



Ключевые слова:

рак желудка, гастрэктомия, послеоперационный панкреатит, аналоги соматостатина, «Октреотида-депо»

Keywords:

gastric cancer, gastrectomy, postoperative pancreatitis, somatostatin analogs, «Octreotide-depot»

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-10-16



Для корреспонденции:

Хомяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
Статья поступила 10.10.2015, принята к печати 20.11.2015

For correspondence:

Khomyakov Vladimir Mikhailovich – PhD, head of thoracoabdominal department, thoracoabdominal division P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia
E-mail: vladimirkhom@mail.ru
The article was received 10.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

ПРИМЕНЕНИЕ «ОКТРЕОТИДА-ДЕПО» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА, ПИЩЕВОДА И КАРДИИ

Хомяков В.М., Иванов А.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Хирургическое лечение больных раком желудка с расширенной лимфаденэктомией нередко приводит к первичному (интраоперационная травма) и вторичному (воспалительные процессы в послеоперационном периоде) повреждению паренхимы поджелудочной железы. Частота развития панкреатитов в послеоперационном периоде, по данным различных авторов, достигает 20% и более. Среди медикаментозных методов профилактики особое место занимают синтетические аналоги соматостатина. Ранее проведенные исследования показали достоверное снижение частоты осложнений, в том числе формирования панкреатических фистул после операций на поджелудочной железе при использовании аналогов соматостатина. Использование пролонгированных аналогов ССТ для профилактики послеоперационного панкреатита остается предметом исследований. В статье представлен обзор существующей литературы и собственный опыт профилактического использования «Октреотида-депо» у больных со злокачественными опухолями желудка, пищевода и кардии.

THE USAGE OF «OCTREOTIDE-DEPOT» FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE PANCREATITIS AFTER EXTENDED SURGERY OF MALIGNANT TUMORS OF THE STOMACH, ESOPHAGUS AND THE CARDIA

Khomyakov V.M., Ivanov A.V.

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
2nd Botkinskiy proezd 3, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Surgical treatment of patients with gastric cancer with extended lymph node dissection often leads to the primary (intra-operative injury) and secondary (inflammatory processes in the postoperative period) damage to the parenchyma of the pancreas. The incidence of pancreatitis in the postoperative period, according to various authors, reaches 20% or more. Synthetic analogues of somatostatin occupy the special place among the pharmacological methods of prophylaxis. Earlier studies have shown a significantly lower rate of complications, including the formation of pancreatic fistula after operations on the pancreas when using somatostatin analogues. Usage of prolonged SST analogues for the prevention of postoperative pancreatitis remains a matter of research. The article presents a review of existing literature and own experience with prophylactic use of «Octreotide depot» in patients with malignant tumors of the stomach, esophagus and the cardia.

Рак желудка занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 950 тыс. новых случаев РЖ, более 700 тыс. больных умирает от этого заболевания. В РФ ежегодно диагностиру-

ют около 37 тыс. новых случаев РЖ. Мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 60 лет [1].

Основным методом лечения больных локализованными и местнораспространенными формами рака желудка является хирургическое вмешательство, дополняемое адьювантной или неоадьювантной терапией согласно принятым критериям (выход на серозную оболочку и/или метастазы в регионарные лимфатические узлы). Одним из вариантов адьювантного воздействия является гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия, которая позволяет улучшить результаты лечения больных раком желудка с высоким риском диссеминации или ограниченной диссеминацией по брюшине (единичные диссеминаты или свободные опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) [2].

Проблема послеоперационного панкреатита в хирургии рака желудка

Стандартные объемы хирургического вмешательства при раке желудка включают в себя гастрэктомию, субтотальную дистальную или проксимальную резекции желудка. При распространении опухоли на пищевод операцию выполняют с использованием комбинированных торако-абдоминальных доступов. Обязательным компонентом всех операций при раке желудка является лимфодиссекция в объеме D2, включающая в себя удаление перигастральных лимфоузлов с большим и малым сальниками, а также клетчатки и лимфатических узлов по ходу ветвей чревного ствола и элементов гепатодуоденальной связи. Этап лимфодиссекции сопряжен с необходимостью разделения тканей и электрокоагуляции в парапанкреатической зоне при выполнении лимфаденэктомии вдоль верхнего края поджелудочной железы и в воротах селезенки (группы № 10 и № 11), что неизбежно приводит к первичному (во время операции) и вторичному (воспалительные процессы в послеоперационном периоде) повреждению паренхимы поджелудочной железы. Еще одним фактором развития панкреатических осложнений является непосредственное вмешательство на ткани поджелудочной железы при ее вовлечении в опухолевый процесс (непосредственное прорастание опухоли желудка, врастание метастатических лимфатических узлов, пенетрация опухолевой язвы). Выполняемые в этом случае комбинированные вмешательства (краевая резекция, дистальная резекция поджелудочной железы, гемипанкреатэктомия) сами по себе сопровождаются высокой вероятностью развития таких осложнений как панкреатическая фистула и внутрибрюшной абсцесс.

Частота развития панкреатитов в раннем и позднем послеоперационном периоде, по данным различных авторов достигает 20% и более. Основными факторами патогенеза послеоперационного панкреатита являются непосредственная травма паренхимы в ходе операции и вторичное нарушение микроциркуляции вследствие развития перифокального воспаления. Оба эти механизма приводят к развитию ишемии с некрозом ткани поджелудочной железы, сопровождающимся воспалением и отеком, приводящими, в итоге, к внутрипротоковой

гипертензии и стазу. Исходом данного процесса является внутрипротоковая активация ферментов, которая, на макроскопическом уровне, проявляется как острый деструктивный панкреатит. Развитию панкреатита способствует дуоденостаз, развивающийся на фоне послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта.

Тяжесть клинических проявлений послеоперационного панкреатита может варьировать от транзиторного повышения альфа-амилазы до очагового панкреонекроза, перитонита, формирования наружных и внутренних панкреатических свищей. Особенно опасным бывает развитие панкреатических фистул и абсцессов вблизи пищеводно-кишечного анастомоза, что может приводить к его вторичной несостоятельности. Наконец, встречаются особо тяжелые формы послеоперационного панкреатита, протекающие в виде выраженной системной воспалительной реакции с нарушениями гемодинамики, развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых, которые, как правило, приводят к летальному исходу.

Учитывая относительно высокую частоту развития послеоперационного панкреатита после радикальных операций по поводу рака желудка, а также потенциальную тяжесть этого осложнения и сопряженный с ним риск для здоровья и жизни пациента, его профилактика является важнейшей задачей периоперационного периода. Среди мер профилактики ведущее место занимает бережная техника выполнения операции, заключающаяся в минимальном контакте с тканью поджелудочной железы, избегание механической травмы, надсечения паренхимы, электротермического и ультразвукового (гармонические ножницы) воздействия.

Среди медикаментозных методов профилактики особое место занимают синтетические аналоги соматостатина.

Соматостатин (ССТ) является пептидом, состоящим из 14 аминокислот. Впервые он был открыт при попытке выделить релизинг-фактор для гормона роста из гипоталамуса овец. В организме человека соматостатин является крайне важным нейротрансммитером, а также выполняет функцию ауто-, пара- и эндокринного регулятора, оказывая влияние на множество физиологических функций, таких как: перистальтическая активность, всасывание питательных веществ в кишечнике, секреторная активность желез и различные функции иммунной системы. Толчком к исследованию соматостатина и его аналогов стало открытие дозозависимого эффекта в отношении экзокринной секреции поджелудочной железы [4]. Первое клиническое исследование ССТ в качестве препарата для лечения острого панкреатита (ОП) было начато в 1980 г. [5]. В нем принимали участие 14 пациентов с ОП, которым проводилась постоянная внутривенная инфузия ССТ и была впервые показана клиническая эффективность данного подхода.

С точки зрения патофизиологии основным событием первого этапа развития ОП является преждевременная активация трипсина в ацинарных клетках поджелудочной железы. Существует множество гипотез касательно пусковых факторов этого процесса: повышение внутрипротокового давления, нарушения регуляторного механизма, опосредованного ионами кальция, активация

трипсина лизосомальной каталазой катепсин-В, снижение активности внутриклеточных супрессоров трипсина и активация ядерных факторов транскрипции, таких как фактор каппа В [6–9]. После активации трипсин запускает множество каскадов, приводящих к высвобождению пищеварительных ферментов. Таким образом, основной терапевтической точкой приложения является снижение интенсивности экзокринной секреции поджелудочной железы и предотвращение аутолиза ее паренхимы. Изучение эффективности ССТ в условиях контролируемого эксперимента усложняется тем, что препараты, применяемые для моделирования ОП, стимулируют секрецию до развития воспаления и активации трипсина, что обуславливает выраженный эффект от применения соматостатина и его аналогов [10–12]. В реальных условиях развитие острого панкреатита сопровождается активацией трипсина в вакуолях ацинарных клеток катенином-В. При этом ССТ не влияет на активность трипсина и неактивных форм пищеварительных ферментов, поэтому его эффективность в большей мере будет обусловлена числом жизнеспособных секреторных клеток и степенью их активности. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что ОП средней степени выраженности сопровождается массивным апоптозом и некрозом ацинарных клеток [13]. Так в экспериментах на животных уже через 5 часов после наложения лигатуры на панкреатический проток были выявлены признаки аутолиза и деградации зимогенных гранул. В течение 48 часов их содержание в цитоплазме ацинарных клеток достигало минимума [14]. Более того в ряде исследований была представлена статистически значимая положительная корреляция между степенью выраженности секреторного дефицита и тяжестью острого панкреатита [4, 15]. Представленные данные позволяют предположить наличие взаимосвязи между сроками начала лечения ССТ и его потенциальной эффективностью. В случае развития классических форм ОП, сроки начала лечения во многом зависят от длительности промежутка с момента появления первых симптомов до обращения пациента в лечебно-профилактическое учреждение. Пациенты, у которых предполагается хирургическое лечение по поводу рака верхних отделов ЖКТ с расширенной лимфаденэктомией D2, находятся в группе риска по развитию панкреатогенных осложнений. Заблаговременное применение ССТ и его аналогов у данной группы больных позволяет добиться максимального терапевтического эффекта.

Ключевым медиатором второго этапа развития ОП является ядерный фактор транскрипции каппа-В (ЯФ-кВ) [16–23]. Он стимулирует продукцию целого ряда провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), ответственных за клеточный апоптоз и воспалительную реакцию в паренхиме ПЖ [24]. При этом, существует прямая связь между концентрацией ЯФ-кВ, продукцией цитокинов и выраженностью тканевых повреждений, что подтверждает ключевую роль фактора в реализации второго этапа развития ОП. Третьим этапом развития ОП является экстраорганный воспалительный процесс, в том числе системная воспалительная реакция (СВР) и респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ)

[17, 19, 23]. ССТ и его аналоги при внутривенном введении приводят к снижению уровня цитокинов, что является ключевым фактором в подавлении местной и системной воспалительных реакций [25]. Достигается данный эффект как непосредственным подавлением активности тучных клеток в слизистой ЖКТ, так и блокировкой рецепторов ЯФ-кВ [26, 27]. Помимо этого ССТ и его аналоги могут напрямую снижать уровень цитокинов, взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембранах иммунных и эпителиальных клеток [28–30].

По мнению многих авторов, синтетические аналоги соматостатина являются эффективным способом профилактики панкреатогенных осложнений в раннем послеоперационном периоде. В исследовании С.Г. Афанасьева и соавторов было показано значимое различие в динамике биохимических маркеров острого панкреатита в ранние сроки послеоперационного периода. Более того, в исследуемой группе случаев развития ОПП зарегистрировано не было, в то время как в группе контроля их частота составила 13% [31]. В исследовании на большей выборке было получено статистически значимое снижение частоты встречаемости ОПП в сравнении с контрольной группой (10,2 и 35% соответственно). На основании результатов данного исследования авторами был сделан вывод о том, что аналоги ССТ позволяют предотвратить развитие послеоперационного панкреатита в 79,8% случаев [32]. Схожие результаты были получены в другом аналогичном исследовании — эффективность составила 89,8% [33]. По данным Ridolfini и соавт. применение ССТ и его аналогов в послеоперационном периоде приводит к статистически значимому снижению числа панкреатических свищей с 33% до 12%, по сравнению с контрольной группой [2].

В исследовании А.Ф. Черноусова и соавторов было показано статистически значимое снижение частоты встречаемости ОПП в группе, где больные получали пролонгированные препараты соматостатина, в сравнении с препаратами короткого действия и контролем (3,06%, 16,8% и 22,4% соответственно) [34].

В случае вмешательств на поджелудочной железе ССТ и его аналоги при профилактическом применении дают статистически значимое снижение числа панкреатогенных осложнений в целом и свищей в частности. Так, по данным многоцентрового рандомизированного исследования с плацебо контролем, включающего 246 наблюдений (Buchler и соавт.), была показана эффективность синтетических аналогов ССТ в отношении общего числа осложнений (32% против 55,4% в группе контроля) [35]. После стратификации пациентов на группы с различным уровнем риска были получены существенные различия: в группе высокого риска осложнения развились у 38% больных, в сравнении с 65% в контрольной, в группе малого риска аналогичные показатели составили 25 и 42%, соответственно; таким образом, статистически значимые различия были зафиксированы только в группе высокого риска. В 1995 г. было проведено исследование с аналогичным дизайном, но при участии пациентов с доброкачественной патологией ПЖ. В результате было получено статистически значимое снижение числа осложнений в исследуемой группе при сравнении с контролем (13,4 против 29,6% соответственно) [36].

Еще одно мультицентровое рандомизированное исследование было проведено в Италии (Pedersoli, и соавт.) и включало 252 пациентов с различной патологией поджелудочной железы. Полученные результаты также подтвердили эффективность аналогов соматостатина, общее число осложнений оказалось значимо ниже в исследуемой группе (15,6 против 29,2% в контрольной группе). Частота развития панкреатических свищей снизилась до 9% против 18,5% в контрольной группе [37]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Montorsi и соавт. [38]. Общее число осложнений составило 21,6 против 36,4% в контрольной группе с частотой развития панкреатических свищей 9 и 19,6% соответственно. Поскольку комбинированные операции при раке желудка нередко сопровождаются резекцией поджелудочной железы, результаты вышеописанных исследований могут быть в полной мере экстраполированы на данную группу больных, что свидетельствует о необходимости профилактического применения аналогов соматостатина у больных раком желудка с вовлечением поджелудочной железы.

Собственные результаты

В проспективном исследовании была изучена эффективность «Октреотид-депо» в дозе 20 мг в отношении профилактики панкреатогенных осложнений у больных, подвергшихся хирургическому вмешательству на пищеводе и желудке с расширенной лимфаденэктомией D2.

«Октреотид-депо» является синтетическим аналогом соматостатина пролонгированного действия. После подкожного введения препарат сохраняет свою активность в течение 28 дней, с пиками концентрации с 7-е по 24-е сутки.

В исследование вошли 20 пациентов, которым выполнено оперативное вмешательство на желудке и пищеводе с расширенной лимфодиссекцией в объеме D2. Профилактику послеоперационного панкреатита выполняли с помощью пролонгированного аналога соматостатина — «Октреотид-депо» в дозировке 20 мг. Препарат вводили за 7 суток до предполагаемого оперативного вмешательства. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составляла 17 суток с момента введения «Октреотида-депо» и 10 суток после оперативного вмешательства.

Средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 4,1$ года (варьировал от 49 до 68 лет). Женщин было 7, мужчин — 13. Структура исследуемой группы по заболеванию была следующей: рак антрального отдела желудка — 4, рак тела желудка — 8 (в том числе в одном случае с вращением в поперечную ободочную кишку и головку поджелудочной железы), рак верхней трети и кардиального отдела желудка — 3, рак грудного отдела пищевода — 5.

Всем 20 пациентам были выполнены радикальные хирургические вмешательства с расширенной лимфодиссекцией в объеме D2. У 1 пациента оперативное вмешательство носило расширенно-комбинированный характер, ему была выполнена гастрэктомия с резекцией поперечной ободочной кишки и плоскостной резекцией головки поджелудочной железы. Еще у одного гастрэктомия была дополнена сеансом внутрибрюшной

гипертермической химиотерапии. Клинически значимые сопутствующие заболевания были диагностированы практически у 2/3 больных.

Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила 17 ± 7 к/д. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 324 ± 31 мин. Время пребывания пациентов в стационаре после операции в среднем составило 12 ± 4 к/д.

На фоне профилактического введения «Октреотида-депо» развернутых клинических проявлений острого отечного или деструктивного панкреатита в группе наблюдения отмечено не было.

Лабораторных и клинических (в том числе по результатам инструментальных исследований) проявления острого послеоперационного панкреатита в группе не наблюдалось. У одной больной, перенесшей плоскостную резекцию поджелудочной железы, были отмечены УЗИ признаки отека и инфильтрации головки в зоне резекции, разрешившиеся самостоятельно к третьим суткам послеоперационного периода, и не сопровождавшиеся клиническими и лабораторными признаками развития панкреатита.

Летальных исходов, причиной которых стал деструктивный панкреатит, с развитием ферментативного перитонита в исследуемой группе не отмечено.

У одной больной был зарегистрирован случай некроза II и III сегментов печени на фоне тромбоза дополнительной артерии левой доли печени, в итоге приведший к развитию абсцедирующего холангита с деструкцией желчного пузыря и формированием желчного свища. После повторного дренирования под УЗИ контролем и проведения консервативной терапии состояние больной нормализовалось, после чего она была выписана с дренажем. Закрытие фистулы произошло на 44-й день послеоперационного периода. Несмотря на наличие тяжелой патологии гепатобилиарной системы, поджелудочная железа за все время наблюдения оставалась интактна, о чем свидетельствует клиническая картина, и данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

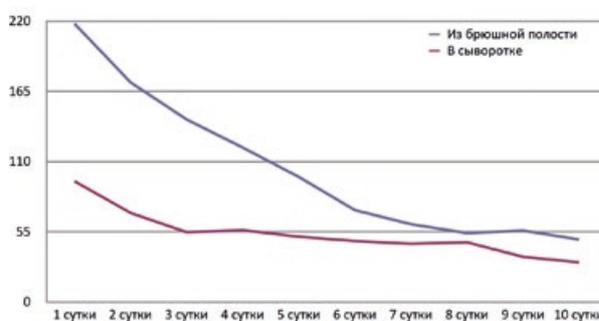


Рисунок 1. Динамика концентрации амилазы в сыворотке и дренажном отделяемом.

Figure 1. The dynamics of the concentration of amylase in serum and drainage discharge.

Количество отделяемого по дренажам из брюшной полости в первые двое суток составило в среднем 226 ± 185 мл/сут. Время дренирования брюшной полости обычно не превышало 3 суток. Грубых моторно-эвакуаторных нарушений со стороны культи желудка зарегистрировано не было. Показатели числа лейкоцитов крови в послеоперационном периоде коррелировали с фазами раневого воспалительного процесса и, по-видимому, не зависели от введения «Октреотида-депо».

Средний показатель панкреатической амилазы в отделяемом из брюшной полости в первые сутки составили 218 ± 43 ед/л, ко вторым суткам снижался до 172 ± 54 ед/л, и в последующем достиг нормальных значений на 3–5-е сутки. Аналогичная тенденция выявлена и при исследовании сывороточной амилазы: $94,6 \pm 44,3$ ед/л — в первые сутки, $69,8 \pm 45,3$ — во вторые, и дальнейшей тенденцией к снижению до нормальных значений (рис. 1).

Случаев развития нежелательных эффектов и токсичности препарата зарегистрировано не было.

Достоинством данного метода профилактики является возможность однократного введения всей терапевтической дозы на 6–7 суток до операции по сравнению с ежедневными трехкратными инъекциями короткодействующего препарата в послеоперационном периоде.

На основании полученных результатов препарат «Октреотид-депо» был включен в протокол периоперационного ведения больных раком желудка с высоким риском

развития послеоперационного панкреатита (вовлечение поджелудочной железы по данным дооперационного обследования, отягощенный анамнез по панкреатиту). Остальным больным проводят терапию короткодействующим октреотидом, начиная со дня операции с целью профилактики послеоперационного панкреатита и других осложнений со стороны поджелудочной железы.

Заключение

Таким образом, острый послеоперационный панкреатит является одним из наиболее частых осложнений расширенных операций по поводу рака желудка, который удлиняет сроки послеоперационной реабилитации и может приводить к необходимости инвазивных манипуляций, реопераций и даже к летальному исходу. Профилактика послеоперационного панкреатита входит в число приоритетных задач периоперационного ведения больных после обширных абдоминальных операций. Одним из патогенетически обоснованных методов медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита является применение синтетических аналогов соматостатина, например, октреотида. Назначение пролонгированной формы октреотида — «Октреотида-депо» в дозе 20 мг однократно за 6–7 суток до операции является удобным и эффективным способом профилактики послеоперационного панкреатита у больных, которым планируются расширенные вмешательства по поводу рака желудка, кардии и пищевода.

Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные образования в России в 2013 году. Москва, 2015.
- Каприн А. Д., Соболев Д. Д., Хомяков В. М., Болотина Л. В., Рябов А. Б., Хороненко В. Э., Колобаев И. В., Шеметова М. М., Крамская Л. В., Иванов А. В. Результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка с использованием гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. Онкология. Журнал имени П. А. Герцена. 2014; 6: 5–13.
- Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973; 179 (4068): 77–79.
- McKay C. J., Imrie C. W., Baxter J. N. Somatostatin and somatostatin analogues — are they indicated in the management of acute pancreatitis? *Gut*. 1993; 34 (11): 1622–1626.
- Limberg B., Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. *N Engl J Med*. 1980; 303 (5): 284.
- Whitcomb D. C. Acute pancreatitis: molecular biology update. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7 (8): 940–942.
- Bhatia M., Wong F. L., Cao Y., Lau H. Y., Huang J., Puneet P., Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005; 5 (2–3): 132–144.
- Halangk W., Lerch M. M. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 33 (4): 717–731.
- Weber C. K., Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. 2001; 1 (4): 356–362.
- Hofbauer B., Saluja A. K., Lerch M. M., Bhagat L., Bhatia M., Lee H. S., Frossard J. L., Adler G., Steer M. L. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol*. 1998; 275 (2 Pt 1): G352–62.
- Luthen R., Owen R. L., Sarbia M., Grendell J. H., Niederau C. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. *Pancreas*. 1998; 17 (1): 38–43.
- Otani T., Matsukura A. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. *Pancreas*. 2000; 20 (4): 421–423.
- Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 286 (2): G189–196.
- Meyerholz D. K., Samuel I. Morphologic characterization of early ligation-induced acute pancreatitis in rats. *Am J Surg*. 2007; 194 (5): 652–658.
- Buchler M. W., Binder M., Friess H. Role of somatostatin and its analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 1994; 35 (3 Suppl): 15–19.
- Chen X., Ji B., Han B., Ernst S. A., Simeone D., Logsdon C. D. NF- κ B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002; 122 (2): 448–457.
- Dugernier T., Laterre P. F., Reynaert M., Deby-Dupont G. Compartmentalization of the protease-antiprotease balance in early severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 31 (2): 168–173.
- Dziurkowska-Marek A., Marek T. A., Nowak A., Kacperek-Hartleb T., Sierka E., Nowakowska-Duřawa E. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. *Pancreatology*. 2004; 4 (3–4): 215–222.
- Norman J. G. New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators. *Digestion*. 1999; 60 Suppl 1: 57–60.
- Rau B., Schilling M. K., Beger H. G. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2004; 22 (3): 247–257.
- Schulz H. U., Niederau C., Klonowski-Stumpe H., Halangk W., Luthen R., Lippert H. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46 (29): 2736–2750.

22. Takeda K., Mikami Y., Fukuyama S., Egawa S., Sunamura M., Ishibashi T., Sato A., Masamune A., Matsuno S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 30 (1): 40–49.
23. Zyromski N., Murr M. M. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery*. 2003; 133 (3): 235–237.
24. Rakonczay Z. Jr., Hegyi P., Takács T., McCarroll J., Saluja A. K. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2008; 57 (2): 259–267.
25. Rau B., Baumgart K., Krüger C. M., Schilling M., Beger H. G. CC-chemokine activation in acute pancreatitis: enhanced release of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with local and systemic complications. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (4): 622–629.
26. Tang C., Lan C., Wang C., Liu R. Amelioration of the development of multiple organ dysfunction syndrome by somatostatin via suppression of intestinal mucosal mast cells. *Shock*. 2005; 23 (5): 470–475.
27. Wu H., Liu L., Tan Q., Wang C., Guo M., Xie Y., Tang C. Somatostatin limits intestinal ischemia-reperfusion injury in macaques via suppression of TLR4-NF-kappaB cytokine pathway. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13 (5): 983–993.
28. Chowhry Y., Cahalon L., Lahav M., Schor H., Tal R., Bar-Meir S., Levite M. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF-alpha- and bacteria-induced IL-8 and IL-1 beta secretion from intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2000; 165 (6): 2955–2961.
29. Hiruma K., Koike T., Nakamura H., Sumida T., Maeda T., Tomioka H., Yoshida S., Fujita T. Somatostatin receptors on human lymphocytes and leukaemia cells. *Immunology*. 1990; 71 (4): 480–485.
30. Renold F. K., Dazin P., Goetzl E. J., Payan D. G. Interleukin-3 modulation of mouse bone marrow derived mast cell receptors for somatostatin. *J Neurosci Res*. 1987; 18 (1): 195–202.
31. Афанасьев С. Г., Авдеев С. В., Августиневич А. В., Пак А. В. Возможности медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита при хирургическом лечении рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 5 (47): 24–28.
32. Ничитайло М. Е., Булик Л. М., Булик И. И. Метод профилактики острого послеоперационного панкреатита в абдоминальной хирургии. *Клиническая хирургия*. 2012; 9: 22–24.
33. Хацко В. В., Шаталов А. Д., Войтюк В. Н. Профилактика острого панкреатита при операциях на органах верхнего этажа брюшной полости. *Клиническая хирургия*. 2008; 8: 21–27.
34. Черноусов А. Ф., Егоров А. В., Черноусов Ф. А., Левкин В. В., Вычужанин Д. В., Харлов Н. С., Степанов С. Н. «Октреотид-депо» в профилактике панкреатита после радикальных операций при раке желудка с расширенной лимфаденэктомией. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2012; (8): 39–43.
35. Buchler M., Friess H., Klempa I., Hermanek P., Sulkowski U., Becker H., Schafmayer A., Baca I., Lorenz D., Meister R. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg*. 1992; 163 (1): 125–130; discussion 130–1.
36. Friess H., Beger H. G., Sulkowski U., Becker H., Hofbauer B., Dennler H. J., Büchler M. W. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 1995; 82 (9): 1270–1273.
37. Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., Camboni M. G. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. *Italian Study Group*. *Br J Surg*. 1994; 81 (2): 265–269.
38. Montorsi M., Zago M., Mosca F., Capussotti L., Zotti E., Ribotta G., Fegiz G., Fissi S., Roviario G., Peracchia A. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*. 1995; 117 (1): 26–31.

References

1. Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. *Zlokachestvennye obrazovaniya v Rossii v 2013 godu*. Moskva, 2015. (Russian).
2. Kaprin A. D., Sobolev D. D., Khomiakov V. M., Bolotina L. V., Riabov A. B., Khoronenko V. É., Kolobaev I. V., Shemetova M. M., Kramskaya L. V., Ivanov A. V. Results of combined treatment using hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced and disseminated gastric cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena*. 2014; 6: 5–13. (Russian).
3. Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973; 179 (4068): 77–79.
4. McKay C. J., Imrie C. W., Baxter J. N. Somatostatin and somatostatin analogues — are they indicated in the management of acute pancreatitis? *Gut*. 1993; 34 (11): 1622–1626.
5. Limberg B., Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. *N Engl J Med*. 1980; 303 (5): 284.
6. Whitcomb D. C. Acute pancreatitis: molecular biology update. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7 (8): 940–942.
7. Bhatia M., Wong F. L., Cao Y., Lau H. Y., Huang J., Puneet P., Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005; 5 (2–3): 132–144.
8. Halangk W., Lerch M. M. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 33 (4): 717–731.
9. Weber C. K., Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. 2001; 1 (4): 356–362.
10. Hofbauer B., Saluja A. K., Lerch M. M., Bhagat L., Bhatia M., Lee H. S., Frossard J. L., Adler G., Steer M. L. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol*. 1998; 275 (2 Pt 1): G352–62.
11. Luthen R., Owen R. L., Sarbia M., Grendell J. H., Niederau C. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. *Pancreas*. 1998; 17 (1): 38–43.
12. Otani T., Matsukura A. Premature trypsinogen activation during cerulein pancreatitis in rats occurs inside pancreatic acinar cells. *Pancreas*. 2000; 20 (4): 421–423.
13. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 286 (2): G189–196.
14. Meyerholz D. K., Samuel I. Morphologic characterization of early ligation-induced acute pancreatitis in rats. *Am J Surg*. 2007; 194 (5): 652–658.
15. Buchler M. W., Binder M., Friess H. Role of somatostatin and its analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 1994; 35 (3 Suppl): 15–19.
16. Chen X., Ji B., Han B., Ernst S. A., Simeone D., Logsdon C. D. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002; 122 (2): 448–457.
17. Dugernier T., Laterre P. F., Reynaert M., Deby-Dupont G. Compartmentalization of the protease-antiprotease balance in early severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 31 (2): 168–173.
18. Dziurkowska-Marek A., Marek T. A., Nowak A., Kacperek-Hartleb T., Sierka E., Nowakowska-Duřawa E. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. *Pancreatology*. 2004; 4 (3–4): 215–222.
19. Norman J. G. New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators. *Digestion*. 1999; 60 Suppl 1: 57–60.
20. Rau B., Schilling M. K., Beger H. G. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2004; 22 (3): 247–257.
21. Schulz, H. U., Niederau C., Klonowski-Stumpe H., Halangk W.,

- Luthen R., Lippert H. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46 (29): 2736–2750.
22. Takeda K., Mikami Y., Fukuyama S., Egawa S., Sunamura M., Ishibashi T., Sato A., Masamune A., Matsuno S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 30 (1): 40–49.
 23. Zyromski N., Murr M.M. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery*. 2003; 133 (3): 235–237.
 24. Rakonczay Z. Jr., Hegyi P., Takács T., McCarroll J., Saluja A. K. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2008; 57 (2): 259–267.
 25. Rau B., Baumgart K., Krüger C.M., Schilling M., Beger H. G. CC-chemokine activation in acute pancreatitis: enhanced release of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with local and systemic complications. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (4): 622–629.
 26. Tang C., Lan C., Wang C., Liu R. Amelioration of the development of multiple organ dysfunction syndrome by somatostatin via suppression of intestinal mucosal mast cells. *Shock*. 2005; 23 (5): 470–475.
 27. Wu H., Liu L., Tan Q., Wang C., Guo M., Xie Y., Tang C. Somatostatin limits intestinal ischemia-reperfusion injury in macaques via suppression of TLR4-NF-kappaB cytokine pathway. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13 (5): 983–993.
 28. Chowhry Y., Cahalon L., Lahav M., Schor H., Tal R., Bar-Meir S., Levite M. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF-alpha- and bacteria-induced IL-8 and IL-1 beta secretion from intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2000; 165 (6): 2955–2961.
 29. Hiruma K., Koike T., Nakamura H., Sumida T., Maeda T., Tomioka H., Yoshida S., Fujita T. Somatostatin receptors on human lymphocytes and leukaemia cells. *Immunology*. 1990; 71 (4): 480–485.
 30. Renold F.K., Dazin P., Goetzl E.J., Payan D.G. Interleukin-3 modulation of mouse bone marrow derived mast cell receptors for somatostatin. *J Neurosci Res*. 1987; 18 (1): 195–202.
 31. Afanasyev S. G., Avdeev S. V., Avgustinovich A. V., Pak A.V. Prevention of acute postoperative pancreatitis in surgical treatment of gastric cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2011; 5 (47): 24–28. (Russian).
 32. Nichitailo M. E., Bulik L. M., Bulik I. I. Metod profilaktiki ostrogo posleoperatsionnogo pankreatita v abdominal'noi khirurgii. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2012; 9: 22–24. (Russian).
 33. Khatsko V.V., Shatalov A. D., Voityuk V. N. Profilaktika ostrogo pankreatita pri operatsiyakh na organakh verkhnego etazha bryushnoi polosti. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2008; 8: 21–27. (Russian).
 34. Chernousov A. F., Egorov A. V., Chernousov F. A., Levkin V. V., Vychezhanin D. V., Kharlov N. S., Stepanov S. N. The use of Octreotide-depo for the pancreatitis' prophylaxis after radical surgery of gastric cancer with lymphadenectomy. *Khirurgiia. Zhurnal imeni N. I. Pirogova*. 2012; (8): 39–43. (Russian).
 35. Buchler M., Friess H., Klempa I., Hermanek P., Sulkowski U., Becker H., Schafmayer A., Baca I., Lorenz D., Meister R. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg*. 1992; 163 (1): 125–130; discussion 130–1.
 36. Friess H., Beger H. G., Sulkowski U., Becker H., Hofbauer B., Dennler H. J., Büchler M. W. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 1995; 82 (9): 1270–1273.
 37. Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., Camboni M. G. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. *Italian Study Group. Br J Surg*. 1994; 81 (2): 265–269.
 38. Montorsi M., Zago M., Mosca F., Capussotti L., Zotti E., Ribotta G., Fegiz G., Fissi S., Roviario G., Peracchia A. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*. 1995; 117 (1): 26–31.

Информация об авторах:

1. Хомяков Владимир Михайлович — к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Иванов Андрей Владимирович — аспирант торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Khomyakov Vladimir Mikhailovich — PhD, head of thoracoabdominal department, thoracoabdominal division P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Ivanov Andrey Vadimirovich — postgraduate of thoracoabdominal department, thoracoabdominal division P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Хомяков В. М., Иванов А. В. Применение «Октреотида-депо» для профилактики послеоперационного панкреатита после расширенных операций по поводу злокачественных опухолей желудка, пищевода и кардии. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2 (4): 10-16. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-10-16

Khomyakov V.M., Ivanov A. V. The usage of «Octreotide-depot» for the prevention of postoperative pancreatitis after extended surgery of malignant tumors of the stomach, esophagus and the cardia. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2 (4): 10-16. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-10-16

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.