. лечение начато 24 пациентам. Полный ответ по критериям mRECIST достигнут у 9 (37,5%) – в одном случае после комбинированного (ссХЭ-ЛНМ + МВА) лечения стадии BCLC 0, в трех случаях после комбинированного лечения стадии BCLC A и в трех случаях после комбинированного лечения стадий BCLC B I и BCLC B II, а также в двух случаях только после этапной ссХЭ-ЛНМ стадии BCLC B II. У остальных 15 (62,5%) пациентов зафиксирован частичный или полный ответ в пролеченных путем ссХЭ-ЛНМ узлах и они продолжают получать сеансы локорегионарной терапии.

Заключение. Использование технологий ПДКТ поз-

Aim. Prospectively investigate the possibilities of C-arm flat-detector computed tomography (FDCT) to improve diagnosis, staging and locoregional treatment of very early (BCLC 0), early (BCLC A) and intermediate (BCLC B I and BCLC B II) stages of hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and methods. Patients with HCC underwent a combined locoregional treatment in the form of superselective chemoembolization with drug-eluting beads (ssCE-DEB) and/or percutaneous microwave ablation (MWA) with extensive use of FDCT technologies for intrahepatic staging, intraprocedural imaging, percutaneous and endovascular navigation, monitoring and evaluation of immediate treatment response.

Results. From January 2022 to January 2023, treatment was started in 24 patients. A complete response according to mRECIST criteria was achieved in 9 (37.5%) – in one case, after combined (ssCE-DEB + MWA) treatment of HCC BCLC 0 stage, in three cases after combined treatment of stage BCLC A, in three cases after combined treatment of stages BCLC B I and BCLC B II, and in two cases only after ssCE-DEB of stage BCLC B II. The remaining 15 (62.5%) patients showed a partial or complete response in the nodes treated by ssCE-DEB, and they continue to receive sessions of locoregional therapy.

Conclusion. The use of FDCT technologies can

воляет значительно улучшить результаты диагностики и локорегионарного лечения пациентов, страдающих ранними и промежуточными стадиями ГЦР.

significantly improve the results of diagnosis and locoregional treatment of patients with early and intermediate stages of HCC.

Ключевые слова:

плоскодетекторная компьютерная томография, гепатоцеллюлярный рак, суперселективная химиоэмболизация, абляция.

Key words:

flat-detector computed tomography, hepatocellular carcinoma, superselective chemoembolization,

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является самой быстрорастущей причиной смерти от рака как в России, так и в других развитых странах мира, включая США, где несмотря на достижения в диагностике и лечении общий прогноз заболевания остается крайне неблагоприятным – 5-летняя выживаемость не превышает 12% [1-4]. В связи с этим актуальной является разработка эффективных (и воспроизводимых) технологий диагностики, точного стадирования и радикального лечения ГЦР на потенциально-курабельных стадиях заболевания, к которым целесообразно относить стадии BCLC 0, BCLC A, BCLC B I и BCLC B II, согласно обновленной в 2022 г. классификации Барселонской клиники по лечению рака печени (BCLC) [5].

Интервенционная радиология (рентгенохирургия) начиная с 1960-х гг. прошлого века играет ключевую роль как для морфологической верификации ГЦР (проведение чрескожной биопсии), так и для выявления мультифокальных форм опухолевого роста и внутривнутрипеченочных метастазов посредством проведения ангиографии (АГ), цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА), МСКТ-артериогапатографии (МСКТ-АГ), МСКТ-артериопортографии (МСКТ-АП), двухфазной МСКТ-АГ или их комбинации [6-8]. В 1980-е гг. кроме диагностических возможностей появились также и эффективные методы рентгенохирургического лечения ГЦР – эндоваскулярные, в виде эмболизации и химиоэмболизации и чрескожные, в виде химической абляции новообразований этанолом или уксусной кислотой [9, 10]. Однако, основной прогресс в лечении ГЦР произошел в 1990-е гг. и был связан с появлением различных видов чрескожной энергетической абляции (РЧА, МВА, криоабляция) и разработкой методик суперселективной химиоэмболизации (сХЭ), в дальнейшем ставших стандартом локорегионарной терапии очень ранней (BCLC 0), ранней (BCLC A) и промежуточных (BCLC B I и BCLC B II) стадий ГЦР [3, 5].

Следующий виток развития интервенционно-радиологических технологий диагностики и лечения ГЦР стал

возможен благодаря появлению в 2006 г. принципиально новых ангиографических установок с плоскими цифровыми детекторами способными выполнять плоскодетекторную компьютерную томографию (ПДКТ) [11, 12]. Внедрение в повседневную практику технологий «ПДКТ на C-дуге» (flat-detector computed tomography (FDCT) или C-arm cone-beam computed tomography (C-arm CBCT)) позволило значительно улучшить выявляемость мелких узлов ГЦР и внутривнутрипеченочных метастазов, а также дало возможность проводить прецизионные стереотаксические чрескожные и эндоваскулярные лечебные вмешательства в режиме реального времени [13-15].

Первая в России ангиографическая установка с возможностью выполнения ПДКТ (Innova-4100 (GE, США)) была введена в эксплуатацию 20 июля 2007 года во вновь созданном (по инициативе главного врача Г.М. Манихаса) отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДил) ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер». Уже 20 декабря 2007 года заведующим ОРХМДил П.В. Балахиным в НИИ хирургии им. А.В. Вишневского на второй научно-практической конференции «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в абдоминальной хирургии» был сделан первый в России доклад о результатах использования ПДКТ на фоне внутриаптериального контрастирования для диагностики опухолей печени (рис. 1) [16]. За последующие пять лет в отделении рентгенохирургии было пролечено 19 пациентов, страдающих ГЦР. Всего было проведено 59 сеансов долевой химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) (от 1 до 11, в среднем 3,2; медиана 2) лекарственно-насыщаемыми микросферами (ХЭПА-ЛНМ) с использованием ПДКТ как метода внутривнутрипеченочного стадирования (рис. 2) и трехмерной визуализации питающих ГЦР артерий (рис. 3) (неопубликованные данные за исключением [17, 18]).

Начиная с 2012 года работа в данном направлении была продолжена на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клини-

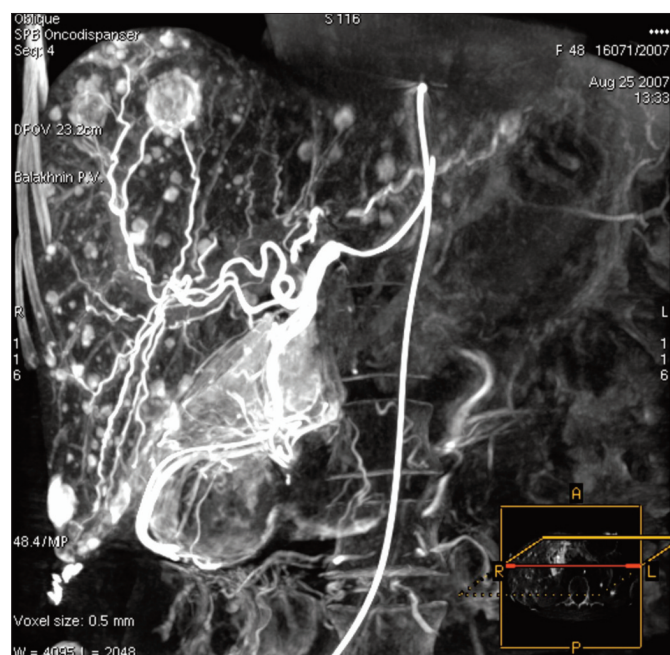


Рис. 1. Первая в России ПДКТ-артериогепатикография (ПДКТ-АГ) у пациентки с «солитарным» метастазом нейроэндокринной опухоли в печени. Исследование выполнено в СПб ГБУЗ «ГКОД» 25 августа 2007 г. на ангиографической установке Innova-4100 (GE, США) путем введения в общую печеночную артерию 45 мл контрастного препарата (КП) Йопромид (Ультравист 370, Байер, Германия) со скоростью 3 мл/сек (продолжительность введения 15 сек) и началом 5-секундного сканирования на 10 сек. При выполнении ПДКТ-АГ в печени обнаружены множественные билобарные гипervasкулярные метастазы диаметром до 1 мм, не определявшиеся по данным МСКТ с внутривенным контрастированием. Впервые эти данные были представлены в научном докладе в НИИ хирургии им. А.В. Вишневского 20 декабря 2007 г.

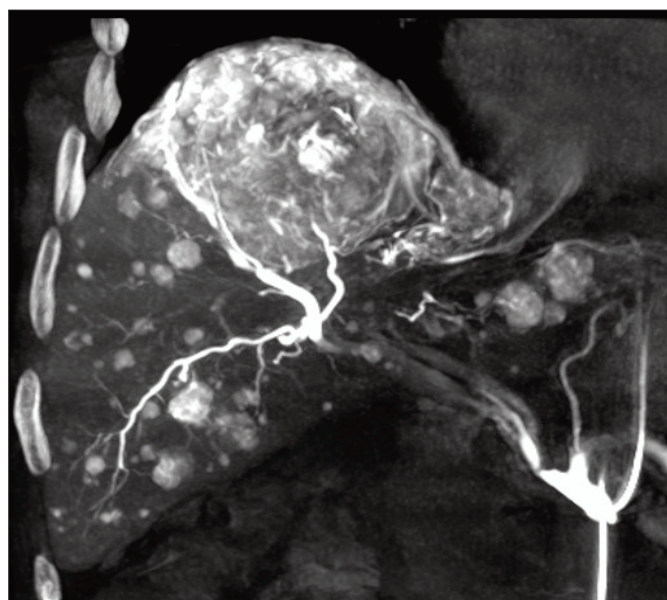


Рис. 2. Первая в России ПДКТ-АГ у пациента с множественными внутрипеченочными метастазами ГЦР. Исследование выполнено в СПб ГБУЗ «ГКОД» на ангиографической установке Innova-4100 (GE, США) путем введения в общую печеночную артерию 45 мл КП со скоростью 3 мл/сек (продолжительность введения 15 сек) и началом 5-секундного сканирования на 10 сек. При выполнении ПДКТ-АГ в печени обнаружены множественные билобарные гипervasкулярные метастазы диаметром до 1 мм, не определявшиеся по данным МСКТ с внутривенным контрастированием.

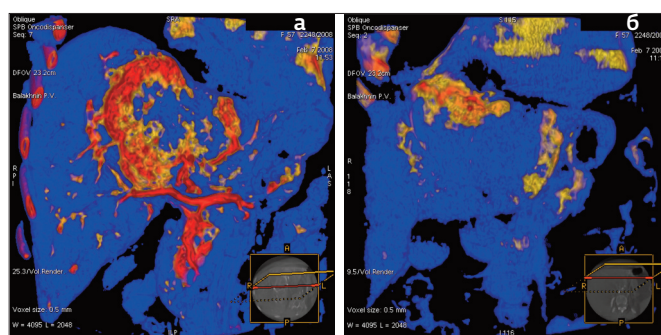


Рис. 3 (а, б). ПДКТ-артериография у пациента с крупным узлом ГЦР, расположенным в центральных отделах печени и тесно прилежащим к куполу диафрагмы: а. ПДКТ-АГ из бассейна общей печеночной артерии – отчетливо определяется дефект накопления контрастного препарата в части опухоли, прилежащей к диафрагме; б. ПДКТ-артериография правой нижней диафрагмальной артерии – визуализируются участки опухоли, кровоснабжающиеся из данной артерии, что свидетельствует о прорастании опухоли в диафрагму. Исследование выполнено в СПб ГБУЗ «ГКОД» на ангиографической установке Innova-4100 (GE, США) 7 февраля 2008 г.

ческий научно-практический центр социализированных видов медицинской помощи (онкологический)» в рентгеноперационной, оснащенной ангиографической установкой нового поколения Artis Zee Floor (Siemens, Германия) с возможностью проведения чрескожной стереотаксической навигации в режиме реального времени (программный пакет iGuide Needle Guidance (Siemens, Германия)). В стенах этого учреждения была оптимизирована предложенная авторами ранее методика сканирования печени в артериальную фазу ПДКТ-АГ (ПДКТ-АФАГ) для диагностики первичных узлов ГЦР и его внутрипеченочных метастазов, а также усовершенствована уникальная методика сканирования печени в капиллярную фазу инфузионной ПДКТ-артериогепатикографии (ПДКТ-КФИАГ), направленная на визуализацию и дифференциальную диагностику мелких (5-9 мм) и очень мелких (<5 мм) метастазов в печени различной этиологии [19]. На основе этих разработок и с использованием программного пакета iGuide Needle Guidance были внедрены в ежедневную работу не имеющие аналогов в мире технологии ангиографически-ассистированной ПДКТ-контролируемой чрескожной биопсии и ангиографически-ассистированной ПДКТ-контролируемой чрескожной энергетической абляции (ЧЭА) первичных и метастатических опухолей печени, не визуализируемых с помощью УЗИ и МСКТ [20, 21]. С 2012 по 2021 гг. в ОРХМДиЛ СПбКНПЦСВМП(о) диагностические вмешательства в виде МСКТ-АГ, ПДКТ-АГ и чрескожной биопсии были выполнены 34 пациентам с подозрением на ГЦР. Еще 79 больным, после выполнения 32 инвазивных диагностических вмешательств и верификации диагноза было проведено 194 сеанса долевой ХЭПА-ЛНМ (от 1 до 11 на пациента, в среднем 2,6, медиана – 2) и пять сеансов суперселективной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами (сХЭ-ЛНМ), а также 12 сеансов чрескожной локальной терапии в виде криоабляции (n=6), МВА (n=4), РЧА (n=1) и абляции этанолом (n=1) (неопубликованные данные).

Начиная с августа 2021 года сотрудники отделения продолжили свою работу в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», в рентгеноперационной, оснащенной ангиографической установкой новейшей модификации Artis Zee Floor (Siemens, Германия) с 16-битным детектором высокого контрастного разрешения (64 000 градаций серого вместо 16 000 в предыдущей модификации), системой лазерного наведения и навигационным программным пакетом для проведения стереотаксической внутрисосудистой навигации и суперселективной эмболизации в режиме реального времени (Embolisation Guidance (Siemens, Германия)), позволяющим быстро и прецизионно выполнять ссХЭ-ЛНМ. С учетом предыдущего опыта и новейшего оборудования авторами была разработана оригинальная стратегия, направленная на морфологическую верификацию, адекватное внутрипеченочное стадирование и проведение максимально эффективной (потенциально-курабельной) локорегионарной терапии ГЦР с использованием всех современных технологий ПДКТ на С-дуге, включая лазерное наведение и внутрисосудистую навигацию.

Цель исследования – проспективно изучить возможности рентгенохирургии (интервенционной радиологии) для диагностики, стадирования и локорегионарного лечения очень раннего (BCLC 0), раннего (BCLC A) и промежуточного (BCLC B I и BCLC B II) ГЦР с использованием всех современных технологий ПДКТ на С-дуге.

Материалы и методы

Начиная с января 2022 года все пациенты с подозрением на ГЦР на фоне цирроза стадий BCLC 0, BCLC A и BCLC B проходили обследование и лечение по следующему алгоритму. На амбулаторном этапе выполняли УЗИ, МСКТ и/или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, а также МСКТ грудной клетки с целью предварительного внутрипеченочного стадирования заболевания и исключения внепеченочных метастазов. Также проводили полное клинико-лабораторное обследование для оценки функционального состояния печени, уровня АФП, анализа вирусной нагрузки и выявления сопутствующей патологии. В случаях отсутствия коагулопатии и хорошей визуализации ГЦР при УЗИ на амбулаторном этапе выполняли чрескожную автоматическую игольную режущую стержневую биопсию системой 18 G под УЗИ-контролем и гистологическую верификацию заболевания. При наличии коагулопатии (МНО более 1,2; число тромбоцитов менее 100х10⁹/л), а также в случае плохой визуализации опухоли, биопсию производили уже на стационарном этапе при проведении диагностической двухфазной ПДКТ-АГ. Тактика дообследования и лечения во всех случаях была согласована на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме (МДК) с участием клинического онколога, абдоминального хирурга, лучевого терапевта и рентгенохирурга (врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению). От всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на проведе-

ние соответствующих инвазивных диагностических и лечебных вмешательств, а также согласие на последующую обработку и использование полученных данных. Все рентгенохирургические вмешательства выполнялись врачами ОРХМДиЛ, имеющими опыт работы по специальности более 10 лет и опыт выполнения чрескожной биопсии, ЦСА, ХЭПА-ЛНМ и ЧЭА (РЧА, МВА, чрескожная криоабляция) опухолей различных локализаций более чем у ста пациентов.

Первым этапом всем пациентам с целью внутрисосудистого стадирования заболевания выполняли диагностическую двухфазную ПДКТ-АГ в рентгеноперационной ОРХМДиЛ на ангиографической установке Artis Zee Floor (Siemens, Германия), оснащенной плоским 16-битным цифровым детектором размерами 40х30 см. Для этого под местной анестезией раствором лидокаина осуществляли пункцию и катетеризацию правой бедренной артерии по методике Сельдингера. Катетером Cobra C2 диаметром 5F производили катетеризацию и ЦСА верхней брыжеечной артерии, чревного ствола и общей печеночной артерии (ОПА) с целью определения варианта артериального кровоснабжения печени [22]. После этого катетер оставляли в ОПА и производили диагностическую ПДКТ-КФИАГ по описанной ранее методике [21]. Для этого в артериальный катетер вводили 40 мл неразведенного контрастного препарата (КП) Йопромид (Ультравист 370, Байер, Германия) со скоростью 2 мл/сек (продолжительность введения 20 сек) и выполняли сканирование печени (ротационную рентгенографию) на 22 сек от начала введения контрастного препарата (то есть через 2 сек после окончания контрастирования) при задержке дыхания пациента в фазе выдоха. Сканирование (ротационную рентгенографию) выполняли в течение 6,6 сек в режиме DynaCT 6sDCT Body со скоростью вращения гентри 300 в сек и частотой рентгенографии 60 кадров в сек (серия рентгенограмм, состоящая из 397 отдельных снимков). После этого производили ПДКТ-АФАГ. Для этого в артериальный катетер вводили 45 мл КП со скоростью 3 мл/сек (введение КП в течение 15 сек), и начинали сканирование на 8 сек от начала контрастирования в том же режиме DynaCT 6sDCT Body. Если имелось два независимых источника кровоснабжения печени, двухфазную ПДКТ-АГ проводили для каждого сосуда отдельно, снижая в два раза объем и скорость введения КП. Реконструкцию полученных массивов данных осуществляли в автоматическом режиме с использованием матрицы 512х512 без режимов сглаживания на рабочей станции Syngo X- Workplace VD10E (Siemens, Германия). Анализ полученных изображений производили с использованием программного пакета InSpace (Siemens, Германия) в режимах MPR и VRT либо непосредственно в рентгеноперационной, либо в прилегающей к ней комнате управления (пультовой).

Диагностическую ПДКТ-АФАГ выполняли с целью визуализации гиперваскулярных образований в печени – основных узлов ГЦР, дополнительных узлов ГЦР (в случае мультифокального гепатоканцерогенеза), а также внутрипеченочных метастазов. Диагностическую ПДКТ-КФИАГ

выполняли с целью дифференциальной диагностики мелких и очень мелких узлов ГЦР, внутривенных метастазов и инфильтративной формы ГЦР от участков нарушения перфузии и артериопортальных фистул, а также с целью определения наличия «капсулы» опухоли и высококонтрастной визуализации жизнеспособных участков опухолевой ткани для выполнения биопсии (рис. 4). После об-

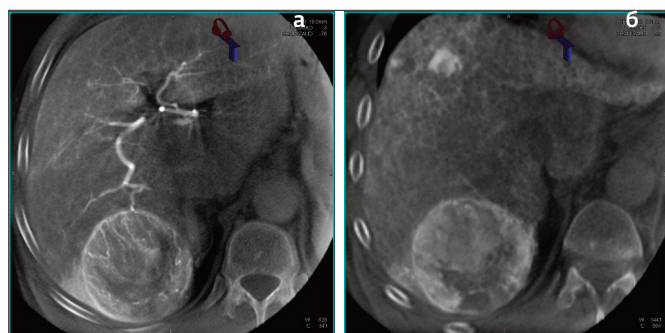


Рис. 4 (а, б). Двухфазная ПДКТ-АГ: а. В фазу ПДКТ-АФАГ определяется крупный солитарный узел ГЦР в капсуле диаметром 50 мм – стадия заболевания BCLC A; б. В фазу ПДКТ-КФИАГ помимо крупного узла визуализируется дополнительный мелкий гипervasкулярный опухолевый узел диаметром 14 мм, а также еще более мелкий узел диаметром 5 мм, располагающийся в диспластическом узле диаметром 9 мм (carcinoma in situ) – смена стадии заболевания на BCLC B II.

работки данных ПДКТ-АФАГ и ПДКТ-КФИАГ непосредственно в рентгеноперационной осуществляли окончательное внутривенное стадирование заболевания и принимали решение о дальнейшей тактике лечения (хирургическое лечение, проведение ЧЭА, проведение ссХЭ-ЛНМ, комбинированное лечение или отказ от локорегионарной терапии в пользу лекарственного лечения) согласно обновленным рекомендациям BCLC [5].

Если на догоспитальном этапе заболевание не было верифицировано (и пациентам не планировалось хирургическое удаление ГЦР), то в заключение диагностического этапа вмешательства обязательно выполняли чрескожную автоматическую игольную режущую стержневую биопсию системой 18 G. Когда опухолевые узлы не визуализировались с помощью УЗИ, биопсию выполняли под контролем ПДКТ с использованием навигационной системы iGuide Needle Guidance по следующей методике. Используя слияние массивов данных, полученных при ПДКТ-КФИАГ (визуализация ветвей воротной вены и печеночных вен; определение жизнеспособной опухолевой ткани) и ПДКТ-АФАГ (визуализация артерий для снижения риска их повреждения) на рабочей станции осуществляли построение траектории установки биопсийной иглы (траектории таргетирования). После проведения биопсийной иглы в целевую точку под контролем лазерного наведения осуществляли повторную ПДКТ-АФАГ и производили забор ткани в автоматическом режиме. Если забор ткани производился из опухоли очень маленького диаметра, после срабатывания режущего механизма выполняли еще одно контрольное сканирование для подтверждения забора материала непосредственно из опухолевого узла (рис. 5). После удаления биопсийной иглы выполняли ком-

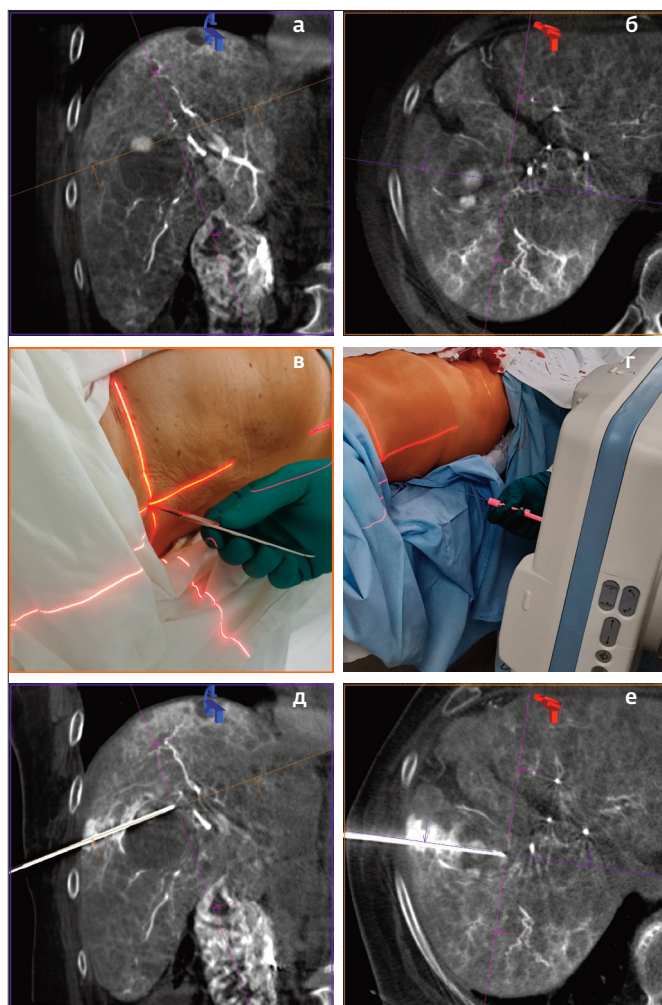


Рис. 5 (а-е). Этапы проведения ангиографически-ассистированной ПДКТ-контролируемой чрескожной биопсии узла ГЦР диаметром 11 мм (не визуализирующегося при УЗИ и МСКТ) под контролем лазерного наведения: а, б. Диагностическая ПДКТ-АФАГ – визуализация целевого узла ГЦР диаметром 11 мм в двух проекциях (второй узел диаметром 7 мм); в. Определение с помощью лазерного перекрестия точки входа биопсийной иглы на коже пациента; г. Проведение биопсийной иглы на заданную глубину с постоянным контролем ее положения по двум перпендикулярным друг другу лазерным линиям; д, е. Контрольная ПДКТ-АФАГ после срабатывания режущего механизма биопсийной иглы – на срезах в двух проекциях отчетливо видно, что забор ткани произведен непосредственно из опухолевого узла (получен столбик светлой ткани, по данным гистологического исследования – высокодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома).

прессию места пункции в течение 10 минут и осуществляли контрольную ЦСА с целью исключения кровотечения по пункционному каналу. В случае массивного кровотечения, проявлявшегося экстравазацией КР, производили суперселективную эмболизацию сосудов опухолевого узла частицами PVA Contour 150-250 мкм (Boston Scientific, США) (рис. 6).

После верификации ГЦР использовали следующие варианты локорегионарной терапии в зависимости от стадии заболевания по BCLC. Для стадии BCLC 0 – MVA с или без ссХЭ-ЛНМ; для стадии BCLC A – ссХЭ-ЛНМ крупных узлов диаметром более 20 мм с одновременной или отсроченной MVA, а также MVA узлов диаметром менее 20 мм; для

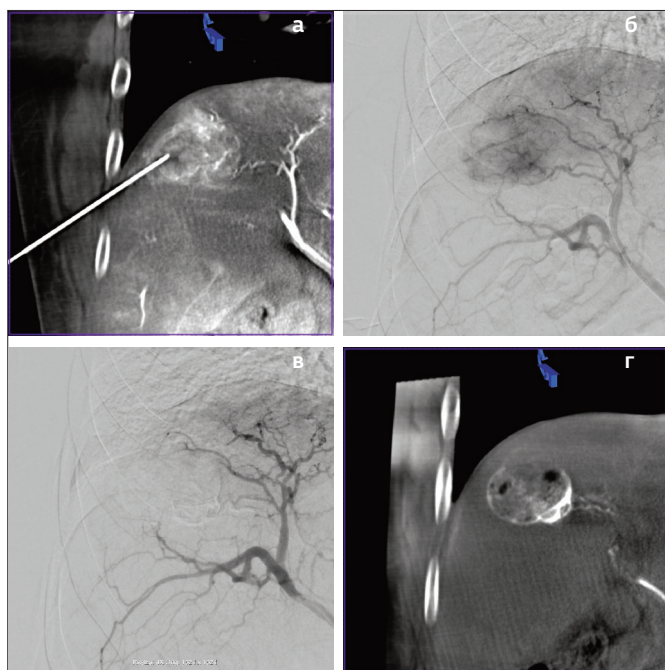


Рис. 6 (а-г). Контроль и остановка кровотечения после чрескожной ангиографически-ассистированной ПДКТ-контролируемой биопсии солитарного (VCLC A) узла ГЦР размерами 43х41х37 мм (уровень тромбоцитов на момент операции 37х10⁹/л): а. Контрольная ПДКТ-АФАГ для оценки положения биопсийной иглы перед срабатыванием режущего механизма; б. Контрольная ЦСА после выполнения биопсии – на ангиограммах определяется экстравазация КП по пункционному каналу с подтеканием в свободную брюшную полость (признак продолжающегося кровотечения); в. Контрольная ЦСА после выполнения суперселективной эмболизации артерии, питающей опухолевый узел частицами PVA Contour 150-250 мкм (Boston Scientific, США); г. Контрольная ПДКТ без контрастирования после выполнения суперселективной эмболизации – отмечается равномерное накопление эмболизата в опухоли, размеры новообразования уменьшились на 10% – до 39х37х32 мм.

стадии VCLC В I – ссХЭ-ЛНМ крупных узлов диаметром более 20 мм с одновременной или отсроченной МВА, а также МВА узлов диаметром менее 20 мм; для стадии VCLC В II (не более 5 узлов в капсуле диаметром до 7 см, с четко выраженными питающими артериями) – ссХЭ-ЛНМ крупных узлов диаметром более 20 мм с одновременной или отсроченной МВА, а также МВА узлов диаметром менее 20 мм; для стадии VCLC В III (инфильтративный рост, внутрипеченочные метастазы) – системная лекарственная терапия.

Чрескожную ангиографически-ассистированную ПДКТ-контролируемую МВА производили по описанной ранее методике наведения с использованием аппарата для микроволновой абляции Surblate (Vison Medical, Китай) и антенн МТС-3СА-II 27 и МТС-3СА-II 28 диаметром 14 G (Vison Medical, Китай) [21]. Во всех случаях МВА выполняли под общей комбинированной анестезией с подачей энергии мощностью 90 ватт в течение 5-15 мин в зависимости от диаметра узлов ГЦР. При проведении МВА узлов ГЦР диаметром более 30 мм выполняли этапное репозиционирование антенны с целью обеспечения минимального края абляции не менее чем 10 мм. Если узел диаметром более 20 мм ранее не был подвергнут ссХЭ-ЛНМ, то для визуализации

«призрака опухоли», а также с целью снижения теплототери и облегчения таргетирования, непосредственно перед проведением МВА выполняли его ссХЭ-ЛНМ (рис. 7), а в ряде случаев – суперселективную эмболизацию 5-10

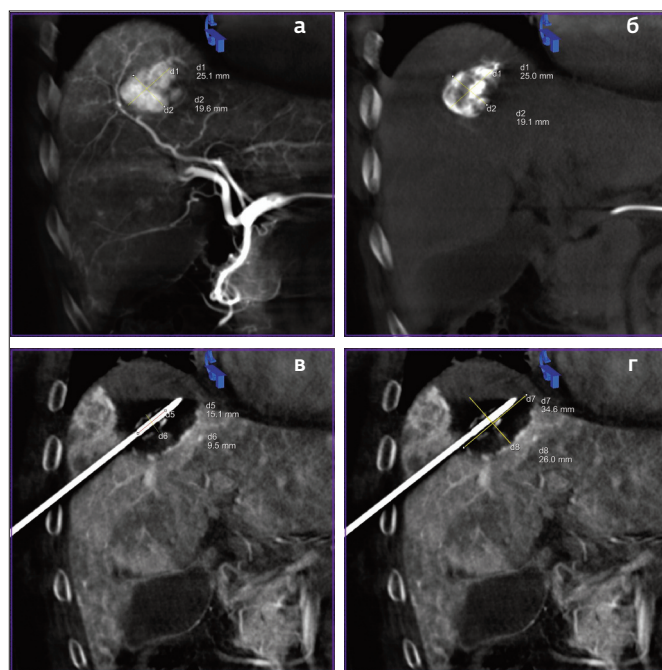


Рис. 7 (а-г). Этапы проведения одномоментной комбинированной локорегионарной терапии (ссХЭ-ЛНМ + МВА) солитарного узла ГЦР (стадия VCLC A): а. Диагностическая ПДКТ-АГ – в печени определяется солитарное гипervasкулярное патологическое образование размерами 25х20х19 мм; б. Контрольная ПДКТ без контрастирования после выполнения ссХЭ-ЛНМ – отмечается достаточно равномерное накопление химиоэмболизата в опухолевой ткани; этот же массив данных использовали для установки антенны в опухолевый узел под ПДКТ-контролем; в. Контрольная ПДКТ-КФИАГ после окончания МВА – за счет эффекта выпаривания отмечается уменьшение размеров новообразования на 50% до 15х9х8 мм; г. Контрольная ПДКТ-КФИАГ после окончания МВА – размеры зоны абляции составляют 37х30х30 мм (истинный размер больше на 50%); благодаря визуализации «призрака опухоли» (вследствие выполненной ссХЭ-ЛНМ) легко измерить минимальный край абляции, который составляет более 10 мм во всех проекциях.

мл аутогемосгустков в смеси с КП по оригинальной методике (рис. 8). В одном случае визуализацию «призрака опухоли» осуществляли по липиодолу, содержащемуся в опухолевом узле после ранее проведенной в другом учреждении масляной ХЭПА (рис. 9). После удаления антенны в режиме коагуляции пункционного канала выполняли ЦСА из бассейна ОПА для исключения кровотечения. В случае экстравазации контрастного препарата по пункционному каналу (признак кровотечения) производили компрессию места пункции в течение 10 минут после чего повторяли ЦСА. При продолжающемся интенсивном кровотечении под ПДКТ-контролем проводили антенну для МВА параллельно первому пункционному каналу и выполняли абляцию канала в течение 60-90 сек., контролируя остановку кровотечения путем ангиографии (рис. 10). За один сеанс проводили ЧЭА не более чем трех опухолевых узлов.

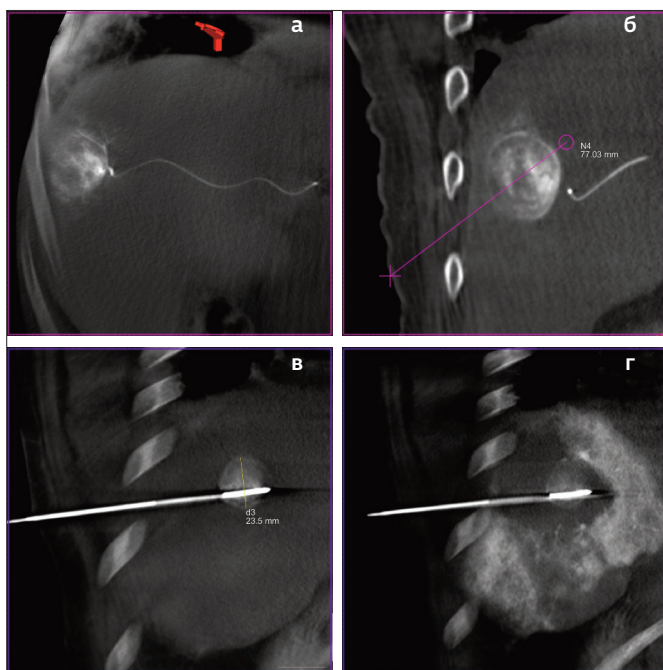


Рис. 8 (а-г). Оригинальная методика суперселективной эмболизации узла ГЦР аутогемосгустками перед проведением МВА с целью последующей точной оценки края абляции (стадия BCLC A): а. Суперселективная ПДКТ-АФАГ через микрокатетер для подтверждения кровоснабжения таргетируемой опухоли (32х32х32 мм) из целевой артерии – отмечается равномерное накопление КП, возможно проведение суперселективной эмболизации; б. Контрольная ПДКТ без контрастирования – отмечается равномерное распределение аутогемосгустков в смеси с КП в целевом опухолевом узле (24х24х24 мм); в. Визуализирующийся при нативном ПДКТ узел позволяет точно позиционировать антенну для МВА под ПДКТ-контролем без дополнительного контрастирования; г. Контрольная ПДКТ-КФИАГ после окончания подачи энергии – благодаря предварительно выполненной суперселективной эмболизации узла ГЦР аутогемосгустками в смеси с КП на томограммах отчетливо визуализируется «призрак опухоли» (20х20х20 мм) внутри зоны абляции (64х41х33 мм), что позволяет легко измерить минимальный край абляции, который составляет более 10 мм во всех проекциях.

Процедуру ссХЭ-ЛНМ выполняли под местной анестезией. Первым этапом осуществляли диагностическую ЦСА и двухфазную ПДКТ-АГ по описанной выше методике. На рабочей станции ангиографической установки производили сегментирование целевого узла, а также поиск питающих артерий в полуавтоматическом режиме с использованием программного пакета Embolisation Guidance. После этого полученные данные передавали в стереотаксическое пространство ангиографической установки и под контролем рентгеноскопии в 3D режиме осуществляли суперселективную катетеризацию питающих артерий с помощью микрокатетера Direxion Fathom диаметром 2,4 F (Boston Scientific, США). После установки катетера в питающую артерию для подтверждения ее вклада в кровоснабжение выполняли контрольную суперселективную ПДКТ-АФАГ с 8 мл КП, вводимого со скоростью 0,5 мл/сек задержкой сканирования 8 сек. После этого по кровотоку в течение 20-30 мин медленно вводили 1 или 2 флакона ЛНМ DCBead 100-300 мкм (BTG, Великобритания), насыщенных 50 мг или 100 мг раствора доксорубина, соот-

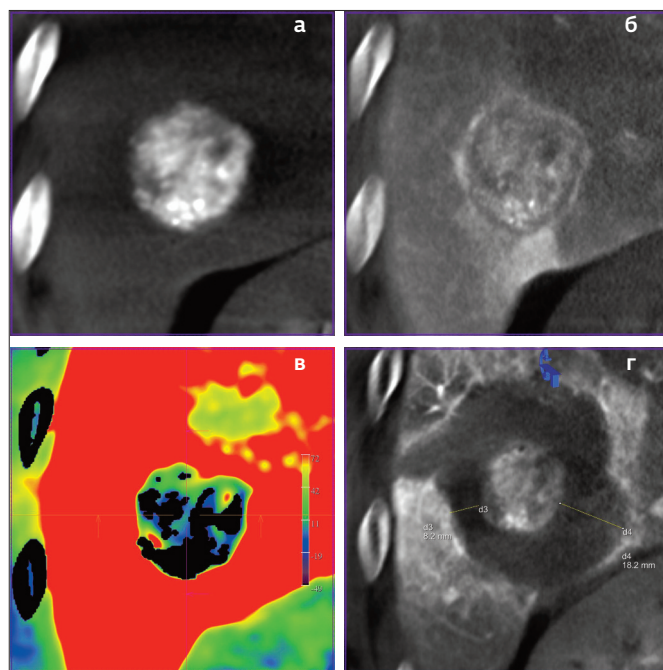


Рис. 9 (а-г). Микроволновая абляция солитарного узла ГЦР размерами 38х34х30 мм (BCLC A), с предварительной оценкой его жизнеспособности (после выполненной ранее классической масляной ХЭПА) с использованием двухфазного ПДКТ-сканирования в режиме PBV (Perfusion Blood Volume (Siemens, Германия)): а. Первая фаза сканирования в режиме PBV (ПДКТ без контрастирования) – определяется компактное накопление липиодола в ранее подвергнутому масляной химиоэмболизации узле ГЦР; судить о жизнеспособности узла не представляется возможным; б. Вторая фаза сканирования в режиме PBV (ПДКТ-КФИАГ) – отмечается контрастирование опухолевого узла по периферии; оценить наличие васкуляризации внутри эмболизированной опухоли крайне сложно из-за наличия липиодола; в. Финальное изображение, полученное в режиме PBV (трехмерная субтракция первой фазы ПДКТ из второй фазы ПДКТ) – отчетливо видно остаточное кровоснабжение внутри опухолевого узла (показано цветом на фоне «чёрного» субтрагированного липиодола), а также кровоснабжение опухоли по периферии; г. Контрольная ПДКТ-КФИАГ после МВА с трехкратным репозиционированием антенны – отчетливо определяется зона абляции (74х68х62 мм) и «призрак опухоли» (30х28х27 мм), содержащий липиодол, что позволяет точно определить минимальный край абляции (8 мм без учета эффекта выпаривания).

ветственно, согласно инструкции пользователя. Суперселективную химиоэмболизацию осуществляли до суб-окклюзии всех целевых артерий. Если после введения ЛНМ в целевых сосудах сохранялся остаточный кровоток, производили «доэмболизацию» сосудов частицами PVA Contour 150-250 мкм (Boston Scientific, США) после чего выполняли контрольную ПДКТ без контрастирования с целью оценки равномерности распределения химиоэмболизата в опухолевой ткани (рис. 11). В случае явного дефекта накопления химиоэмболизата в какой-либо части целевой опухоли выполняли двухфазную ПДКТ-АГ в режиме PBV (Perfusion Blood Volume (Siemens, Германия)) – слияние нативной ПДКТ и ПДКТ-АФАГ – с целью поиска дополнительного источника кровоснабжения, который в случае обнаружения также эмболизировали. За один сеанс производили ссХЭ-ЛНМ только одного или двух опухолевых узлов. Следующий сеанс ссХЭ-ЛНМ, направлен-

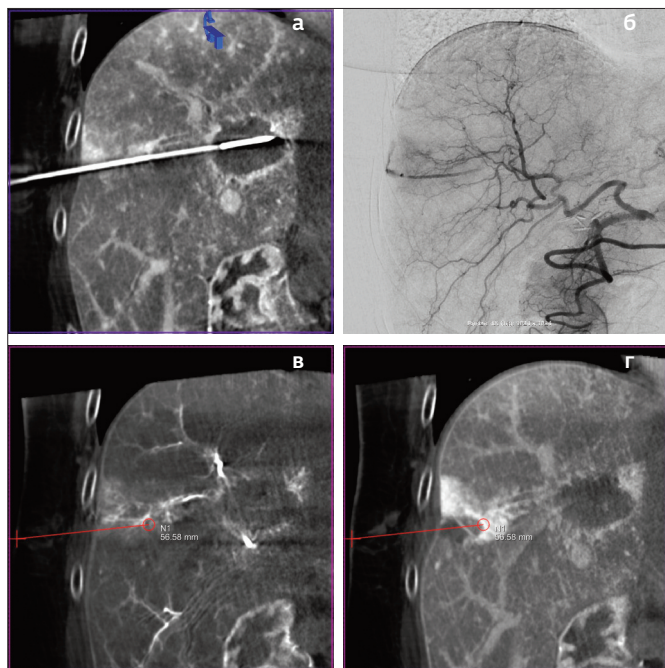


Рис. 10 (а-г). Этапы диагностики и лечения кровотечения во время проведения МВА узла ГЦР у пациента с тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов на момент операции 49х10⁹/л): а. Контрольная ПДКТ-КФИАГ для оценки зоны абляции перед удалением антенны; б. Контрольная ЦСА после удаления антенны – определяется экстравазация контрастного препарата по ходу пункционного канала с подтеканием в свободную брюшную полость (признак продолжающегося кровотечения); в. Контрольная ПДКТ-АФАГ для визуализации пункционного канала и источника кровотечения – красным показана планируемая траектория установки антенны для проведения абляции с гемостатической целью; г. Контрольная ПДКТ-АФАГ после абляции пункционного канала – определяется зона абляции по ходу пункционного канала, участков экстравазации не визуализируется, данных за кровотечение нет.

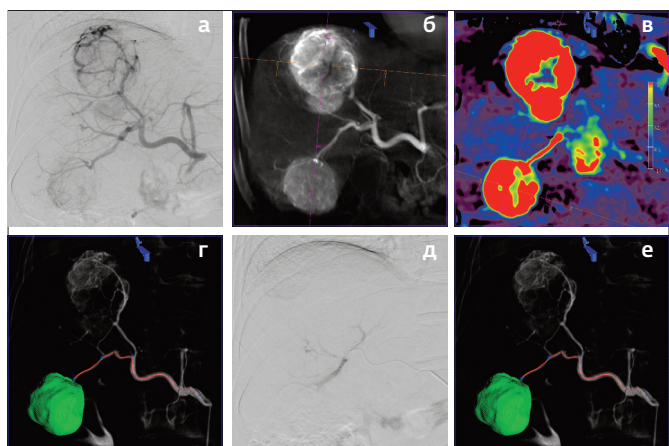


Рис. 11 (а-е). Этапная ссХЭ-ЛНМ ГЦР стадии ВСLС В II (первый этап): а. Диагностическая ЦСА общей печёночной артерии – определяется три опухолевых узла; б. Диагностическая ПДКТ-АФАГ – определяется три опухолевых узла, дополнительных узлов и внутрипеченочных метастазов не выявлено (подтверждение стадии ВСLС В II); принято решение выполнить трехэтапную ссХЭ-ЛНМ с интервалом в 1 мес.; в. Двухфазная ПДКТ в режиме РВВ перед первой ссХЭ-ЛНМ для последующей оценки непосредственного ответа на лечение; г. Сегментация и выделение питающего сосуда первого целевого очага (49х43х39 мм) в полуавтоматическом режиме; данные переданы на рентгеноскопические мониторы для проведения суперселективной катетеризации; д. Контрольная ЦСА – выполнена ссХЭ-ЛНМ до субокклюзии единственной питающей артерии; е. ПДКТ без контрастирования – отмечается равномерное накопление ЛНМ в целевом узле и питающей артерии.

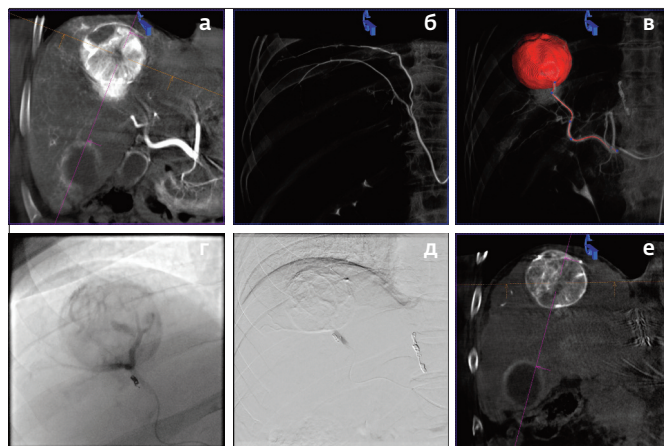


Рис. 12 (а-е). Этапная ссХЭ-ЛНМ ГЦР стадии ВСLС В II (второй этап): а. Диагностическая ПДКТ-АФАГ – определяется два жизнеспособных опухолевых узла и полный ответ на лечение по mRECIST в первом узле; б. Диагностическая ПДКТ-АФАГ правой нижней диафрагмальной артерии для исключения кровоснабжения части опухоли прилежащей к диафрагме из данного бассейна – кровоснабжение не определяется (дополнительно выполнена перераспределительная эмболизация данной артерии микроспиралями); в. Сегментация и выделение питающего сосуда второго целевого очага (52х51х46 мм) в полуавтоматическом режиме; данные переданы на рентгеноскопические мониторы для проведения суперселективной катетеризации; г. Процесс введения ЛНМ в целевой узел под флюороскопическим контролем; д. Контрольная ЦСА через микрокатетер – выполнена ссХЭ-ЛНМ до субокклюзии единственной питающей артерии; е. ПДКТ без контрастирования – отмечается равномерное накопление ЛНМ в целевом узле.

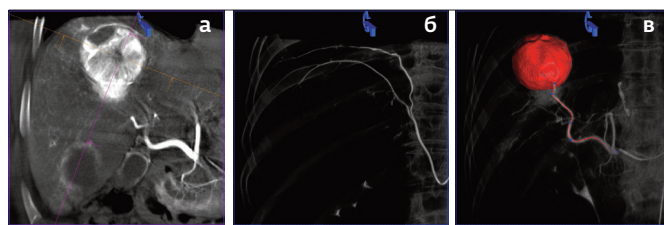


Рис. 13 (а-в). Этапная ссХЭ-ЛНМ ГЦР стадии ВСLС В II (третий этап): а. Диагностическая ПДКТ-АФАГ – определяется кровоснабжение третьего опухолевого узла и полный ответ на лечение по mRECIST в двух пролеченных узлах; б. Сегментация и выделение питающего сосуда третьего целевого узла (28х18х11 мм) в полуавтоматическом режиме; данные переданы на рентгеноскопические мониторы для облегчения суперселективной катетеризации; в. ПДКТ без контрастирования сразу после ссХЭ-ЛНМ – отмечается равномерное накопление ЛНМ в целевом узле.

ный на лечение других узлов ГЦР выполняли через 1 мес после первого вмешательства. При этом во время диагностического этапа второго (и третьего) вмешательства оценивали ответ на лечение ранее эмболизированных узлов по критериям mRECIST (рис. 12, рис. 13).

Результаты

Начиная с января 2022 г. в ОРХМДил было обследовано 28 первичных пациентов с подозрением на ГЦР на фоне цирроза, не получавших до этого никакого противоопухолевого лечения. Из них только одному пациенту ранее была выполнена однократная масляная ХЭПА в другом учреждении с достижением частичного ответа по mRECIST (рис. 9). В четырнадцати случаях для верификации и стадирования

ния заболеваний была выполнена диагностическая двухфазная ПДКТ-АГ с чрескожной биопсией опухоли под УЗИ или ПДКТ контролем. Еще у 14 пациентов с морфологически подтвержденным ГЦР, диагностическая двухфазная ПДКТ-АГ выполнялась как первый этап запланированного локорегионарного лечения. При проведении диагностической двухфазной ПДКТ-АГ у одного пациента со стадией заболевания BCLC A и трех пациентов со стадией BCLC B I были выявлены множественные внутripеченочные метастазы, которые не определялись на догоспитальном этапе по данным трехфазной МСКТ (рис. 14) и/или МРТ с внутри-

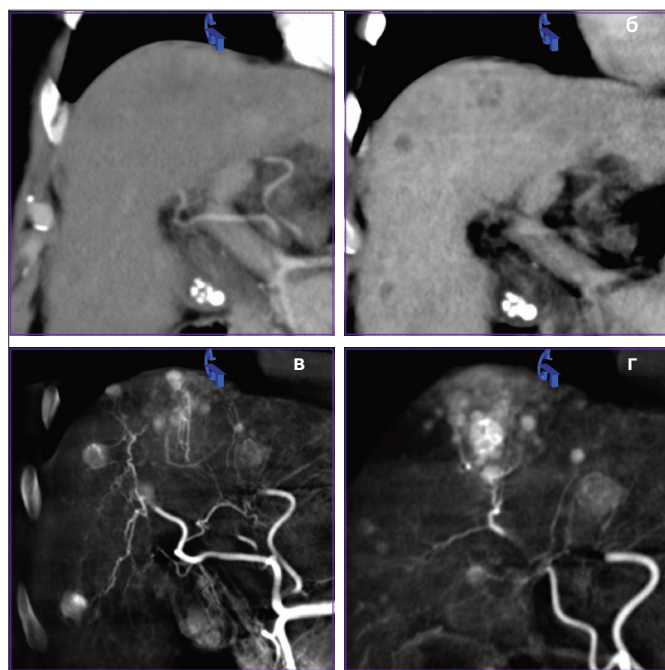


Рис. 14 (а-г). Возможности двухфазной ПДКТ-АГ для диагностики инфильтративной формы ГЦР и внутripеченочных метастазов: а, б. Артериальная и портальная фазы МСКТ – в печени определяется три узла ГЦР диаметром 27 мм, 15 и 11 мм (BCLC A); в, г. ПДКТ-АФАГ – во всех отделах печени визуализируются множественные мелкие гипervasкулярные метастатические узлы; г. ПДКТ-АФАГ – вокруг наиболее крупного узла ГЦР визуализируются множественные мелкие дочерние метастатические узлы, инфильтрирующие печень – инфильтративная форма роста ГЦР.

венным контрастированием (рис. 15). В этих случаях стадия заболевания была изменена на стадию BCLC B III и локорегионарное лечение, согласно обновленной стратегии BCLC, признано нецелесообразным. По решению МДК пациентам была назначена системная лекарственная противоопухолевая терапия первой линии. Еще у пяти пациентов после проведения диагностической двухфазной ПДКТ-АГ стадия заболевания была изменена на более продвинутую – в трех случаях с BCLC A на BCLC B I и в двух случаях с BCLC B I на BCLC B II, что потребовало коррекции плана локорегионарной терапии. Таким образом, локорегионарное рентгенохирургическое лечение было начато 24 пациентам, а окончательное распределение их по стадиям заболевания было следующим: BCLC 0 – 1 пациент, BCLC A – 6, BCLC B I – 7 и BCLC B II – 10 пациентов. За пе-

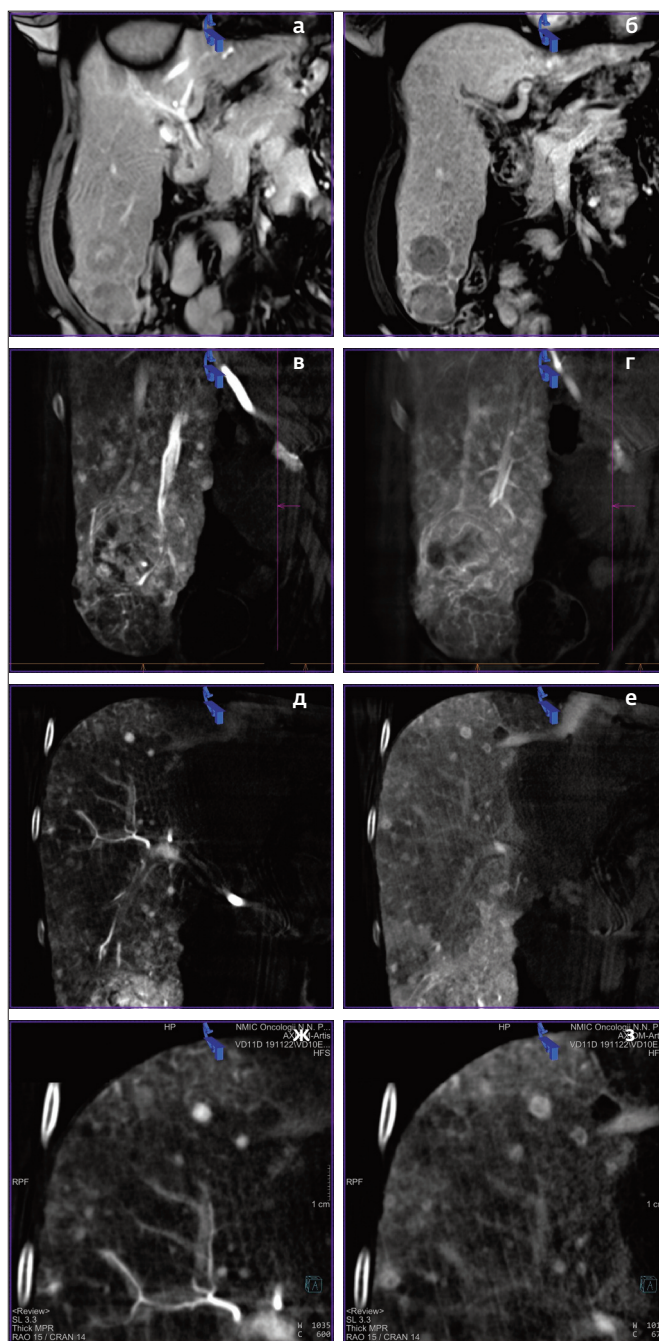


Рис. 15 (а-з). Возможности двухфазной ПДКТ-АГ для диагностики инфильтративной формы ГЦР и внутripеченочных метастазов: а, б. Артериальная и портальная фазы МРТ – в правой доле печени определяется два узла ГЦР размерами 42x42x41 мм и 38x30x30 мм (BCLC B I); в, г. ПДКТ-АФАГ и ПДКТ-КФИАГ – рядом с крупными узлами визуализируются множественные мелкие «дочерние» метастатические узлы, инфильтрирующие печень (инфильтративная форма роста); д. ПДКТ-АФАГ – в правой доле печени визуализируются множественные гипervasкулярные узлы диаметром от 1 мм и более – множественные внутripечёночные метастазы ГЦР; е. ПДКТ-КФИАГ – в капиллярную фазу контрастирования мелкие узлы становятся гиподенсными с характерным перитуморальным контрастированием по периферии – патогномичный признак метастазов в печени; ж, з. То же при двукратном приближении – перитуморальное кольцевое контрастирование в капиллярную фазу позволяет надежно дифференцировать метастазы от участков гиперперфузии, артериопортальных фистул, гемангиом и других доброкачественных образований.

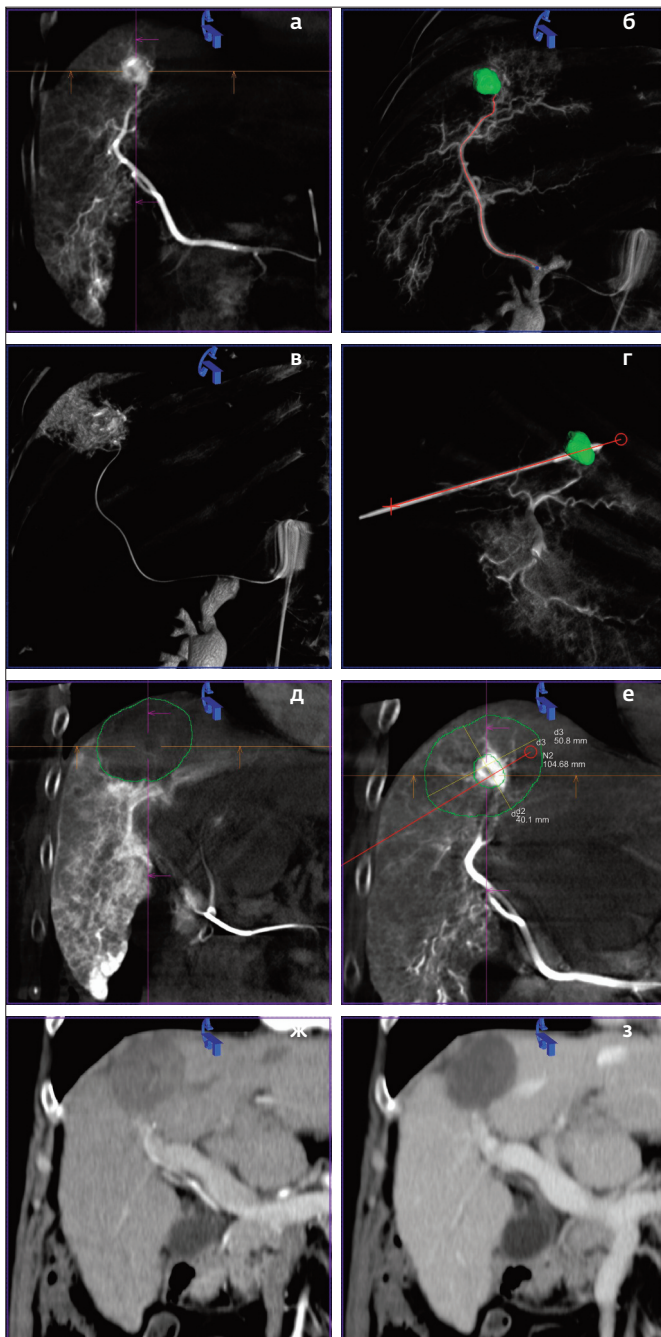


Рис. 16 (а-з). Комбинированное локорегионарное лечение ГЦР стадии VCLC о: а. ПДКТ-АФАГ – определяется единственный узел ГЦР размерами 17х16х15 мм; б. Сегментация узла ГЦР и выделение питающего сосуда в полуавтоматическом режиме; данные переданы на рентгеноскопические мониторы для облегчения суперселективной катетеризации и проведения ссХЭ-ЛНМ; в. Суперселективная ПДКТ-АФАГ через микрокатетер для подтверждения кровоснабжения узла ГЦР из целевой артерии – отмечается равномерное накопление КП, возможно проведение ссХЭ-ЛНМ; г. Этап установки антенны для МВА в целевой узел ГЦР (через 1 мес. после ссХЭ-ЛНМ); д. Контрольная ПДКТ-КФИАГ сразу после МВА для визуализации зоны абляции (51х40х38 мм) и содержащегося внутри нее «призрака опухоли» (благодаря ранее выполненной ссХЭ-ЛНМ); е. Использование режима FUSION для слияния данных о зоне абляции с данными об опухоли (до ссХЭ-ЛНМ) как дополнительного варианта определения минимального края абляции (более 10 мм); ж, з. Артериальная и портальная фазы МСКТ через 3 мес. после локорегионарного лечения – данных за локальное прогрессирование и локальный рецидив заболевания нет.

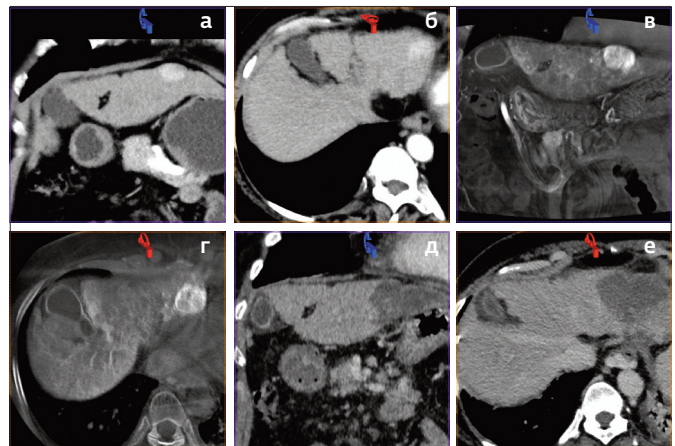


Рис. 17 (а-е). Комбинированное локорегионарное лечение ГЦР стадии VCLC А в виде ссХЭ-ЛНМ + МВА за одну процедуру: а, б. Артериальная фаза МСКТ до лечения – солитарный узел ГЦР в печени размерами 27х26х18 мм; в, г. ПДКТ-КФИАГ перед проведением лечения – солитарный узел ГЦР, других очаговых образований не определяется; д, е. Контрольная МСКТ через 1 мес. после лечения – определяется зона абляции, данных за локальный рецидив или локальное прогрессирование заболевания нет.

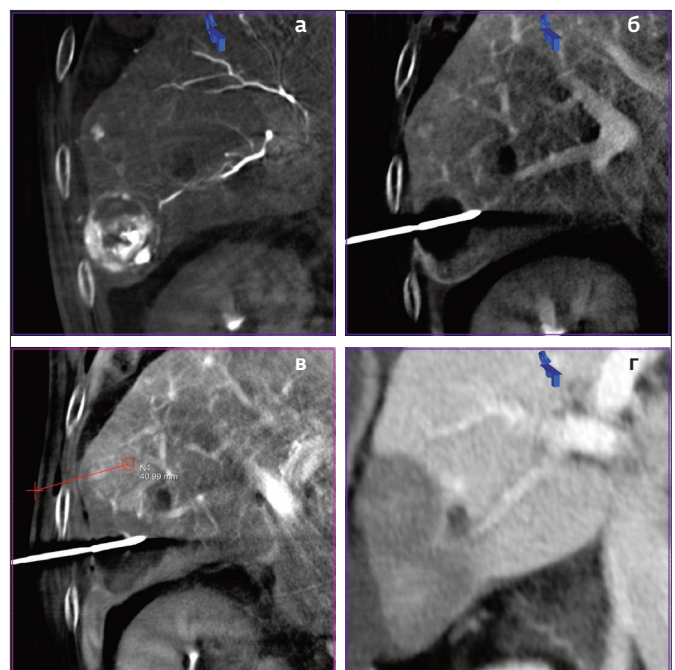


Рис. 18 (а-г). Комбинированное локорегионарное лечение ГЦР стадии VCLC В I в виде ссХЭ-ЛНМ крупного узла и отсроченной МВА двух узлов через 2 мес. после первой процедуры: а. Диагностическая ПДКТ-АФАГ – визуализируется крупный узел размерами 40х32х31 мм, и дополнительный мелкий узел диаметром 12 мм; б. ПДКТ-КФИАГ через 2 мес. после ссХЭ-ЛНМ – тотальный некроз и уменьшение размеров основного узла ГЦР (30х27х27 мм); контроль положения антенны для МВА перед началом абляции; в. Контрольная ПДКТ-КФИАГ после абляции (с двух точек) первого узла ГЦР – внутри зоны абляции размерами 47х45х38 мм визуализируется «призрака опухоли» размерами 20х18х18 мм в виде гиподенсной зоны после ранее выполненной ссХЭ-ЛНМ; красным показана планируемая траектория установки антенны для проведения абляции второго узла ГЦР; г. Контрольная МСКТ (портальная фаза) через 1 мес. после окончания локорегионарной терапии – данных за локальное прогрессирование и локальный рецидив заболевания нет.

риод с января 2022 г. по январь 2023 г. выполнено 46 лечебных рентгенохирургических вмешательств: ангиографически-ассистированная ПДКТ-контролируемая чрескожная МВА – 7; ПДКТ-контролируемая ссХЭ-ЛНМ – 36; комбинированное воздействие в виде ссХЭ-ЛНМ (или суперселективной эмболизации) в сочетании с МВА – 3 процедуры.

В настоящее время полный ответ на лечение по критериям mRECIST (по данным МСКТ и/или МРТ с внутривенным контрастированием) наблюдается у 9 пациентов (37,5%) – в одном случае после комбинированного (ссТАХЭ

+ МВА) лечения стадии ВCLC 0 (рис. 16), в трех случаях после комбинированного (ссТАХЭ + МВА) лечения стадии ВCLC A (рис. 17) и в трех случаях после комбинированного (ссТАХЭ + МВА) лечения стадии ВCLC B I (рис. 18) и ВCLC B II (рис. 19, рис. 20), а также в двух случаях только после этапной ссТАХЭ стадии ВCLC B II (рис. 21). У остальных 15 пациентов (62,5%) зафиксирован частичный или полный ответ по критериям mRECISC в пролеченных (путем ссТАХЭ и/или МВА) узлах и они продолжают получать сеансы локорегионарной терапии нелеченных узлов, в соответствии с вышеописанной стратегией.

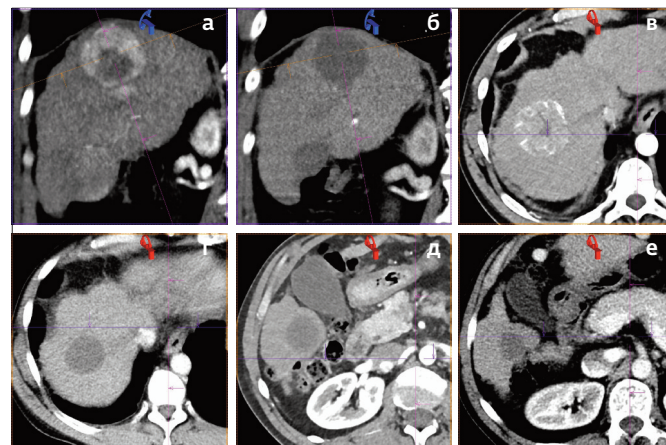
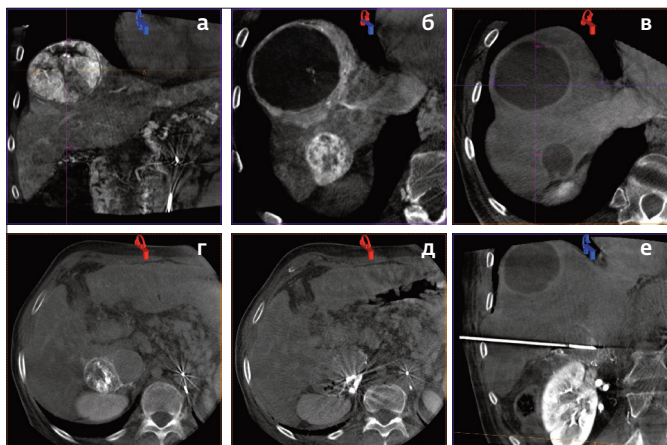


Рис. 19 (а-е). Комбинированное локорегионарное лечение ГЦР стадии ВCLC B II: а. ПДКТ-КФИАГ перед ссХЭ-ЛНМ наиболее крупного узла (67х66х65 мм); б. Контрольная ПДКТ-КФИАГ перед ссХЭ-ЛНМ второго узла ГЦР (32х27х25 мм) – полный ответ по mRECIST в первом узле; в. Контрольная ПДКТ-КФИАГ перед ссХЭ-ЛНМ третьего узла ГЦР – полный ответ по mRECIST в первом и втором узле ГЦР; г. Контрольная ПДКТ-КФИАГ перед ссХЭ-ЛНМ третьего узла ГЦР – визуализируется третий узел (40х35х34 мм), прилежащий к правой почке и правому надпочечнику; д. ПДКТ-КФИАГ через 1 мес. после ссХЭ-ЛНМ третьего узла ГЦР – определяется остаточное кровоснабжение третьего узла ГЦР из бассейна правой средней надпочечниковой артерии; е. Контрольная ПДКТ-артериография правой почечной артерии перед проведением МВА третьего узла ГЦР с остаточным кровоснабжением.

Рис. 21 (а-е). Результаты локорегионарного лечения ГЦР стадии ВCLC B II (продолжение рис. 11, рис. 12, рис. 13): а. Артериальная фаза МСКТ до начала лечения – визуализируется три узла ГЦР размерами 52х51х46 мм, 28х20х18 мм (сливается с первым) и 49х43х39 мм в краниокаудальном направлении; б. Артериальная фаза МСКТ через 7 мес. после третьей ссХЭ-ЛНМ – полный ответ в трех узлах по mRECIST; данных за локальное прогрессирование или локальный рецидив заболевания нет; в, г. Артериальная фаза МСКТ – изменения васкуляризации и размеров наиболее крупного первого узла до начала лечения и через восемь месяцев после однократной ссХЭ-ЛНМ; д, е. Артериальная фаза МСКТ – изменения васкуляризации и размеров третьего узла через два и десять месяцев после однократной ссХЭ-ЛНМ.

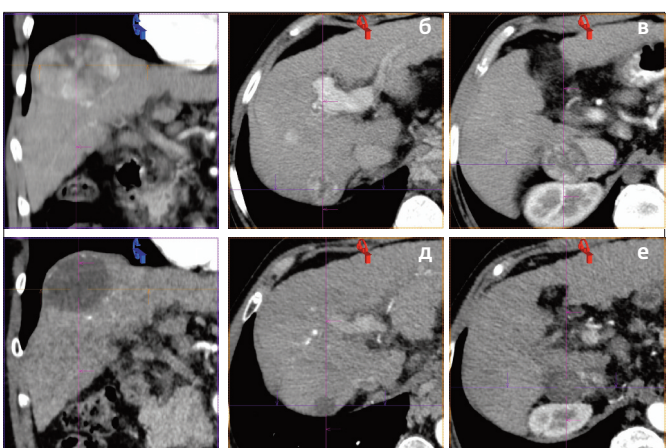


Рис. 20 (а-е). Результаты комбинированного локорегионарного лечения ГЦР стадии ВCLC B II (продолжение рис. 19): а-в. Артериальная фаза МСКТ до начала лечения – визуализируется три гиперваскулярных узла ГЦР размерами 67х66х65 мм, 32х27х25 мм и 40х35х34 мм, соответственно; г-е. Артериальная фаза МСКТ через 2 мес. после МВА третьего узла ГЦР – полный ответ в трех узлах по mRECIST; данных за наличие остаточной неаблированной опухоли, локальное прогрессирование или локальный рецидив заболевания нет.

Постэмболизационный синдром имел место в 16 случаях ссХЭ-ЛНМ (45%), постабляционный синдром – после 3 сеансов МВА (30%). Все наблюдавшиеся осложнения относились к осложнениям 1 степени по классификации CIRSE (осложнения, которые были немедленно и полностью устранены в момент проведения вмешательства и не влияли на дальнейший послеоперационный период) и 2 степени (не требовали дополнительного лечения, но удлинляли время госпитализации с целью наблюдения за пациентом) [23]. К первой группе относились четыре случая артериального кровотечения (два в процессе биопсии и два в процессе МВА), потребовавшие интраоперационной суперселективной эмболизации или проведения МВА пункционного канала. Ко второй группе – два случая временной декомпенсации цирроза после МВА с появлением транзиторного асцита, что потребовало диагностической пункции брюшной полости для исключения кровотечения, а также динамического наблюдения. Осложнений 3 степени (требовали проведения дополнительного лекарственного, интервенционно-радиологического или хирургического лечения, но не имели отдаленных послед-

ствий для здоровья), 4 степени (легкие необратимые последствия для здоровья), 5 степени (тяжелые необратимые последствия для здоровья) и 6 степени (смерть пациента) не наблюдали.

Обсуждение

Заболеваемость первичным раком печени в России на протяжении многих лет неуклонно растет (в среднем на 2,8% в год): согласно стандартизованным показателям, в 2011 г. для обоих полов она составляла 2,73, а в 2021 году уже 3,47 на 100 000 населения, что соответствует десятилетнему приросту в 32,9% [1]. Особо удручающей выглядит ситуация среди мужского населения – за десять лет заболеваемость увеличилась на 40,8% со среднегодовым приростом в 3,3%. Общее число заболевших первичным раком печени в 2011 году составляло 6525, а в 2021 году уже 9358 человек (увеличение на 43,4%). Показательно, что смертность от первичного рака печени в нашей стране традиционно превышает заболеваемость – в 2011 г. умерло 8552, а в 2021 г. уже 10909 человек [1]. Более 90% первичного рака печени приходится на ГЦР. Рост заболеваемости ГЦР в России и других развитых странах связывают с увеличением доли населения с длительно существующей (и чаще всего не диагностированной и нелеченой) HCV-инфекцией, вероятность существования которой особенно высока среди поколения «беби-бумеров», рожденных в период с 1940 по 1965 гг. [3]. Другой причиной считается эпидемия ожирения и обусловленные этой эпидемией метаболические факторы риска развития ГЦР [24].

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 65,7 года, при этом без лечения медиана общей выживаемости не превышает 3,6 мес. и напрямую зависит от стадии заболевания по BCLC, широко варьируя от 13,4 мес. для стадий BCLC 0/A до 9,5 мес., 3,4 мес. и 1,6 мес. для стадий BCLC B, BCLC C и BCLC D, соответственно. Однолетняя выживаемость для этих же стадий при отсутствии лечения не превышает 64%, 37%, 13% и 7%, соответственно [4]. В то же время, если общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость нелеченых пациентов стадий BCLC 0/A составляет только 64%, 36% и 7%, то при проведении своевременного радикального лечения 5-летняя выживаемость достигает уже 50–70%, что свидетельствует о целесообразности скрининга пациентов в группах высокого риска [4]. Быстрый рост заболеваемости и смертности от ГЦР в России при отсутствии скрининговых программ и единых эффективных алгоритмов ранней диагностики и радикального лечения представляют серьезную проблему для отечественного здравоохранения [1, 2].

Обновленная стратегия Барселонской школы по лечению рака печени предписывает выделять в группе BCLC B пациентов с инфильтративным ростом опухоли и пациентов с множественными внутripеченочными метастазами в отдельную подгруппу BCLC B III – подгруппу, в которой пациенты не получают выгоды от проведения локорегионарной терапии [5]. Однако возможности неинвазивной диагностики в виде комбинации многофазной МСКТ и МРТ с ис-

пользованием внутривенного контрастирования для диагностики субсантиметровых узлов ГЦР в печени на фоне цирроза существенно ограничены [3, 5]. Ранее было показано, что наиболее эффективным методом визуализации узлов ГЦР и его внутripеченочных метастазов является внутривенный путь введения контрастных препаратов [25, 26]. Двухфазная ПДКТ-АГ (в артериальную и позднюю венозную фазы) в настоящее время рассматривается как первая линия (инвазивной) диагностики мелких узлов ГЦР и внутripеченочных метастазов у пациентов с циррозом печени. Проведенное итальянскими авторами исследование показало значительно большую диагностическую точность двухфазной ПДКТ-АГ (в артериальную и позднюю венозную фазы) по сравнению с комбинированной неинвазивной диагностикой (многофазная МСКТ и МРТ на фоне внутривенного контрастирования) – 94% против 79%, соответственно [27]. В данном исследовании чувствительность двухфазной ПДКТ-АГ составила 99%, а комбинации МСКТ и МРТ только 78%, специфичность – 89% и 85%, соответственно [27]. В другом исследовании также было показано, что значительная часть «случайно выявляемых» в артериальную фазу ПДКТ-АГ «гиперваскулярных образований» в печени в дальнейшем прогрессирует до ГЦР [28]. Следует отметить, что в нашей работе для дифференциальной диагностики мелких гиперваскулярных образований мы использовали не позднюю венозную фазу, а капиллярную фазу инфузионной артериогепатикографии (ПДКТ-КФИАГ). Для сравнения диагностической точности этих двух методов контрастирования необходимы дальнейшие исследования, однако мы считаем ПДКТ-КФИАГ очень перспективной, так как она разрабатывалась именно для дифференциальной диагностики мелких метастазов в печени диаметром менее 10 мм [19].

В текущем исследовании выполнение двухфазной ПДКТ-АГ (в артериальную и капиллярную фазы), как неотъемлемого этапа диагностики ГЦР, в трех случаях привело к рестадированию заболевания с BCLC A до BCLC B I и в двух случаях с BCLC B I до BCLC B II, что потребовало существенной корректировки плана локорегионарной терапии. Более того, у четырех пациентов стадий BCLC A и BCLC B I были выявлены множественные внутripеченочные метастазы, что потребовало отказа от локорегионарного лечения и перевода пациентов на системную лекарственную терапию. Таким образом, целесообразно рассматривать двухфазную ПДКТ-АГ как золотой стандарт и ключевой компонент диагностики ранних стадий ГЦР (BCLC 0, BCLC A) и стадии BCLC B I, особенно в тех случаях, когда пациенты являются кандидатами на хирургическое лечение или трансплантацию печени. Выполнение двухфазной ПДКТ-АГ непосредственно перед проведением ссХЭ-ЛНМ также должно стать обязательным у всех пациентов со стадией BCLC B II, так как в случае выявления множественных внутripеченочных метастазов (стадия BCLC B III) им незамедлительно необходимо назначать лекарственную терапию первой линии [5].

Всем пациентам, не являющимся кандидатами на хирургическое лечение, мы выполняли чрескожную биопсию

для верификации ГЦР, что соответствует современным тенденциям и принципам терапии этого заболевания [29]. В тех случаях, когда опухоль не визуализировалась при УЗИ эффективной стратегией было выполнение биопсии под ПДКТ-контролем с использованием внутриартериального контрастирования с целью визуализации опухоли и диагностики возможного кровотечения. Высокая точность проведения биопсийной иглы в образования малого диаметра, отмеченное в нашем исследовании, подтверждается и исследованиями других авторов [30]. Применение новой опции лазерного наведения позволило в подавляющем большинстве случаев отказаться от рентгенологического контроля во время проведения иглы, что исключило лучевую нагрузку как на пациента, так и на руки оператора на данном этапе вмешательства.

Опубликовано несколько статей, посвященных проведению ЧЭА ГЦР с использованием внутриартериального контрастирования [31–34]. В своей работе мы пользовались ранее описанной технологией, разработанной нами для проведения чрескожной криоабляции метастазов в печени [21]. Существенным преимуществом криоабляции по сравнению с гипертермическими методами ЧЭА является возможность визуализации «призрака опухоли», как с помощью МРТ, так и с помощью ПДКТ-АГ за счет кратковременно наблюдающегося эффекта реперфузии зоны абляции [21]. При проведении МВА использование этого эффекта невозможно в связи с гипертермической коагуляцией сосудистого русла. В связи с этим для визуализации «призрака опухоли» внутри зоны абляции при проведении МВА мы применяли две оригинальные методики, не описанные ранее в литературе: 1. выполнение МВА через 1 мес. после ссХЭ-ЛНМ и 2. контрастирование опухоли непосредственно перед проведением МВА путем суперселективного введения в питающие сосуды аутогемосгустков в смеси с КП. При этом в первом случае призрак опухоли на контрольной ПДКТ выглядел гиподенсным по отношению к зоне абляции (рис. 16 д), во втором – гиперденсным (рис. 8 г). И в том и в другом случае это позволило точно измерить минимальный край абляции для оценки непосредственного ответа на лечение. Два других способа визуализации «призрака опухоли» с помощью одновременной ссХЭ-ЛНМ (содержащих в том числе и контрастный препарат) или путем введения липиодола, применявшихся в нашем исследовании, были описаны ранее и в других работах [31–34].

Методика полуавтоматической сегментации и поиска питающих узлы ГЦР сосудов по данным ПДКТ-АГ хорошо изучена и освещена в многочисленных исследованиях [35–41]. Наибольший интерес представляет систематический обзор 2020 г. где авторами было убедительно показано, что использование программных пакетов на основе ПДКТ для полуавтоматического поиска питающих опухоль сосудов существенно повышает чувствительность данной процедуры до 86%–99% по сравнению с ЦСА (38%–64%) или ЦСА + ПДКТ (69%–81%) и, соответственно, улучшает результаты лечения [42]. Более того, в трех исследованиях сообщалось о том, что применение данных программных

пакетов позволяет добиться полного ответа на лечение по критериям mRECIST при проведении ссХЭ в 60–69% случаев [42]. Это полностью подтверждается нашим исследованием где при использовании программного пакета Embolisation Guidance (Siemens, Германия) во время проведения ссХЭ-ЛНМ в подавляющем большинстве узлов, подвергнутых лечению также был достигнут полный ответ по критериям mRECIST.

В нашей работе мы широко использовали комбинированное лечение ГЦР в виде одномоментного или разнесенного во времени выполнения ссХЭ-ЛНМ и ЧЭА, что также ранее было подробно описано в литературе [43–46]. По нашему убеждению, полный ответ после проведения ссХЭ-ЛНМ по критериям mRECIST не гарантирует отсутствия локального прогрессирования опухоли в дальнейшем. В связи с этим после выполнения ссХЭ-ЛНМ и последующего уменьшения размеров погибшего узла до приемлемых размеров (в идеале менее 20 мм) всегда целесообразно проводить ЧЭА для воздействия на отдельные опухолевые клетки, остающиеся в капсуле опухоли и/или в ее перитуморальном пространстве. Эта стратегия позволяет в значительной степени снизить риск локального прогрессирования в пролеченных узлах ГЦР в долгосрочной перспективе.

Таким образом, полученные нами данные и данные предшествовавших исследований дают возможность говорить о том, что использование двухфазной ПДКТ-АГ позволяет значительно повысить точность внутривенного стадирования ГЦР. С другой стороны, применение современных технологий чрескожной и внутрисосудистой навигации на основе ПДКТ-технологий значительно повышает и эффективность локорегионарной терапии при лечении ранних (BCLC 0 и BCLC A) и промежуточных (BCLC B I и BCLC B II) стадий ГЦР, что также подтверждается многочисленными исследованиями [47–50]. Крайне важным является тот факт, что опция ПДКТ является предустановленной на всех современных ангиографических установках. Это делает ее широко доступной в ОРХМДиЛ многопрофильных онкологических стационаров. Предложенный в работе алгоритм использования ПДКТ для диагностики и локорегионарного лечения ГЦР может оказаться полезным для практического здравоохранения, что позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения этого сложного заболевания в Российской Федерации.

Заключение

Внедрение технологий ПДКТ в работу ОРХМДиЛ многопрофильных онкологических стационаров дает возможность в максимально короткие сроки обследовать пациентов с подозрением на ГЦР и проводить наиболее эффективное для каждой стадии заболевания лечение, включая назначение лекарственной противоопухолевой терапии в случае выявления инфильтративного роста и/или внутривенного метастазирования опухоли (стадия BCLC B III). Рентгеноперационная ОРХМДиЛ на со-

временном этапе развития технологий становится ключевым центром высокоэффективной диагностики и внутрипеченочного стадирования ГЦР, а также основным местом

проведения потенциально-курабельного локорегионарного лечения очень раннего (BCLC 0), раннего (BCLC A) и промежуточного (BCLC B I и BCLC B II) ГЦР.

Литература:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные образования в России в 2021 году (Заболееваемость и смертность). – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2022. – 252 с.
- Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: Одногодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022; 68(1): 38-47.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018; 69(1): 182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Khalaf N., Ying J., Mittal S., Temple S., Kanwal F., Davila J., El-Serag H.B. Natural History of Untreated Hepatocellular Carcinoma in a US Cohort and the Role of Cancer Surveillance. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(2): 273-281.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.033.
- Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022; 76(3): 681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- Nebesar R.A., Pollard J.J., Stone D.L. Angiographic diagnosis of malignant disease of the liver. Radiology. 1966; 86(2): 284-92. doi: 10.1148/86.2.284.
- Prando A., Wallace S., Bernardino M.E., Lindell M.M. Computed tomographic arteriography of the liver. Radiology. 1979; 130(3): 697-701. doi: 10.1148/130.3.697.
- Rasmussen S.N., Holm H.H., Kristensen J.K., Barlebo H. Ultrasonically-guided liver biopsy. Br Med J. 1972; 2(5812): 500-2. doi: 10.1136/bmj.2.5812.500.
- Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г. Роль хирургических технологий в лечении вирус-ассоциированных опухолей на примере гепатоцеллюлярного рака. Практическая онкология. 2018; 19(4): 348-377.
- Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: Принципы, технологии, результаты. Практическая онкология. 2016; 17(3): 129-153.
- Kalender W.A., Kyriakou Y. Flat-detector computed tomography (FD-CT). Eur Radiol. 2007; 17(11): 2767-79. doi: 10.1007/s00330-007-0651-9.
- Kyriakou Y., Struffert T., Dörfler A., Kalender W.A. [Basic principles of flat detector computed tomography (FD-CT)] Radiologe. 2009; 49(9): 811-9. doi: 10.1007/s00117-009-1860-9. (Article in German)
- Wang X., Yarmohammadi H., Cao G., Ji X., Hu J., Yarmohammadi H. et al. Dual phase cone-beam computed tomography in detecting <3 cm hepatocellular carcinomas during transarterial chemoembolization. J Cancer Res Ther. 2017; 13(1): 38-43. doi: 10.4103/0973-1482.206242.
- Wallace M.J. C-arm computed tomography for guiding hepatic vascular interventions. Tech Vasc Interv Radiol. 2007; 10(1): 79-86. doi: 10.1053/j.tvir.2007.08.002.
- Vapst B., Lagadec M., Breguet R., Vilgrain V., Ronot M. Cone Beam

References:

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennye obrazovaniya v Rossii v 2021 godu (Zabolevaemost i smertnost). – Moskva: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. – 2022. – 252 s.
- Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia. Analytical indicators: One-year mortality (population study at the federal district level). Voprosy oncologii. 2022; 68(1): 38-47.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018; 69(1): 182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Khalaf N., Ying J., Mittal S., Temple S., Kanwal F., Davila J., El-Serag H.B. Natural History of Untreated Hepatocellular Carcinoma in a US Cohort and the Role of Cancer Surveillance. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(2): 273-281.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.033.
- Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022; 76(3): 681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- Nebesar R.A., Pollard J.J., Stone D.L. Angiographic diagnosis of malignant disease of the liver. Radiology. 1966; 86(2): 284-92. doi: 10.1148/86.2.284.
- Prando A., Wallace S., Bernardino M.E., Lindell M.M. Computed tomographic arteriography of the liver. Radiology. 1979; 130(3): 697-701. doi: 10.1148/130.3.697.
- Rasmussen S.N., Holm H.H., Kristensen J.K., Barlebo H. Ultrasonically-guided liver biopsy. Br Med J. 1972; 2(5812): 500-2. doi: 10.1136/bmj.2.5812.500.
- Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G. The role of surgical technologies in the treatment of virus-associated tumors on the example of hepatocellular carcinoma. Prakticheskaya onkologiya. 2018; 19(4): 348-377.
- Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G. Percutaneous energy-based tumor ablation: principles, technologies, results. Prakticheskaya onkologiya. 2016; 17(3): 129-153.
- Kalender W.A., Kyriakou Y. Flat-detector computed tomography (FD-CT). Eur Radiol. 2007; 17(11): 2767-79. doi: 10.1007/s00330-007-0651-9.
- Kyriakou Y., Struffert T., Dörfler A., Kalender W.A. [Basic principles of flat detector computed tomography (FD-CT)] Radiologe. 2009; 49(9): 811-9. doi: 10.1007/s00117-009-1860-9. (Article in German)
- Wang X., Yarmohammadi H., Cao G., Ji X., Hu J., Yarmohammadi H. et al. Dual phase cone-beam computed tomography in detecting <3 cm hepatocellular carcinomas during transarterial chemoembolization. J Cancer Res Ther. 2017; 13(1): 38-43. doi: 10.4103/0973-1482.206242.
- Wallace M.J. C-arm computed tomography for guiding hepatic vascular interventions. Tech Vasc Interv Radiol. 2007; 10(1): 79-86. doi: 10.1053/j.tvir.2007.08.002.
- Vapst B., Lagadec M., Breguet R., Vilgrain V., Ronot M. Cone Beam

- Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. *Review Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016; 39(1): 8-20. doi: 10.1007/s00270-015-1180-6.
16. Манихас Г.М., Ханевич М.Д., Балахнин П.В., Чалаев А.Г. Роль трехмерной ангиографии с последующей реконструкцией изображений в диагностике метастатического поражения печени. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского.* 2007; 2(3): 71-72.
 17. Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Диникин М.С., Балахнин П.В., Куканов М.А. Комплексное лечение гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19(1): 120-124.
 18. Балахнин П.В., Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Аносов Н.А., Зорина Е.Ю. Роль плоскодетекторной компьютерной томографии как метода оценки эффективности химиоэмболизации первичных и метастатических опухолей печени лекарственно-насыщаемыми гепасферами: Протокол совместного заседания секции абдоминальной радиологии Московского общества медицинских радиологов и секции лучевой диагностики в педиатрии от 21 декабря 2011 г. *Медицинская визуализация.* 2012; 1: 131-133.
 19. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г., Цикоридзе М.Ю., Поздняков А.В., Мацко Д.Е., Моисеенко В.М. Природа и перфузионная динамика перитуморального кольцевого контрастирования мелких (5-9 мм) и очень мелких (<5 мм) гиповаскулярных метастазов в печени: Анализ данных динамической КТ-артериогапатографии. *Практическая онкология.* 2017; 18(S1): 58-78.
 20. Балахнин П.В., Шачинов Е.Г., Шмелев А.С., Малькевич В.И., Мосин И.В., Егоренков В.В., Моисеенко В.М. Возможности плоскодетекторной компьютерной томографии с 3D-навигацией для проведения чрескожной биопсии опухолей труднодоступных локализаций. В книге: VII Петербургский международный онкологический форум "Белые Ночи 2021". Тезисы форума. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума. Санкт-Петербург, 2021. С. 57.
 21. Балахнин П.В., Шачинов Е.Г., Шмелев А.С., Мелдо А.А., Цикоридзе М.Ю., Черниковский И.Л., Егоренков В.В., Моисеенко В.М. Внутриартериальное контрастирование для визуализации, навигации, мониторинга и оценки ответа на лечение при проведении чрескожной криоабляции гиповаскулярных метастазов в печени. *Практическая онкология.* 2018; 19(1): 69-92.
 22. Балахнин П.В., Таразов П.Г. Классификация вариантов артериального кровоснабжения печени для рентгенэндоваскулярных вмешательств: Анализ результатов 3756 ангиографий. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19(2): 24-41.
 23. Filippiadis D.K., Binkert C., Pellerin O., Hoffmann R.T., Krajina A., Pereira P.L. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017; 40(8): 1141-1146. doi: 10.1007/s00270-017-1703-4.
 24. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г., Малькевич В.И. Этиология, скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака: Успехи и новые вызовы, связанные с эпидемией ожирения. *Практическая онкология.* 2019; 20(3): 179-202.
 25. Endo T., Kozaka K., Kobayashi S., Sanada J., Koda W., Minami T. et al. 86. doi: 10.1053/j.tvir.2007.08.002.
 15. Bapst B., Lagadec M., Breguet R., Vilgrain V., Ronot M. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. *Review Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016; 39(1): 8-20. doi: 10.1007/s00270-015-1180-6.
 16. Manikhas G.M., Khanevich M.D., Balakhnin P.V., Chalaev A.G. Role of three-dimensional angiography with subsequent reconstruction of images in the diagnosis of metastatic liver cancer. *Almanakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo.* 2007; 2(3): 71-72.
 17. Khanevich M.D., Manikhas G.M., Dinikin M.S., Balakhnin P.V., Kukanov M.A. Multimodal Management of Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis Patients. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2014; 19(1): 120-124.
 18. Balakhnin P.V., Khanevich M.D., Manikhas G.M., Anosov N.A., Zorina E.J. Flat Detector Computed Tomography in the Detection and Response Evaluation of Primary and Metastatic Liver Cancer after Chemoembolization with Drug Eluting Hepaspheres: The report from the joint meeting of Abdominal Radiology Session of Moscow Society of Radiologists and section of radiology in pediatrics on 21th Desember, 2011. *Medical Visualization.* 2012; 1: 131-133.
 19. Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G., Tsikoridze M.J., Pozdnyakov A.V., Matsko D.E., Moiseyenko V.M. Nature and perfusion dynamics of peritumoral ring enhancement of small (5-9 mm) and very small (<5 mm) hypovascular liver metastases: Dynamic CT during hepatic arteriography data analysis. *Prakticheskaya onkologiya.* 2017; 18(S1): 58-78.
 20. Balakhnin P.V., Shachinov E.G., Shmelev A.S., Malkevich V.I., Mosin I.V., Egoronkov V.V., Moiseenko V.M. Vozmozhnosti ploskodetektornoy kompyuternoy tomografii s 3D-navigatsiyey dlya provedeniya chreskozhoynoy biopsii opukholey trudnodostupnykh lokalizatsiy. V knige: VII Peterburgskiy mezhdunarodnyy onkologicheskii forum "Belye Nochi 2021". Tezisy foruma. Materialy VII Peterburgskogo mezhdunarodnogo onkologicheskogo foruma. Sankt-Peterburg, 2021. S. 57.
 21. Balakhnin P.V., Shachinov E.G., Shmelev A.S., Meldo A.A., Tsikoridze M.J., Chernikovskiy I.L., Egoronkov V.V. Intra-arterial contrast material injection for visualization, navigation, monitoring and assessment of treatment response during percutaneous cryoablation of hypovascular liver metastases. *Prakticheskaya onkologiya.* 2018; 19(1): 69-92.
 22. Balakhnin P.V., Tarazov P.G. Anatomical Classification of Arterial Blood Supply to the Liver for Radio-Endovascular Procedures: Analysis of 3756 Hepatic Angiographies. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2014; 19(2): 24-41.
 23. Filippiadis D.K., Binkert C., Pellerin O., Hoffmann R.T., Krajina A., Pereira P.L. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017; 40(8): 1141-1146. doi: 10.1007/s00270-017-1703-4.
 24. Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G., Malkevich V.I. Etiology, screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma: Successes and new challenges related to the epidemic of obesity.

- Hemodynamics and progression of a hypervascular focus in a borderline lesion of hepatocellular carcinoma: analysis by angiography-assisted CT and histopathology. *Jpn J Radiol.* 2014; 32(2): 69-79. doi: 10.1007/s11604-013-0268-7.
26. Choi Y.R., Chung J.W., Kim J.H., Kim H.C., Jae H.J., Hur S. Cone-Beam Computed Tomography-Hepatic Arteriography as a Diagnostic Tool for Small Hypervascular Hepatocellular Carcinomas: Method and Clinical Implications. *Korean J Radiol.* 2020; 21(3): 306-315. doi: 10.3348/kjr.2019.0060.
 27. Lucatelli P., Rubeis G., Corradini L.G., Basilico F., Martino M.D., Lai Q. et al. Intra-procedural dual phase cone beam computed tomography has a better diagnostic accuracy over pre-procedural MRI and MDCT in detection and characterization of HCC in cirrhotic patients undergoing TACE procedure. *Eur J Radiol.* 2020; 124:108806. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108806.
 28. Elboraey M., Devic Z., Montazeri S.A., Li X., Lewis A.R., Ritchie C.A. et al. Natural History of Incidental Enhancing Nodules on Cone-Beam Computed Tomography during Transarterial Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2021; 32(8): 1186-1192.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2021.04.014.
 29. Sparchez Z., Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2018; 10(7): 452-461. doi: 10.4254/wjh.v10.i7.452.
 30. Busser W.M.H., Braak S.J., Fütterer J.J., van Strijen M.J.L., Hoogeveen Y.L., de Lange F. et al. Cone beam CT guidance provides superior accuracy for complex needle paths compared with CT guidance. *Br J Radiol.* 2013; 86(1030): 20130310. doi: 10.1259/bjr.20130310.
 31. Morimoto M., Numata K., Kondo M., Nozaki A., Hamaguchi S., Takebayashi S. et al. C-arm cone beam CT for hepatic tumor ablation under real-time 3D imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(5): W452-4. doi: 10.2214/AJR.09.3514.
 32. Cazzato R.L., Buy X., Alberti N., Fonck M., Grasso R.F., Palussière J. Flat-panel cone-beam CT-guided radiofrequency ablation of very small (≤ 1.5 cm) liver tumors: technical note on a preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015; 38(1): 206-12. doi: 10.1007/s00270-014-1019-6.
 33. Kato K., Abe H., Ika M., Yonezawa T., Sato Y., Hanawa N. et al. C-Arm Cone Beam Computed Tomography Guidance for Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology.* 2017; 92(3): 142-152. doi: 10.1159/000453665.
 34. Sutter O., Fihri A., Ourabia-Belkacem R., Sellier N., Diallo A., Seror O. Real-Time 3D Virtual Target Fluoroscopic Display for Challenging Hepatocellular Carcinoma Ablations Using Cone Beam CT. *Technol Cancer Res Treat.* 2018; 17: 1533033818789634. doi: 10.1177/1533033818789634.
 35. Iwazawa J., Ohue S., Mitani T., Abe H., Hashimoto N., Hamuro M. et al. Identifying feeding arteries during TACE of hepatic tumors: comparison of C-arm CT and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(4): 1057-63. doi: 10.2214/AJR.08.1285.
 36. Deschamps F., Solomon S.B., Thornton R.H., Rao P., Hakime A., Kuoch V. et al. Computed analysis of three-dimensional cone-beam computed tomography angiography for determination of tumor-feeding vessels during chemoembolization of liver tumor: a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33(6): 1235-42. doi: 10.1007/s00270-010-9846-6.
 37. Miyayama S., Yamashiro M., Hashimoto M., Hashimoto N., Ikuno ty. *Prakticheskaya onkologiya.* 2019; 20(3): 179-202.
 25. Endo T., Kozaka K., Kobayashi S., Sanada J., Koda W., Minami T. et al. Hemodynamics and progression of a hypervascular focus in a borderline lesion of hepatocellular carcinoma: analysis by angiography-assisted CT and histopathology. *Jpn J Radiol.* 2014; 32(2): 69-79. doi: 10.1007/s11604-013-0268-7.
 26. Choi Y.R., Chung J.W., Kim J.H., Kim H.C., Jae H.J., Hur S. Cone-Beam Computed Tomography-Hepatic Arteriography as a Diagnostic Tool for Small Hypervascular Hepatocellular Carcinomas: Method and Clinical Implications. *Korean J Radiol.* 2020; 21(3): 306-315. doi: 10.3348/kjr.2019.0060.
 27. Lucatelli P., Rubeis G., Corradini L.G., Basilico F., Martino M.D., Lai Q. et al. Intra-procedural dual phase cone beam computed tomography has a better diagnostic accuracy over pre-procedural MRI and MDCT in detection and characterization of HCC in cirrhotic patients undergoing TACE procedure. *Eur J Radiol.* 2020; 124:108806. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108806.
 28. Elboraey M., Devic Z., Montazeri S.A., Li X., Lewis A.R., Ritchie C.A. et al. Natural History of Incidental Enhancing Nodules on Cone-Beam Computed Tomography during Transarterial Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2021; 32(8): 1186-1192.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2021.04.014.
 29. Sparchez Z., Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2018; 10(7): 452-461. doi: 10.4254/wjh.v10.i7.452.
 30. Busser W.M.H., Braak S.J., Fütterer J.J., van Strijen M.J.L., Hoogeveen Y.L., de Lange F. et al. Cone beam CT guidance provides superior accuracy for complex needle paths compared with CT guidance. *Br J Radiol.* 2013; 86(1030): 20130310. doi: 10.1259/bjr.20130310.
 31. Morimoto M., Numata K., Kondo M., Nozaki A., Hamaguchi S., Takebayashi S. et al. C-arm cone beam CT for hepatic tumor ablation under real-time 3D imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(5): W452-4. doi: 10.2214/AJR.09.3514.
 32. Cazzato R.L., Buy X., Alberti N., Fonck M., Grasso R.F., Palussière J. Flat-panel cone-beam CT-guided radiofrequency ablation of very small (≤ 1.5 cm) liver tumors: technical note on a preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015; 38(1): 206-12. doi: 10.1007/s00270-014-1019-6.
 33. Kato K., Abe H., Ika M., Yonezawa T., Sato Y., Hanawa N. et al. C-Arm Cone Beam Computed Tomography Guidance for Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology.* 2017; 92(3): 142-152. doi: 10.1159/000453665.
 34. Sutter O., Fihri A., Ourabia-Belkacem R., Sellier N., Diallo A., Seror O. Real-Time 3D Virtual Target Fluoroscopic Display for Challenging Hepatocellular Carcinoma Ablations Using Cone Beam CT. *Technol Cancer Res Treat.* 2018; 17: 1533033818789634. doi: 10.1177/1533033818789634.
 35. Iwazawa J., Ohue S., Mitani T., Abe H., Hashimoto N., Hamuro M. et al. Identifying feeding arteries during TACE of hepatic tumors: comparison of C-arm CT and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(4): 1057-63. doi: 10.2214/AJR.08.1285.
 36. Deschamps F., Solomon S.B., Thornton R.H., Rao P., Hakime A., Kuoch V. et al. Computed analysis of three-dimensional cone-beam computed tomography angiography for determination of

- M., Okumura K. et al. Identification of small hepatocellular carcinoma and tumor-feeding branches with cone-beam CT guidance technology during transcatheter arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24(4): 501-8. doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.022.
38. Tacher V., Lin M.D., Chao M., Gjestebly L., Bhagat N., Mahammedi A. et al. Semiautomatic volumetric tumor segmentation for hepatocellular carcinoma: comparison between C-arm cone beam computed tomography and MRI. *Acad Radiol.* 2013; 20(4): 446-52. doi: 10.1016/j.acra.2012.11.009.
39. Lee I.J., Chung J.W., Yin Y.H., Kim H.-C., Kim Y.I., Jae H.J. et al. Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) Hepatic Arteriography in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Performance Depicting Tumors and Tumor Feeders. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015 Oct; 38(5): 1218-30. doi: 10.1007/s00270-015-1055-x.
40. Cornelis F.H., Borgheresi A., Petre E.N., Santos E., Solomon S.B., Brown K. Hepatic Arterial Embolization Using Cone Beam CT with Tumor Feeding Vessel Detection Software: Impact on Hepatocellular Carcinoma Response. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018; 41(1): 104-111. doi: 10.1007/s00270-017-1758-2.
41. Durack J.C., Brown K.T., Avignon G., Brody L.A., Sofocleous C.T., Erinjeri J.P. et al. Assessment of automated cone-beam CT vessel identification software during transarterial hepatic embolisation: radiation dose, contrast medium volume, processing time, and operator perspectives compared to digital subtraction angiography. *Clin Radiol.* 2018; 73(12): 1057.e1-1057.e6. doi: 10.1016/j.crad.2018.08.005.
42. Cui Z., Shukla P.A., Habibollahi P., Park H.S., Fischman A., Kolber M.K. A systematic review of automated feeder detection software for locoregional treatment of hepatic tumors. *Review Diagn Interv Imaging.* 2020; 101(7-8): 439-449. doi: 10.1016/j.diii.2020.01.011.
43. Wang Z.-J., Wang M.-Q., Duan F., Song P., Liu F.-Y., Wang Y. et al. Clinical application of transcatheter arterial chemoembolization combined with synchronous C-arm cone-beam CT guided radiofrequency ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(3): 1649-54. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1649.
44. Yamada R., Bassaco B., Dufour L. Collins H., Anderson M.B., Hannegan C. et al. Safety and Efficacy of Combined Transarterial Embolization and Percutaneous Radiofrequency Ablation for Liver Tumors Using Cone-Beam CT and Needle Navigation Software in a Single Session. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(3): 390-395. doi: 10.1016/j.jvir.2018.11.015.
45. Li Z., Hao D., Jiao D., Zhang W., Han X. Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Simultaneous Cone-beam Computed Tomography-guided Microwave Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma: Clinical Experiences From 50 Procedures. *Acad Radiol.* 2021; 28 Suppl 1: S64-S70. doi: 10.1016/j.acra.2020.08.036.
46. Li H.-Z., Tan J., Tang T., An T.-Z., Li J.-X., Xiao Y.-D. Chemoembolization Plus Microwave Ablation vs Chemoembolization Alone in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Propensity Scoring Matching Study. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021; 8:1311-1322. doi: 10.2147/JHC.S338456. eCollection 2021.
47. Tognolini A., Louie J., Hwang G., Hofmann L., Sze D., Kothary N. C-arm computed tomography for hepatic interventions: a practical guide. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(12): 1817-23. doi: 10.1016/j.jvir.2010.10.015.
37. Miyayama S., Yamashiro M., Hashimoto M., Hashimoto N., Ikuno M., Okumura K. et al. Identification of small hepatocellular carcinoma and tumor-feeding branches with cone-beam CT guidance technology during transcatheter arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24(4): 501-8. doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.022.
38. Tacher V., Lin M.D., Chao M., Gjestebly L., Bhagat N., Mahammedi A. et al. Semiautomatic volumetric tumor segmentation for hepatocellular carcinoma: comparison between C-arm cone beam computed tomography and MRI. *Acad Radiol.* 2013; 20(4): 446-52. doi: 10.1016/j.acra.2012.11.009.
39. Lee I.J., Chung J.W., Yin Y.H., Kim H.-C., Kim Y.I., Jae H.J. et al. Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) Hepatic Arteriography in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Performance Depicting Tumors and Tumor Feeders. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015 Oct; 38(5): 1218-30. doi: 10.1007/s00270-015-1055-x.
40. Cornelis F.H., Borgheresi A., Petre E.N., Santos E., Solomon S.B., Brown K. Hepatic Arterial Embolization Using Cone Beam CT with Tumor Feeding Vessel Detection Software: Impact on Hepatocellular Carcinoma Response. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018; 41(1): 104-111. doi: 10.1007/s00270-017-1758-2.
41. Durack J.C., Brown K.T., Avignon G., Brody L.A., Sofocleous C.T., Erinjeri J.P. et al. Assessment of automated cone-beam CT vessel identification software during transarterial hepatic embolisation: radiation dose, contrast medium volume, processing time, and operator perspectives compared to digital subtraction angiography. *Clin Radiol.* 2018; 73(12): 1057.e1-1057.e6. doi: 10.1016/j.crad.2018.08.005.
42. Cui Z., Shukla P.A., Habibollahi P., Park H.S., Fischman A., Kolber M.K. A systematic review of automated feeder detection software for locoregional treatment of hepatic tumors. *Review Diagn Interv Imaging.* 2020; 101(7-8): 439-449. doi: 10.1016/j.diii.2020.01.011.
43. Wang Z.-J., Wang M.-Q., Duan F., Song P., Liu F.-Y., Wang Y. et al. Clinical application of transcatheter arterial chemoembolization combined with synchronous C-arm cone-beam CT guided radiofrequency ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(3): 1649-54. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1649.
44. Yamada R., Bassaco B., Dufour L. Collins H., Anderson M.B., Hannegan C. et al. Safety and Efficacy of Combined Transarterial Embolization and Percutaneous Radiofrequency Ablation for Liver Tumors Using Cone-Beam CT and Needle Navigation Software in a Single Session. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(3): 390-395. doi: 10.1016/j.jvir.2018.11.015.
45. Li Z., Hao D., Jiao D., Zhang W., Han X. Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Simultaneous Cone-beam Computed Tomography-guided Microwave Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma: Clinical Experiences From 50 Procedures. *Acad Radiol.* 2021; 28 Suppl 1: S64-S70. doi: 10.1016/j.acra.2020.08.036.
46. Li H.-Z., Tan J., Tang T., An T.-Z., Li J.-X., Xiao Y.-D. Chemoem-

- 10.1016/j.jvir.2010.07.027.
48. Tacher V., Radaelli A., Lin M.D., Geschwind J.-F. How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer. *Radiology*. 2015; 274(2): 320-34. doi: 10.1148/radiol.14131925.
49. Kim H.-C. Role of C-arm cone-beam CT in chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2015; 16(1): 114-24. doi: 10.3348/kjr.2015.16.1.114.
50. Pung L., Ahmad M., Mueller K., Rosenberg J., Stave C., Hwang G.L. et al. The Role of Cone-Beam CT in Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Review J Vasc Interv Radiol*. 2017; 28(3): 334-341. doi: 10.1016/j.jvir.2016.11.037.
- bolization Plus Microwave Ablation vs Chemoembolization Alone in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Propensity Scoring Matching Study. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021; 8:1311-1322. doi: 10.2147/JHC.S338456. eCollection 2021.
47. Tognolini A., Louie J., Hwang G., Hofmann L., Sze D., Kothary N. C-arm computed tomography for hepatic interventions: a practical guide. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21(12): 1817-23. doi: 10.1016/j.jvir.2010.07.027.
48. Tacher V., Radaelli A., Lin M.D., Geschwind J.-F. How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer. *Radiology*. 2015; 274(2): 320-34. doi: 10.1148/radiol.14131925.
49. Kim H.-C. Role of C-arm cone-beam CT in chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2015; 16(1): 114-24. doi: 10.3348/kjr.2015.16.1.114.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Тематическая рубрика:

76.29.39: Хирургия

76.29.49: Онкология

76.29.62: Рентгенология и медицинская радиология

76.29.34: Гастроэнтерология и гепатология

Дата поступления статьи: 24.05.2023

Подписана в печать: 05.07.2023

ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ КАРОЛИ I ТИПА

LAPAROSCOPIC LIVER RESECTION IN CAROLI TYPE I DISEASE

Руткин И.О., Альшин Т.Р.

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

Сведения об авторах:

Руткин Игорь Олегович – кандидат мед. наук, нач. мед. по хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ. <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>

Альшин Тимур Рушанович – аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии «ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ». <https://orcid.org/0000-0003-4758-6347>. tr_alshin@rrcrst.ru

Для корреспонденции:

Альшин Тимур Рушанович – 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская улица, 70. Российская Федерация. Тел.: 8-967-508-26-91, tr_alshin@rrcrst.ru

Rutkin I.O., Alshin T.R.

Academician A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, 70 Leningradskaya Street, 197758, St. Petersburg, Pesochny village. The Russian Federation

Information about the authors:

Rutkin Igor Olegovich – Ph.D., Head of Medical Surgery of the Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Chemical Technology. A.M. Granova" of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>

Alshin Timur Rushanovich – postgraduate student of the Department of Radiology, Surgery and Oncology of the Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center for Chemical Chemistry. A.M. Granova "Ministry of Health of the Russian Federation". <https://orcid.org/0000-0003-4758-6347>. tr_alshin@rrcrst.ru

For correspondence:

Alshin Timur Rushanovich – 197758, St. Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya street, 70. Russian Federation. Tel.: 8-967-508-26-91, tr_alshin@rrcrst.ru

Реферат

Abstract

Болезнь Кароли (БК) – это довольно редко встречаемое, врожденное заболевание, представленное не-обструктивной сегментарной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков, которое может вовлекать желчные пути очагово или мультифокально, при этом эти протоки остаются связанными с системой главных протоков билиарного древа. Заболе-

Caroli's disease (CD) is a rather rare, congenital disease, represented by non-obstructive segmental dilatation of the intrahepatic bile ducts, which can involve the biliary tract focal or multifocal tract, while these ducts remain connected to the system of the main ducts of the biliary tree. The disease is also characterized by the frequent formation of intraduc-

вание также характеризуется частым формированием внутривнутрипротоковых желчных камней. В статье приведен случай успешной лапароскопической резекции IVB по поводу болезни Кароли I типа.

Ключевые слова:

болезнь Кароли, видеолапароскопическая резекция печени.

tal gallstones. This clinical observation presents a case of successful laparoscopic segment IVB resection for Caroli's Disease.

Key words:

Caroli's disease, laparoscopic liver resection.

Введение

Болезнь Кароли (БК) – это довольно редко встречаемое, врожденное заболевание, представленное необструктивной сегментарной дилатацией внутривнутрипеченочных желчных протоков, которое может вовлекать желчные пути очагово или мультифокально, при этом эти протоки остаются связанными с системой главных протоков билиарного дерева. Заболевание также характеризуется частым формированием внутривнутрипротоковых желчных камней. Впервые это заболевание идентифицировал врач-гастроэнтеролог французского происхождения Жак Кароли в 1958 году[1]. В настоящее время БК относится к V типу по классификации кист желчных протоков, разработанной Alonso-Lej в 1959 году [2] и в последующем модифицированной Т. Todani[3].

Описаны два типа БК: простая форма (I тип, изолированная форма) и сложная форма (II тип – синдром Кароли). I тип ограничивается развитием кист и обычно проявляется болями в животе и правом подреберье, обструктивной желтухой в связи с образованием конкрементов из-за плохого оттока желчи, наличия стаза и осадка, и холангитом, развивающимся по причине застоя и нарушения оттока, что способствует аккумулярованию инфекции. При II типе кистозная болезнь сосуществует с врожденным или первичным фиброзом печени. В этом случае клиническая картина обычно обусловлена печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, проявляющимися такими симптомами, как спленомегалия, асцит, периферические отеки, нарушения коагуляции и варикозное расширение вен пищевода. [4,5,6,7,8]

Точные данные о распространенности БК являются достаточно расплывчатыми. По примерным оценкам заболеваемость составляет 1 на 1000000 населения. БК в равной степени поражает как мужчин, так и женщин. Заболевание обычно диагностируется у людей до 30 лет, но оно может оставаться бессимптомным в течение всей жизни больного.[6]

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 36 лет в январе 2022 на фоне полного благополучия отметила появление дискомфорта и незначительных болей в правом подреберье. При обследовании по данным УЗИ и в последующем МРТ органов брюшной полости – структура печени неоднородна за счет наличия в IV сегменте многокамерного кистозного образования, размером до 4,1*3,9*4,5 см. Стенки кисты SIV печени четкие, не исключаются мелкие узловые включения по внутренним перегородкам. Содержимое однородное, без признаков патологической целлюлярности.

На рисунках 1а, 1б, представлены магнитно-резонансные томограммы пациентки К., 36 лет, на которых отчетливо определяется киста печени, располагающаяся в SIVb печени.

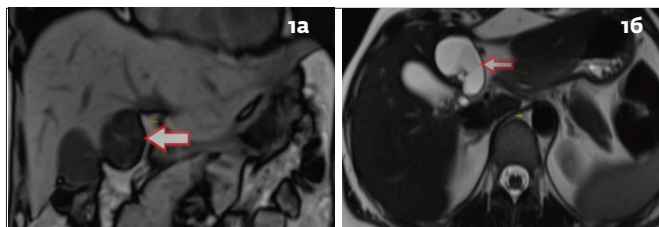


Рис. 1а, 1б. Магнитно-резонансная томография пациентки К., 36 лет, киста печени (указана стрелкой). Фронтальная (1а) плоскость в T1 режиме, горизонтальная плоскость в T2 режиме (1б).

Консультирована врачом-инфекционистом. Сдан тест на антитела к антигенам Эхинококка IgG. Результат – отрицательный (0,131 КП). По рекомендации врача-инфекциониста начала прием Немозола (альбендазол, ИПКА Лабораториз Лимитед, Индия) 800 мг/сутки. 09.03.2022 госпитализирована в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова с диагнозом: киста SIVb печени. При дополнительном обследовании по данным УЗИ органов брюшной полости – в левой доле печени (SIV) определяется жидкостное образование с четкими, ровными контурами, с неравномерно утолщенной до 4-5 мм задней стенкой, с наличием тонких, ровных перегородок, однородной структуры, аваску-

лярное, размерами 41*28*43 мм. В анализах крови выраженных изменений не выявлено.

16.03.2022 операция видеолaparоскопически-ассистированная атипичная резекция SIVb с кистой. При обзорной лапароскопии асцита, канцероматоза не выявлено. В проекции передних отделов SIVb определяется кистозное новообразование до 5 см, предположительно исходящее из левого долевого желчного протока. Желчный пузырь связан с кистой, визуальнo без патологий, рис. 2а.

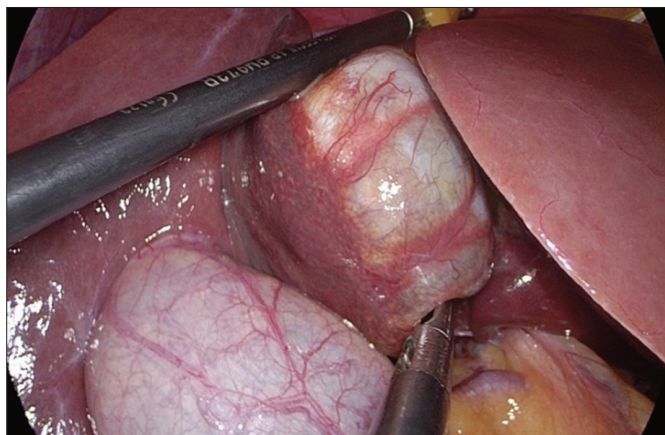


Рис. 2а. Кистозное образование в проекции SIVb печени.

Паренхима печени разделена с отступом 1 см от края кистозного новообразования с клипированием и последующим пересечением мелких артерий, кровоснабжающих стенку кисты от левой печеночной артерии, и ветвей воротной вены к SIVb печени.

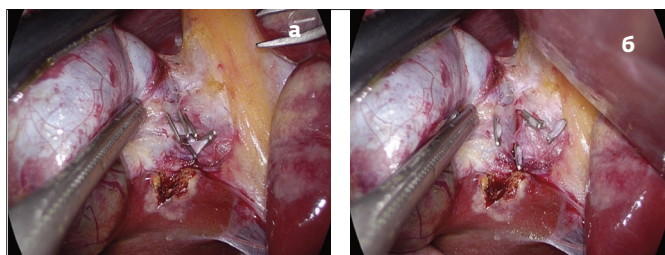


Рис. 3а, б. Клипирование (а) и пересечение (б) артериальной и венозной ветви.

Отдельно выделен, клипирован и пересечен желчный проток, диаметром 3 мм, сообщающийся с левым долевым протоком.

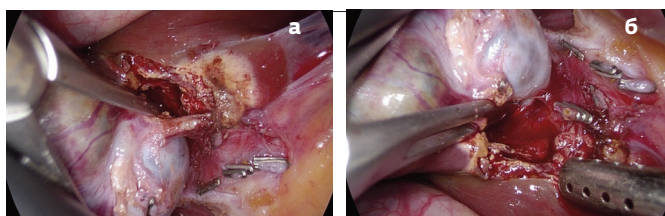


Рис. 4а, б. Желчный проток

Выполнена атипичная резекция SIVb печени с отдельным клипированием и пересечением трубчатых структур в плоскости резекции.

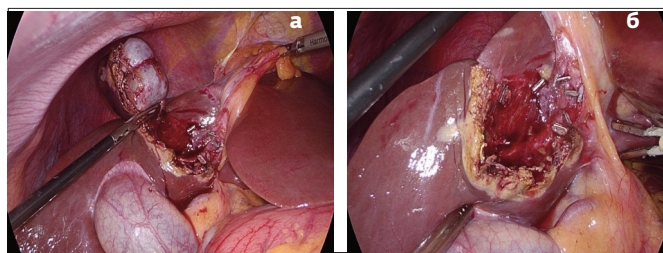


Рис. 5а, б. Атипичная резекция SIVb печени.

Гемостаз ложа резекции биполярком. Препарат извлечен через отдельный разрез над лоном. Содержимое внутри - желчь с холестериновыми камнями (рис. 6).

Отправлен на плановое гистологическое исследование. Операция завершена установкой силиконового дренажа к плоскости резекции.



Рис. 6. Удаленный препарат.

Гистологическое исследование: билиарная киста печени (врожденная) с отложением желчных пигментов на внутренней поверхности стенки, гиперплазией ксантомных клеток и круглоклеточной инфильтрацией.

Послеоперационный период гладкий.

21.03.2022 проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Состояние после атипичной резекции SIVb печени. В зоне резекции образования не визуализируются. Участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Ворота печени дифференцированы. Портальная вена не расширена.

Обсуждение

Хирургические методы лечения являются оптимальными при болезни Кароли, так как, согласно Ш. Шерлок и Дж. Дули[9], без проведения лечения прогноз у таких больных неблагоприятный. В зависимости от типа БК применяются различные хирургические методы лечения. G. Clemente и

соавт.[10] в своем исследовании отмечают нулевую смертность при разных видах резекции печени у 47 пациентов с болезнью Кароли. Долгосрочные результаты были хорошими в 29 случаях (80,5%), удовлетворительными в четырех случаях (11,1%). В исследовании L. Lendoire и соавт.[11] представлено 24 больных, которые получили хирургическое лечение. Средняя продолжительность госпитализации составила 7 дней. Что касается периоперационных осложнений (25%), то у трех пациентов наблюдались незначительные осложнения (типы 1-2 по Clavien), а серьезные осложнения возникли у трех пациентов (тип 3a Clavien). О смертности не сообщалось. После медианы наблюдения в 166 месяцев все пациенты живы и не имели признаков возобновления заболевания. Больные с диффузной формой БК, которая может приводить к развитию печеночной недостаточности являются кандидатами на трансплантацию печени. В Университетской клинике Киото (Япония) произведено 11 трансплантаций печени у больных с БК. Показатели выживаемости через 5 и 10 лет после трансплантации печени у пациентов с врожденной билиарной дилатацией составили 0,909 (всего выжило 10 человек)[12]. Из 78 124 пациентов, трансплантированных в США с 1987 по 2006 год, у 104 была болезнь Кароли; 96 из них была проведена трансплантация печени, а 8 - комбинированная трансплантация печени/почки. Выживаемость пациентов и выживаемость трансплантата анализировались с помощью анализа выживаемости Каплана-Мейера, а риск смерти и риск потери трансплантата анализировались с помощью регрессии пропорциональных рисков Кокса. Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость трансплантата (79,9%, 72,4% и 72,4%) и пациентов (86,3%, 78,4% и 77%) была отличной для пациентов после транс-

плантации печени. При комбинированной трансплантации печени/почки (n = 8) 1-летняя выживаемость пациентов и выживаемость трансплантата составила 100%. [13] Ввиду развития хирургических технологий, увеличилось число видеолапароскопических вмешательств при болезни Кароли.

С апреля 2015 года по декабрь 2017 года в отделении хирургии университетской клиники «Шарите» в Берлине было выявлено семь пациентов, перенесших лапароскопическую операцию на печени по поводу Болезни Кароли. Продолжительность операции варьировалась от 128 до 758 мин (медиана = 355). Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составляла от 0 до 2 дней. У двух пациентов возникли послеоперационные осложнения (класс Clavien \geq 3a), в то время как ни один пациент не умер.[14]

Так же в последнее время увеличилось число успешных случаев применения более обширных видеолапароскопических вмешательств, таких как гемигепатэктомии при Болезни Кароли. [15,16,17,18]

Это может свидетельствовать о том, что лапароскопическая резекция особенно хорошо подходит для пациентов с локализованными случаями болезни Кароли, а не с тяжелыми проявлениями заболевания. Тем не менее, все пациенты могут извлечь пользу из первичной лапароскопической оценки, если конверсия в сложных случаях выполняется в неэкстренном порядке.

Как минимально инвазивный метод, лапароскопическая хирургия может быть использована для лечения болезни Кароли с рядом преимуществ, таких как лучшая интраоперационная разведка, улучшение качества жизни и диагностическая полезность.

Литература:

1. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, Plocker L, Paradowska M. La dilatation polikislique congenitale des voies biliaries intrahepatiques: essai de classification. *Semin Hosp Paris* 1958; 34: 488–495.
2. Alonso-Lej F, Rever WB, Pessango DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and analysis of 94 cases. *Int Abstracts Surg* 1959;108:1.
3. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977;134:263-9.
4. Man Mohan Harjai, RK Bal, SK Mohantyet al. Caroli Disease And Caroli Syndrome. *Med J Armed Forces India*. 2017 Apr; 55(2): 155-156.
5. Mabrut JY, Kianmanesh R, Nuzzo G, CastaingD, Boud-jema K, Letoublon C, et al. Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: longterm results of the French Association of Surgery Multicentre Study. *Ann Surg*. 2013; 258:713-721.
6. Ozlem Yonem and Yusuf Bayraktar Clinical characteristics of Caroli's syndrome *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 7; 13(13): 1934–1937. Published online 2007 Apr 7.

References:

19. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, Plocker L, Paradowska M. La dilatation polikislique congenitale des voies biliaries intrahepatiques: essai de classification. *Semin Hosp Paris* 1958; 34: 488–495.
20. Alonso-Lej F, Rever WB, Pessango DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and analysis of 94 cases. *Int Abstracts Surg* 1959;108:1.
21. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977;134:263-9.
22. Man Mohan Harjai, RK Bal, SK Mohantyet al. Caroli Disease And Caroli Syndrome. *Med J Armed Forces India*. 2017 Apr; 55(2): 155-156.
23. Mabrut JY, Kianmanesh R, Nuzzo G, CastaingD, Boud-jema K, Letoublon C, et al. Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: longterm results of the French Association of Surgery Multicentre Study. *Ann Surg*. 2013; 258:713-721.
24. Ozlem Yonem and Yusuf Bayraktar Clinical characteristics of Caroli's syndrome *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 7; 13(13):

7. Zhong-Xia Wang 1 2, Yong-Gang Li 2, Rui-Lin Wang 2, Yong-Wu Li 3, Zhi-Yan Li 3, Li-Fu Wang 2 et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB Journal (Hepato-Pactreato-Biliary)* Volume 17, Issue 3, March 2015, Pages 278-283.
8. Arnon, R., Rosenberg, H.K., Suchy, F.J. (2010). Caroli Disease, Caroli Syndrome, and Congenital Hepatic Fibrosis. In: Murray, K., Larson, A. (eds) *Fibrocystic Diseases of the Liver. Clinical Gastroenterology*. Humana Press.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Мед; 2002
10. Clemente G., Giuliani F., De Rose A.M. et al . Liver resection for intrahepatic stones in congenital bile duct dilatation. *J. Vasc. Surg.* 2010; 147 (3): e175—80.
11. Lendoire J.C., Raffin G., Grondona J. et al . Caroli's disease: report of surgical options and long-term outcome of patients treated in Argentina. Multicenter study. *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15 (10): 1814—9.
12. Hori T., Oike F., Ogura Y. et al . Liver transplantation for congenital biliary dilatation: a single-center experience. *Dig Surg.* 2010; 27 (6): 492-501.
13. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Jan;14(1):11-7. doi: 10.1002/lt.21366. PMID: 18161799.
14. Wabitsch S, Schoening W, Bellingrath JS, Brenzing C, Arnold A, Fehrenbach U, Schmelzle M, Pratschke J. Laparoscopic liver resection in Caroli disease: A single-centre case series. *J Minim Access Surg.* 2021 Jan-Mar;17(1):63-68. doi: 10.4103/jmas.JMAS_177_19. PMID: 33353891; PMCID: PMC7945652.
15. A. Pierini, L. Pierini, F. Osella. Laparoscopic left lateral sectionectomy for locally limited caroli disease. *HPB Journal (Hepato-Pactreato-Biliary)* VOLUME 19, SUPPLEMENT 1, S187, APRIL 2017
16. Abayie, A.O., Nyarko, K.M., Loza, N. et al. Laparoscopic Liver Resection in a Case of Asymptomatic Elderly Patient with Caroli Syndrome. *J Gastrointest Canc* 50, 951–954 (2019).
17. Chen CB, Hu WD, Zhao WW, Gu YY, Hou HW, Pan Z. Laparoscopic hepatectomy for the treatment of Caroli's disease: a case report. *Ann Surg Treat Res.* 2018 Mar;94(3):162-165. doi: 10.4174/as-tr.2018.94.3.162. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29520352; PMCID: PMC5842090.
18. Boni L, Dionigi G, Rovera F, Di Giuseppe M. Laparoscopic left liver sectoriectomy of Caroli's disease limited to segment II and III. *J Vis Exp.* 2009 Feb 27;(24):1118. doi: 10.3791/1118. PMID: 19252471; PMCID: PMC2762898.
- 1934–1937. Published online 2007 Apr 7.
25. Zhong-Xia Wang 1 2, Yong-Gang Li 2, Rui-Lin Wang 2, Yong-Wu Li 3, Zhi-Yan Li 3, Li-Fu Wang 2 et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB Journal (Hepato-Pactreato-Biliary)* Volume 17, Issue 3, March 2015, Pages 278-283.
26. Arnon, R., Rosenberg, H.K., Suchy, F.J. (2010). Caroli Disease, Caroli Syndrome, and Congenital Hepatic Fibrosis. In: Murray, K., Larson, A. (eds) *Fibrocystic Diseases of the Liver. Clinical Gastroenterology*. Humana Press.
27. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Мед; 2002
28. Clemente G., Giuliani F., De Rose A.M. et al . Liver resection for intrahepatic stones in congenital bile duct dilatation. *J. Vasc. Surg.* 2010; 147 (3): e175—80.
29. Lendoire J.C., Raffin G., Grondona J. et al . Caroli's disease: report of surgical options and long-term outcome of patients treated in Argentina. Multicenter study. *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15 (10): 1814—9.
30. Hori T., Oike F., Ogura Y. et al . Liver transplantation for congenital biliary dilatation: a single-center experience. *Dig Surg.* 2010; 27 (6): 492-501.
31. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Jan;14(1):11-7. doi: 10.1002/lt.21366. PMID: 18161799.
32. Wabitsch S, Schoening W, Bellingrath JS, Brenzing C, Arnold A, Fehrenbach U, Schmelzle M, Pratschke J. Laparoscopic liver resection in Caroli disease: A single-centre case series. *J Minim Access Surg.* 2021 Jan-Mar;17(1):63-68. doi: 10.4103/jmas.JMAS_177_19. PMID: 33353891; PMCID: PMC7945652.
33. A. Pierini, L. Pierini, F. Osella. Laparoscopic left lateral sectionectomy for locally limited caroli disease. *HPB Journal (Hepato-Pactreato-Biliary)* VOLUME 19, SUPPLEMENT 1, S187, APRIL 2017
34. Abayie, A.O., Nyarko, K.M., Loza, N. et al. Laparoscopic Liver Resection in a Case of Asymptomatic Elderly Patient with Caroli Syndrome. *J Gastrointest Canc* 50, 951–954 (2019).
35. Chen CB, Hu WD, Zhao WW, Gu YY, Hou HW, Pan Z. Laparoscopic hepatectomy for the treatment of Caroli's disease: a case report. *Ann Surg Treat Res.* 2018 Mar;94(3):162-165. doi: 10.4174/as-tr.2018.94.3.162. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29520352; PMCID: PMC5842090.
36. Boni L, Dionigi G, Rovera F, Di Giuseppe M. Laparoscopic left liver sectoriectomy of Caroli's disease limited to segment II and III. *J Vis Exp.* 2009 Feb 27;(24):1118. doi: 10.3791/1118. PMID: 19252471; PMCID: PMC2762898.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Тематическая рубрика:

76.29.39 Хирургия; 76.29.34 Гастроэнтерология и гепатология

Дата поступления статьи: 03.07.2023

Подписана в печать: 28.07.2023

РОБОТ- АССИСТИРОВАННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ROBOT- ASSISTED INTERVENTIONS IN PANCREATIC SURGERY

Андрейцев И.Л., Пилус Ф.Г.

Больница имени С. П. Боткина, 125284, Россия,
Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

АВТОРЫ:

Андрейцев Игорь Леонидович -
доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник Городской клинической больницы имени
С.П. Боткина, andreicev@mail.ru

Пилус Федор Глебович -
ординатор Городской клинической больницы имени
С.П. Боткина, fedya.pilyus@yandex.ru

Andreicev I.L., Pilyus F.G.

S.P. Botkin city Clinical Hospital, 125284, st. 2nd
Botkinsky proezd, 5, Moscow, Russia

AUTHORS:

Andreicev Igor Leonidovich -
Doct. of Sci. (Med.), Professor, S
enior Research Scientist of S.P. Botkin
City Clinical Hospital, andreicev@mail.ru

Pilyus Fedor Glebovich -
graduate student of S.P. Botkin City Clinical Hospital,
fedya.pilyus@yandex.ru

Реферат

Введение: Несмотря на повсеместное распространение в хирургии миниинвазивных технологий, рост количества проведенных лапароскопических и робот-ассистированных вмешательств, лишь небольшая часть панкреатодуоденальных резекций (ПДР) выполняется с использованием эндовидеохирургических методик. Накопленный опыт крупнейших хирургических клиник мира многократно и по многим показателям доказывает преимущества миниинвазивных ПДР перед открытыми операциями. Тем не менее, такие вмешательства выполняются исключительно ведущими экспертами гепатопанкреато-

Abstract

Introduction: As of today, only a small portion of pancreaticoduodenal resections (PDR) is performed using endovideosurgical techniques — the reason for this is a steadily growing number of surgeries performed with minimally invasive surgical technologies, laparoscopy or robot-assisted interventions. Many aspects of minimally invasive PDR over open surgeries have been proven as advantageous and the accumulated experience of major surgical clinics worldwide also supports this findings, empirically. However, such interventions are still exclusively carried out by leading experts in hepatopancreatobiliary surgery.

билиарной хирургии.

Материалы и методы: Проведен литературный обзор современных научных исследований относительно лапароскопической и робот-ассистированной ПДР. Представлены результаты выполненных робот-ассистированных ПДР на базе НМХЦ им. Н. И. Пирогова и ГКБ №31 с 2012 по 2022 год согласно двум наиболее распространенным методикам. Произведен ретроспективный статистический анализ ключевых интра- и послеоперационных показателей.

Результаты: Выполнено 104 робот-ассистированных ПДР. Интраоперационная кровопотеря составила 174 ± 55 мл, среднее время операции - 357 ± 7.1 мин, произведено 5 конверсий (4.8%). В послеоперационном периоде частота панкреатической фистулы класса B по ISPGF составила 8.6% аррозивных кровотечений и несостоятельности панкреатикоэнтероанастомоза - по 3.8% соответственно.

Наблюдалось 3 летальных исхода (2.8%).

Выводы: После прохождения хирургом кривой обучения, робот-ассистированные ПДР являются безопасной и эффективной альтернативой открытым вмешательствам, а относительно сроков реабилитации и послеоперационной госпитализации даже превосходят их.

Ключевые слова:

робот-ассистированная хирургия, поджелудочная железа, панкреатодуоденальная резекция, малоинвазивные вмешательства, резекция печени.

Materials and Methods: A literature review of modern research regarding laparoscopic and robot-assisted PDR was conducted. The results of the robot-assisted PDR performed in compliance with the two most common techniques at the N.I. Pirogov National Medical Surgical Center and City Clinical Hospital №31 during the period of 2012 to 2022, were presented. As a result, a retrospective statistical analysis of key intra- and postoperative indicators was performed.

Results: A total of 104 robot-assisted PDR procedures were performed and analyzed. Average intraoperative blood loss is estimated as 174 ± 55 ml, mean operation time — 357 ± 7.1 minutes, five conversions (4.8%) were carried out. In the postoperative period, the average frequency of grade B pancreatic fistula according to ISGPS resulted in 8.6%, while the rates of erosive bleeding and pancreaticoenteroanastomotic failure were estimated as 3.8% each. There were three fatal outcomes observed (2.8%).

Conclusions: Upon completion of a learning program by a surgeon, she is recommended to perform robot-assisted PDR rather than open surgeries: this paper provides additional proofs that this is a safe and effective alternative to open interventions, which, moreover, excels the latter in terms of rehabilitation and postoperative hospitalization timings.

Key words:

robot-assisted surgery, pancreatic gland, pancreatoduodenal resection, minimally invasive interventions

Введение

Появление новых электрохирургических инструментов, эволюция хирургической техники в миниинвазивной хирургии привели к возможности выполнения «сложных» оперативных вмешательств на верхнем этаже брюшной полости. В 1994 году М. Gagner первым сообщил о выполнении лапароскопической ПДР. Практически через 10 лет после сообщения о лапароскопической ПДР, в 2003 году в Италии Giulianotti с соавт. представили 207 робот-ассистированных вмешательств в торакальной, абдоминальной и сосудистой хирургии, в т.ч. было проведено 8 успешных ПДР. В 6 из них мобилизация органоконкомплекс выполнялась лапароскопически, а в 2 случаях операция полностью выполнена при помощи роботохрургического комплекса (РХК) Da Vinci [1]. Впервые в России об успешном опыте выполнения 3 пилоросохраняющих лапароскопических ПДР и 1 гастропанкреатодуоденальной резекции сообщил Хатьков И.Е. с соавт. в 2007 году [2]. В 2018 году авторы доложили о результатах 215 проведенных ЛПДР, из которых 160 - гастропанкреатодуоденальная резекция и 55 - ЛПДР с сохранением привратника. Авторами показано уменьшение среднего времени операции с возрастом количеством проведенных вмешательств с 450 мин до 320 мин. Также, общая частота осложнений составила 35,5%, при этом отмечается уменьшение частоты формирования панкреатической фистулы с 21 до 9,6% за 11-летний опыт выполнения ЛПДР. Частота гастростаза составляла 7%. Общий показатель летальности не превысил 6% [3,4].

Первая робот-ассистированная ПДР (РПДР) в России, ее мобилизационный этап, был выполнен в 2009 году А.Г. Кригером в институте хирургии им. А. В. Вишневского, а полностью РПДР этот же коллектив выполнил в 2013 году [5]. В это же время, РПДР была выполнена в НМХЦ им. Н. И. Пирогова.

С постепенным накоплением опыта лапароскопических операций в различных областях хирургии, сообщениям из разных уголков мира об эффективном использовании роботических технологий, а особенно благодаря первым крупным исследованиям, демонстрирующим эффективность и безопасность лапароскопических и робот-ассистированных вмешательств, началось активное широкое внедрение данных миниинвазивных методик в гепатобилиарную хирургию, в том числе при выполнении панкреатодуоденальной резекции. Авторы отмечали ряд ключевых преимуществ миниинвазивных вмешательств перед открытыми операциями, среди которых уменьшение интраоперационной кровопотери, послеоперационных раневых осложнений, болевого синдрома, сроков госпитализации и ускорение реабилитации. Тем не менее, до сих пор лапароскопическая и робот-ассистированная ПДР остаются технически крайне сложными оперативными вмешательствами, доступными лишь экспертам в области миниинвазивных технологий на гепатопанкреатобилиарной зоне [6]. С повсеместным развитием миниинвазивной хирургии, лапароскопическая ПДР до сих пор не стала ру-

тинной операцией, даже в руках экспертов. Связано это отчасти с результатами мультицентрового рандомизированного исследования LEOPARD-2 2019 года, в котором была продемонстрирована повышенная летальность вследствие осложнений, а в сроках реабилитации различий не наблюдалось, хотя большая часть пациентов была прооперирована хирургами в крупных высокопоточковых хирургических клиниках, выполняющих более 20 ЛПДР в год. В связи с крайне высокой летальностью исследование было остановлено [7].

Среди основных причин, сдерживающих повсеместное распространение и развитие робот-ассистированных ПДР - высокие экономические затраты на проведение операции, а также длинная кривая обучения. Тем не менее практически во всех научных исследованиях эксперты отдают предпочтение миниинвазивным вариантам ПДР, также отмечая преимущества роботической техники над лапароскопической [8]. Многочисленные крупные многоцентровые зарубежные исследования направлены на сравнение миниинвазивных методик между собой и с операциями из открытого доступа. Так, в мета-анализ Т. Kabir с соавт. 2022 года было включено 4 рандомизированных и 23 псевдорандомизированных исследования с общим количеством пациентов более 4900. В работе сравнивались открытая (ОПДР), лапароскопическая (ЛПДР) и робот-ассистированная ПДР (РПДР). Единственный фактор, в котором операция из открытого доступа имела лучшие результаты, чем миниинвазивные вмешательства - это общее время вмешательства. ЛПДР занимала, в среднем, на 57,3 минуты больше, а РПДР - на 91 минуту. Общая кровопотеря и частота послеоперационных раневых осложнений в случае РПДР были значительно меньше, чем при ОПДР. Достоверно отличался срок нахождения пациентов в стационаре в послеоперационном периоде в пользу лапароскопических вмешательств по сравнению с открытыми. Этот фактор оказывает также положительное влияние на психологическое состояние пациентов и их удовлетворенность лечением [9].

Другой мета-анализ Yap с соавт. включал 2403 пациента, 788 из которых выполнена РПДР. Было продемонстрировано значимое снижение кровопотери, сроков госпитализации, послеоперационной раневой инфекции по сравнению с открытым вмешательством. Однако, как и ожидалось, время операции оказалось значительно дольше в случае РПДР, а показатели лимфоузлов в удаленном препарате, частоты повторных вмешательств и госпитализаций, а также смертности, не отличались между группами [10].

Крупный систематический обзор, включающий 1025 РПДР и 2437 ЛПДР показал, что при РПДР частота конверсий и переливаний оказалась значительно меньше, чем в группе лапароскопического вмешательства. Показатели интраоперационной кровопотери и времени операции не отличались, как и количество R0 резекций, а общий срок госпитализации также оказался меньше в роботической

группе [11].

Важным аспектом является оценка терапевтической эффективности и качества РПДР по стандартизованным критериям. С этой целью рядом авторов были предложены различные концепции. Так, в 2011 году Hashiguchi с соавт. ввели термин "Терапевтическая ценность", под которым подразумеваются преимущества в показателях выживаемости при выполнении лимфодиссекции при колоректальном раке [12]. Затем, в 2022 году, группой исследователей из Великобритании введен "Терапевтический индекс", который рассчитывается на основании частоты выполнения R0 резекции, количества лимфоузлов в удаляемом препарате, а также количества летальных исходов в течение 30 дней после операции (MR30). В их мета-анализ было включено 5090 ПДР, из которых 617 были выполнены полностью на роботической технике, а 4473 - через лапаротомию. Терапевтический индекс оказался выше в группе роботических вмешательств, однако без статистической значимости ($p=0.86$). Но при отдельном изучении показателей летальности и частоты R0 резекции замечено значительное снижение MR30, а также статистически меньшее количество остаточных опухолей ($p<0.0004$ и $p<0.0001$ соответственно) в сравнении с открытыми вмешательствами. Среднее количество лимфоузлов в препаратах между группами не отличалось (35.63 и 38.25, $p>0.05$) [13].

Другая работа Vaimas с соавт. 2020 года указывает на отсутствие отличий в частоте R0 резекций между группами открытых и РПДР, а количество исследованных лимфоузлов в удаляемом органоконплексе при РПДР операции значительно превосходит группу ОПДР ($p=0.0036$). Эти исследования, как и работы Shin et al. (2016) and Shyr et al (2021), демонстрируют отсутствие превосходства роботической техники операции над открытой [14,15].

Одним из основных осложнений любого варианта ПДР является послеоперационная панкреатическая фистула (ПОПФ). Много работ демонстрирует преимущества РПДР перед открытой операцией с позиции уменьшения частоты формирования клинически значимой ПОПФ. Опыт более 500 выполненных РПДР позволил Zureikat с соавт. прийти к частоте возникновения фистул классов В и С на уровне 7.8%, что значительно ниже средних показателей открытых операций, лапароскопических ПДР и РПДР в других клиниках [16].

В самом крупном мета-анализе на сегодняшний день Fu с соавт. сравнивают частоту возникновения панкреатической фистулы, а также не менее частое осложнение в послеоперационном периоде - нарушение эвакуации из желудка между РПДР и открытыми вмешательствами. Работа построена на основании 21 исследования и включает в целом 2561 робот-ассистированную операцию. Анализ частот панкреатических фистул и нарушения эвакуации из желудка присутствуют в 13 работах (1938 и 1055 РПДР соответственно). Результаты оказались следующими: панкреатическая фистула значительно реже возникает после роботических вмешательств по сравнению с открытыми. А при сравнении групп по частоте развития гастропареза

различий выявлено не было [17].

Анализируя отдаленные результаты лечения, можно сделать вывод, что РПДР не отличается от ОПДР. Это подтверждают данные из национального американского канцер-регистра. Из 17831 ПДР 626 выполнены роботическим способом. Медиана выживаемости РПДР оказалась 22.0 мес., что в сравнении с ОПДР (21.8 мес.) статистически не имеет различий [18].

Необходимо отметить, что непосредственно техника робот-ассистированных вмешательств сильно варьирует. Ряд хирургов использует в своей практике гибридные операции с лапароскопическим резекционным этапом, а затем роботическим реконструктивным. В то время как другие придерживаются полностью роботического варианта. Несмотря на это, в части исследований не указывается предпочитаемый и используемый вариант операции на роботической технике, что, вероятно, может влиять на сравниваемые интра- и послеоперационные показатели эффективности вмешательства. Большинство авторов предпочитают устанавливать 7 портов: 3 для роботических «рук», 1 для камеры и 3 – для ассистентов. Ход резекционного этапа операции практически не отличается от стандартного варианта из открытого доступа, однако ряд хирургов используют различные модификации, например, artery first approach. Объем удаляемого органоконплекса преимущественно подразделяется на гастропанкреатодуоденальную резекцию и пилосохраняющий вариант операции.

Крайне вариабельна реконструктивная часть операции. Имеется зависимость подхода к формированию панкреатодигестивных анастомозов от структуры паренхимы поджелудочной железы и главного панкреатического протока. Одни эксперты чаще формируют панкреатогастроанастомоз, в то время как другие используют в практике исключительно панкреатоэнтероанастомоз на выключенной по Ру петле тонкой кишки. Отсутствие единого стандарта выполнения ЛПДР и РПДР, а также большой выборки пациентов, подходящих для миниинвазивного вмешательства, приводит к изменениям дизайна исследования, расширению критериев включения пациентов в него и, как следствие, к статистической неоднородности полученных результатов.

Материалы и методы

В исследование было включено 104 пациента, перенесших РПДР. Больные были оперированы в НМХЦ им. Н.И.Пирогова и ГКБ №31 с 2012 по 2022 года. Оперативные вмешательства выполнены при помощи PXC Da Vinci Si. Женщин было 76 (73.1%), мужчин 28 (26.9%), средний возраст 61.7 ± 14.2 . ИМТ 27.85 ± 7.23 . Большинство операций 81 (77.8%) выполнено по поводу злокачественных образований и 23 (22.2%) – доброкачественных.

РПДР выполнялась в 2-х модификациях. Первая заключалась в лапароскопическом удалении органоконплекса и робот-ассистированного реконструктивного этапа. Вторая методика в полностью робот-ассистированном под-

ходе, включающим в себя удаление органокомплекса и реконструктивный этап. Лапароскопический этап удаления органокомплекса выполнялся на этапе освоения методики. Это позволило, на наш взгляд, уменьшить количество конверсий в момент прохождения кривой обучения.

Обсуждение

Роботохирургический комплекс, а именно, «тележка пациента» всегда располагалась с головного конца операционного стола под углом 45 градусов. Время проведения докинга занимало не более 5 минут. Расстановка роботических троакаров и ассистентских портов выполнялась под визуальным контролем после наложения пневмоперитонеума и установки «оптической руки» робота. Схема расстановки троакаров отражена на рисунке 1.



Рис. 1. Схема расстановки троакаров.

Стандартно использовались два ассистентских порта, это позволяет работать ассистенту двумя руками, особенно это важно в случае развития кровотечения, когда руки рабочей консоли робота мешают оптимальным движениям ассистента. Методика выполнения РПДР аналогична лапароскопической ПДР. Для мобилизации органокомплек-



Рис. 2. Пересечение антрального отдела желудка линейным швающим аппаратом.

са всегда использовали ультразвуковой скальпель, биполярный коагулятор и монополярные ножницы. Этапы мобилизации органокомплекса отражена на рисунках 2-6.

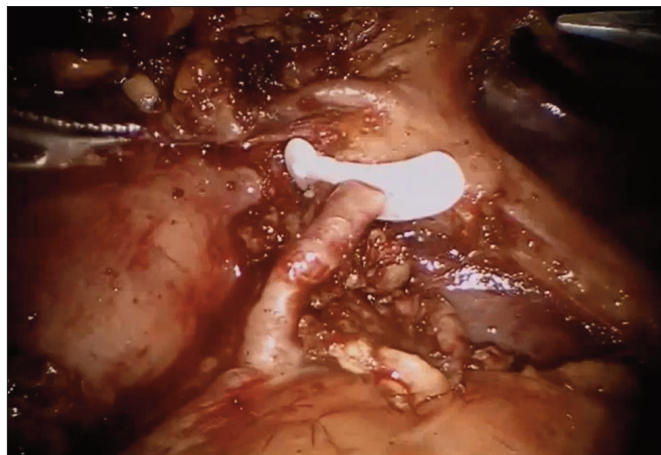


Рис. 3. Клипирование гастродуоденальной артерии.

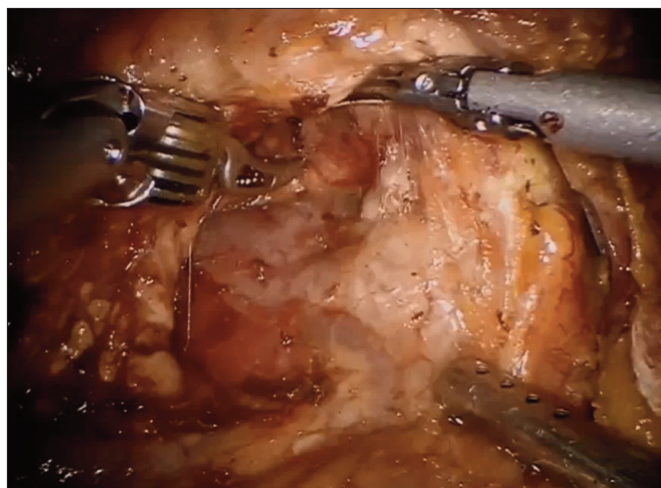


Рис. 4. Формирование туннеля между перешейком поджелудочной железы и воротной веной.



Рис. 5. Пересечение поджелудочной железы.

Осложнения, возникшие после РПДР отражены в таблице 1.

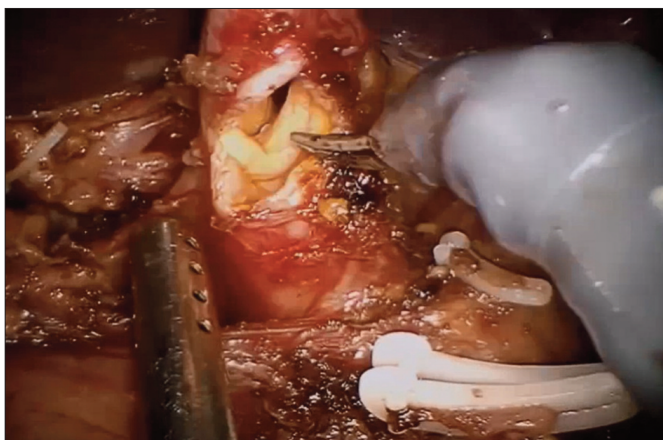


Рис. 6. Пересечение общего желчного протока.

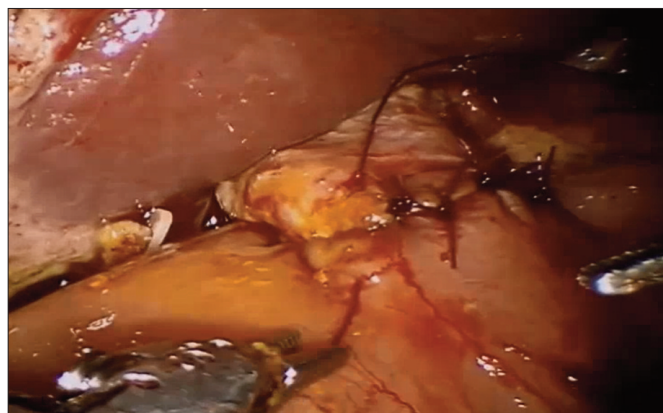


Рис. 8. Формирование гепатикоэнтероанастомоза.

Таблица 1.

| | |
|--|-----------|
| Панкреатическая фистула класса А | 3 |
| Панкреатическая фистула класса В | 9 |
| Послеоперационное аррозивное кровотечение | 4(3,8%) |
| Несостоятельность панкреатикоэнтеро анастомоза | 4(3,8%) |
| Послеоперационный панкреатит | 19(18,3%) |

Реконструктивный этап выполняли в модификации по Ру с аппаратным или ручным гастроэнтеро- и энтероэнтероанастомозами (рисунки 7-9).

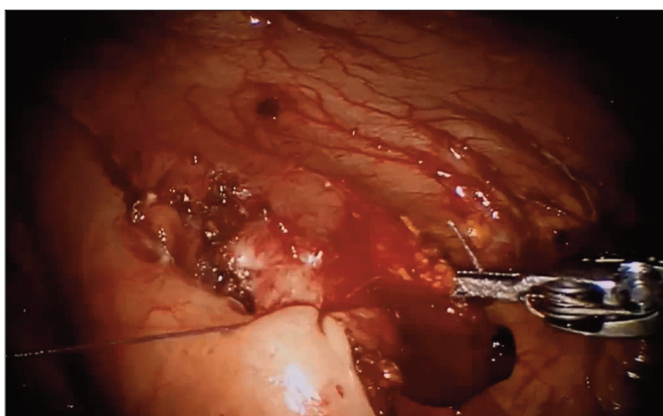


Рис. 9. Формирование гастроэнтероанастомоза.



Рис. 7. Формирование панкреатикоэнтероанастомоза.

Результаты

Время оперативного вмешательства составило 357 ± 7.1 мин, при этом кровопотеря была минимальной и составила 174 ± 55 мл. Конверсия доступа была выполнена в 5 случаях. Причиной конверсии у 4 пациентов послужило кро-

вотечение, а в 1 случае инфильтративные изменения в области головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Среднее количество удаленных лимфоузлов было 28 (20-37). Летальным исходом завершилось лечение 3 пациентов (2,8%).

Заключение

Таким образом, робот ассистированные вмешательства являются дальнейшим развитием миниинвазивных технологий. После прохождения кривой обучения, РПДР становятся комфортными для хирурга и безопасными для пациента. По количеству осложнений, удаленным лимфоузлам, 30 дневной летальности результаты сопоставимы с открытыми оперативными вмешательствами, однако интраоперационная кровопотеря после РПДР меньше, короче период реабилитации пациентов и послеоперационный койко-день. Для оценки эффективности РПДР необходимы проспективные рандомизированные исследования.

Литература:

- Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, et al. Robotics in general surgery: personal experience in a large community hospital. Arch Surg. 2003;138(7):777-784.

References:

- Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, et al. Robotics in general surgery: personal experience in a large community hospital. Arch Surg. 2003;138(7):777-784.

2. Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Агапов В.К., и др. Лапароскопическая панкреатодуоденальная резекция. *Анналы Хирургической Гепатологии*. 2007;12(4).
3. Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Израйлов Р.Е., и др. Лапароскопические операции на поджелудочной железе: 11-летний опыт специализированного центра. *Альманах Клинической Медицины*. 2018;46(6).
4. Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Израйлов Р.Е., и др. Хирургический этап лечения рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны традиционным, лапароскопическим и робот-ассистированным способом: результаты, преимущества, недостатки. *Анналы Хирургической Гепатологии*. 2019;24(3).
5. Kriger AG, Berelavichus SV, Gorin DS, Kaldarov AR, Karel'skaya NA, Akhtanin EA. Robot-assisted pancreatoduodenectomy. *Khbir Z im NI Pirogova*. 2015;(9):50.
6. Khachfe HH, Habib JR, Harthi SA, Suhood A, Hallal AH, Jamali FR. Robotic pancreas surgery: an overview of history and update on technique, outcomes, and financials. *J Robot Surg*. 2022;16(3):483-494.
7. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(3):199-207.
8. Olakowski M, Jabłońska B, Mrowiec S. A chronicle of the pancreatoduodenectomy technique development - from the surgeon's hand to the robotic arm. *Acta Chir Belg*. 2023;123(1):94-101.
9. Kabir T, Tan HL, Syn NL, Wu EJ, Kam JH, Goh BKP. Outcomes of laparoscopic, robotic, and open pancreatoduodenectomy: A network meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score matched studies. *Surgery*. 2022;171(2):476-489.
10. Yan Q, Xu L bo, Ren Z fang, Liu C. Robotic versus open pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of short-term outcomes. *Surg Endosc*. 2020;34(2):501-509.
11. Kamarajah SK, Bundred J, Marc OS, et al. Robotic versus conventional laparoscopic pancreaticoduodenectomy a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(1):6-14.
12. Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. *Br J Surg*. 2011;98(8):1171-1178.
13. Mantzavinou A, Uppara M, Chan J, Patel B. Robotic versus open pancreaticoduodenectomy, comparing therapeutic indexes; a systematic review. *Int J Surg*. 2022;101:106633.
14. Shyr BU, Chen SC, Shyr YM, Wang SE. Surgical, survival, and oncological outcomes after vascular resection in robotic and open pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc*. 2020;34(1):377-383.
15. Shin SH, Kim YJ, Song KB, et al. Totally laparoscopic or robot-assisted pancreaticoduodenectomy versus open surgery for periampullary neoplasms: separate systematic reviews and meta-analyses. *Surg Endosc*. 2017;31(9):3459-3474.
16. Zureikat AH, Beane JD, Zenati MS, et al. 500 Minimally Invasive Robotic Pancreatoduodenectomies: One Decade of Optimizing Performance. *Annals of Surgery*. 2021;273(5):966.
17. Fu Y, Qiu J, Yu Y, Wu D, Zhang T. Meta-analysis of robotic versus open pancreaticoduodenectomy in all patients and pancreatic
2. Khatkov IE, Tsvirkun VV, Agapov VK et al. Laparoscopic Pancreatoduodenectomy. *Annals of HPB Surgery*. 2007;12(4).
3. Khatkov IE, Tsvirkun VV, Izrailov RE et al. Laparoscopic interventions in the pancreas: an 11-year experience of a specialized center. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(6).
4. Khatkov IE, Tsvirkun VV, Izrailov RE et al. Open, laparoscopic and robot-assisted surgery for periampullary cancer (outcomes, advantages, drawbacks). *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(3).
5. Kriger AG, Berelavichus SV, Gorin DS, Kaldarov AR, Karel'skaya NA, Akhtanin EA. Robot-assisted pancreatoduodenectomy. *Khbir Z im NI Pirogova*. 2015;(9):50.
6. Khachfe HH, Habib JR, Harthi SA, Suhood A, Hallal AH, Jamali FR. Robotic pancreas surgery: an overview of history and update on technique, outcomes, and financials. *J Robot Surg*. 2022;16(3):483-494.
7. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(3):199-207.
8. Olakowski M, Jabłońska B, Mrowiec S. A chronicle of the pancreatoduodenectomy technique development - from the surgeon's hand to the robotic arm. *Acta Chir Belg*. 2023;123(1):94-101.
9. Kabir T, Tan HL, Syn NL, Wu EJ, Kam JH, Goh BKP. Outcomes of laparoscopic, robotic, and open pancreatoduodenectomy: A network meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score matched studies. *Surgery*. 2022;171(2):476-489.
10. Yan Q, Xu L bo, Ren Z fang, Liu C. Robotic versus open pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of short-term outcomes. *Surg Endosc*. 2020;34(2):501-509.
11. Kamarajah SK, Bundred J, Marc OS, et al. Robotic versus conventional laparoscopic pancreaticoduodenectomy a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(1):6-14.
12. Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. *Br J Surg*. 2011;98(8):1171-1178.
13. Mantzavinou A, Uppara M, Chan J, Patel B. Robotic versus open pancreaticoduodenectomy, comparing therapeutic indexes; a systematic review. *Int J Surg*. 2022;101:106633.
14. Shyr BU, Chen SC, Shyr YM, Wang SE. Surgical, survival, and oncological outcomes after vascular resection in robotic and open pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc*. 2020;34(1):377-383.
15. Shin SH, Kim YJ, Song KB, et al. Totally laparoscopic or robot-assisted pancreaticoduodenectomy versus open surgery for periampullary neoplasms: separate systematic reviews and meta-analyses. *Surg Endosc*. 2017;31(9):3459-3474.
16. Zureikat AH, Beane JD, Zenati MS, et al. 500 Minimally Invasive Robotic Pancreatoduodenectomies: One Decade of Optimizing Performance. *Annals of Surgery*. 2021;273(5):966.
17. Fu Y, Qiu J, Yu Y, Wu D, Zhang T. Meta-analysis of robotic versus open pancreaticoduodenectomy in all patients and pancreatic cancer patients. *Front Surg*. 2022;9:989065.
18. Nassour I, Winters SB, Hoehn R, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic and open pancreatotomy in a national cohort of pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;122(2):234-242.

cancer patients. Front Surg. 2022;9:989065.

18. Nassour I, Winters SB, Hoehn R, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic and open pancreatectomy in a national cohort of pancreatic adenocarcinoma. Journal of Surgical Oncology. 2020;122(2):234-242.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Тематическая рубрика:

76.29.39: ХИРУРГИЯ

76.29.49: ОНКОЛОГИЯ

76.13.21: МЕДИЦИНСКИЕ КОМПЛЕКСЫ, СИСТЕМЫ, ПРИБОРЫ И АППАРАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Дата поступления статьи: 23.05.2023

Подписана в печать: 28.07.2023

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

FEATURES OF DISORDERS IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS

**Киселев В.В., Жигалова М.С.,
Клычникова Е.В., Новиков С.В.,
Сталева К.В., Ярцев П.А.**

**Kiselev V.V., Zhigalova M.S.,
Klychnikova E.V., Novikov S.V.,
Staleva K.V., Yartsev P.A**

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Научно-исследовательский
институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы»

N.V. Sklifosovsky
Research Institute
for Emergency Medicine

Сведения об авторах:

Information about the authors:

*Ответственный за корреспонденцию:
Киселев Владимир Валерьевич -
кандидат медицинских наук, ведущий научный
сотрудник отделения неотложной хирургии,
эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-0170-7775>,
kiselevvv@sklif.mos.ru*

*Kiselev Vladimir Valeryevich -
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy
and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky
Research Institute of Emergency Care of
the Moscow Healthcare Department.
E-mail: kiselevvv@sklif.mos.ru.
+7 (909) 675 65 13.*

*Жигалова Мария Сергеевна -
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
отделения неотложной хирургии, эндоскопии
и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-4520-1124>,
zhigalovams@sklif.mos.ru*

*Zhigalova Maria Sergeevna -
Candidate of Medical Sciences, Researcher at
the Department of Emergency Surgery, Endoscopy
and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine;
ORCID: 0000-0003-4520-1124,
E-mail: ZhigalovaMS@sklif.mos.ru*

*Клычникова Елена Валерьевна -
кандидат медицинских наук, заведующая клинико-
биохимической лабораторией экстренных методов
исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>,
klychnikovaev@sklif.mos.ru*

*Elena V. Klychnikova -
Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical and
Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>,
E-mail: klychnikovaev@sklif.mos.ru*

Новиков Сергей Валентинович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-2692-1185>, novikovsv@sklif.mos.ru

Сталева Ксения Викторовна – младший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0009-0009-6014-2522; E-mail: Staleva_Ksenya@mail.ru

Ярцев Пётр Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ORCID: 0000-0003-1270-5414; E-mail: peter-yartsev@yandex.ru

Novikov Sergey Valentinovich – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; ORCID: 0000-0003-2692-1185 E-mail: novikovsv@sklif.mos.ru

Staleva Ksenia Viktorovna – Junior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; ORCID: 0009-0009-6014-2522; E-mail: Staleva_Ksenya@mail.ru

Yartsev Pyotr Andreevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; ORCID: 0000-0003-1270-5414; E-mail: peter-yartsev@yandex.ru

Реферат Abstract

Взаимодействие между активацией коагуляции и воспалением основано на положительной обратной связи. Травматическое повреждение тканей, с последующей гипоперфузией, гемодиллюция, гипотермия и ацидоз вызывают острую посттравматическую коагулопатию. Воспалительный процесс активирует систему коагуляции, уменьшает активность естественных антикоагулянтов и нарушает функционирование системы фибринолиза, тем самым, приводя к тромбозам.

У значительной части пациентов системное воспаление и органная недостаточность присутствуют уже на ранней стадии заболевания. Системное воспаление,

The interaction between coagulation activation and inflammation is based on positive feedback. Traumatic tissue injury, followed by hypoperfusion, hemodilution, hypothermia, and acidosis cause acute post-traumatic coagulopathy. The inflammatory process activates the coagulation system, reduces the activity of natural anticoagulants and disrupts the functioning of the fibrinolysis system, thereby leading to thrombosis.

In a significant proportion of patients, systemic inflammation and organ failure are already present at an early stage of the disease. Systemic inflammation observed in severe acute pancreatitis, according to

наблюдаемое при тяжелом течении острого панкреатита, по результатам проведенных исследований, напрямую связано с тромботическими расстройствами, а запуск системы коагуляции может в большей степени усилить воспаление.

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом путем оптимизации антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы: В настоящее ретроспективно-проспективное исследование было включено 84 пациента (56 мужчин (66,7%) и 28 женщин (33,3%)), находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу острого панкреатита. Средний возраст пациентов составил $50,6 \pm 12,4$ лет. Для оценки эффективности антикоагулянтной терапии пациенты были разделены на две группы: в группу сравнения ($n=38$) на основании ретроспективного анализа вошли пациенты, которым проводилась стандартная консервативная терапия, антикоагулянтная терапия с применением нефракционированного гепарина. В основную группу ($n=46$) вошли пациенты, которым лечение было дополнено применением препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) бемипарин натрия) (молекулярная масса 3000–4200 Да).

Результаты и их обсуждение: При оценке состояния свертывающей системы крови у пациентов группы сравнения в первые сутки развития абдоминального болевого синдрома было зафиксировано повышение ФГ, D-димера. К 3-м суткам отмечалось снижение АТ III, на фоне статистически значимого повышения D-димера и ФГ. К 7-м суткам регистрировалось дальнейшее снижение АТ III. Слабовыраженная положительная динамика отмечалась только к 10-м суткам динамиче-

the results of studies, is directly related to thrombotic disorders, and the start of the coagulation system can increase inflammation to a greater extent.

The aim of the study. improve outcomes in patients with severe acute pancreatitis by optimizing anticoagulant therapy..

Materials and methods: This retrospective-prospective study included 84 patients (56 men (66.7%) and 28 women (33.3%)) who were treated in the intensive care unit for acute pancreatitis. The mean age of the patients was 50.6 ± 12.4 years. To assess the effectiveness of anticoagulant therapy, the patients were divided into two groups: the comparison group ($n=38$), based on a retrospective analysis, included patients who received standard conservative therapy, anticoagulant therapy using unfractionated heparin. The main group ($n=46$) included patients whose treatment was supplemented by the use of low molecular weight heparin (LMWH) preparations (bemiparin sodium) (molecular weight 3000–4200 Da).

Results and discussion: When assessing the state of the blood coagulation system in patients of the comparison group, an increase in fibrinogen, D-dimer was recorded on the first day of the development of abdominal pain syndrome. By the 3rd day, there was a decrease in АТ III, against the background of a statistically significant increase in D-dimer and fibrinogen. By the 7th day, a further decrease in АТ III was recorded. Weakly expressed positive dynamics was noted only by the 10th day of dynamic observation. At the same time, in patients of the main group, upon admission to the hospital, a

ского наблюдения. При этом у пациентов основной группы при поступлении в стационар отмечалась схожая картина, однако, на фоне проводимой терапии выраженная положительная динамика отмечалась уже с 7-х суток пребывания в ОРИТ.

Заключение. В результате использования антикоагулянтных препаратов, обладающих наименьшей молекулярной массой и, как следствие, наиболее высокой анти-Ха-факторной активностью, в основной группе удалось добиться улучшения результатов лечения, что заключалось в снижении случаев развития тромботических осложнений и ПОН и, как следствие, уменьшении уровня летальности в данной группе исследования.

Ключевые слова:

острый панкреатит, нефракционированный гепарин, бемипарин натрия, тромботические осложнения.

similar picture was noted, however, against the background of the therapy, a pronounced positive trend was noted already from the 7th day of stay in the ICU.

Conclusion. As a result of the use of anticoagulant drugs with the lowest molecular weight and, as a result, the highest anti-Xa-factor activity, in the main group, it was possible to improve the results of treatment, which consisted in a decrease in the incidence of thrombotic complications and MOD and, as a result, a decrease in the level mortality in this study group.

Key words:

acute pancreatitis, unfractionated heparin, sodium heparin, thrombotic complications.

Введение

Сложная связь между воспалением и коагуляцией может иметь серьезные последствия для патогенеза микрососудистой недостаточности и последующей полиорганной недостаточности, в результате тяжелой инфекции и связанном с ней синдромом системной воспалительной реакции (ССВР). Одним из проявлений ССВР является повреждение эндотелия сосудов, клетки которого синтезируют большое количество биологически активных веществ, играющих важную роль во многих процессах в норме и патологии (гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации и др.). Существует взаимосвязь механизмов воспаления, коагуляции и эндотелиально-клеточной дисфункции с патофизиологическими реакциями, которые способствуют генерализации инфекционного процесса, что приводит к тяжелому осложнению острого панкреатита - органной дисфункции. [1-7].

Основными причинами, вызывающими развитие острого панкреатита (ОП), являются: 1) заболевания желчевыводящих путей; 2) чрезмерное употребление алкоголя. В основе патогенеза в данной ситуации лежит преждевременная активация энзимов в ацинарных клетках, что приводит к поражению поджелудочной железы. При этом, неконъюгированные желчные кислоты и этиловые эфиры жирных кислот вызывают митохондриальную дисфункцию и стойкое повышение концентрации внутриклеточного кальция ацинарных клеток, что, в свою очередь, влечет за собой ингибирование секреции зимогенов и преждевременную активацию энзимов. [8-10]. Однако, согласно ряду проведенных клинических испытаний, было установлено, что низкие дозы желчных кислот или алкоголя вызывают повышенную секрецию клетками панкреатического протока жидкостей, обогащенных бикарбонатом, таким образом, защищая ацинарные клетки от повреждающего действия токсических веществ. И напротив, высокие дозы желчных кислот и алкоголя нарушают секрецию ацинарными клетками жидкостей, содержащих бикарбонат. [11,12].

Вне зависимости от этиологической причины, ацинарное повреждение связано с ранней воспалительной реакцией в поджелудочной железе, характеризующейся активацией непосредственно ядерного фактора NF- κ B, уровень которого коррелирует с тяжестью течения острого панкреатита, и образованием провоспалительных цитокинов в клетках поджелудочной железы. Запуск фактора транскрипции ядерного фактора, NF- κ B, напрямую зависит от действия активных форм кислорода и регулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов [13-16]. Прогрессирование клеточного воспаления активирует нейтрофилы и моноциты, которые направляются в поджелудочную железу, тем самым увеличивая повреждение последней. Также нейтрофилы выступают как источник тканеразрушающих энзимов. Сосудистое повреждение поджелудочной железы начинается с системного повреждения эндотелия сосудов, в

результате чего увеличивая сосудистая проницаемость, происходит активация коагуляции. [17].

При тяжелом остром панкреатите трипсин и провоспалительные цитокины высвобождаются из пораженной поджелудочной железы, что приводит к системному сосудистому повреждению с синдромом сосудистой утечки и, в дальнейшем, к кардиоваскулярным нарушениям, почечному и легочному повреждениям. Системное эндотелиальное повреждение может также начинаться как диффузная активация коагуляции с развитием тромбозов у обследованной части пациентов с острым панкреатитом. [18-21].

Активация коагуляции приводит к стимуляции каскада воспалительных механизмов. Так, комплекс, образованный VII фактором (FVIIa) и тканевым фактором является (TF) главным триггером запуска коагуляции. При этом происходит стимуляция протеаз-активированных рецепторов. Последние также могут активироваться тромбином, тромбоцитами, моноцитами, лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками, тучными клетками. В ходе проведенных клинических испытаний отмечено, что взаимодействие тканевого фактора с активированным VII фактором не только инициирует свертывание крови, но также индуцирует передачу сигналов в клетках посредством активации рецепторов, активированных протеазой, связанных с G-белком (PARs) [22-26]. Стимуляция тромбоцитов приводит к высвобождению растворимых лигандов для CD40-рецептора. Молекула CD40 принадлежит к семейству рецептора фактора некроза опухоли. Сериновая протеаза (тромбин) может напрямую стимулировать эндотелиальные клетки, приводя к увеличению сосудистой проницаемости. Его роль в запуске воспалительного процесса также связана с его хемотаксической активностью на моноцитах, митогенной активностью на лимфоцитах и стимуляцией продукции и высвобождением провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли, IL-1, IL-6. Тромбин может вызывать образование фрагмента комплемента C5a [27-29].

Другие сериновые протеазы системы коагуляции, включая комплекс, сформированный тканевым фактором и активированным седьмым фактором, оказывают прямое воздействие на эндотелиальные клетки, макрофаги и моноциты, тем самым стимулируя их провоспалительную активность, а именно: продукцию свободных радикалов и адгезию протеинов. Также фибрин, образованный в результате активации коагуляции, также как продукты распада фибриногена, влияют на активацию лейкоцитов и повреждение эндотелия сосудов, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов [30-32].

В свою очередь, адгезия протеинов, таких как P-селектин, приводит к высвобождению фактора Виллебранда и увеличению продукции провоспалительных цитокинов. Считается, что каталитическая функция бинарного комплекса TF / FVIIa непосредственно ответственна за активацию де-

сятого и девятого факторов свертывания (FX и FIX). FXa действует как молекулярный переключатель, производя дальнейшую активацию как внешнего, так и внутреннего пути коагуляции. Также FXa является активным ферментным компонентом, связанным с пятым фактором (FVa) в комплексе, расположенном в центре каскада свертывания крови, который объединяет сигналы свертывания, полученные как от внешнего (активация FVII), так и от внутреннего (активация FIX) путей. Наконец, активированный второй фактор (FIIa) выполняет основную функцию коагулянта на стадии завершения, выступая прямым катализатором расщепления фибриногена, высвобождая фибринопептиды для образования фибринового сгустка [33,34].

Неповрежденные эндотелиальные клетки в условиях покоя обладают противовоспалительными и антитромботическими функциями. Активация воспалительными факторами, такими как IL-1, фактор некроза опухоли, эндотелиальные клетки повышает адгезию следующих молекул: внутриклеточная молекула адгезии (ICAM-1), сосудистая молекула адгезии (VCAM-1), E- и P-селектинов, приводя к увеличению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов и миграции лейкоцитов через сосудистую стенку. Кроме того, тромбин, гистамин, лейкотриены, супероксиды, компоненты комплемента (C5a, C5b-9), фактор роста эндотелия сосудов, вазопрессин или эпинефрин приводят к дегрануляции телец Вейбеля-Паладе и высвобождению фактора Виллебранда также как других протеинов, включая P-селектин, ИЛ-8, эотоксин-ангиопозитин-2, эндотелин-1 и остеопротегерин [35,36].

Важную роль в раннюю фазу патогенеза острого панкреатита играют нарушения микроциркуляции. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ишемия поджелудочной железы играет важную роль в развитии ОП и прогрессировании заболевания в панкреонекроз. Микроциркуляторные расстройства были подвержены гистологическим исследованиям, выявившими микроциркуляторный внутрисосудистый тромбоз, внутрисосудистый стаз и повреждение эндотелия, а также паренхиматозное набухание поджелудочной железы, что отражает повышенная внутрисосудистая проницаемость, предшествующую развитию панкреонекроза. [37,38]. В микроциркуляторные нарушения были также вовлечены толстая кишка, печень, легкие, почки, сердце, головной мозг. При гистопатологическом исследовании печени, почек, легких, кишечника и селезенки, где были обнаружены зоны некрозов, наблюдались адгезия лейкоцитов к стенкам капилляров и инфильтрация тканей. Все эти изменения в органах сопровождались внутрисосудистым тромбозом [39].

Белки адгезии, включая E- и P-селектины, внутриклеточную молекулу адгезии, сосудистую молекулу адгезии, представляют собой маркеры активации и повреждения эндотелия при ОП. E-селектин синтезируют эндотелиальные клетки при стимуляции IL-1 и фактором некроза опухоли, эндотоксином и оксидативным стрессом. P-селектин находится в тельцах Вейбеля-Палада и может

быстро высвобождаться при стимуляции эндотелиальных клеток тромбином и гистамином, IL -1, фактором некроза опухоли. [40].

В экспериментально вызванном остром панкреатите было проведено профилактическое ингибирование P-селектина, что в результате привело к снижению активации тромбоцитов, тромбоцит-эндотелиальных и лейкоцит-эндотелиальных комплексов и уменьшению интенсивности воспаления поджелудочной железы. Кроме того, P- и E- селектины экспрессируются в легочной ткани, где также отмечена повышенная экспрессия внутриклеточной молекулы адгезии описана в легких у крыс с экспериментальным ОП. В первые 48 часов у пациентов с ОП отмечался повышенный уровень IL-10. В другом исследовании у пациентов с острым панкреатитом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), были выявлены повышенные концентрации E-селектина, внутриклеточной молекулы адгезии, тканевого фактора и фактора Виллебранда. Все показатели положительно коррелировали со шкалами APACHE II, SOFA и отрицательно с кислородным индексом в течение первых 10 дней от момента развития приступа. E-селектин и фактор некроза опухоли определяются в раннюю фазу ОП и характеризуют тяжесть течения заболевания. Пик концентрации E-селектина регистрируется через 72 часа от начала заболевания. [41,42].

В раннюю фазу острого панкреатита зафиксировано: снижение количества тромбоцитов, повышенная активация тромбоцитов, сниженная концентрация естественных антикоагулянтов, в частности протеина С и антитромбина. Уровни активатора тканевого плазминогена и ингибитор активатора плазминогена были повышены. Комплекс ингибитора альфа-2-плазмина и плазмина был повышен у пациентов с особо тяжелым вариантом течения ОП. Также, вторичная активация фибринолиза, повышенные концентрации продуктов распада фибрина, включая D-димер, коррелируют с маркерами воспаления и ОП. [43].

При тяжелом течении ОП, как правило, встречаются классические факторы триады Вирхова, предрасполагающие к тромбозу, вызывая прокоагулянтные изменения в компонентах крови, повышая проницаемость сосудистой стенки и снижая скорость кровотока. Следовательно, у пациентов с ОП наблюдаются осложнения от локализованного тромбоза и ТЭЛА до ДВС-синдрома [44,45]. Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом путем оптимизации антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 84 пациента (56 мужчин (66,7%) и 28 женщин (33,3%)), находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу острого панкреатита. Средний возраст пациентов составил $50,6 \pm 12,4$ лет (табл.1).

Критерии включения:

1. Поступление в ОРИТ через 24-72 часа от начала развития абдоминального болевого синдрома;
2. Тяжелый острый панкреатит;
3. Возраст 18-70 лет;
4. APACHE II > 10 баллов;
5. SOFA > 2 баллов;
6. ≥ 2 степени синдрома кишечной недостаточности (СКН);

Критерии не включения:

1. Нестабильная гемодинамика (возрастающие дозы вазопрессорной и инотропной поддержки);
2. Наличие конкурирующих заболеваний, обуславливающих тяжесть состояния;
3. Длительный прием антикоагулянтов в анамнезе;
4. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении;
5. Органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия);
6. Отказ от лечения.

Для оценки эффективности антикоагулянтной терапии пациенты были разделены на две группы: в группу сравнения (n=38) на основании ретроспективного анализа историй болезни вошли пациенты с ТОП, которым проводилась стандартная консервативная терапия, антикоагулянтная терапия с применением нефракционированного гепарина (НФГ). Введение НФГ осуществляли путем подкожного введения в дозировке 2500 МЕ каждые 6 часов в течение 10 суток.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

| | Группа сравнения | Основная группа |
|-----------------|------------------|-----------------|
| Женщины | 13 (34,2%) | 15 (32,6%) |
| Мужчины | 25 (65,8%) | 31 (67,4%) |
| Средний возраст | 52,9 \pm 7,2 | 50,2 \pm 8,8 |

В основную группу (n=46) вошли пациенты с ТОП, которым лечение было дополнено применением препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) бемипарин натрия (молекулярная масса 3000-4200Да). Введение НМГ осуществляли путем подкожного введения препарата в дозировке 3500 МЕ каждые 12 часов в течение 10 суток. Пациенты были стандартизированы по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Тяжесть состояния при поступлении была оценена по шкалам: APACHE II, SOFA, MARSHALL, Ranson (таб.2).

Оценка состояния свертывающей системы крови проводилась на 1-е, 3-е, 7-е, 10-е сутки на основании определения следующих показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген (ФГ), D-димер, антитромбин III (АТ III). Исследование выполнялось на автоматическом коагулометре Sysmex CA 1500 (Япония).

Таблица 2. Тяжесть состояния пациентов с ТОП

| Шкала | Группа сравнения | Основная группа |
|-----------|------------------|-----------------|
| APACHE II | 16,8 \pm 4,2 | 16,6 \pm 3,4 |
| SOFA | 3,44 \pm 1,3 | 3,26 \pm 1,24 |
| MARSHALL | 2,6 \pm 0,64 | 2,5 \pm 0,72 |
| Ranson | 3,8 \pm 0,52 | 3,6 \pm 0,48 |

Статистический анализ проводили при помощи программ Statistica 10.0 и MS Excel. Сравнение данных обеих групп выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Исследуемые группы сопоставляли между собой с применением рангового анализа вариаций по Краскеллу-Уоллису, а также U-критерия Манна-Уитни (для парных сравнений) с поправкой Бонферрони при оценке значения p. Величины представлены в границах $M \pm d$, - для параметрического распределения) и в $Me (Min-Max)$, - для непараметрического распределения. Степень изменения признака считали достоверной при величине возможной ошибки ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными.

Результаты и их обсуждение

При оценке состояния свертывающей системы крови у пациентов группы сравнения в первые сутки развития абдоминального болевого синдрома было зафиксировано повышение ФГ, D-димера, К 3-м суткам отмечалось снижение АТ III, на фоне статистически значимого повышения D-димера и ФГ. К 7-м суткам регистрировалось дальнейшее снижение АТ III. Стоит отметить, что в результате проведения антикоагулянтной терапии с использованием НМГ у пациентов основной группы, начиная с 7-х суток пребывания в ОРИТ, отмечались нормальные значения уровня АТ III, при этом у пациентов группы сравнения обращают на себя внимания низкие минимальные значения данного антикоагулянта: 52,4% на 7-е сутки динамического наблюдения и 74,9% на 10-е сутки. При этом, оценивая медианные значения данного показателя, можно сказать, что слабовыраженная положительная динамика в группе сравнения отмечалась только к 10-м суткам динамического наблюдения (табл.3, рис.1). Тромботические осложнения (тромбозы глубоких вен нижних конечностей), связанные напрямую с накоплением продуктов деградации фибриногена, наблюдались у 15-ти (39,5%) пациентов, полиорганная недостаточность отмечалась у 14-ти (36,8%) пациентов. Летальность в группе сравнения составила 26,3% (10 пациентов).

При этом у пациентов основной группы при поступлении в стационар отмечалась схожая картина, однако, на фоне проводимой терапии выраженная положительная динамика отмечалась уже с 3-х суток пребывания в ОРИТ (табл. 3, рис.1)), что отражалось в снижении уровня ФГ, нормализация концентрации которого отмечалась на 7-е сутки динамического наблюдения. Тенденция к

Таблица 3. Изменения в системе гемостаза у пациентов с ТОП (Ме (Min-Max))

| Сутки | Группа сравнения | | | | Основная группа | | | |
|-------|--------------------|-------------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | АЧТВ | АТIII | ФГ | Д-димер | АЧТВ | АТIII | ФГ | Д-д |
| 1-е | 27,3 24,3;32,1 | 89,4 78,0;99,6 | 4,4 3,9;5,1 | 3,8 2,5;4,9 | 30,0 25,7;32,8 | 86,4 76,4;100,7 | 4,9 4,2;5,1 | 3,2 2,4;4,7 |
| 3-е | 29,7 24,3;32,1 | 74,2 56,5;87,9 | 5,8 5,3;6,6 | 5,2* 3,3;5,9 | 31,4 28,6;34,4 | 76,1 64,6;94,1 | 4,7 3,1;5,9 | 5,0 3,3;6,7 |
| 7-е | 27,8 19,3;29,4 | 72,3 52,4;84,6 | 5,6 5,2;6,8 | 4,9 4,7;6,1 | 28,4 26,2;29,4 | 99,4*♦ 92,6;106,7 | 3,8*,♦ 2,8;5,1 | 3,2*,♦ 2,1;4,2 |
| 10-е | 27,45 26,2;31,5 | 80,0 74,9;91,2 | 5,1 4,9;6,3 | 4,8 3,1;5,6 | 26,3 24,7;28,8 | 107,2*♦ 93,7;11,3 | 2,6*,♦ 1,8;5,2 | 1,5*,♦ 1,1;2,1 |

Примечание: АЧТВ – активированное частично тромбиновое время, АТ III – антитромбин III, ФГ-фибриноген, D-д – Д-димер; * - $p < 0,05$ в сравнении в исходными данными; • - $p < 0,05$ в сравнении в 3-ми сутками; ■ - $p < 0,05$ в сравнении в 7-ми сутками, ♦ - $p < 0,05$ в сравнении с данными группы сравнения.

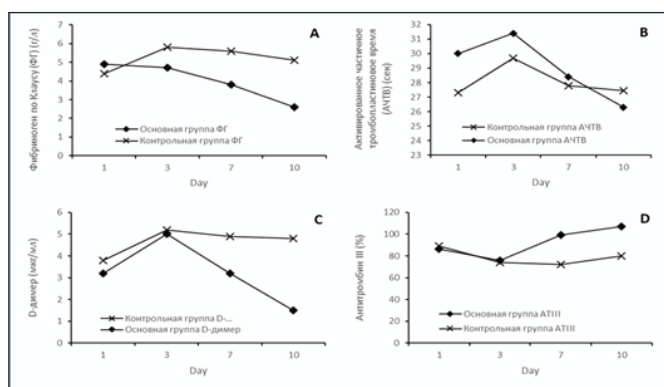


Рис. 1. Динамика показателей гемостаза в зависимости от терапии.

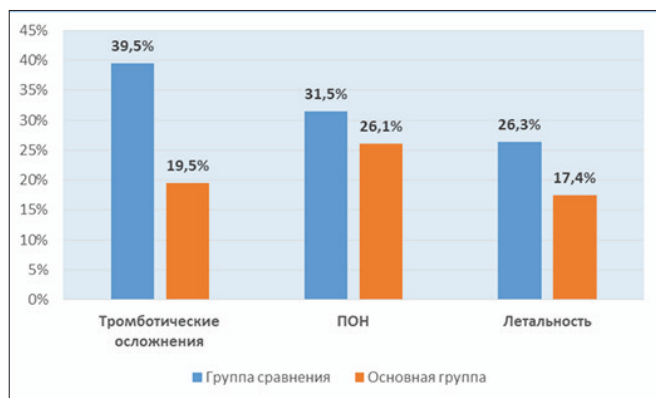


Рис. 3. Результаты лечения.

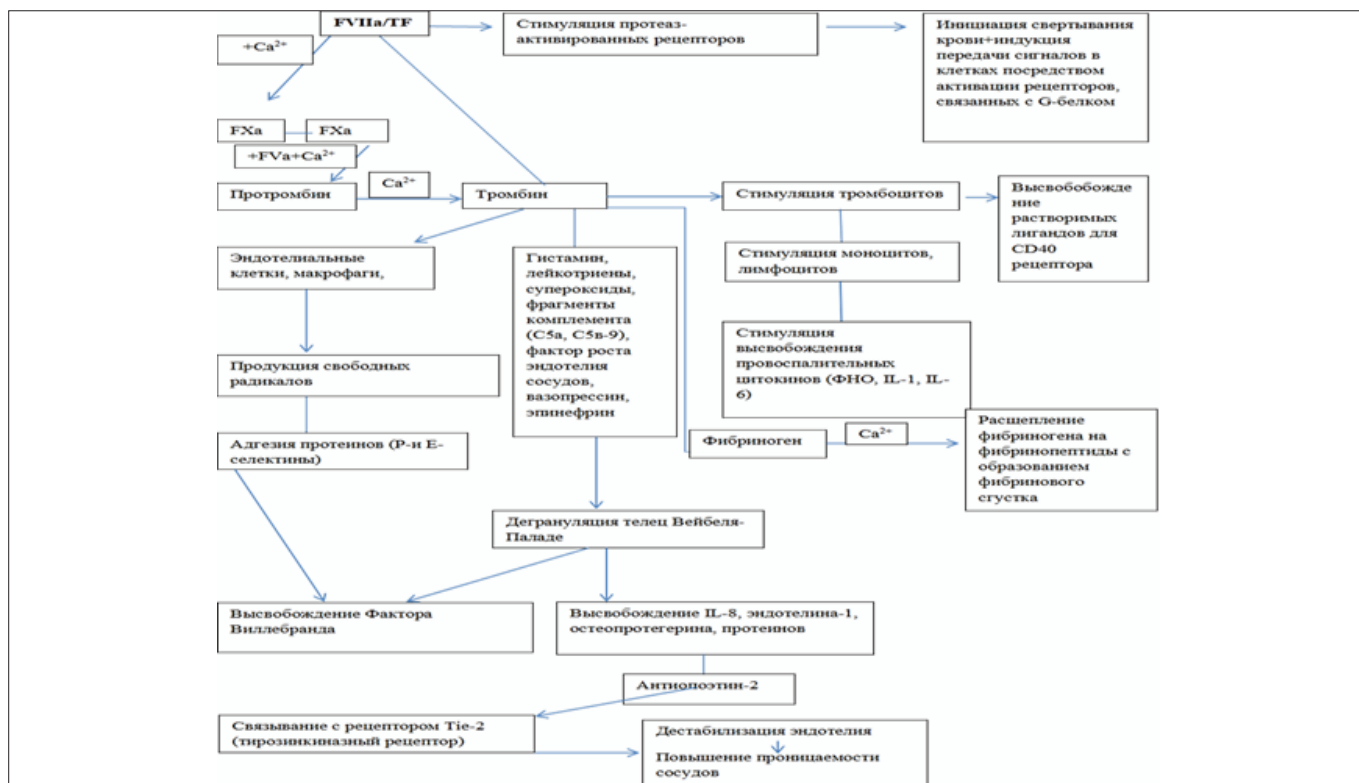


Рис. 2. Взаимосвязь активации коагуляции и ССВР.

снижению уровня Д-димера регистрировалась на 3-и сутки проведения исследования, статистически значимое снижение наблюдалось на 7-е сутки наблюдения, что напрямую было сопряжено со снижением концентрации ФГ. Тромботические осложнения (тромбозы глубоких вен нижних конечностей) наблюдались у 9-ти (19,5%) пациентов, полиорганная недостаточность отмечалась у 12-ти (26,1%) пациентов. Летальность в основной группе составила 17,4% (8 пациентов).

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что в результате проведения антикоагулянтной терапии с использованием препаратов низкомолекулярного гепарина у пациентов основной группы уже к 7-м суткам от госпитализации в ОРИТ наблюдалась тенденция к нормализации уровней АТ III и ФГ, в то время как у пациентов группы сравнения, где антикоагулянтная терапия проводилась с использованием НФГ гепарина слабовыражен-

ная положительная отмечалась только к 10-м суткам динамического наблюдения в ОРИТ. В свою очередь, снижение концентрации ФГ у пациентов в группе, где применялись препараты НМГ, привело к снижению образования продуктов его деградации, и, как следствие, к снижению частоты образования тромбозов. При этом, препараты НМГ, воздействуя на ранние этапы каскада активации коагуляции, в сравнении с НФГ, способствует снижению инициации запуска провоспалительных механизмов, что отражается сокращением случаев развития ПОН у пациентов основной группы. В результате использования антикоагулянтных препаратов, обладающих наименьшей молекулярной массой и, как следствие, наиболее высокой анти-Ха-факторной активностью, в основной группе удалось добиться улучшения результатов лечения, что заключалось в снижении случаев развития тромботических осложнений и ПОН и, как следствие, уменьшении уровня летальности в данной группе исследования.

Литература:

1. Dumnicka, P., Maduzia, D., Ceranowicz, P., Olszanecki, R., Drożdż, R., Kuśnierz-Cabala, B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(2): 354. DOI: 10.3390/ijms18020354.
2. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144(6):1252–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
3. Domagała A, Wojtowicz-Prus E, Dubis J, Witkiewicz W, Czarnecka A. Evaluation of plasma levels of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Aug;36(4):442–448. DOI: 10.5114/ada.2019.87447.
4. Fahey E., Doyle S. L. Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10:1426. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01426.
5. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators of inflammation*. 2017; 2017: 5620314. DOI: 10.1155/2017/5620314.
6. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Advance online publication. Clinical rheumatology*. 2020:1–15. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
7. Iba T., Levy J. H., Levi M., Connors J. M., Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine. Advance online publication*. 2020. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004458.
8. Akwii R. G., Sajib M. S., Zahra F. T., Mikelis C. M. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5): 471. DOI: 10.3390/cells8050471.
9. Hyuk Do J. Mechanism of Severe Acute Pancreatitis: Focusing on Development and Progression. *Korean J Pancreas Biliary Tract*.

References:

1. Dumnicka, P., Maduzia, D., Ceranowicz, P., Olszanecki, R., Drożdż, R., Kuśnierz-Cabala, B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(2): 354. DOI: 10.3390/ijms18020354.
2. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144(6):1252–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
3. Domagała A, Wojtowicz-Prus E, Dubis J, Witkiewicz W, Czarnecka A. Evaluation of plasma levels of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Aug;36(4):442–448. DOI: 10.5114/ada.2019.87447.
4. Fahey E., Doyle S. L. Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10:1426. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01426.
5. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators of inflammation*. 2017; 2017: 5620314. DOI: 10.1155/2017/5620314.
6. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Advance online publication. Clinical rheumatology*. 2020:1–15. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
7. Iba T., Levy J. H., Levi M., Connors J. M., Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine. Advance online publication*. 2020. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004458.
8. Akwii R. G., Sajib M. S., Zahra F. T., Mikelis C. M. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5): 471. DOI: 10.3390/cells8050471.
9. Hyuk Do J. Mechanism of Severe Acute Pancreatitis: Focusing on Development and Progression. *Korean J Pancreas Biliary Tract*.

- 2015;20(3):115-123. DOI: 10.15279/kpba.2015.20.3.115.
10. Bettac L., Denk S., Seufferlein T., Huber-Lang M. Complement in Pancreatic Disease-Perpetrator or Savior? *Frontiers in Immunology*. 2017;8:15. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00015.
 11. Cimmino G., Cirillo P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018;8(5):581-593. DOI: 10.21037/cdt.2018.10.14
 12. Biel N. M., Siemann D. W. Targeting the Angiopoietin-2/Tie-2 axis in conjunction with VEGF signal interference. *Cancer letters*. 2016; 380(2):525-533. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.09.035.
 13. Birkbeck R., Humm K., Cortellini S. A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *J Small Anim Pract*. 2019; 60:641-655. DOI: 10.1111/jsap.13068.
 14. Boyer J. L. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1035-1078. DOI: 10.1002/cphy.c120027.
 15. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
 16. Cruz-Santamaría D. M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012; 3(3):60-70. DOI: 10.4291/wjgp.v3.i3.60.
 17. Feng H.Y., Chen Y. C. Role of bile acids in carcinogenesis of pancreatic cancer: An old topic with new perspective. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7463-7477. DOI: 10.3748. DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7463.
 18. Khaled A. Abdel-Sater. Pathophysiology of the Endothelium. *EC Cardiology* 1.1. 2015: 17-26.
 19. Gaman L., Dragos D., Vlad A., Robu G.C., Radoi M.P., Stroica L., Badea M., Gilca M. Phytoceuticals in Acute Pancreatitis: Targeting the Balance between Apoptosis and Necrosis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;5264592. DOI: 10.1155/2018/5264592.
 20. Oleszowsky M., Seidel M. F. Serum Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Overexpression Is a Disease Marker in Patients with First-Time Diagnosed Antinuclear Antibodies: A Prospective, Observational Pilot Study. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8286067. DOI: 10.1155/2018/8286067.
 21. Henderson M. W., Sparkenbaugh E., Noubouossie D., Mailer R., Renne T., McCrae K. R., Key N. S., Pawlinski R. High Molecular Weight Kininogen but Not Factor XII Deficiency Attenuates Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice. *Blood*. 2019;134: 3621. DOI: 10.1182/blood-2019-127206.
 22. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, Galindo A. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug 13;16(8):19009-19026. DOI: 10.3390/ijms160819009.
 23. Iba T., Levy J. H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 16: 231-234. DOI: 10.1111/jth.13911.
 24. Jacob M., Chappell D., Becker B. F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical care*. 2016;20(1):319. DOI: 10.1186/s13054-016-1485-0.
 25. Branchford B. R., Carpenter S. L. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018; 6:142. DOI: 10.3389 / fped.2018.00142.
- 2015;20(3):115-123. DOI: 10.15279/kpba.2015.20.3.115.
 10. Bettac L., Denk S., Seufferlein T., Huber-Lang M. Complement in Pancreatic Disease-Perpetrator or Savior? *Frontiers in Immunology*. 2017;8:15. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00015.
 11. Cimmino G., Cirillo P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018;8(5):581-593. DOI: 10.21037/cdt.2018.10.14
 12. Biel N. M., Siemann D. W. Targeting the Angiopoietin-2/Tie-2 axis in conjunction with VEGF signal interference. *Cancer letters*. 2016; 380(2):525-533. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.09.035.
 13. Birkbeck R., Humm K., Cortellini S. A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *J Small Anim Pract*. 2019; 60:641-655. DOI: 10.1111/jsap.13068.
 14. Boyer J. L. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1035-1078. DOI: 10.1002/cphy.c120027.
 15. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
 16. Cruz-Santamaría D. M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012; 3(3):60-70. DOI: 10.4291/wjgp.v3.i3.60.
 17. Feng H.Y., Chen Y. C. Role of bile acids in carcinogenesis of pancreatic cancer: An old topic with new perspective. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7463-7477. DOI: 10.3748. DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7463.
 18. Khaled A. Abdel-Sater. Pathophysiology of the Endothelium. *EC Cardiology* 1.1. 2015: 17-26.
 19. Gaman L., Dragos D., Vlad A., Robu G.C., Radoi M.P., Stroica L., Badea M., Gilca M. Phytoceuticals in Acute Pancreatitis: Targeting the Balance between Apoptosis and Necrosis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;5264592. DOI: 10.1155/2018/5264592.
 20. Oleszowsky M., Seidel M. F. Serum Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Overexpression Is a Disease Marker in Patients with First-Time Diagnosed Antinuclear Antibodies: A Prospective, Observational Pilot Study. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8286067. DOI: 10.1155/2018/8286067.
 21. Henderson M. W., Sparkenbaugh E., Noubouossie D., Mailer R., Renne T., McCrae K. R., Key N. S., Pawlinski R. High Molecular Weight Kininogen but Not Factor XII Deficiency Attenuates Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice. *Blood*. 2019;134: 3621. DOI: 10.1182/blood-2019-127206.
 22. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, Galindo A. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug 13;16(8):19009-19026. DOI: 10.3390/ijms160819009.
 23. Iba T., Levy J. H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 16: 231-234. DOI: 10.1111/jth.13911.
 24. Jacob M., Chappell D., Becker B. F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical care*. 2016;20(1):319. DOI: 10.1186/s13054-016-1485-0.
 25. Branchford B. R., Carpenter S. L. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018; 6:142. DOI: 10.3389 / fped.2018.00142.

26. Jung F., Krieger V., Hufert F.T., Küpper J.-H. Herd immunity or suppression strategy to combat COVID-19. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2020; 75(1): 13-17. DOI: 10.3233/CH-209006.
27. Kiss L, Fűr G, Mátraai P, Hegyi P, Ivány E, Cazacu IM, Szabó I, Habon T, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Vigh É, Erőss B, Erős A, Ottoffy M, Czakó L, Rakonczay Z Jr. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Sep 20;8(1):14096. DOI: DOI: 10.1016 / j.pan.2018.05.262.
28. Hotchkiss R. S., Moldawer L. L., Opal S. M., Reinhart K., Turnbull I. R., Vincent J. L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
29. Kong D. H., Kim Y. K., Kim M. R., Jang J. H., Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4): 1057. DOI: 10.3390/ijms19041057.
30. Ferdek P. E. Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake / Ferdek P. E., Jakubowska M. A., Gerasimenko J. V., Gerasimenko O. V., Petersen O. H. // *J Physiol*. – 2016. – V. 594, № 21. – P.6147–6164. DOI: 10.1113 / JP272774.
31. Maschirow L., Khalaf K., Al-Aubaidy H.A., Jelinek H.F. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes--Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. *Clin Biochem*. 2015; 48(9): 581-585. DOI: 10.1016 / j.clinbiochem.2015.02.015.
32. Staubli S. M., Oertli D., Nebiker C. A. M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52(6): 273-83. DOI: 10.3109/10408363.2015.1051659.
33. Pérez S., Pereda J., Sabater L., Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox biology*. 2015;5:1-14. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.014.
34. Huang H., Liu Y., Daniluk J., Gaiser S., Chu J., Wang H., Li Z. S., Logsdon C. D., Ji B. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2013;144(1): 202-210. DOI: 10.1053 / j.gastro.2012.09.059.
35. Morrissey J. H., Smith, S. A. Polyphosphate as modulator of hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2015; 13(1): 92-97. DOI: 10.1111/jth.12896.
36. Pan Z., Feng L., Long H., Wang H., Feng J., Chen F. Effects of Local Pancreatic Renin-Angiotensin System on the Microcirculation of Rat with Severe Acute Pancreatitis. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015; 19(4): 299-307. DOI: 10.4196/kjpp.2015.19.4.299.
37. Mukhopadhyay S., Johnson T.A., Duru N., Buzza M.S., Pawar N.R., Sarkar R. Antalis TM. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol*. 2019 Jun 14;10:1348. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01348.
38. Unruh D., Horbinski C. Beyond thrombosis: the impact of tissue factor signaling in cancer. *J Hematol Oncol*. 2020; 13: 93. DOI: 10.1186/s13045-020-00932-z
39. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E., Walborn A., Patel P., Fareed J., Elalamy I., Hoppensteadt D., Gerotziafas G. T. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24: 8-28. DOI: 10.1177/1076029618806424.
26. Jung F., Krieger V., Hufert F.T., Küpper J.-H. Herd immunity or suppression strategy to combat COVID-19. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2020; 75(1): 13-17. DOI: 10.3233/CH-209006.
27. Kiss L, Fűr G, Mátraai P, Hegyi P, Ivány E, Cazacu IM, Szabó I, Habon T, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Vigh É, Erőss B, Erős A, Ottoffy M, Czakó L, Rakonczay Z Jr. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Sep 20;8(1):14096. DOI: DOI: 10.1016 / j.pan.2018.05.262.
28. Hotchkiss R. S., Moldawer L. L., Opal S. M., Reinhart K., Turnbull I. R., Vincent J. L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
29. Kong D. H., Kim Y. K., Kim M. R., Jang J. H., Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4): 1057. DOI: 10.3390/ijms19041057.
30. Ferdek P. E. Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake / Ferdek P. E., Jakubowska M. A., Gerasimenko J. V., Gerasimenko O. V., Petersen O. H. // *J Physiol*. – 2016. – V. 594, № 21. – P.6147–6164. DOI: 10.1113 / JP272774.
31. Maschirow L., Khalaf K., Al-Aubaidy H.A., Jelinek H.F. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes--Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. *Clin Biochem*. 2015; 48(9): 581-585. DOI: 10.1016 / j.clinbiochem.2015.02.015.
32. Staubli S. M., Oertli D., Nebiker C. A. M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52(6): 273-83. DOI: 10.3109/10408363.2015.1051659.
33. Pérez S., Pereda J., Sabater L., Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox biology*. 2015;5:1-14. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.014.
34. Huang H., Liu Y., Daniluk J., Gaiser S., Chu J., Wang H., Li Z. S., Logsdon C. D., Ji B. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2013;144(1): 202-210. DOI: 10.1053 / j.gastro.2012.09.059.
35. Morrissey J. H., Smith, S. A. Polyphosphate as modulator of hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2015; 13(1): 92-97. DOI: 10.1111/jth.12896.
36. Pan Z., Feng L., Long H., Wang H., Feng J., Chen F. Effects of Local Pancreatic Renin-Angiotensin System on the Microcirculation of Rat with Severe Acute Pancreatitis. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015; 19(4): 299-307. DOI: 10.4196/kjpp.2015.19.4.299.
37. Mukhopadhyay S., Johnson T.A., Duru N., Buzza M.S., Pawar N.R., Sarkar R. Antalis TM. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol*. 2019 Jun 14;10:1348. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01348.
38. Unruh D., Horbinski C. Beyond thrombosis: the impact of tissue factor signaling in cancer. *J Hematol Oncol*. 2020; 13: 93. DOI: 10.1186/s13045-020-00932-z
39. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E., Walborn A., Patel P., Fareed J., Elalamy I., Hoppensteadt D., Gerotziafas G. T. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24: 8-28. DOI: 10.1177/1076029618806424.

40. Smith S. A., Travers R. J., Morrissey J. H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. // *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2015; 50(4): 326–336. DOI: 10.3109/10409238.2015.1050550.
41. Sato T., Shibata W., Maeda S. Adhesion molecules and pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2019;54(2): 99–107. DOI: 10.1007/s00535-018-1500-0.
42. Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015; 7: 9-25. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894.
43. Щупакова А. Н., Окулич В.К., Беляева Л.Е., Прудников А.Р. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Вестник ВГМУ*. 2016; 15(2): 17-26.
44. Sobczak A. I. S., Stewart A. J. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(24): 6345. DOI: 10.3390/ijms20246345.
45. Yu J. H., Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;14(20):17324-17329. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17324.
40. Smith S. A., Travers R. J., Morrissey J. H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. // *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2015; 50(4): 326–336. DOI: 10.3109/10409238.2015.1050550.
41. Sato T., Shibata W., Maeda S. Adhesion molecules and pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2019;54(2): 99–107. DOI: 10.1007/s00535-018-1500-0.
42. Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015; 7: 9-25. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894.
43. Shchupakova A. N., Okulich V.K., Belyaeva L.E., Prudnikov A.R. Proteolytic activity of neutrophilic elastase as a prognostic factor of cardiovascular diseases development. *Vestnik VGMU*. 2016; 15(2): 17-26. DOI: 10.22263/2312-4156.2016.2.17 (In Russ.).
44. Sobczak A. I. S., Stewart A. J. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(24): 6345. DOI: 10.3390/ijms20246345.
45. Yu J. H., Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;14(20):17324-17329. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17324.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Тематическая рубрика:

76.29.33: Гематология и трансфузиология

76.29.34: Гастроэнтерология и гепатология

76.29.39: Хирургия

Дата поступления статьи: 06.06.2023

Подписана в печать: 30.07.2023

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ШОК И ГЕМОТРАНСФУЗИЯ: РАННИЙ РЕНЕССАНС

Поликарпов С.А. , Семитко С.П.

Первый Московский медицинский Университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

Для корреспонденции:
АВТОРЫ:

Поликарпов Сергей Аркадьевич –
д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии
№2 им. Г.И. Лукомского ИКМ им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет),
119991, России, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр. 2.
Email: dr-polikarpov@yandex.ru
Тел: 8(925) 510-76-40

Семитко Сергей Петрович –
д.м.н., профессор, директор НПЦИК ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет),
119991, России, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр. 2.
Email: semitko_s_p@staff.sechenov.ru
Тел: 8(909) 995-69-45

Реферат

Геморрагический шок — это важнейшая и злободневная проблема медицины и здравоохранения. Современные представления о патогенезе геморрагического шока говорят об остром развитии «триады смерти» из коагулопатии, ацидоза и гипотермии. Принципы интенсивной терапии состоят из лечебной гипотензии, рестрикции кристаллоидных растворов и ранней гемотрансфузии. Накопленный опыт, как военно-полевой, так и гражданский, сви-

HEMORRHAGIC SHOCK AND HEMOTRANSFUSION: EARLY RENAISSANCE

Polikarpov S.A., Semitko S.P.

First Moscow
State Medical University
(Sechenov University)

**Corresponding authors:
AUTHORS:**

Polikarpov Sergey Arkadyevich –
doctor of Medical Sciences, Professor, Department of
Faculty Surgery No 2 named after I.G. Lukomsky First
Moscow State Medical University named af-ter I.M.
Sechenov Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy
University), 119991, 8–2, Trubetskaya street, Moscow, Russia.
Email: dr-polikarpov@yandex.ru
Tel: 8(925) 510-76-40

Semitko Sergey Petrovich –
doctor of Medical Sciences, Professor, director of SPCIC
Sechenov First Moscow State Medical University of the
Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University),
119991, 8–2, Trubetskaya street, Moscow, Russia.
Email: semitko_s_p@staff.sechenov.ru
Tel: 8(909) 995-69-45

Abstract

Haemorrhagic shock is an utmost important and actual challenge for medical science and health service. Contemporary views on the shock pathophysiology include acute development of “lethal triade” of coagulopathy, acidosis and hypothermia. Basics of shock resuscitation consist of permissive hypotension, crystalloids restriction and early blood substitution. Growing international experience, both military and civil, suggests clear bene-

детельствует о преимуществах использования цельной крови универсального донора перед привычной компонентной терапией.

fits of using low-titre O-group whole blood instead of blood products therapy.

Ключевые слова:

кровотечение, шок, геморрагический шок, гипотензия, гемотрансфузия, цельная кровь, низкие титры

Key words:

bleeding, shock, haemorrhagic shock, hypotension, blood transfusion, whole blood, low titre

1. Актуальность

Смерть от кровотечения — это никогда не теряющая своей злободневности общемировая проблема. Причины фатальной кровопотери разнообразны. К ним относятся травмы, акушерские и гинекологические заболевания, патология желудочно-кишечного тракта, хирургические интра- и послеоперационные осложнения, злокачественные опухоли, а также сердечно-сосудистые катастрофы [1, 2, 3]. Борьба за жизнь кровоточащего пациента приходится врачам практически всех специальностей.

Ежегодно на планете от геморрагического шока погибает не менее 2 миллионов человек, из них примерно 1.5 миллиона — в результате внешних повреждений. Гибель от травматического кровотечения (в отличие от большинства старческих смертей от ИБС и злокачественных опухолей) — это, как правило, катастрофа молодых и трудоспособных мужчин, наиболее тяжелая и слабо восполняемая утрата общества [4]. Считается, что геморрагический шок вследствие травм в год уносит почти 75 миллионов лет жизни (Табл.1) [5].

2. Патофизиология геморрагического шока

Основными компонентами патогенеза геморрагического шока считаются коагулопатия, гипотермия и ацидоз; вместе они формируют общеизвестный образ «смертельной триады» (Рис.1).



Рис. 1. Смертельная триада геморрагии (по Leibner E. et al.

Таблица 1. Примерное число смертельных кровотечений и потерянных лет жизни в мире (по Cannon JW, 2018)

| Причина кровотечения | Число потерянных жизней | Число потерянных лет человеческой жизни |
|-----------------------|-------------------------|---|
| Аневризма аорты | 191,700 | 2,881,760 |
| Акушерские осложнения | 69,690 | 4,298,240 |
| Язвы ЖКТ | 141,000 | 3,903,600 |
| Травмы | 1,481,700 | 74,568,000 |
| Всего | 1,884,090 | 85,651,600 |

Наконец, половина всех госпитальных смертей в первые сутки после поступления и 80% всех интраоперационных смертей — это гибель от кровотечения [6].

2.1 Разрушение эндотелия и коагулопатия

Геморрагический шок на клеточном уровне — это падение доставки кислорода, которое не может удовлетворить минимальную потребность аэробного метаболизма

(кислородный долг).

Острый кислородный голод и катехоламиновый прилив приводят к смыванию гликокаликса, защитного барьера сосудистой стенки, и так называемой эндотелиопатии [7]. В области источника кровотечения каскад свертывающих факторов и активизация тромбоцитов приводят к образованию гемостатической пробки. Наряду с этим в удаленном сосудистом русле активизируется фибринолиз, что необходимо для профилактики микрососудистого тромбообразования на периферии [8]. При прогрессировании шока развивается плазминовая гиперактивность и - как результат смывания гликокаликса - возникает эффект аутогепаринизации, что ведет к патологическому гиперфибринолизу и коагулопатии (Рис.2) [9, 10].

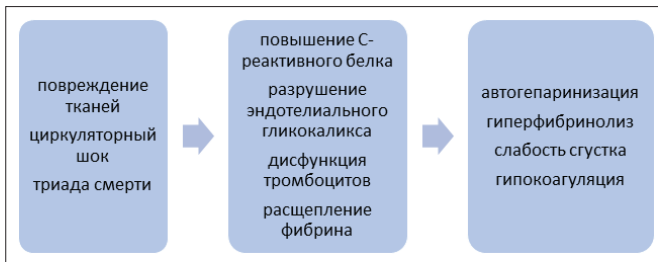


Рис. 2. Схема патогенеза острой геморрагической коагулопатии (по Leibner E. et al. 2020)

Последняя усугубляется снижением числа тромбоцитов и их перераспределением к сосудистому фарватеру - так называемая демаргинализация тромбоцитов (прямое следствие потери клеточных элементов крови), а также угнетением их активности [11, 12, 13, 14].

Тяжелая кровопотеря, массивное разрушение тканей и падение перфузии запускают комплексный каскад стимуляции генов врожденного иммунитета и подавления генов иммунитета адаптивного. Выделяются большие объемы С-реактивного белка, плазмиды и других молекул воспаления, что приводит к повреждению митохондриальной ДНК и высвобождению формильных пептидов [15].

2.2 Метаболический ацидоз и гипотермия

Гипотермия (температура тела ниже 35°C) ингибирует тромбозин А₂ и разрушает систему гемостаза, препятствует местной вазоконстрикции и локальной агрегации тромбоцитов, а также подавляет ферментативные взаимодействия в каскаде тромбообразования. Кроме того, гипотермия обедняет кислородом гемоглобин и угнетает сократимость миокарда. Все эти процессы напрямую связаны с коагулопатией и ацидозом; вместе они образуют триаду смерти от необратимого шока [16, 17].

Метаболический ацидоз, регистрируемый как рН сывотки крови <7.36, есть прямое следствие падения перфузии и нарастающей гипоксии. Он снижает активность факторов свертываемости крови, замедляет гемостаз и ускоряет деградацию фибрина [18]. Острая травматическая коагулопатия клинически проявляется как немеханическое, или вторичное кровотечение [19, 20].

Описанные патогенетические механизмы связывают воедино элементы триады смерти.

3. Современные принципы лечения

Ключевыми факторами успеха в борьбе с геморрагическим шоком являются его раннее распознавание, решительная остановка кровотечения и эффективное поддержание гемодинамики.

3.1 Бесценные часы

Время от начала необратимого шока до смерти может длиться от 1 до 6 часов, и в среднем составляет 2-2.5 часа [21, 22].

Борьба за жизнь пострадавшего с тяжелым кровотечением начинается далеко от больничных стен [23]. Приоритетами догоспитальной помощи являются минимизация кровопотери, допустимая гипотензия, ранняя инфузионная терапия и быстрая транспортировка в лечебное учреждение. Иногда важны минуты, и спасти жизнь может интенсивное лечение, начатое в первые 30-60 минут. Правило «золотого часа» — важный залог успешной помощи. Сражение со смертью начинается врачом сразу после прибытия к пациенту и продолжается все время и на всех этапах помощи: при первичном осмотре, в транспорте, приемном покое, операционной и в отделении интенсивной терапии [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. До выполнения окончательного хирургического гемостаза необходимо принимать все меры к временной остановке кровотечения. Концепция сокращённых и этапных вмешательств спасательной хирургии подобна аварийной «ликвидации пробоин» или «борьбы за живучесть». Она построена по образу спасения тонущего корабля, что по-английски называется лукавым для русского уха словосочетанием *damage control*.

3.2 Лечебная (управляемая, допустимая) гипотензия

Допустимая гипотензия является неотъемлемой частью лечения геморрагического шока на этапе неустойчивого гемостаза. Ее эффективность при лечении тяжелых травм известна как минимум с 1918 года [31]. Поддержание нормального или высокого АД при продолжающемся истечении крови губительно для естественных механизмов гемостаза (снижение кровотока, артериальный спазм, формирование тромботической пробки) [32, 33, 34, 35, 36, 37].

Гипотензия даже сейчас противоречит ложной интуиции некоторых клиницистов, которые ошибочно полагают, что давление кровотока равно органному кровоснабжению [38, 39].

Первое высококачественное исследование лечебной гипотензии в клинике проведено в 1994 году. В проспективной рандомизированной работе, описывающей 598 пострадавших с проникающими травмами туловища, было показано, что ограничение инфузии с поддержанием систолического АД менее 100 мм рт ст заметно снижает летальность; даже в случае тампонады перикарда она уменьшилась на 8% [40]. Инфузионная терапия с

поддержанием систолического АД выше 100 мм рт ст не дает никаких преимуществ по сравнению с сохранением его на уровне 70 мм рт ст [41]. Последние обзоры литературы по этой проблеме приходят к выводу, что риск смерти может быть заметно снижен при использовании управляемой гипотензии [42]. И хотя оптимальный целевой уровень АД еще предстоит уточнить, на основании накопленных данных можно считать безопасной систолическую границу в 90-100 мм рт ст [43]. При проведении гипотензии необходимо обеспечить сохранение сознания пациента и поддерживать давление на уровне, достаточном для снижения тяжести реперфузионной токсемии и недопущения остановки сердца вследствие падения притока.

Впрочем, очевидны важные исключения. В случаях повреждения головного или спинного мозга необходимо поддержание нормального давления. В соответствии с последними рекомендациями по лечению травм головного мозга пострадавшим в возрасте 50-69 лет требуется систолическое АД выше 100, а в возрасте моложе 49 лет или старше 70 - выше 110 мм рт ст [44]. Кроме того, данная тактика неприменима у детей младше 15-16 лет, пожилых гипертоников и у беременных; у последних любое снижение АД, указывающее на потерю 35% ОКЦ и более, угрожает жизни плода.

3.3 Нет кристаллоидам

Практика заместительной терапии солевыми растворами существует с 1960-х годов. Долгое время считалось, что кровотечение сопровождается выходом изотонической жидкости в межклеточное пространство, и дефицит объема нужно возмещать кристаллоидами [45]. Однако в настоящее время имеется и постоянно накапливается обширный корпус литературных свидетельств вреда такой тактики при обширной кровопотере [46].

Ущербность инфузии кристаллоидов при травме хорошо документирована. Сдержанное отношение к переливанию солевых растворов при кровотечениях появилось и было подтверждено клинически еще в начале XX века во время Первой мировой войны [47]. В настоящее время доказано, что объемное введение кристаллоидов подавляет кислородно-транспортную функцию крови и ее способность к тромбообразованию. Разрушительный эффект инфузии потенцируется недопустимо низкой, комнатной температурой солевых сред: углубляется переохлаждение, тают запасы энергии и прогрессирует коагулопатия [48]. Интенсивное вливание слабокислых растворов усиливает гипоксический ацидоз и разрушение коагуляционного каскада; таким образом еще больше раскручивается маховик порочного круга или так называемой «летальной триады» коагулопатии, гипотермии и ацидоза [49].

Условия военно-полевой практики не уникальны. В условиях современных гражданских травматологических центров показано, что рестрикция водно-солевой инфузии снижает летальность пациентов с проникающими ранениями груди и живота [50]. В настоящее время это признанный действенный способ избежать коагулопатии разведения, причем ни гипертонический раствор, ни

декстраны или коллоиды не обладают никакими преимуществами перед изотоническими средами [51].

Выявлено, что при инфузии в соотношении более 1.5 литра кристаллоидов на 1 дозу эритроцитарной массы риск полиорганной недостаточности вырастает на 70%, а вероятность острой дыхательной недостаточности и абдоминального компартмент-синдрома - в 2 раза [52]. Каждый литр физиологического раствора, перелитый пострадавшим на догоспитальном этапе, почти в 1.5 раза увеличивает 30-дневную летальность [53].

Порочность гемодилуции в настоящее время общепризнана. «В соленой воде нуждается Мертвое Море» - пишут современные авторы [54].

3.4 Интенсивная заместительная терапия

Что переливать так же важно, как и когда переливать.

3.4.1 Сбалансированная гемотрансфузия

Инфузионная терапия при острой массивной кровопотере имеет своей задачей возместить кислородно-транспортную, волемическую, осмотическую и коагулирующую функции потерянной крови. Как можно более ранняя коррекция коагулопатии является первоочередной задачей и не может быть отложена в список отдаленных целей.

Публикации по лечению травматических кровотечений начала 2000-х годов указывают на необходимость переливания сбалансированных долей плазмы, эритроцитарной массы и тромбоцитарной взвеси. Терапия в сбалансированном режиме 1:1:1 включает 6 доз эритроцитарной массы, 6 доз свежей замороженной плазмы и 1 дозу тромбоцитов. Такое сочетание возмещает все фракции полноценной крови и восстанавливает ее утерянные свойства [55, 56, 57, 58].

Оптимальное соотношение компонентов крови обсуждается [59, 60]. В когортном исследовании 2013 года PROMMTT (Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion) было показано, что эквивалентное по объему (доза к дозе) переливание плазмы и эритроцитарной массы достоверно повышает выживаемость пострадавших в первые 6 часов после поступления в госпиталь. При пропорции 1:2 (1 доза плазмы к 2 дозам эритроцитарной массы) риск смерти выше в 3-4 раза по сравнению со сбалансированной инфузией в равных долях 1:1 [61]. В 2015 году группа PROMMTT провела крупную (n= 680) рандомизированную работу по сравнению результатов переливания плазмы, тромбоцитов и эритроцитарной массы в соотношениях 1:1:1 и 1:1:2. Хотя не выявлено существенной разницы в общей суточной и 30-дневной летальности, в группе 1:1:1 гемостаз был надежнее и смертей от кровотечения в первые 24 часа заметно меньше [62].

Таким образом, наиболее эффективным методом заместительной терапии является собирание воедино ранее разобренных компонентов крови в их исходном сочетании. Очевиден парадокс необходимости «реконструировать деконструированное».

По мере накопления опыта сбалансированных трансфузий у пациентов с геморрагическим шоком обнажились логистические и лечебные слабости компонентной те-

рапии. Вопрос о возврате к использованию цельной крови стал очевидным, и первым его подняли специалисты по военной медицине [63].

3.4.2 Недостатки гемотрансфузии с использованием компонентных сред

Было показано, что компонентная терапия имеет ряд существенных недостатков по сравнению с инфузией цельной крови.

А. Балластный объем

Казалось бы, можно считать, что вливание одной дозы эритромаcсы, одной дозы плазмы и соответствующего объема тромбомассы функционально и волюметрически эквивалентно инфузии одной дозы цельной крови. Однако это не совсем так, и между этими продуктами есть серьезное различие.

Прежде всего оно касается клеточного состава компонентов и объема консервирующих и антикоагулянтных добавок. Сила контраста проявляется при массивной гемотрансфузии у пациентов с обширной кровопотерей. Так, если перелить суточный объем массивной трансфузии (10 доз эрмассы, 10 доз плазмы и 1 дозу тромбоцитов), в русло реципиента наряду с лечебными компонентами поступит почти 2 литра балластного раствора содержащихся в них добавок. Эта избыточная жидкость не переносит кислород и не влияет гемокоагуляцию. Напротив, если пострадавший получит 10 доз цельной крови, объем добавочного раствора составит 700 мл. Чем выше содержание избыточной жидкости, тем больше ее трансудация в периферические ткани и сильнее риск трансфузионного поражения легких и полиорганной недостаточности [64].

Таким образом, клеточный состав компонентной терапии ниже такового у цельной крови, а объем балластного химического раствора - выше (Табл. 2 и 3).

В. Посттрансфузионная гипокальциемия и цитратная интоксикация

Но это не просто балластная жидкость. И цельная кровь, и эритроцитарная масса содержат выполняющий роль антикоагулянта консервант ЦФДА-1 (CFDA-1) (аденин, декстроза, лимонная кислота, натрия дигидрофосфат, натрия цитрат) в различных концентрациях: 3 грамма на 1 дозу эритромаcсы и 1.66 грамма на 1 дозу охлажденной ЦК. Цитрат образует хелатные соединения с кальцием сыворотки крови и блокирует его физиологический эффект [65].

Геморрагическая коагулопатия сопровождается потерей сывороточного кальция, необходимого для всех звеньев тромбогенеза [66]. Снижение уровня кальция обусловлено нарастающим ацидозом. Гипотермия угнетает функцию печени, которая важна для утилизации поступающего при гемотрансфузии цитрата [67]. Наконец, нормальное содержание Ca⁺⁺ критично для работы кардиомиоцитов и сердечной сократимости.

Введенный внутрь цитрат попадает в печень, где превращается в бикарбонат. Здоровый взрослый индивид может метаболизировать 3 грамма цитрата за 5 минут. Однако в случаях угнетения печеночной функции (например, вследствие тяжелой травмы и гипоксии) или при гемотрансфузии со скоростью более 1 дозы эритромаcсы за 5 минут уровень сывороточного Ca⁺⁺ падает в результате его хелатного связывания со свободным цитратом. Этот процесс усугубляется переливанием именно ком-

Таблица 2. Состав цельной крови в сравнении с эквивалентной сбалансированной компонентной инфузией 1:1:1 (по Seheult JN, et al. 2019)

| | Цельная кровь | Компонентная терапия |
|------------------------|---------------|---|
| Гематокрит (%) | 33–44 | 29 |
| Тромбоциты (1000/мм3) | 150–350 | 88 |
| Факторы коагуляции (%) | 80–90 | 65 |
| Объем (mL) | 450–600 | 650 |
| Срок хранения | 21–35 дней | эритромаcса 21–42 дней СЗП 12 месяцев Размороженная плазма и тромбомасса - 5 дней |

Таблица 3. Количество консервантов и антикоагулянтов в различных продуктах и компонентах крови (по Seheult JN, et al. 2019)

| Препарат | Объем цитратного консерванта (мл) | Объем антикоагулянтных добавок (мл) | Общий объем консервантов и антикоагулянтов (мл) |
|---------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Плазма | 48 | 0 | 48 |
| Эритромаcса | 8 | 110 | 118 |
| Тромбомасса | 14 | 0 | 14 |
| Цельная кровь | 70 | 0 | 70 |

понентов, а не цельной крови, так как они несут высокие дозы консервантов [68]. Чем больше вливается пакетов эритроцитарной массы, тем ниже уровень Ca^{++} [69, 70].

Таким образом, и само по себе массивное кровотечение, и последующая гемотрансфузия могут сопровождаться дефицитом сывороточного кальция [71, 72]. Убедительно показана связь между гипокальциемией и ростом летальности кровоточащих больных [73].

Опасность гипокальциемии вследствие цитратной интоксикации при массивном переливании компонентов крови хорошо знакома специалистам. В «Клинических практических наставлениях» (Joint Trauma System Clinical Practice Guideline, 2019) для военно-полевых условий указано, что пострадавшим в состоянии геморрагического шока нужно введение 1 грамма кальция «в течение или немедленно после трансфузии первой дозы крови и затем в процессе интенсивной терапии после каждых 4 доз компонентов крови». Важно следить за уровнем Ca^{++} плазмы крови и корректировать его, если ниже 1.20 ммоль/л [74].

С. Тромбоцитарный гемостаз

Ключевым фактором патогенеза геморрагического шока является потеря и разрушение тромбоцитов, и их возмещение – это ключевой момент заместительной гемотрансфузии. Компонентный состав заместительной гемотрансфузии предполагает введение 1 дозы тромбоцитарной массы на 6 доз эритроцитов и 6 доз плазмы. Исходная разобщенность продуктов создает серьезные логистические и функциональные трудности.

Хранить тромбоцитарную массу непросто из-за ее нестойкости и выраженных адгезионных свойств. В настоящее время в основном используется хранение в специальном устройстве – тромбомиксере при температуре $+20-24^{\circ}C$ при постоянном перемешивании, срок хранения – до 5 суток.

Важным компонентом цельной крови являются полноценные активные тромбоциты (если они не были удалены при лейкоредуцирующей фильтрации), которые сохраняются в ней охлажденными весьма длительно – в течение нескольких недель. Некоторое время полагалось, что охлажденные тромбоциты уступают в своих функциональных свойствах хранящимся в комнатном тепле, однако сейчас считается доказанным обратное [75]. При компонентной массивной гемотрансфузии тромбоциты фактически поступают в кровоток пациента болюсом, которому предшествует продолжительный период нарастающей тромбоцитопении. Получается, что их концентрация сначала прогрессивно падает, а потом быстро поднимается. Инфузия цельной крови обеспечивает своевременное и равномерное поступление высококачественных и активных клеток без падений и скачков их концентрации [76].

3.4.3 Свежая цельная кровь

Вследствие разных причин (усложняющиеся клинические, технологические и экономические требования к заготовке и хранению, административные ограничения, давление и авторитет сторонников кристаллоидных ин-

фузий, надежда на синтетические заменители и кровь-сберегающие технологии и т.п.) трансфузиология второй половины прошлого века отказалась от использования цельной крови и сковала себя рамками компонентной терапии. Сейчас ясно, что это не обосновано доказательными аргументами и не поддерживается клиническим опытом [77, 78].

Понимание патофизиологии геморрагического шока, необходимость минимизировать солевую инфузию и важность полноценной заместительной терапии в кратчайшие сроки (первый час или даже раньше) после начала кровотечения – все это привело специалистов по экстренной медицине к необходимости отказаться от компонентов и использовать **цельную кровь (ЦК)** [79]. Скорость начала гемотрансфузии имеет ключевое значение, и счет может идти на минуты [80].

Так как переливание группа-в-группу в экстренных условиях как минимум запаздывает, а как максимум почти невозможно (определять группу крови реципиента вообще некогда и негде, ждать изогруппный препарат – недопустимо долго), средством выбора в случае тяжелого шока стала ЦК универсального донора (Табл.4).

Таблица 4. Преимущества ЦКОНТ перед изогруппной компонентной терапией при массивных кровотечениях (по Seheult J.N., et al. 2019)

| |
|--|
| Упрощение сбалансированной инфузионной терапии, все компоненты доставляются вместе в одной упаковке |
| Выше клеточный и белковый состав инфузии, ниже объем балластной жидкости, ниже содержание консервантов и антикоагулянтов |
| Выше активность тромбоцитов и дольше сроки их хранения |
| Ранее возмещение потерь тромбоцитарного звена |
| Ниже риски бактериальной контаминации тромбоцитарной взвеси |
| Ниже риск групповой несовместимости |
| Меньше число доноров, ниже риск инфекционной и антигенной контаминации |

3.4.4 Трактовка универсального донора и меры безопасности

Согласно существующим у нас представлениям универсальными компонентами являются эритроцитарная масса (O)I Rh(-) и плазма IV(AB). Однако концепции меняются, и универсальным средством гемотрансфузии при геморрагическом шоке сейчас можно считать цельную кровь (O)I группы без учета Rh-фактора с низким титром анти-A и анти-B антител (ЦКОНТ). Спасительная гемотрансфузия «золотого часа» не предусматривает определения группы крови реципиента и ожидания доставки изогруппной крови. Такое определение и принимаемые меры безопасности требуют пояснения.

а) Антитела против эритроцитов

В плазме цельной крови (O)I группы всегда присутствуют антитела к эритроцитам II, III и IV групп – это анти-A и ан-

ти-В антитела. Риск гемолитической реакции минимален при их титре не выше 200, хотя некоторые клиники устанавливают более строгие пороги [81]. Было показано, что переливание ЦКОНТ гражданским пострадавшим не сопровождается признаками гемолиза независимо от группы крови реципиента [82]. Риск гемолитических реакций ничтожен и при инфузии ЦКОНТ находящимся в состоянии геморрагического шока детям - как первой, так и других групп крови [83].

Предполагается, что руководство каждого клинического центра может самостоятельно определить не только безопасный порог анти-А и анти-В антител в заготавливаемой ЦКОНТ, но и установить величину ее постоянного запаса, а также максимально возможный объем переливания одному пациенту.

Описан случай переливания 38 доз ЦКОНТ одному пациенту 69 лет (политравма в ДТП, тяжелый геморрагический шок) в госпитале, где ограничений на инфузию нет, а на постоянном хранении держится 40 доз крови. Никаких признаков гемолиза не было, и пациент выжил, хотя полного восстановления после полученных травм на момент публикации еще нет [84].

Рекомендации к отбору женщин - доноров ЦКОНТ предусматривают такие же ограничения по сенсibilизации по параметрам HLA, как и к донорам плазмы и тромбоцитов.

б) Резус-фактор

Многие полагают, что значение резус-фактора не имеет принципиального значения для применения ЦКОНТ независимо от пола и возраста взрослых реципиентов. Рассчитано, что частота гемолитической болезни новорожденных (ГБН) может составить 1.2 случая на 100 Rh-негативных фертильных женщин-реципиентов Rh-положительной эритроцитной массы или ЦКОНТ [85]. Оцениваемая летальность плода от ГБН после инфузии ЦКОНТ в рамках спасения жизни потенциальной матери при шоке оценивается в 0.3-2% [86]. Риск гибели истекающей кровью молодой женщины на порядки превосходит риск ГБН при ее теоретически возможной беременности в будущем.

Есть мнение, что риск резус-аллоиммунизации определяется первой дозой Rh-положительной крови, и, если она уже перелита, остальные уже не имеют значения [87]. Очевидно, что возраст женщины, тяжесть кровотечения, глубина шока и риск немедленной смерти - все это должно приниматься во внимание при выборе трансфузионных сред.

Около 45% европеоидов обладают первой группой крови, и только 8% из них несут (O)I Rh(-). После исключения лиц с высокими титрами анти-А и анти-В антител и HLA-сенсibilизацией слой доноров становится еще тоньше, и резус-отрицательная ЦКОНТ едва ли будет доступной в необходимых количествах. В целом, оценивать баланс рисков смерти от геморрагического шока и возможных отдаленных последствий посттрансфузионной аллоиммунизации предлагается принимающим решение клиницистам.

Многие его вынесли и применяют в работе. При опросе представителей 103 травматологических госпиталей в США в 2021 году выяснено, что 51% из респондентов в случае тяжелого геморрагического шока считают возможным переливать Rh-положительную ЦКОНТ женщинам детородного возраста при неизвестном или отрицательном значении резус-фактора [88].

с) Лейкоредукция цельной крови

Предполагается, что обработка донорской крови лейкоредуцирующим фильтром снижает риск сенсibilизации, частоту инфузионных фебрильных реакций и предотвращает передачу цитомегаловируса. Нежелательным эффектом лейкоредукции считается возможное снижение активности донорских тромбоцитов [89], хотя окончательного единого мнения на этот счет нет [90]. Однозначных доказательств строгой необходимости проведения лейкоредукции донорской крови для лечения геморрагического шока, видимо, пока не получено [91].

3.4.5 Современная практика инфузии цельной крови

Инфузия цельной крови универсального донора без определения группы крови реципиента широко и успешно применяется в военной и гражданской практике при различных критических состояниях, в том числе и при геморрагическом шоке у детей [92].

Согласно порталу Trauma Hemostasis and Oxygenation Research (THOR) Network ЦКОНТ используют врачи 31 страны мира, в США ее переливают в 48 крупных медицинских центрах, включая таких лидеров как Johns Hopkins University, Mayo Clinic и Massachusetts General Hospital, Boston.

В 2020 году был проведен опрос представителей 37 клинических центров в разных странах о переливании ЦКОНТ в общегражданской практике. Более половины (23 из 37 (62%)) респондентов выполняют лейкоредукцию. В 9 клиниках нет ограничений на объем переливаемой крови, 7 из них держат наготове и готовы перелить 17 ± 7 доз, в 28 установлены внутренние ограничения на инфузию от 2 до 8 доз. Большинство используют ЦКОНТ только в случаях травматического геморрагического шока, 8 из 37 (22%) - при кровотечениях всех видов, включая интраоперационные в плановой хирургии. Сроки хранения крови колеблются от 14 до 21 суток. Девять из 37 респондентов (24%) применяют метод при травме у детей старше 1 года [93].

В 2020 году опубликован американский национальный обзор интенсивной гемотрансфузионной терапии гражданских пациентов с травматическими кровотечениями за 2015-2016 годы [94]. Сравнивались результаты лечения 280 пациентов, которым переливали ЦКОНТ, и 8214 получавших компонентную терапию. В первой группе показаны достоверно более низкие суточная и госпитальная летальность, а также существенно меньшая частота осложнений (острая почечная недостаточность, респираторный синдром, венозные тромбозы, пневмония, сепсис и т.д.).

Свежая цельная кровь успешно используется в кардиохирургии, в том числе при открытых операциях на серд-

це у детей [95]. Показана ее высокая эффективность при АКШ у больных ИБС в сочетании с идиопатической тромбоцитопенией [96].

3.4.6 Теплая свежая цельная кровь

Более того, в военно-полевой практике получены многообещающие результаты применения теплой цельной крови (ТЦК). В работе с романтическим заголовком «Цельная кровь на кончике копья» (2022) был проведен ретроспективный анализ лечения 1131 кровотокающего раненого в условиях передового военно-полевого госпиталя ВС США в Афганистане (2008-2014 годы): 221 пострадавшему переливалась ТЦК, остальным - консервированная кровь или ее компоненты, как минимум 2 дозы. После оказания первичной хирургической помощи, выполнения надежного гемостаза и краткосрочной интенсивной терапии пациенты отправлялись на этап эвакуации для оказания окончательной специализированной помощи. В качестве критерия эффективности лечения единственно доступным был параметр 6-часовой летальности. После стратификации сравниваемых групп по тяжести и характеру повреждений, глубине кровопотери, срокам оказания помощи и т.д., было показано, что 6-часовая летальность в группе ТЦК составила убедительные 4.4% против 7.3% в группе сравнения. Эта разница была еще выше в подгруппах пострадавших с черепно-мозговой травмой. Авторы исследования полагают, что исключительный эффект теплой крови может быть обусловлен содержащимися в ней активными свежими тромбоцитами [97].

Источником ТЦК в ургентной ситуации служат заранее обследованные и давшие на то согласие доноры, например, из числа сотрудников лечебного учреждения, так называемый «ходячий банк крови». Для забора крови и

ее переливания нужно примерно от 15 до 45 минут, и трансфузиологи не зависят от тягот заказа и доставки консервированного продукта из удаленной станции переливания.

Следует отметить, что врачи военных госпиталей в центральной Азии переливали ТЦК раненым несмотря на то, что ее применение в США официально не было на тот момент разрешено. Они пользовались тем, что находились за границей, а ограничения регулятора распространяются только на территорию страны. Впрочем, административные барьеры подвижны. После того, когда медицинское сообщество убедилось в высокой эффективности переливания заранее приготовленной свежей цельной крови с низким титром анти-А и анти-В антител, данный продукт получил официальное разрешение на использование на территории США, Канады, Британии, Норвегии и еще ряда государств, причем не только в военно-полевой, но и в гражданской практике. Как показывает опыт, регулятор — это не догма.

Заключение

Принципы современной интенсивной терапии геморрагического шока неотделимы от концепции экстренной хирургической помощи. Они включают в себя управляемую, или допустимую гипотензию, обеспечение свободного дыхания, немедленное переливание крови и ее компонентов, а также раннее введение антифибринолитиков. Преимущества такого подхода были подтверждены уменьшением летальности, сокращением сроков восстановительной операции, снижением материальных затрат и госпитальным пребыванием пациентов [98, 99, 100].

Литература:

1. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356:2301-11.
2. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370: 847-59.
3. Ruseckaite R, McQuilten ZK, Oldroyd JC, Richter TH, Cameron PA, Isbister JP et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. *Vox Sang* 2017; 112: 240-8
4. Cannon JW, Hemorrhagic Shock *N Engl J Med* 2018; 378:370-9
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128
6. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trau-

References:

1. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356:2301-11.
2. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370: 847-59.
3. Ruseckaite R, McQuilten ZK, Oldroyd JC, Richter TH, Cameron PA, Isbister JP et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. *Vox Sang* 2017; 112: 240-8
4. Cannon JW, Hemorrhagic Shock *N Engl J Med* 2018; 378:370-9
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128
6. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trau-

- ma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006; 60(6 Suppl): S3–11.
7. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer L A et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg* 2017; 265:597–603.
 8. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood* 2016; 128:1043–9
 9. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82: Suppl 1: S41–S49.
 10. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Gonzalez E, Harvin JA, Holcomb JB et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 347–55.
 11. Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, Cohen Mitchell J; Trauma Outcomes Group; Holcomb JB, Wade CE et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2011; 71: Suppl 3: S337–S342.
 12. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cacholae LM t al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 13–9.
 13. Wohlauer MV, Moore EE, Thomas S, Sauaia A, Evans E, Harr J et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 739–46.
 14. Spann AP, Campbell JE, Fitzgibbon SR, Rodriguez A, Cap AP, Blackbourne LH et al. The effect of hematocrit on platelet adhesion: experiments and simulations. *Biophys J* 2016; 111: 577–88.
 15. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 370–9
 16. Ditzel R.M. Jr., Anderson JL, Eisenhart WJ, Rankin CJ, DeFeo DR, Oak S et al. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to lethal diamond? - *Trauma Acute Care Surg* 2020 vol. 88; no. 3: 434–9
 17. Leibner E., Andraea M, Galvagno SM, Scalea T. Damage control Resuscitation. - *Clin Exp Emerg Med* 2020; 7(1): 5–13
 18. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg.* 2007; 246(5):831–835.
 19. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth* 2016; 117(suppl 3): 31–43.
 20. Klages M, Zacharowski K, Weber CF. Coagulation Management in Trauma-Associated Coagulopathy: Allogenic Blood Products Versus Coagulation Factor Concentrates in Trauma Care. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2016; 29(2): 245–249.
 21. Tisherman SA, Schmicker RH, Brasel KJ, Bulger EM, Kerby JD, Minei JP et al. Detailed Description of all Deaths in both the Shock and Traumatic Brain Injury Hypertonic Saline Trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. *Annals of Surgery.* 2015; 261(3): 586–590.
 22. Gurney JM, Staudt AM, Del Junco DJ, Shackelford SA, Mann-Salinas EA, Cap AP et al. Whole Blood at the Tip of the Spear: A Retrospective Cohort Analysis of Warm Fresh Whole Blood Resus-

- citation Versus Component Therapy in Severely Injured Combat Casualties. *Surgery*. 2022; 171: 518-525.
23. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *A National Trauma Care System: Integrating Military and Civilian Trauma Systems to Achieve Zero Preventable Deaths after Injury*. Washington, DC: National Academies Press, 2019.
 24. Beekley AC. Damage Control Resuscitation: A Sensible Approach to the Exsanguinating Surgical Patient. *Critical Care Medicine*. 2008; 36(7 Suppl): 267-274.
 25. Jeremy W Cannon, Mansoor A Khan, Ali S Raja, Mitchell J Cohen, John J Como, Bryan A Cotton et al. Damage Control Resuscitation in Patients with Severe Traumatic Hemorrhage: A Practice Management Guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017; 82(3): 605-617.
 26. Connelly CR, Schreiber MA. Endpoints in resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:512-9.
 27. Juan C Duchesne, Norman E McSwain Jr, Bryan A Cotton, John P Hunt, Jeff Dellavolpe, Kelly Lafaro et al. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma*. 2010;69:976-90.
 28. Dutton RP. Resuscitative strategies to maintain homeostasis during damage control surgery. *Br J Surg*. 2012;99(Suppl 1):21-8.
 29. Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42:273-82.
 30. Heim C, Steurer MP, Brohi K. Damage control resuscitation: more than just transfusion strategies. *Curr Anesthesiol Rep*. 2016;6:72-8.
 31. Cannon WB, Frasen J, Cowel EM. The preventive treatment of wound shock. *J Am Med Assoc*. 1918;70:618-621.
 32. Bonanno FG. Hemorrhagic shock: the "physiology approach". *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5:285-295.
 33. Bonanno FG. Physiopathology of shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:222-232.
 34. The Brain Trauma Foundation; The American Association of Neurological Surgeons; The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Resuscitation of blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2000;17:471-48.
 35. Tran A, Yates J, Lau A, Lampron J, Matar M. Comparison of permissive hypotension vs conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Sq*. 2021.
 36. Woodward L, Alsabri M. Permissive hypotension vs conventional resuscitation in patients with trauma or hemorrhagic shock: a review. *Cureus*. 2021;13:e16487.
 37. Kappen T, Beattie WS. Perioperative hypotension 2021: a contrarian view. *Br J Anaesth*. 2021;127:167-170.
 38. Magder SA. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Crit Care Med*. 2014;42:1241-51.
 39. Alam HB. Advances in resuscitation strategies. *Int J Surg*. 2011;9:5-12.
 40. W H Bickell, M J Wall Jr, P E Pepe, R R Martin, V F Ginger, M K Allen et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331:1105-9.
- citation Versus Component Therapy in Severely Injured Combat Casualties. *Surgery*. 2022; 171: 518-525.
23. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *A National Trauma Care System: Integrating Military and Civilian Trauma Systems to Achieve Zero Preventable Deaths after Injury*. Washington, DC: National Academies Press, 2019.
 24. Beekley AC. Damage Control Resuscitation: A Sensible Approach to the Exsanguinating Surgical Patient. *Critical Care Medicine*. 2008; 36(7 Suppl): 267-274.
 25. Jeremy W Cannon, Mansoor A Khan, Ali S Raja, Mitchell J Cohen, John J Como, Bryan A Cotton et al. Damage Control Resuscitation in Patients with Severe Traumatic Hemorrhage: A Practice Management Guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017; 82(3): 605-617.
 26. Connelly CR, Schreiber MA. Endpoints in resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:512-9.
 27. Juan C Duchesne, Norman E McSwain Jr, Bryan A Cotton, John P Hunt, Jeff Dellavolpe, Kelly Lafaro et al. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma*. 2010;69:976-90.
 28. Dutton RP. Resuscitative strategies to maintain homeostasis during damage control surgery. *Br J Surg*. 2012;99(Suppl 1):21-8.
 29. Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42:273-82.
 30. Heim C, Steurer MP, Brohi K. Damage control resuscitation: more than just transfusion strategies. *Curr Anesthesiol Rep*. 2016;6:72-8.
 31. Cannon WB, Frasen J, Cowel EM. The preventive treatment of wound shock. *J Am Med Assoc*. 1918;70:618-621.
 32. Bonanno FG. Hemorrhagic shock: the "physiology approach". *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5:285-295.
 33. Bonanno FG. Physiopathology of shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:222-232.
 34. The Brain Trauma Foundation; The American Association of Neurological Surgeons; The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Resuscitation of blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2000;17:471-48.
 35. Tran A, Yates J, Lau A, Lampron J, Matar M. Comparison of permissive hypotension vs conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Sq*. 2021.
 36. Woodward L, Alsabri M. Permissive hypotension vs conventional resuscitation in patients with trauma or hemorrhagic shock: a review. *Cureus*. 2021;13:e16487.
 37. Kappen T, Beattie WS. Perioperative hypotension 2021: a contrarian view. *Br J Anaesth*. 2021;127:167-170.
 38. Magder SA. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Crit Care Med*. 2014;42:1241-51.
 39. Alam HB. Advances in resuscitation strategies. *Int J Surg*. 2011;9:5-12.
 40. W H Bickell, M J Wall Jr, P E Pepe, R R Martin, V F Ginger, M K Allen et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331:1105-9.

41. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma*. 2002;52:1141-1146.
42. Albreiki M, Voegeli D. Permissive hypotensive resuscitation in adult patients with traumatic haemorrhagic shock: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(1):191-202.
43. Thomas Woolley, Patrick Thompson, Emrys Kirkman, Richard Reed, Sylvain Ausset, Andrew Beckett et al. Trauma Hemostasis and Oxygenation Research Network position paper on the role of hypotensive resuscitation as part of remote damage control resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(6S Suppl 1):S3-S13.
44. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
45. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg*. 1961;154:803-810.
46. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26:115-121.
47. Cannon WB, Frasen J, Cowel EM. The preventive treatment of wound shock. *J Am Med Assoc*. 1918;70:618-621.
48. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*. 2010;137:209-220.
49. N Cosgriff, E E Moore, A Sauaia, M Kenny-Moynihan, J M Burch, B Galloway. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*. 1997;42:857-861.
50. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331:1105-1109.
51. Bulger EM, May S, Kerby JD, Emerson S, Stiell IG, Schreiber MA et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2011;253:431-41. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820a9000.
52. Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, Harbrecht BG et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a long way. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(4):892-8. doi: 10.1097/TA.0b013e31824deebb.
53. Guyette FX, Sperry JL, Peitzman AB, Billiar TR, Daley BJ, Miller RS et al. Prehospital Blood Product and Crystalloid Resuscitation in the Severely Injured Patient: A Secondary Analysis of the Prehospital Air Medical Plasma Trial. *Ann Surg*. 2021; 273(2):358-64. doi: 10.1097/SLA.0000000000003852.
54. Seheult JN, Bahr MP, Spinella PC, Triulzi DJ, Yazer MH. The Dead Sea needs salt water...massively bleeding patients need whole blood: The evolution of blood product resuscitation. *Transfus Clin Biol*. 2019;26(3):174-179. doi: 10.1016/j.traccli.2019.06.005.
55. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248(3):447-58. doi: 10.1097/SLA.0b013e318185a9ad.
56. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma*. 2002;52:1141-1146.
42. Albreiki M, Voegeli D. Permissive hypotensive resuscitation in adult patients with traumatic haemorrhagic shock: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(1):191-202.
43. Thomas Woolley, Patrick Thompson, Emrys Kirkman, Richard Reed, Sylvain Ausset, Andrew Beckett et al. Trauma Hemostasis and Oxygenation Research Network position paper on the role of hypotensive resuscitation as part of remote damage control resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(6S Suppl 1):S3-S13.
44. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
45. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg*. 1961;154:803-810.
46. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26:115-121.
47. Cannon WB, Frasen J, Cowel EM. The preventive treatment of wound shock. *J Am Med Assoc*. 1918;70:618-621.
48. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*. 2010;137:209-220.
49. N Cosgriff, E E Moore, A Sauaia, M Kenny-Moynihan, J M Burch, B Galloway. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*. 1997;42:857-861.
50. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331:1105-1109.
51. Bulger EM, May S, Kerby JD, Emerson S, Stiell IG, Schreiber MA et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2011;253:431-41. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820a9000.
52. Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, Harbrecht BG et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a long way. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(4):892-8. doi: 10.1097/TA.0b013e31824deebb.
53. Guyette FX, Sperry JL, Peitzman AB, Billiar TR, Daley BJ, Miller RS et al. Prehospital Blood Product and Crystalloid Resuscitation in the Severely Injured Patient: A Secondary Analysis of the Prehospital Air Medical Plasma Trial. *Ann Surg*. 2021; 273(2):358-64. doi: 10.1097/SLA.0000000000003852.
54. Seheult JN, Bahr MP, Spinella PC, Triulzi DJ, Yazer MH. The Dead Sea needs salt water...massively bleeding patients need whole blood: The evolution of blood product resuscitation. *Transfus Clin Biol*. 2019;26(3):174-179. doi: 10.1016/j.traccli.2019.06.005.
55. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248(3):447-58. doi: 10.1097/SLA.0b013e318185a9ad.
56. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J,

- Martini WZ et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an Army Combat Support Hospital. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S79-S85. doi: 10.1097/TA.0b013e318160baza.
57. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50(2):493-500. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02455.x.
58. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multi-center study. *Am J Surg*. 2009;197(5):565-70. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.014.
59. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805-13. doi: 10.1097/TA.0b013e3181271ba3.
60. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50(2):493-500. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02455.x.
61. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013; 148(2):127-36. doi: 10.1001/2013.jamasurg.387
62. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(5):471-82. doi: 10.1001/jama.2015.12
63. Fisher AD, Miles EA, Cap AP, Strandenes G, Kane SF. Tactical damage control resuscitation. *Mil Med*. 2015; 180(8): 869-75. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00065
64. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006; 26(2): 115-21. doi: 10.1097/01.shk.0000225401.47818.d8
65. Li K, Xu Y. Citrate metabolism in blood transfusions and its relationship due to metabolic alkalosis and respiratory acidosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 6578-84.
66. Giancarelli A, Liu-Deryke X, Birrer K, Hobbs B, Alban R. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *J Surg Res*. 2016; 202(2): 182-8. doi: 10.1016/j.jss.2016.02.031
67. Maxwell MJ, Wilson MJ. Complications of blood transfusion. *BJA Educ*. 2006; 6(6): 225-229. doi: 10.1093/bjaceadx012
68. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev*. 2003; 17(3): 223-31. doi: 10.1016/S0887-7963(03)00028-1
69. Webster S, Todd S, Redhead J, Wright C. Ionised calcium levels in major trauma patients who received blood in the emergency department. *Emerg Med J*. 2016; 33(8): 569-572. doi: 10.1136/emermed-2015-205450
- Martini WZ et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an Army Combat Support Hospital. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S79-S85. doi: 10.1097/TA.0b013e318160baza.
57. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50(2):493-500. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02455.x.
58. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multi-center study. *Am J Surg*. 2009;197(5):565-70. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.014.
59. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805-13. doi: 10.1097/TA.0b013e3181271ba3.
60. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50(2):493-500. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02455.x.
61. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013; 148(2):127-36. doi: 10.1001/2013.jamasurg.387
62. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(5):471-82. doi: 10.1001/jama.2015.12
63. Fisher AD, Miles EA, Cap AP, Strandenes G, Kane SF. Tactical damage control resuscitation. *Mil Med*. 2015; 180(8): 869-75. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00065
64. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006; 26(2): 115-21. doi: 10.1097/01.shk.0000225401.47818.d8
65. Li K, Xu Y. Citrate metabolism in blood transfusions and its relationship due to metabolic alkalosis and respiratory acidosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 6578-84.
66. Giancarelli A, Liu-Deryke X, Birrer K, Hobbs B, Alban R. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *J Surg Res*. 2016; 202(2): 182-8. doi: 10.1016/j.jss.2016.02.031
67. Maxwell MJ, Wilson MJ. Complications of blood transfusion. *BJA Educ*. 2006; 6(6): 225-229. doi: 10.1093/bjaceadx012
68. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev*. 2003; 17(3): 223-31. doi: 10.1016/S0887-7963(03)00028-1
69. Webster S, Todd S, Redhead J, Wright C. Ionised calcium levels in major trauma patients who received blood in the emergency department. *Emerg Med J*. 2016; 33(8): 569-572. doi: 10.1136/emermed-2015-205450

70. Kyle T, Greaves I, Beynon A, Whittaker V, Brewer M, Smith J. Ionised calcium levels in major trauma patients who received blood en route to a military medical treatment facility. *Emerg Med J.* 2018; 35(3): 176–179. doi: 10.1136/emmermed-2016-206283
71. MacKay EJ, Stubna MD, Holena DN, Reilly PM, Seamon MJ, Smith BP et al. Abnormal calcium levels during trauma resuscitation are associated with increased mortality, increased blood product use, and greater hospital resource consumption: a pilot investigation. *Anesth Analg.* 2017; 125(3): 895–901. doi: 10.1213/ANE.0000000000002029
72. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39(1): 46–54. doi: 10.1177/0310057X1103900109
73. Ditzel RM Jr, Anderson JL, Eisenhart WJ, Rankin CJ, DeFeo DR, Oak S et al. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to lethal diamond? - *Trauma Acute Care Surg* 2020 vol. 88; no. 3: 434–9
74. Cap AP, Gurney J, Spinella PC, et al. Damage Control Resuscitation (CPG ID:18). Joint Trauma Service Clinical Practice Guideline. Joint Trauma System, the Department of Defense Center of Excellence for Trauma. 2019.
75. Strandenes G, Sivertsen J, Bjerkvig CK, Fosse TK, Cap AP, Del Junco DJ et al. A pilot trial of platelets stored cold versus at room temperature for complex cardiothoracic surgery. *Anesthesiology* 2020; 133:1173–83.
76. Seheult JN, Stram MN, Sperry J, Spinella PC, Triulzi DJ, Yazer MH. In silico model of the dilutional effects of conventional component therapy versus whole blood in the management of massively bleeding adult trauma patients. *Transfusion* 2019; 59:146–58
77. Starr D. *Blood: an epic history of medicine and commerce.* Knopf; 2012.
78. Freedman J. Transfusion: whence and why. *Transfusion Apheresis Sci.* 2014 ;50: 5–9
79. Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Chen J, Corley JB et al. Whole blood transfusion. *Mil Med* 2018; 183(suppl_2): 44–51
80. Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, O' Keeffe T, Inaba K, Bulger E et al. Every minute counts: time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83:19–24
81. Mark H. Yazer, Jansen N. Seheult, Andrew Beckett, Darrell J. Triulzi, Philip C. Spinella. Rebirth of the cool: the modern renaissance of low titer group O whole blood for treating massively bleeding civilian patients. *Ann Blood* 2022; 7:17
82. Harrold IM, Seheult JN, Alarcon LH, Corcos A, Sperry JL, Triulzi DJ et al. Hemolytic markers following the transfusion of uncross-matched, cold-stored, low-titer, group O+ whole blood in civilian trauma patients. *Transfusion* 2020; 60 Suppl 3: S24–30.
83. Morgan KM, Yazer MH, Triulzi DJ, Strotmeyer S, Gaines BA, Leeper CM. Safety Profile of Low Titer Group O Whole Blood in Pediatric Patients with Massive Hemorrhage. *Transfusion* 2021; 61 Suppl 1: S8–S14
84. Condrón M, Scanlan M, Schreiber M. Massive transfusion of low-titer cold-stored O-positive whole blood in a civilian trauma setting. *Transfusion* 2019; 59: 927–30.
70. Kyle T, Greaves I, Beynon A, Whittaker V, Brewer M, Smith J. Ionised calcium levels in major trauma patients who received blood en route to a military medical treatment facility. *Emerg Med J.* 2018; 35(3): 176–179. doi: 10.1136/emmermed-2016-206283
71. MacKay EJ, Stubna MD, Holena DN, Reilly PM, Seamon MJ, Smith BP et al. Abnormal calcium levels during trauma resuscitation are associated with increased mortality, increased blood product use, and greater hospital resource consumption: a pilot investigation. *Anesth Analg.* 2017; 125(3): 895–901. doi: 10.1213/ANE.0000000000002029
72. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39(1): 46–54. doi: 10.1177/0310057X1103900109
73. Ditzel RM Jr, Anderson JL, Eisenhart WJ, Rankin CJ, DeFeo DR, Oak S et al. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to lethal diamond? - *Trauma Acute Care Surg* 2020 vol. 88; no. 3: 434–9
74. Cap AP, Gurney J, Spinella PC, et al. Damage Control Resuscitation (CPG ID:18). Joint Trauma Service Clinical Practice Guideline. Joint Trauma System, the Department of Defense Center of Excellence for Trauma. 2019.
75. Strandenes G, Sivertsen J, Bjerkvig CK, Fosse TK, Cap AP, Del Junco DJ et al. A pilot trial of platelets stored cold versus at room temperature for complex cardiothoracic surgery. *Anesthesiology* 2020; 133:1173–83.
76. Seheult JN, Stram MN, Sperry J, Spinella PC, Triulzi DJ, Yazer MH. In silico model of the dilutional effects of conventional component therapy versus whole blood in the management of massively bleeding adult trauma patients. *Transfusion* 2019; 59:146–58
77. Starr D. *Blood: an epic history of medicine and commerce.* Knopf; 2012.
78. Freedman J. Transfusion: whence and why. *Transfusion Apheresis Sci.* 2014 ;50: 5–9
79. Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Chen J, Corley JB et al. Whole blood transfusion. *Mil Med* 2018; 183(suppl_2): 44–51
80. Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, O' Keeffe T, Inaba K, Bulger E et al. Every minute counts: time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83:19–24
81. Mark H. Yazer, Jansen N. Seheult, Andrew Beckett, Darrell J. Triulzi, Philip C. Spinella. Rebirth of the cool: the modern renaissance of low titer group O whole blood for treating massively bleeding civilian patients. *Ann Blood* 2022; 7:17
82. Harrold IM, Seheult JN, Alarcon LH, Corcos A, Sperry JL, Triulzi DJ et al. Hemolytic markers following the transfusion of uncross-matched, cold-stored, low-titer, group O+ whole blood in civilian trauma patients. *Transfusion* 2020; 60 Suppl 3: S24–30.
83. Morgan KM, Yazer MH, Triulzi DJ, Strotmeyer S, Gaines BA, Leeper CM. Safety Profile of Low Titer Group O Whole Blood in Pediatric Patients with Massive Hemorrhage. *Transfusion* 2021; 61 Suppl 1: S8–S14
84. Condrón M, Scanlan M, Schreiber M. Massive transfusion of low-titer cold-stored O-positive whole blood in a civilian trauma setting. *Transfusion* 2019; 59: 927–30.

85. Seheult JN, Stram MN, Pearce T, Bub CB, Emery SP, Kutner J et al. The risk to future pregnancies of transfusing Rh(D)-negative females of childbearing potential with Rh(D)-positive red blood cells during trauma resuscitation is dependent on their age at transfusion. *Vox Sang* 2021; 116:831-40
86. Yazer MH, Delaney M, Doughty H, Dunbar NM, Al-Riyami AZ, Triulzi DJ et al. It is time to reconsider the risks of transfusing RhD negative females of childbearing potential with RhD positive red blood cells in bleeding emergencies. *Transfusion* 2019; 59: 3794-9.
87. Yazer MH, Triulzi DJ, Sperry JL, Seheult JN. Rate of RhD-alloimmunization after the transfusion of multiple RhD-positive primary red blood cell containing products. *Transfusion* 2021; 61 Suppl 1: S150-S158
88. Yazer MH, Spinella PC, Anto V, Dunbar NM. Survey of group A plasma and low-titer group O whole blood use in trauma resuscitation at adult civilian level 1 trauma centers in the US. *Transfusion* 2021; 61: 1757-63.
89. Sivertsen J, Braathen H, Lunde THF, Kristoffersen EK, Hervig T, Strandenes G et al. Cold-stored leukoreduced CPDA-1 whole blood: in vitro quality and hemostatic properties. *Transfusion* 2020; 60: 1042-9
90. Mack JP, Miles J, Stolla M. Cold-Stored Platelets: Review of Studies in Humans. *Transfus Med Rev* 2020; 34:221-6.
91. Fadeyi EA, Saha AK, Naal T, Martin H, Fenu E, Simmons JH et al. A comparison between leukocyte reduced low titer whole blood vs non-leukocyte reduced low titer whole blood for massive transfusion activation. *Transfusion* 2020; 60:2834-40.
92. Leeper CM, Yazer MH, Cladis FP, Saladino R, Triulzi DJ, Gaines BA. Use of uncrossmatched cold-stored whole blood in injured children with hemorrhagic shock. *JAMA Pediatr* 2018; 172:491-2.
93. Yazer M, Spinella P. An international survey on the use of low titer group O whole blood for the resuscitation of civilian trauma patients in 2020 *TRANSFUSION* 2020; 60: S176-S179
94. Hanna K, Bible L, Chehab M, Asmar S, Douglas M, Ditillo M et al. Nationwide analysis of whole blood hemostatic resuscitation in civilian trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 89:329-35
95. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, Bunin GR, Nicolson S, Jobes D et al. Comparison of the Hemostatic Effects of Fresh Whole Blood, Stored Whole Blood, and Components After Open Heart Surgery in Children. *Blood*, 1991; 77(5): 930-93
96. Köner O, Cetin G, Karaoğlu K, Seren S, Bakay C. Fresh whole blood and immunoglobulin permit coronary artery bypass graft surgery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15(4): 438-4
97. Gurney JM, Staudt AM, Del Junco DJ, Shackelford SA, Mann-Salinas EA, Cap AP et al. Whole blood at the tip of the spear: A retrospective cohort analysis of warm fresh whole blood resuscitation versus component therapy in severely injured combat casualties. *Surgery* 2022; 171: 518-525
98. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82: 605-17
99. Joseph B, Azim A, Zangbar B, Bauman Z, O' Keeffe T, Ibraheem K et al. Improving mortality in trauma laparotomy through the
85. Seheult JN, Stram MN, Pearce T, Bub CB, Emery SP, Kutner J et al. The risk to future pregnancies of transfusing Rh(D)-negative females of childbearing potential with Rh(D)-positive red blood cells during trauma resuscitation is dependent on their age at transfusion. *Vox Sang* 2021; 116:831-40
86. Yazer MH, Delaney M, Doughty H, Dunbar NM, Al-Riyami AZ, Triulzi DJ et al. It is time to reconsider the risks of transfusing RhD negative females of childbearing potential with RhD positive red blood cells in bleeding emergencies. *Transfusion* 2019; 59: 3794-9.
87. Yazer MH, Triulzi DJ, Sperry JL, Seheult JN. Rate of RhD-alloimmunization after the transfusion of multiple RhD-positive primary red blood cell containing products. *Transfusion* 2021; 61 Suppl 1: S150-S158
88. Yazer MH, Spinella PC, Anto V, Dunbar NM. Survey of group A plasma and low-titer group O whole blood use in trauma resuscitation at adult civilian level 1 trauma centers in the US. *Transfusion* 2021; 61: 1757-63.
89. Sivertsen J, Braathen H, Lunde THF, Kristoffersen EK, Hervig T, Strandenes G et al. Cold-stored leukoreduced CPDA-1 whole blood: in vitro quality and hemostatic properties. *Transfusion* 2020; 60: 1042-9
90. Mack JP, Miles J, Stolla M. Cold-Stored Platelets: Review of Studies in Humans. *Transfus Med Rev* 2020; 34:221-6.
91. Fadeyi EA, Saha AK, Naal T, Martin H, Fenu E, Simmons JH et al. A comparison between leukocyte reduced low titer whole blood vs non-leukocyte reduced low titer whole blood for massive transfusion activation. *Transfusion* 2020; 60:2834-40.
92. Leeper CM, Yazer MH, Cladis FP, Saladino R, Triulzi DJ, Gaines BA. Use of uncrossmatched cold-stored whole blood in injured children with hemorrhagic shock. *JAMA Pediatr* 2018; 172:491-2.
93. Yazer M, Spinella P. An international survey on the use of low titer group O whole blood for the resuscitation of civilian trauma patients in 2020 *TRANSFUSION* 2020; 60: S176-S179
94. Hanna K, Bible L, Chehab M, Asmar S, Douglas M, Ditillo M et al. Nationwide analysis of whole blood hemostatic resuscitation in civilian trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 89:329-35
95. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, Bunin GR, Nicolson S, Jobes D et al. Comparison of the Hemostatic Effects of Fresh Whole Blood, Stored Whole Blood, and Components After Open Heart Surgery in Children. *Blood*, 1991; 77(5): 930-93
96. Köner O, Cetin G, Karaoğlu K, Seren S, Bakay C. Fresh whole blood and immunoglobulin permit coronary artery bypass graft surgery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15(4): 438-4
97. Gurney JM, Staudt AM, Del Junco DJ, Shackelford SA, Mann-Salinas EA, Cap AP et al. Whole blood at the tip of the spear: A retrospective cohort analysis of warm fresh whole blood resuscitation versus component therapy in severely injured combat casualties. *Surgery* 2022; 171: 518-525
98. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82: 605-17
99. Joseph B, Azim A, Zangbar B, Bauman Z, O' Keeffe T, Ibraheem K et al. Improving mortality in trauma laparotomy through the

- evolution of damage control resuscitation: analysis of 1,030 consecutive trauma laparotomies. J Trauma Acute Care Surg 2017; 82:328-33
100. DuBose JJ, Martens D, Frament C, Haque I, Telian S, Benson PJ. Experience with prehospital damage control capability in modern conflict: results from surgical resuscitation team use. J Spec Oper Med 2017; 17:68-71
- evolution of damage control resuscitation: analysis of 1,030 consecutive trauma laparotomies. J Trauma Acute Care Surg 2017; 82:328-33
100. DuBose JJ, Martens D, Frament C, Haque I, Telian S, Benson PJ. Experience with prehospital damage control capability in modern conflict: results from surgical resuscitation team use. J Spec Oper Med 2017; 17:68-71

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Тематическая рубрика:

76.29.39: Хирургия

76.29.45: Реаниматология и интенсивная терапия

Дата поступления статьи: 28.06.2023

Подписана в печать: 01.08.2023