

Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація хірургів України
Національний інститут хірургії та трансплантології
імені О. О. Шалімова НАМН України

КЛІНІЧНА ХІРУРГІЯ

№ 9 (822) вересень 2011
Щомісячний науково-практичний журнал
Заснований у червні 1921 р.



Нагороджений
«КРИСТАЛЕВИМ РОГОМ ДОСТАТКУ»
та медаллю «ТРУДОВА СЛАВА»
Міжнародного Академічного Рейтингу
популярності та якості
«Золота Фортуна»

Редактор
Г. В. Остроумова
Коректор
О. П. Заржицька

Затверджений постановою президії ВАК України
№ 1-05/1 від 10.02.10.

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 1033.

Адреса редакції:
03680, м. Київ, МСП-03680, вул. Героїв Севастополя, 30,
редакція журналу «Клінічна хірургія».
Тел./факс (- 044) 408.18.11, <http://hirurgiya.com.ua>
e - mail: info@hirurgiya.com.ua
jcs@fm.com.ua

Передплатний індекс 74253

Підписано до друку 12.09.11. Формат 60 × 84/8.
Друк офсетний. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 9.
Обл. вид. арк. 8,86 Тираж 1 500.
Замов. 254

Видавець
ТОВ «Ліга-Інформ»
03680, м. Київ, МСП-03680, вул. Героїв Севастополя, 30.
Тел./факс (- 044) 408.18.11.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
суб'єктів видавничої справи
ДК № 1678 від 04.02.04.

Надруковано з готових фотоформ
в друкарні ТОВ «Лазурит-Поліграф»
04048, м. Київ, вул. Костянтинівська, 73,
тел./факс (- 044) 417.21.70.

Розмноження в будь-якій формі матеріалів, опублікованих в
журналі, можливе тільки з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе
рекламодавець.

ISSN 0023-2130



9 770023 4213008 >

© Клінічна хірургія, 2011
© Ліга – Інформ, 2011

ISSN 0023 - 2130



КЛІНІЧНА ХІРУРГІЯ

№ 9 (822) вересень 2011

Головний редактор
М. Ю. Ничитайло

Заступник
головного редактора
С. А. Андреев

РЕДАКЦІЙНА
КОЛЕГІЯ

М. Ф. Дрюк
М. П. Захараш
В. І. Зубков
Г. В. Книшов
Г. П. Козинець
В. М. Копчак
О. Г. Котенко
Д. Ю. Кривченя
В. В. Лазоришинець
О. С. Ларін
П. М. Перехрестенко
С. Є. Подпрятков
Ю. В. Поляченко
А. П. Радзіховський
Б. В. Радіонов
А. В. Скумс
І. М. Тодуров
О. Ю. Усенко
Я. П. Фелештинський
В. І. Цимбалюк
В. В. Чорний
С. О. Шалімов
П. О. Шкарбан

РЕДАКЦІЙНА
РАДА

Я. С. Березницький
В. В. Бойко
М. М. Велигоцький
В. В. Ганжий
Б. С. Запороженко
І. В. Іоффе
Л. Я. Ковальчук
П. Г. Кондратенко
І. А. Криворучко
В. І. Лупальцов
О. С. Ніконенко
М. П. Павловський
В. В. Петрушенко
В. І. Русин
Ю. С. Семенюк
В. М. Старосек
А. І. Суходола
С. Д. Шаповал

ДО УВАГИ АВТОРІВ

Редакція журналу приймає до публікації статті українською та російською мовами.
Направляючи статтю до редакції, необхідно дотримувати наступних правил

1. Стаття супроводжується направленням установи, в якій виконана робота, і висновком експертної комісії.
2. Статтю візує керівник установи і підписують всі автори, вказуючи прізвище, ім'я, по батькові, посаду, наукове звання, вчений ступінь, адресу (домашню та службову), номери телефонів (домашнього та службового), e-mail.
3. Статтю надсилати в двох примірниках, обсяг її 9–10 с., коротких повідомлень 1–3 с. Текст друкувати з одного боку стандартного аркуша формату А4 (210 × 297 мм), 29–30 рядків на сторінці без будь-якого форматування та на електронних носіях (ІВМ сумісні РС) у форматах *.doc, *.rtf без OLE-об'єктів.

СТАТТЯ ПОВИННА МІСТИТИ ТАКІ СКЛАДОВІ: реферат (20–25 рядків, обґрунтування, методики, результати досліджень); ключові слова; вступ, матеріали та методи, результати, обговорення, висновки, список літератури. Список літератури (до 10 джерел у статтях, не більше 45 – в оглядах літератури) друкувати на окремому аркуші, кожне джерело з нового рядка. До списку включати всіх авторів, наведених в тексті, у *порядку цитування*. Автори відповідальні за правильність даних, наведених у списку літератури.

ПРИКЛАДИ ОФОРМЛЕННЯ СПИСКУ ЛІТЕРАТУРИ

У зв'язку з введенням в дію нового стандарту ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання (ГОСТ 7.1–2003, ІДТ) наводимо приклади оформлення списку літератури.

1. Белоусов А. Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия / А. Е. Белоусов. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 704 с.
2. Досвід 400 трансплантацій нирок / В. К. Денисов, П. С. Серняк, В. В. Захаров [та ін.] // Трансплантологія. – 2000. – № 1. – С. 131–133.
3. Профилактика послеоперационных тромбоземболических осложнений у больных пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу острого холецистита / Л. В. Гирин, Ф. И. Дуденко, И. И. Немченко, А. А. Маевский // Тез. докл. юбил. конф., посвящ. 75 – летию проф. Л. Г. Завгороднего. – Донецк, 1994. – Т. 1. – С. 146–147.
4. Использование цитологического исследования для диагностики Helicobacter pylori : Метод. рекомендации / Л. А. Ахтомова, В. Н. Медведев, В. Ф. Орловский [и др.]. – Запорожье, 1992. – 9 с.
5. Пат. 9739 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб аутоутканинної реконструкції аорто-стегнового сегмента / А. Б. Доміняк (Україна). – № 336059523; заявл. 25.04.95; опубл. 30.09.96. Бюл. № 3.

6. Сивожелезов А. В. Состояние иммунореактивности организма у больных с гиперпластическими заболеваниями щитовидной железы до и после хирургического лечения (клинико-лабораторное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14. 01.03 –хирургия / А. В. Сивожелезов; Харьк. мед. ин-т. – Х., 1999. – 18 с.
7. Histamine and tissue fibrinolytic activity in duodenal ulcer disease / A. Ben-Hamida, A. A. Adesanya, W. K. Man [et al.] // Dig. Dis.Sci. – 1998. – Vol. 43, N 1. – P. 126 – 132.
8. Lankisch P. G. Pancreatic disease. State of the art and future aspect of the research / P. G. Lankisch, E. P. Di Mango. – Berlin e. a. : Springer, 1999. – 272 p.

4. Всі позначення мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ), терміни – за Міжнародною анатомічною номенклатурою, назви хвороб – за Міжнародною класифікацією хвороб.

5. Описуючи експериментальні дослідження, вказувати вид, стать і число тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних з заподіянням болю, метод умертвіння їх або взяття в них матеріалу для лабораторних досліджень згідно з правилами гуманного ставлення до тварин. Назви фірм і апаратів наводити в оригінальній транскрипції, вказувати країну-виробника.

6. Ілюстрації до статті надсилати у 2 примірниках розмірами 13 × 18 або 9 × 12 см, на звороті кожної ілюстрації вказувати номер, прізвище авторів і позначки «верх», «низ», або на електронних носіях (ІВМ сумісні РС) у форматах *.tif (не менше 300 dpi). Позначення проставляти тільки на одному примірнику. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянсовому папері, малюнки – чіткими, креслення і діаграми – виконані тушшю (діаграми можуть бути надіслані на дискеті у форматі MS Graph).

КСЕРОКОПІЇ МАЛЮНКІВ РЕДАКЦІЯ НЕ ПРИЙМАЄ.

7. Під час редагування статті редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст роботи.

8. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, редакція не реєструє. Відмова в публікації може не супроводжуватись роз'ясненням його причин і не може вважатись негативним висновком щодо наукової та практичної цінності роботи. Не схвалені до друку статті не повертаються. В разі змін, що виникли після реєстрації роботи, необхідно сповістити редакцію окремим листом, підписаним усіма авторами.

9. Після прийому та публікації статті до редакції переходять всі права, включаючи право на переклад іншими мовами.

10. Статті, опубліковані або направлені до іншого журналу чи збірника, не надсилати.

ЗМІСТ



ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

- 5-13 **Котенко О. Г., Гриненко А. В., Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А.**
Реконструкция воротной вены при оперативных вмешательствах по поводу гепатоцеллюлярной карциномы
- 14-19 **Гомоляко І. В., Бурій О. М., Терешкевич І. С., Костюк М. П., Сіра Г. Д., Ільчук О. С.**
Морфологічні особливості слизової оболонки шлунка у хворих до і після баріатричних операцій
- 20-25 **Коваленко Ю. А., Чугунов А. О., Чжао А. В.**
Влияние факторов риска при метастазах колоректального рака в печени
- 26-30 **Патютко Ю. И., Чучуев Е. С., Гахраманов А. Д., Сагайдак И. В., Котельников А. Г., Подлужный Д. В., Абгарян М. Г., Поляков А. Н., Коновалов А. М.**
Хирургическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы
- 31-33 **Колосов И. В., Ищенко Р. В.**
Результаты паллиативной локорегионарной химиотерапии первичного и метастатического рака печени
- 34-38 **Ковалев А. А., Ковалев К. А., Смирнов Л. Ю., Рябошапка А. Н., Семенова Т. А., Колесник И. Ф., Котелевец Н. В.**
Роль радиочастотной термоабляции в лечении первичного и метастатического рака печени
- 39-42 **Велиев Н. А., Гасанова Д. Н.**
Патогенетические аспекты внутрибрюшной гипертензии у больных с абдоминальным сепсисом
- 43-46 **Бойко В. В., Иванова Ю. В.**
Применение антибактериальной терапии при тяжелых интраабдоминальных инфекциях
- 47-50 **Федевич О. М., Жовнір В. А., Часовський К. С., Сегал Є. В., Ємець І. М.**
Операція артеріального переключення в перші години життя новонароджених за пренатального встановлення діагнозу транспозиції магістральних судин
- 51-54 **Шкуропат В. М.**
Аналіз ускладнень і показників кумулятивного збереження нижніх кінцівок за їх хронічної критичної ішемії після прямої, непрямої та композитної реваскуляризації
- 55-57 **Шор Н. А.**
Клиническая классификация синдрома диабетической стопы
- 58-62 **Опанасенко М. С., Конік Б. М., Бичковський В. Б., Обремська О. К.**
Значення формування нового купола легень при резекційних втручаннях у хворих на деструктивний туберкульоз легень
- 63-65 **Нгуен Ван Хань, Строганов П. В., Гешелин С. А.**
Клиническая диагностика ВИЧ у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости на фоне туберкулеза легких
- 66-68 **Іскра Н. І., Шатрова К. М., Гур'єв С. О., Кукуруз Я. С.**
Морфологічні критерії обґрунтування оперативної тактики при контрактурі Дюпюїтрена у хворих на хронічний гепатит
- 69-72 **Дизик Г. М., Павлюк Р. П.**
Риск возникновения посттрансфузионных гемолитических осложнений у реус-положительных пациентов и пути их предупреждения





CONTENTS

GENERAL PROBLEMS OF SURGERY

- 5-13 Kotenko O. G., Grinenko A. V., Popov A. O., Korshak A. A., Gusev A. V., Fedorov D. A.**
The portal vein reconstruction while operating hepatocellular carcinoma
- 14-19 Gomolyako I. V., Buriy O. M., Tereshkevych I. S., Kostyuk M. P., Sira G. D., Ihlchuk O. S.**
Morphologic peculiarities of gastric mucosa before and after bariatric surgery
- 20-25 Kovalenko Yu. A., Chugunov A. O., Chzhao A. V.**
The risk factors impact in colorectal cancer hepatic metastases
- 26-30 Patyutko Yu. I., Chuchuyev E. S., Gakhramanov A. D., Sagaydak I. V., Kotelnikov A. G., Podluzhniy D. V., Abgaryan M. G., Polyakov A. N., Konovalov A. M.**
Surgical treatment of hepatocellular carcinoma
- 31-33 Kolosov I. V., Ishchenko R. V.**
The results of palliative locoregional chemotherapy of primary and metastatic hepatic cancer
- 34-38 Kovalev A. A., Kovalev K. A., Smirnov L. Yu., Ryaboshapka A. N., Semenova T. A., Kolesnik I. E., Kotelevets N. V.**
The role of radiofrequency thermoablation in the treatment of primary and metastatic hepatic cancer
- 39-42 Veliyev N. A., Gasanova D. N.**
Pathogenetic aspects of intraabdominal hypertension in patients, suffering abdominal sepsis
- 43-46 Boyko V. V., Ivanova Yu. V.**
Antibacterial therapy application in severe intraabdominal infections
- 47-50 Fedevich O. M., Zhovnir V. A., Chasovskiy K. S., Segal E. V., Emets I. M.**
Arterial switching operation in the first hours of life of a newborn babies while prenatal establishment of the main vessels transposition diagnosis
- 51-54 Shkuropat V. M.**
Analysis of complications and indices of cumulative preservation of the lower extremities in their chronic critical ischemia after doing the direct, indirect and composite vascularization
- 55-57 Shor N. A.**
Clinical classification of diabetic foot syndrome
- 58-62 Opanasenko M. S., Konik B. M., Bychkovskiy V. B., Obremaska O. K.**
The significance of a new pulmonary cupola formation while resectional interventions performance in the patients, suffering destructive pulmonary tuberculosis
- 63-65 Nguen Van Khahn, Stroganov P. V., Geshelin S. A.**
Clinical diagnosis AIDS in patients with acute diseases of abdominal cavity organs on pulmonary tuberculosis background
- 66-68 Iskra N. I., Shatrova K. M., Guryev S. O., Kukuruz Ya. S.**
Morphological criteria of the operative tactics substantiation in Dupuytren's contracture in the patients, suffering chronic hepatitis
- 69-72 Dizik G. M., Pavlyuk R. P.**
The risk of posttransfusion hemolytic complications occurrence in rhesus-positive patients and the ways of their prevention



ПРОБЛЕМЫ ЗАГАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ



УДК 616.36–006.6–089.12–089.844

РЕКОНСТРУКЦИЯ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

О. Г. Котенко, А. В. Гриненко, А. О. Попов, А. А. Коршак, А. В. Гусев, Д. А. Федоров

Національний інститут хірургії і трансплантології імені А. А. Шалімова НАМН України, г. Київ

THE PORTAL VEIN RECONSTRUCTION WHILE OPERATING HEPATOCELLULAR CARCINOMA

O. G. Kotenko, A. V. Grinenko, A. O. Popov, A. A. Korsbak, A. V. Gusev, D. A. Fedorov

РЕФЕРАТ

Целью исследования было улучшение результатов лечения больных по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) с инвазией воротной вены (ВВ) опухолью. В основной группе у 21 больного ГЦК и инвазией ВВ опухолью II–III степени (по J. Shi, 2007) выполнена резекция печени с резекцией ВВ и портопластика; в контрольной группе у 61 больного с инвазией ВВ опухолью I степени произведена только резекция печени. Смертность составила в основной группе – 9,5%, в контрольной – 8,1%. Показатели выживаемости в течение 5 лет составили в основной группе – 11,5%, в контрольной – 25,3%. Применение агрессивной хирургической тактики при ГЦК с инвазией ВВ опухолью позволяет увеличить показатели отдаленной выживаемости больных.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, резекция печени, воротная вена, портопластика.

SUMMARY

There was the objective to improve the results of treatment in patients, suffering hepatocellular carcinoma (HCC) with vena cava invasion by the tumor. In the main group a hepatic resection with the portal vein resection and portoplasty was performed in 21 patients, suffering HCC with vena cava invasion by the tumor of second–third degree (according to J. Shi, 2007); in a control group in 61 patients, suffering the portal vein tumoral invasion of first degree, the hepatic resection only was done. The mortality have constituted 9.5% in the main group and 8.1% – in a control one. The 5–year survival index have constituted 11.5% – in the main group and 25.3% – in a control one. The aggressive surgical tactics application for HCC with portal vein tumoral invasion permits to enhance the indices of the patients far–remote survival.

Key words: hepatocellular carcinoma; hepatic resection; portal vein; portoplasty.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль печени и один из наиболее часто выявляемых и наиболее агрессивных видов рака [1]. По распространенности ГЦК занимает пятое место – у мужчин и восьмое – у женщин из всех раковых опухолей [2]. Заболеваемость ГЦК широко варьирует в различных регионах земного шара. Так, в США и странах Западной Европы она составляет 2–7 на 100 000 населения; в странах Африки, Японии, Китае – в несколько раз больше (23–40 на 100 000 населения) [3,4]; в странах Восточной Европы – 4,9 у мужчин и 2,2 у женщин на 100 000 населения. Показатели пятилетней выживаемости при ГЦК составляют 5%, ежегодно более 1 млн. больных умирают [5].

Как правило, ГЦК возникает на фоне различных диффузных заболеваний печени, чаще – в конечной стадии. Гепатит В и С является основной причиной возникновения цирроза печени и, как следствие, основным этиологическим фактором ГЦК [1, 6, 7]. Возбудитель гепатита В – ДНК–вирус, который внедряет свои гены в ДНК гепатоцита, нарушая стабильность генетического аппарата клетки. При нарушении ДНК анти–онкогенов, например p53, клетка становится способной к неконтролируемому размножению [8]. Вирус гепатита С – РНК содержащий, поэтому он не способен напрямую изменять геном клетки хозяина. Однако в конечной стадии заболевания, при формировании цирроза печени на гепатоциты действуют неблагоприятные факторы, которые могут способствовать их малигнизации [6]. При циррозе печени возникает значительный дефицит гепатоцитов, вследствие чего организм вырабатывает большое количество различных пролиферативных стимулов, способст-

вующих дисплазии и метаплазии. В условиях хронического воспалительного процесса, ишемии, дефицита питательных веществ гепатоциты накапливают в своем геноме различные мутации, которые рано или поздно затрагивают гены, ответственные за стабильность генетического аппарата. При циррозе печени гепатоциты располагаются в регенеративных псевдодольках, окруженных соединительнотканни фиброзными перегородками [9], нарушающими нормальную микроциркуляцию крови вокруг гепатоцитов, и таким образом, мешающие доступу элементов иммунной системы, которые осуществляют "патрулирование" и клиринг малигнизированных клеток [9]. Таким образом, на фоне цирроза печени, особенно протекающего с активной воспалительной реакцией, создаются условия для утраты стабильности генома гепатоцитов и их малигнизации. Помимо вирусного гепатита В и С, появлению ГЦК способствуют алкоголь, гемохроматоз, недостаточность $\alpha 1$ -анти трипсина, обуславливающие формирование цирроза печени.

Различают три основных макроскопических типа ГЦК: узловой, массивный и диффузный [9]. Узловой тип, в свою очередь, подразделяют на три подтипа: простой узловой, узловой с внеузловым ростом и сливной мультиузловой. Выделяют также редкие гистологические варианты ГЦК: с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, фиброламеллярную, саркоматозную, скirrosную [9]. В зависимости от степени дифференцировки клеток опухоли различают высоко-, умеренно-, низко- и недифференцированную ГЦК [9]. Выделение различных типов роста опухоли и степени дифференцировки важно с точки зрения определения прогноза заболевания и тактики лечения.

ГЦК — опухоль, которая характеризуется агрессивным биологическим поведением и ранним гематогенным метастазированием [10, 11]. Как правило, вновь возникшая ГЦК высоко дифференцирована, характеризуется медленным темпом роста, не формирует капсулу [9]. Однако вследствие быстрой пролиферации клеток на фоне их сниженной способности к репарации ДНК они быстро накапливают мутации в различных генах, ответственных за стабильность генома, и становятся низко дифференцированными. Такие клетки опухоли приобретают черты эмбрионального поведения, становятся способными к миграции и инвазии в другие ткани, то есть к метастазированию [2]. Этот процесс происходит очень быстро и, как следствие, даже вокруг маленькой ГЦК можно обнаружить метастатические сателлиты [2, 10]. Растущая опухоль продуцирует различные ангиогенные стимулы, в частности, сосудистый фактор роста (VGF), благодаря чему возникает необходимая ей васкуляризация [12]. Приток крови к ГЦК происхо-

дит из бассейна печеночной артерии, а отток, как правило, в систему ВВ [13–15]. Печеночные вены могут быть путями оттока крови в начальных стадиях роста ГЦК, когда она не формирует капсулу [9]. По мере утраты опухолью дифференцировки и формирования капсулы тонкостенные ветви печеночных вен разрушаются, и отток крови от опухоли переключается в ветви ВВ, расположенные в плотных соединительнотканних листках капсулы печени. Эта особенность микроархитектоники печени объясняет частое формирование опухолевого тромбоза ВВ и преимущественное распространение метастазов ГЦК через систему ВВ. Таким образом, именно печень становится основной мишенью для метастазов ГЦК. Кроме девиации внутривенной гемодинамики, метастазированию ГЦК в другие участки печени способствует наличие в ткани печени необходимого для хоуминга опухолевых клеток микроокружения. Косвенно это подтверждает тот факт, что после пересадки печени по поводу ГЦК именно трансплантат становится основным местом рецидива опухоли. Внепеченочные метастазы появляются в относительно поздних стадиях заболевания. Как правило, основными местами их локализации являются легкие (в 47,6% наблюдений), надпочечники (в 8,3%), кости (в 5,6%), органы пищеварительного канала (в 4,7%), желчный пузырь (в 3,5%), поджелудочная железа (в 3%) [9]. Несмотря на позднее появление внепеченочных метастазов, опухолевые микросателлиты в 36% наблюдений циркулируют в периферической крови и костном мозге. Лимфогенное метастазирование в целом не характерно для ГЦК, его выявляют у 1,7% оперированных больных, как правило, это свидетельствует о плохом прогнозе заболевания [16]. Наиболее часто выявляют поражение лимфатических узлов области ворот печени и гепатодуоденальной связки, перипанкреатических и периаортальных [16].

В настоящее время применяют несколько методов лечения ГЦК. "Золотым стандартом" считают радикальные резекционные вмешательства [1, 17–19]. Учитывая влияние гемодинамики печени на распространение метастазов ГЦК, сформулировано понятие "хирургического" края после резекции печени, доказано, что его необходимая ширина составляет 1–2 см [14]. В то же время, в связи с преимущественно дистальным распространением метастазов по отношению к кровотоку в ВВ, показано, что анатомическая резекция печени предпочтительнее атипичной [14]. В современных центрах, занимающихся хирургией печени, смертность после стандартной резекции печени по поводу ГЦК не превышает 10%, показатели пятилетней выживаемости больных достигают 40–50% [17, 20, 21]. Однако, вследствие значительной распространенности опухолевого процесса, наличия отдаленных метастазов и инвазии опухолью магистраль-

ных сосудов брюшной полости, резекция печени выполняется только у 30% больных [20, 21].

Инвазия опухоли ВВ является типичным осложнением ГЦК, существует в двух формах — в виде опухолевого тромбоза и прямого прорастания опухоли стенки сосуда. Опухолевый тромбоз ВВ является специфической особенностью ГЦК, не характерной для других типов как первичных, так и метастатических опухолей печени [4, 22]. По данным литературы, его частота составляет 34–40%. Преимущественное распространение опухолевых тромбов в системе ВВ объясняют особенностями гемодинамики печени [22]. Растущая опухоль рано нарушает отток крови по перитуморозным ветвям печеночных вен, вследствие чего возникает реверс кровотока в ВВ [10]. Распространяющийся с ретроградным током крови опухолевый тромб может достигать ветвей ВВ I порядка, ее конfluence и ствола (рис. 1). Нарушение притока крови по ВВ вследствие тромбоза обуславливает значительное уменьшение печеночного кровотока, поступления к печени гепатотрофических факторов и, как следствие, прогрессирование печеночной недостаточности, формирование синдрома портальной гипертензии, образование и разрыв варикозно-измененных вен пищевода с последующим их разрывом и кровотечением [15]. Даже при относительно небольшой ГЦК опухолевый тромбоз ВВ может быть распространенным [10].

При локализации опухоли в участках печени, прилежащих к конfluence ВВ, например, в хвостатой доле, возможна прямая инвазия вены ГЦК. Прямую инвазию опухолью выявляют значительно реже, чем опухолевый тромбоз. Опухоль в таких ситуациях может быть как гигантской, на которой распластаны конfluence и ствол ВВ, так и небольших размеров. При полной облитерации просвета ВВ также возможно возникновение синдрома портальной гипертензии и, вследствие этого, прогрессирующей атрофии печени. При любой форме опухолевого поражения ВВ при ГЦК, по материалам большинства современных публикаций, противопоказано радикальное хирургическое вмешательство [4, 22, 23]. Более того, в течение длительного времени таким больным могли предложить только симптоматическую терапию, поскольку такие паллиативные методы лечения ГЦК, как химиоэмболизация печеночной артерии, микроволновая термоабляция, инъекция этанола в опухоль, им противопоказаны [4, 22]. Трансплантацию печени при ГЦК с поражением ВВ, хотя и можно выполнить технически, биологически она не оправдана из-за быстрого возникновения рецидива опухоли в трансплантате на фоне иммуносупрессивной терапии [4]. Таким образом, из-за ограниченности лечебных мероприятий при ГЦК с тромбозом или инвазией ВВ прогноз заболевания крайне неблагоприятный. Если



Рис. 1. Влияние ГЦК на внутripеченочную гемодинамику.

тромб распространяется на ветви ВВ I порядка, конfluence или ствол, что соответствует стадии T3 (по классификации TNM, 2002), прогноз заболевания крайне неблагоприятный, медиана выживания больных составляет 2,7 мес, при ГЦК без тромбоза ВВ — 24,4 мес [4, 24].

Таким образом, увеличение заболеваемости ГЦК, ее возникновение преимущественно у больных молодого трудоспособного возраста, частая инвазия ВВ опухолью и, вследствие этого, большая частота неоперабельных ситуаций, очевидная неэффективность консервативных методов лечения и крайне плохой прогноз заболевания обуславливают актуальность проблемы и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в данной области.

Целью исследования было улучшение результатов хирургического лечения больных по поводу ГЦК с инвазией ВВ опухолью путем разработки и внедрения новых способов резекции и пластики ВВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 82 больных, которым в период с 2003 по 2010 г. выполнена радикальная резекция печени (R0) по поводу ГЦК. У всех больных отмечена инвазия опухолью ВВ или ее ветвей. Для оценки распространенности инвазии ВВ опухолью использовали классификацию J. Shi (табл. 1) [25]. В основную группу включен 21 больной, у которого обнаружена инвазия ВВ опухолью II и III типа, у 15 из них — опухолевый тромбоз ВВ, у 6 — прямая инвазия ВВ опухолью. Поскольку макроскопически определяемое поражение ветвей ВВ при ГЦК является самостоятельным прогностическим фактором отдаленной выживаемости после резекции печени, для корректной оценки результатов лечения больных основной группы выделена контрольная группа из 61 больного, у которого отмечена инвазия опухолью ветвей ВВ I

Таблица 1. Классификация опухолевого тромбоза ВВ при ГЦК (по Shi, 2007)

Тип поражения ВВ	Опухолевый тромбоз
Ю	Ветвей ВВ по данным гистологического исследования
I	Сегментарных и выше ветвей ВВ
II	Долевых ветвей ВВ
III	Ствола ВВ
IV	Ствола ВВ с распространением в верхнюю брыжечную вену

типа. Группы сопоставимы по возрасту и полу больных.

Помимо общеклинических лабораторных и инструментальных исследований, всем больным проведе-



Рис. 2. Спиральная КТ. ГЦК с опухолевым тромбозом правой ветви и конfluence ВВ.

ны спиральная компьютерная томография (КТ) органов брюшной и грудной полостей волюметрия резецируемой и остающейся частей печени (рис. 2), исследование маркеров вирусного гепатита В и С, доплерография сосудов печени, тест клиренса индоцианрина на 15–й минуте (ICG R15), определяли уровень α -фетопротеина. Общая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 2. ГЦК выявлена на фоне цирроза печени у 14 больных контрольной и 9 – основной группы. Диаметр опухоли у больных основной группы достоверно больше, чем в контрольной (в среднем 9,2 и 5,7 см), что свидетельствовало о более запущенном опухолевом процессе в основной группе. Наличие большей массы опухоли у больных основной группы подтверждается и более высоким уровнем α -фетопротеина: он превышал 200 нг/мл у всех больных основной и у 55% – контрольной группы. В целом эти показатели определяли худший долговременный послеоперационный прогноз у больных основной группы. По различным параметрам, характеризующим функциональное состояние печени, обе группы сопоставимы.

Установлены следующие противопоказания к резекции печени при ГЦК:

- отдаленные метастазы;
- метастазы в парааортальных лимфатических узлах;
- паренхиматозная желтуха;
- асцит.

Показаниями к выполнению резекции печени при ГЦК были:

- функциональный класс А (по Child–Pugh);
- ICG R15 менее 30%;
- объем остающейся части паренхимы печени более 30% по данным компьютерной волюметрии;
- активность АлАТ и АсАТ 100 МЕ и менее.

После резекции печени производили биопсию с поверхности резекции остающейся части печени в 3 точках в целях выявления микроскопических опухолевых сателлитов для оценки полноты и радикально-

Таблица 2. Характеристика больных

Показатель	Величина показателя в группах ($\bar{x} \pm m$)	
	контрольной (n=61)	основной (n=21)
Возраст, лет	43,2 \pm 3,6	55,4 \pm 4,1
Пол (м:ж)	27:34	8:13
Число больных с HBsAg+ в сыворотке крови	7	11
Число больных с HCVAb+ в сыворотке крови	5	8
ICG R15, %	10,9 \pm 2,5	12,5 \pm 8,0
Общий билирубин, мкмоль /л	18,4 \pm 5,1	22,3 \pm 10,2
АсАТ, МЕ	52,7 \pm 7,4	49,2 \pm 6,3
АлАТ, МЕ	57,6 \pm 6,3	45,4 \pm 8,1
Протромбиновое время, с	19,6 \pm 1,2	20,1 \pm 2,0
Диаметр опухоли, см	5,7 \pm 6,4	9,2 \pm 6,2
Число больных, у которых уровень α -фетопротеина составлял 200 нг/мл и более	34	21



Рис. 3. Выделение конфлюэнса ВВ с опухолевым тромбом.



Рис. 4. Иссечение конфлюэнса ВВ с опухолевым тромбом.

сти выполненного вмешательства. После операции проводили тщательное морфологическое исследование резецированных частей печени с характеристикой края резекции, определением мультицентричности опухоли, формирования капсулы опухоли, наличия сателлитных опухолевых узлов, вовлечения в патологический процесс внутривенных сосудов. По данным морфологического исследования резецированного материала у каждого больного уточняли диагноз в соответствии с классификацией TNM (2002). Контрольные наблюдения и исследования проводили через каждые 3–4 мес после операции в условиях клиники. Для выявления рецидива опухоли определяли уровень α -фетопротейна в сыворотке крови, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и КТ.

Сравнительную оценку результатов общеклинических, биохимических, морфологических и специальных методов исследования проводили в двух группах больных с использованием ПО MSExcel 2008.

Хирургическая техника. В контрольной группе у больных выполняли анатомическую резекцию печени с использованием общепринятых принципов. Хирургическая техника оперативных вмешательств в основной группе имела ряд особенностей. У всех больных использовали доступ типа "мерседес". После холецистэктомии осуществляли диссекцию элементов гепатодуоденальной связки. Общий печеночный

проток, собственную печеночную артерию и ствол ВВ выделяли и брали на сосудистые держалки. Ствол ВВ препарировали из окружающих тканей максимально в проксимальном направлении (по току крови). Печеночную артерию и желчный проток удаляемой части печени выделяли, лигировали и пересекали. Во избежание фрагментирования тромбов ВВ с их последующим перемещением элементы гепатодуоденальной связки выделяли деликатно. При этом периодически использовали интраоперационное ультразвуковое исследование для контроля целостности тромба ВВ. Паренхиму печени разделяли по намеченным линиям с помощью ультразвукового аспиратора. Для уменьшения кровопотери, а также лучшей визуализации операционного поля использовали прием Прингля. Трансфиссурально выделяли бифуркацию общего печеночного протока, желчные протоки удаляемой части печени лигировали и пересекали. После этого появлялась возможность выделения ветви ВВ остающейся части печени, расположенной дистально по отношению к тромбу или инвазии опухолью (рис. 3). После внутривенного введения 500 мг гидрокортизона одновременно отжимали ствол и контралатеральную ветвь ВВ, вскрывали просвет ВВ для определения истинной распространенности опухолевого тромба. Салфетками со спиртом обкладывали просветы вскрытых сосудов для предупреждения диссеминации опухолевых клеток в свободную

Таблица 3. Способы восстановления портального тракта после резекции ВВ

Способ восстановления портального тракта	Протяженность инвазии ВВ опухолью	Число больных
Резекция конфлюэнса ВВ с формированием анастомоза конец в конец	III	16
Иссечение стенки ВВ с последующей портопластикой с наложением поперечного шва	II	3
Аутовенозная пластика с использованием сегмента вены яичника	II	2
Всего ...		21

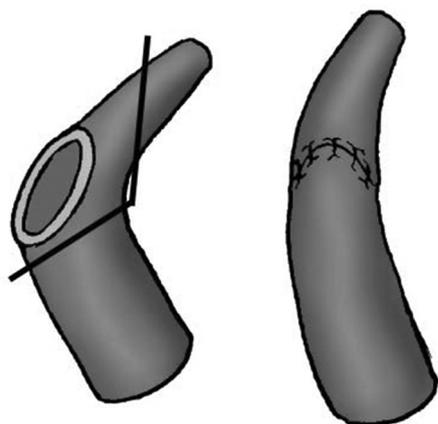


Рис. 5. Резекция конфлюэнса ВВ с наложением анастомоза конец в конец.



Рис. 6. Формирование задней губы порто-портоанастомоза.

брюшную полость. Стенку ВВ и ее ветвей иссекали на расстоянии 2 мм от наиболее близко прилежащей части опухолевого тромба в целях онкологической безопасности (рис. 4).

Поскольку ветви ВВ, кровоснабжающие хвостатую долю печени, берут начало от ствола ВВ или ее конфлюэнса, при опухолевом поражении этих участков тотальная каудальная лобэктомия является обязательным элементом оперативного вмешательства.

Способы восстановления портального тракта. После резекции ВВ и удаления препарата выполняли тот или иной вид портопластики. В зависимости от протяженности инвазии ВВ опухолью использовали следующие варианты резекции ВВ и портопластики (табл. 3): резекция конфлюэнса ВВ с формированием анастомоза конец в конец (рис. 5, 6), клинообразное иссечение стенки ВВ с последующим наложением поперечного шва (рис. 7), иссечение стенки ВВ с аутовенозной пластикой с использованием сегмента вены яичника (рис. 8).

Таблица 4. Операции, произведенные в основной группе

Операция	Число больных
Левосторонняя трисекциозектомия	2
Левосторонняя гемигепатэктомия	3
Правосторонняя гемигепатэктомия	4
Правосторонняя трисекциозектомия	12
Всего ...	21

Таблица 5. Операции, выполненные в контрольной группе

Операция	Число больных
Резекция левой латеральной секции	3
Левосторонняя гемигепатэктомия	17
Левосторонняя трисекциозектомия	4
Левосторонняя трисекциозектомия с тотальной каудальной лобэктомией	1
Резекция правой задней секции	2
Правосторонняя гемигепатэктомия	21
Правосторонняя трисекциозектомия с тотальной каудальной лобэктомией	2
Правосторонняя трисекциозектомия	7
Мезогепатэктомия	4
Всего ...	61

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе у 14 больных выполнена обширная (3 сегмента и более), у 7 – расширенная (5 сегментов и более) резекция печени (табл. 4). Для достижения максимального радикализма операции у всех больных осуществляли тотальную каудальную лобэктомию.

В контрольной группе у 42 больных выполнена обширная, у 14 – расширенная резекция печени, у 5 – резекция 2 сегментов (табл. 5).

В контрольной группе продолжительность операции составила в среднем (337 ± 120) мин, длительность суммарной ишемии печени – (58 ± 15) мин, интраоперационная кровопотеря – (1560 ± 56) мл, объем гемотрансфузии – (775 ± 25) мл. В основной группе продолжительность оперативного вмешательства составила в среднем (365 ± 91) мин, длительность суммарной ишемии печени – (75 ± 25) мин, различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе недостоверны. Время, необходимое для резекции и реконструкции ВВ (20 ± 3) мин. Интраоперационная кровопотеря – (1792 ± 70) мл, объем гемотрансфузии – (886 ± 15) мл, то есть достоверно больше, чем в контрольной группе. Увеличение объема кровопотери в основной группе обусловлено наличием у больных с опухолевым поражением ВВ синдрома портальной гипертензии с формированием множественных портокавальных и портопортальных коллатералей.

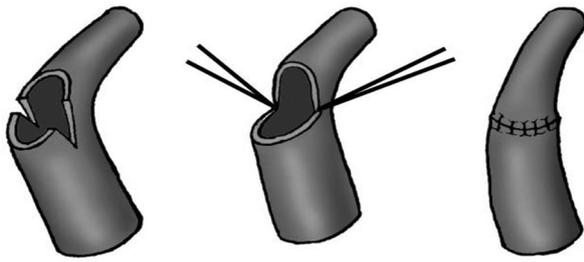


Рис. 7. Клинообразное иссечение стенки ВВ с последующим наложением поперечного шва.

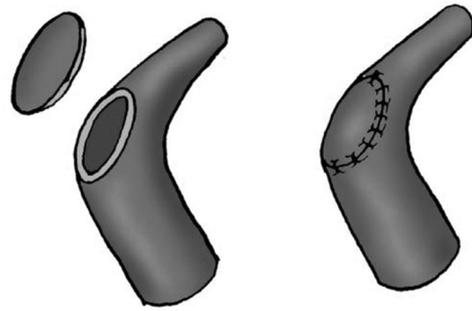


Рис. 8. Аутовенозная пластика с использованием сегмента вены яичника.

Анализ послеоперационных осложнений представлен в *табл. 6*. Достоверно чаще в основной группе выявляли синдром малой печени, что обусловлено выполнением обширной и расширенной резекции печени. Наличие синдрома малой печени способствовало большей частоте возникновения инфекционных осложнений: у 13 (61,9%) больных основной и 9 (14,8%) — контрольной группы. Послеоперационная летальность существенно не различалась в группах больных. В контрольной группе умерли 5 больных (2 — от инфаркта миокарда, 1 — от геморрагического инсульта, 1 — от острых язв толстой кишки, 1 — от полиорганной недостаточности). В основной группе умерли 2 больных (1 — от тромбоза ВВ, 1 — от сепсиса). Продолжительность лечения больного в стационаре была больше в основной группе — (22 ± 3) дня, в контрольной — (13 ± 5) дня.

В основной группе опухоль соответствовала стадии Т3 (по классификации TNM) у 17 (81%) больных, Т4 (прорастание висцеральной брюшины) — у 4 (19%); в контрольной группе у 10 (16,4%) больных опухоль соответствовала стадии Т2, у 45 (73,8%) — Т3

Таблица 6. Структура послеоперационных осложнений и летальность

Осложнение	Число наблюдений в группах	
	контрольной (n=61)	основной (n=21)
Асцит	7	4
Плевральный выпот	6	7
Желчеистечение из паренхимы печени	6	3
Инфицирование раны	2	4
Инфицирование мочевых путей	1	3
Пневмония	2	2
Синдром малой печени	9	13
Сепсис, полиорганная недостаточность	3	1
Тромбоз ВВ	—	1
Смерть	5 (8,1 %)	2 (9,5 %)

(несколько очагов диаметром более 5 см), у 6 (9,8%) — Т4 (прорастание висцеральной брюшины). Капсула опухоли обнаружена у 16 (76,2%) больных основной и у 39 (63,9%) — контрольной группы. Таким образом, онкологическая стадийная характеристика опухоли в контрольной группе была значительно лучше (меньшая распространенность и инвазия опухоли).

Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения ГЦК с поражением ВВ изучены показатели выживаемости в течение 1, 3 и 5 лет после операции (*рис. 9*). В основной группе у 20 пациентов возник рецидив заболевания, у 18 — внутripеченочный рецидив ГЦК, по поводу чего им проведена интраартериальная химиоэмболизация, у 10 — внепеченочные рецидивы (в легких — у 6, в костях — у 2, в послеоперационном рубце — у 1, в коже — у 1). Различия показателей выживаемости в группах больных достоверно ($P=0,33$).

До недавнего времени инвазию ВВ опухолью считали абсолютным противопоказанием к выполнению радикального оперативного вмешательства. В последующем, при обширной ГЦК с опухолевым тромбозом ВВ отдельные хирурги выполняли резекцию печени с прямым удалением опухолевых тромбов из

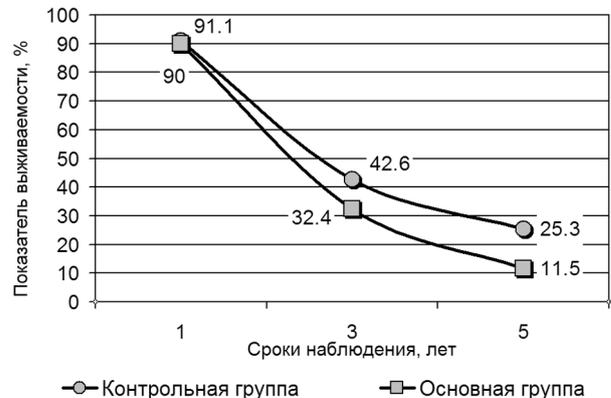


Рис. 9. Показатели отдаленной выживаемости больных после радикального лечения ГЦК.

ствола ВВ для устранения портальной гипертензии и увеличения продолжительности жизни больных. Авторы подчеркивали, что такие вмешательства сопровождаются высоким хирургическим риском и летальностью. Неудовлетворенность показателями выживаемости в отдаленном периоде явилась стимулом к поиску путей улучшения результатов лечения ГЦК, инвазивной ВВ. Для повышения радикальности операции нами предложена и успешно реализована на практике идея резекции тромбированного ствола ВВ с его последующей реконструкцией. Риск одновременной резекции паренхимы печени и ВВ высок. Анализ опыта резекции печени по поводу ГЦК ведущих клиник мира свидетельствовал, что результаты зависели от характера заболевания. Так, если не включать в исследование пациентов с тромбозом ствола или конfluence ВВ, послеоперационная летальность соответствует идеальным показателям. У больных при тромбозе ствола ВВ летальность в раннем послеоперационном периоде более высокая. В представленной работе после различных видов резекции печени без вмешательства на ВВ в раннем послеоперационном периоде умерли 5 больных (летальность 8,1%), в основной группе при опухолевом тромбозе ствола и конfluence ВВ умерли 2 (9,5%) больных. Поскольку в этой группе выполняли только обширную и расширенную резекцию печени, уровень летальности можно считать приемлемым. Различия послеоперационной летальности в основной и контрольной группах недостоверны. У больных основной группы объем резекции паренхимы печени значительно превышал таковой у больных контрольной группы. Травматичность оперативного вмешательства в основной группе выше, чем в контрольной, однако на показателе летальности это существенно не отразилось. Такой результат достигнут благодаря тщательному планированию и выполнению оперативных вмешательств. Относительно невысокая послеоперационная летальность является свидетельством того, что агрессивный подход и максимальный радикализм оправданы при лечении ГЦК с инвазией ВВ опухолью. Резекция сегмента ствола и конfluence ВВ вместе с опухолевым тромбом обеспечивает максимальную радикальность вмешательства. Для решения этой проблемы, а также проблемы прямой инвазии ВВ ГЦК мы предложили резецировать пораженный участок ВВ с последующей ее пластикой. Техника резекции ВВ при обширной резекции печени первоначально успешно применена при лечении внутрипеченочной холангиокарциномы. В дальнейшем принципиальные особенности резекции ВВ и ее ветвей получили развитие в резекционной хирургии ГЦК. Предложены три варианта резекции пораженного участка ВВ и восстановления проходимости портального тракта: резекция конfluence ВВ с пор-

топластикой и формированием анастомоза конец в конец, иссечение стенки ВВ с портопластикой с наложением поперечного шва и аутовенозная пластика с использованием сегмента вены яичника. Резекция конfluence и ствола ВВ с последующей портопластикой и наложением анастомоза конец в конец — операция наиболее универсальная и радикальная, ее выполняли наиболее часто — у 16 (76,1%) больных.

Таким образом, агрессивная хирургическая тактика при ГЦК с опухолевым тромбозом ствола и конfluence ВВ обеспечивает максимальную радикальность оперативного вмешательства при приемлемой частоте послеоперационных осложнений, позволяет существенно увеличить показатели отдаленной выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semela D. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma / D. Semela, J.-F. Dufour // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 864 — 880.
2. Giannelli G. Novel concepts in hepatocellular carcinoma: from molecular research to clinical practice / G. Giannelli, S. Antonaci // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 842 — 846.
3. Yeh C.-N. Hepatic resection and prognosis for patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: two decades of experience at Chang Gung Memorial Hospital / C.-N. Yeh, W.-C. Lee, M.-F. Chen // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10, N 9. — P. 1070 — 1076.
4. Efficacy of hepatic resection for hepatocellular carcinomas larger than 10 cm / Y. Nagano, K. Tanaka, S. Togo [et al.] // *World J. Surg.* — 2005. — Vol. 29. — P. 66 — 71.
5. Carr B. I. Hepatocellular cancer: diagnosis and treatment / B. I. Carr. — New Jersey: Humana Press, 2005. — 298 p.
6. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / Y. Barazani, J. R. Hiatt, M. J. Tong, R. W. Busutil // *World J. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — P. 1243 — 1248.
7. Appropriate surgical management of small hepatocellular carcinomas in patients infected with hepatitis C virus / S. Kubo, T. Taukamoto, K. Hirohashi [et al.] // *Ibid.* — 2003. — Vol. 27. — P. 437 — 442.
8. Anderson T. M. B. Cancer Center Hepatocellular Carcinoma: The need for progress / T. M. B. Anderson // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 13. — P. 2892 — 2899.
9. Kojiro M. Pathology of hepatocellular carcinoma / M. Kojiro. — Malden: Blackwell Publ., 2006. — 174 p.
10. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin / M. Shi, C.-Q. Zhang, Y.-Q. Zhang [et al.] // *World J. Surg.* — 2004. — Vol. 28. — P. 376 — 381.
11. Clinicopathologic features and factors related to survival of patients with small hepatocellular carcinoma after hepatic resection / J. Chen, G. Chau, W. Lui [et al.] // *Ibid.* — 2003. — Vol. 27, N 3. — P. 294 — 298.
12. Tang Z. Thirty years studies on surgery and related basic research of hepatocellular carcinoma / Z. Tang // *Ann. Coll. Surg. of Hong Kong.* — 2003. — Vol. 7. — P. 11 — 17.
13. Improved long-term survival after liver resection for hepatocellular carcinoma in the modern era: Retrospective study from HCV-endemic areas / A. Sasaki, Y. Iwashita, K. Shibata [et al.] // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 1567 — 1578.
14. Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy / M. Sakon, H. Nagano, S. Nakamori [et al.] // *Arch. Surg.* — 2002. — Vol. 137. — P. 94 — 99.
15. Liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC) with direct removal of tumor thrombi in the main portal vein / Y. Yamaoka, K. Kumada, K. Ino [et al.] // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 16. — P. 1172 — 1177.
16. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma with an extensive lymph node metastasis at diagnosis / T. Abe, J. Furuse, M. Yoshino [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 25, N 3. — P. 318 — 323.

17. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A critical review from the surgeon's perspective / R. T.-P. Poon, S.-T. Fan, F. H.-F. Tsang, J. Wong // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235, N 4. — P. 466 — 486.
18. Rilling W. S. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma / W. S. Rilling, A. Drooz // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 259 — 263.
19. Surgical and non-surgical approaches to hepatocellular cancer / S. J. Karpa, Y. Kub, S. Johnsona [et al.] // *Curr. Opin. Organ Transplant.* — 2006. — Vol. 11. — P. 226 — 233.
20. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: A study of a prospective cohort / R. T.-P. Poon, I. O.-L. Ng, S.-T. Fan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol 19, N 12. — P. 3037 — 3044.
21. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers: Univariate and multivariate analysis / M.-F. Chen, H.-P. Tsai, L.-B. Jeng [et al.] // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27. — P. 443 — 447.
22. Efficacy of postoperative transarterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombosis — a randomized study / Q. Li, J. Wang, Y. Sun [et al.] // *Ibid.* — 2006. — Vol. 30. — P. 2004 — 2011.
23. An appraisal of liver and portal vein resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi extending to portal bifurcation / C.-C. Wu, S.-R. Hsieh, J.-T. Chen [et al.] // *Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 135. — P. 1273 — 1279.
24. New indication for reduction surgery in patients with advanced hepatocellular carcinoma with major vascular involvement / N. Gotohda, T. Kinoshita, M. Konishi [et al.] // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 431 — 438.
25. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus / J. Shi, E. C. H. Lai, N. Li [et al.] // *J. Hepatobil. Pancr. Sci.* — 2011. — Vol. 18. — P. 74 — 80



УДК 612.325+616.33—056—089.819

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ ДО І ПІСЛЯ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

І. В. Гомоляко, О. М. Бурій, І. С. Терешкевич, М. П. Костюк, Г. Д. Сіра, О. С. Ільчук

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

MORPHOLOGIC PECULIARITIES OF GASTRIC MUCOSA BEFORE AND AFTER BARIATRIC SURGERY

I. V. Gomolyako, O. M. Buriy, I. S. Tereshkevych, M. P. Kostyuk, G. D. Sira, O. S. Ilychuk

РЕФЕРАТ

Вивчений морфологічний стан слизової оболонки (СО) шлунка у хворих на морбідне ожиріння (МО) до і після бандажування (БШ) та шунтування (ШШ) шлунка. За даними гістологічного дослідження СО шлунка у хворих на МО не змінена чи з помірно вираженими запальними змінами. БШ та ШШ не спричиняли достовірних морфологічних змін СО.

Ключові слова: морбідне ожиріння; слизова оболонка шлунка; морфологічні особливості.

SUMMARY

Morphological state of gastric mucosa was studied up in patients, suffering morbid obesity before and after gastric banding and gastric shunting operations. According to histologic investigation data gastric mucosa in patients, suffering morbid obesity, is not changed or has moderate inflammatory changes. Gastric banding and gastric shunting did not change gastric mucosa trustworthily morphologically.

Key words: morbid obesity; gastric mucosa; morphologic peculiarities.

В останні роки відзначений розвиток баріатричної хірургії [1, 2]. Активно ведуться роботи з вибору оптимального втручання для зменшення маси тіла у хворих на МО. Оскільки більшість баріатричних операцій передбачають зміни анатомії травного каналу, такий вибір неможливий без чіткого уявлення про відповідні зміни його слизової оболонки (СО).

Сьогодні дані літератури не дають повного уявлення про характер морфологічних змін СО травного каналу при МО [3]. Це пов'язане з тим, що деякі фахівці вважають МО синдромом, а не нозологічною формою або основним захворюванням. Практично відсутні публікації вітчизняних авторів, а за рубежом є окремі повідомлення, які не відображують справжні зміни СО шлунка у хворих на МО [4, 5]. Стану СО шлунка при ожирінні не приділяли особливої уваги через нечіткість та неспецифічність клінічних проявів та можливих функціональних розладів шлунка, хоча у пацієнтів при МО нерідко відзначали абдомінальний біль, рефлюкс та рефлюксну хворобу, різні види дисфагії [2, 6, 7].

В літературі дуже мало даних про зміни СО травного каналу після хірургічних втручань з приводу МО [4, 8]. Практично відсутні відомості про хірургічну патологію — стан шлунка, кишечнику, анастомозів після хірургічних втручань [5, 9, 10].

Ці обставини спонукали до більш детального вивчення морфологічних змін органів і систем у пацієнтів з МО. Метою дослідження було вивчення морфологічних змін СО різних відділів шлунка у хворих на МО до хірургічного втручання, а також після виконання операцій ШШ та БШ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих на МО, яких лікували в клініці в період 2000–2010 рр., вивчали морфологічні особливості СО дна, тіла та антрального відділу шлунка до (у 92) та після (у 60) хірургічного втручання.

Біоптати СО шлунка забирали під час гастроінтестинальної ендоскопії перед хірургічним втручанням

та в строки від 3 до 18 міс після ШШ та БШ. Біоптати фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал обробляли за загальноприйнятими гістологічними методами. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, резорцин–фуксином, азур–II–еозином, ставили ШИК–реакцію. Морфологічну оцінку та документування гістологічних препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа ВХ–41 з цифровою камерою (Olympus, Японія).

Дослідження гістологічних препаратів проводили за схемою, оцінювали наступні ознаки: загальне стоншення або потовщення СО, згладження поверхні, поглиблення ямок, ступінь поліпoidної трансформації (циліндроклітинна метаплазія); штовпороподібні залози, стан верхівок ворсинок СО (склероз, набряк, лімфостаз, гіаліноз, повнокров'я поверхневих капілярів, мікроекстравазати), атрофія кінцевих відділів залоз відповідно до відділу шлунка, склероз підслизового прошарку; диспластичні зміни епітелію залозистих структур; наявність дифузно–запальної інфільтрації, лімфоїдних вузликів, поверхневої запальної інфільтрації; розширення й повнокров'я капілярів СО.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До операції вивчений морфологічний стан СО дна, тіла та антрального відділу шлунка у 92 хворих на МО. Відразу слід зазначити, що диспластичні зміни у СО дна та антрального відділу шлунка не виявлені ні до, ні після хірургічного втручання.

У 46,3% хворих на МО в СО антрального відділу шлунка спостерігали ознаки хронічного гастриту. Нормопластична реакція СО відзначена у 37,6% спостережень, атрофія – у 33,7%, гіперплазія – у 28,7%. При порівнянні цих даних з даними, отриманими у загальній популяції хворих на хронічний гастрит, встановлено, що у хворих на МО атрофію СО спостерігали частіше, ніж за гелікобактер–асоційованого гастриту (у 12–15%) і менш часто, ніж у хворих за гелікобактер–негативного гастриту (у 45–50%); гіперпластичні зміни – відповідно майже в 1,5 разу рідше (у 44,4%). При цьому поверхневий гастрит виявляли у 17,4% спостережень, виражену дифузну запальну інфільтрацію СО – у 32,6%, лімфоїдні органідні утворення в СО антрального відділу – у 15,2%. Таким чином, у хворих на МО більшою мірою проявляється тенденція до атрофічних процесів у СО антрального відділу шлунка, хоча у значній кількості (30,6%) хворих зберігалася нормальна будова СО. Атрофія СО антрального відділу шлунка у хворих на МО супроводжувалася типовими змінами: зменшенням кількості залозистих утворень, набряком строми, лімфостазом, еозинофілією, слабкою запальною інфільтрацією, поглибленням окремих ямок (рис. 1).

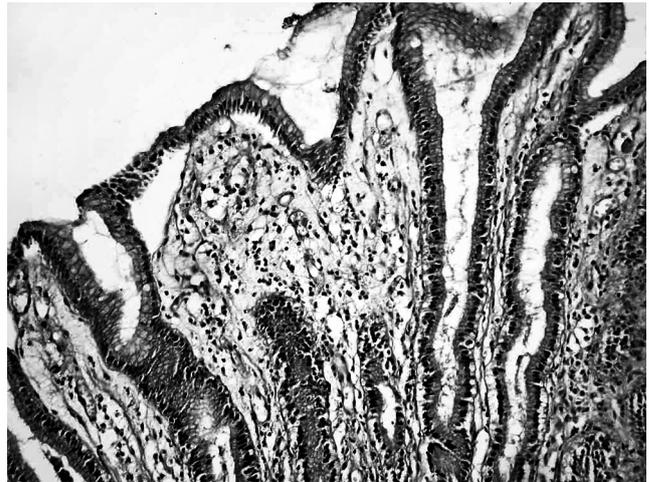


Рис. 1. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Антральний відділ. Набряк і дифузна запальна інфільтрація. Поглиблення шлункових ямок. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 20$.

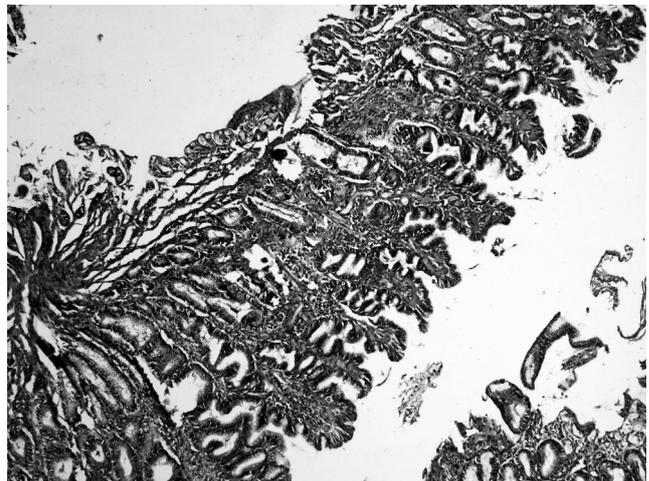


Рис. 2. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Штовпороподібні залози та циліндроклітинна метаплазія покривного епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 10$.

Порушення рельєфу СО у вигляді згладжування поверхні або значного поглиблення ямок в антральному відділі виявлене у 72 (78,3%) спостереженнях.

Окреме місце посідають ознаки рефлюкс–гастриту: штовпороподібні залози, форма яких є проявом пристосовно–захисної реакції СО (рис. 2). Їх виявляли лише в біоптатах з антрального відділу шлунка у 46 (50%) спостереженнях. Це не характерне для СО фундаментального типу.

Характерною для СО антрального відділу шлунка була поліпoidна трансформація (циліндроклітинна метаплазія). У більшості спостережень ці зміни були помірно виражені, проте, в окремих спостереженнях виявляли формування аденоматозних тубулярних та папілярних структур. Циліндроклітинну метаплазію

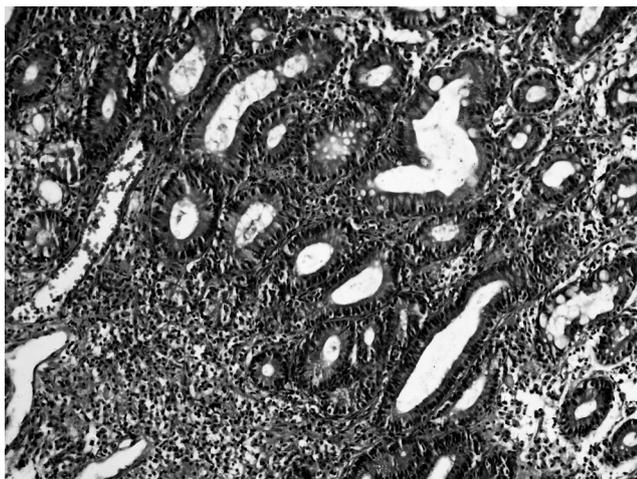


Рис. 3. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Антральний відділ. Слабо виражена циліндроклітинна метаплазія покривного епітелію та епітелію вивідних проток. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 10$.

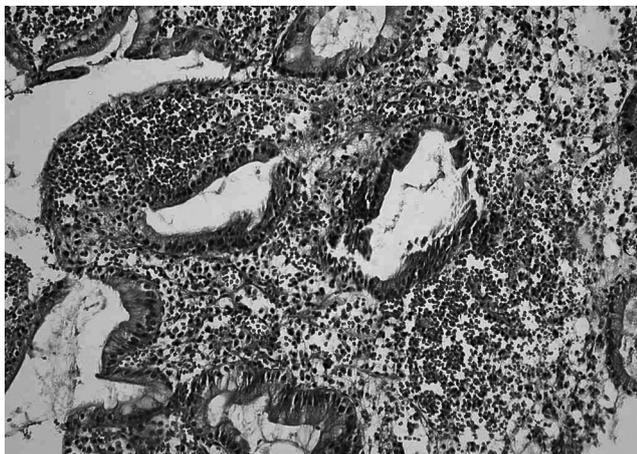


Рис. 4. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка у хворого на МО. Антральний відділ. Хронічний гастрит. Крововиливи та ерозії на тлі набряку та дифузної запальної інфільтрації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 20$.

СО в антральному відділі шлунка спостерігали майже в усіх хворих, що свідчило про активність рефлюксних процесів, проте, вираженість морфологічних ознак рефлюксу в цілому помірна.

Така трансформація залоз супроводжувалася підвищеною продукцією нейтральних муцинів, це ознака пристосовно—захисної реакції певного хронічного подразника, яким, вірогідно, є вміст дванадцятипалої кишки (рис. 3).

Поряд з проявами хронічного гастриту та рефлюкс—гастриту в СО антрального відділу шлунка спостерігали ознаки ішемічного пошкодження СО у вигляді пенетрації розширеними капілярами м'язової пластинки СО, збільшення кількості капілярів внаслідок неангіогенезу та відкриття резервних капілярів, повнокров'я. Досить характерним явищем був незначний склероз підслизового прошарку.



Рис. 5. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Кардіальний відділ. Слабо виражена циліндроклітинна метаплазія покривного епітелію та епітелію вивідних проток. Набряк строми верхівок ворсинок. Розширення капілярів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 20$.

Органіодну лімфоїдну реакцію у вигляді лімфоїдних вузликів спостерігали в СО антрального відділу у 23 (25%) хворих, за частотою та вираженістю вона не відрізнялася від такої реакції у хворих на хронічний гастрит.

За наявності хронічного гастриту мікроскопічну картину СО шлунка доповнювали типові для даної патології ерозії та ділянки геморагічного просочування (рис. 4).

Таким чином, зміни СО антрального відділу шлунка були типовими для помірно вираженого хронічного або хімічного гастриту. При цьому значущими відмінностями у хворих на МО є збільшення частоти виявлення атрофічних змін та наявність циліндроклітинної метаплазії. Частота виявлення гелікобактерної інфекції в цій групі була такою самою, як і в популяції в цілому в Україні — 60–70%.

Оцінюючи вираженість морфологічних змін СО тіла і дна шлунка, слід зазначити, що у 62,5% спостережень відзначали загальне стоншення СО, атрофічні зміни в усіх відділах шлунка виявлені у 23 (25%) пацієнтів.

Запальна інфільтрація була слабо виражена, змішана (лімфоцити, плазмоцити, гістіоцити, окремі еозинофільні гранулоцити), розташована поверхнево (поверхневий гастрит). Поліпоїдна трансформація покривного та ямкового епітелію у дні шлунка виявлена в усіх хворих на МО. Вона була поверхнева, виявляли 2–3 рівні відносно невеликих трансформованих залоз (рис. 5). Осередкове поглиблення ямок в ділянці дна спостерігали у 57 (61,9%) хворих.

Органіодна лімфоїдну реакцію у вигляді лімфоїдних вузликів виявлена в ділянці дна шлунка у 12 (13%) хворих.

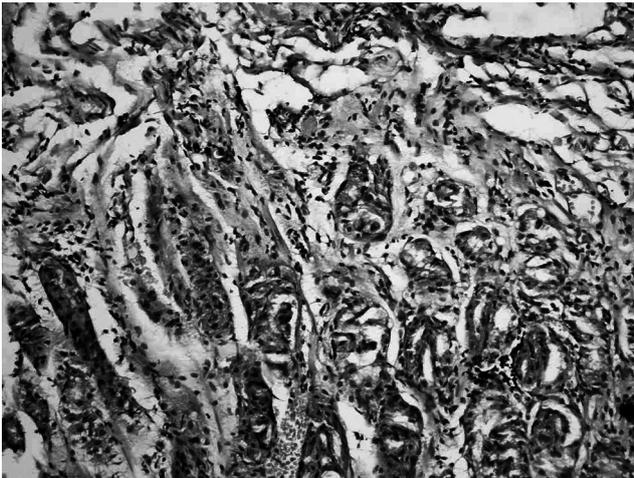


Рис. 6. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Помірна атрофія та склероз залозистих структур. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. $\times 10$.

Типовими для СО дна шлунка у хворих на МО були поліморфні зміни верхівок ворсинок (набряк, склероз, гіаліноз, гемо- і лімфостаз), які, вірогідно, відображають різні стадії ішемічного ураження СО з порушенням дренажних функцій венозних та лімфатичних судин як відповідь на хронічне подразнення.

Ще однією особливістю СО дна шлунка є певний поліморфізм будови, який спостерігали у 86,7% хворих. Відзначали ділянки атрофії та дистрофії, зокрема, кінцевих відділів фундальних залоз (зменшення їх кількості і розмірів), відбувалась деградація і дезорганізація епітеліального покриву. Досить виражені фібропластичні процеси спостерігали у 53 (57,6%) хворих (рис. 6).

В окремих ділянках відзначали аденоматозну гіперплазію залоз з койлоцитарною атипією (рис. 7).

В одному спостереженні виявлена виражена поширена антральна метаплазія з заміщенням фундальних залоз на більш прості за організацією і функцією слизопродуруючі залози антрального типу.

Таким чином, при порівнянні стану СО в різних відділах шлунка встановлено, що і в антральному, і в фундальному відділі, і в тілі шлунка зміни подібні. Типовим для хворих на МО є збільшення частоти атрофічних змін та поліморфізм змін СО. Стійкими ознаками є циліндроклітинна метаплазія поверхневих ділянок СО, наявність слабо вираженого поверхневого гастриту, склероз підслизового прошарку та осередкова фіброзна деформація СО дна шлунка з атрофією кінцевих відділів залоз; дистрофічні та застійні зміни у верхівках ворсинок. Вираженість цих змін незначна й помірна, проте, вони досить поширені. Однією з причин такого дифузного ураження СО шлунка може бути її ішемізація і, внаслідок цього,

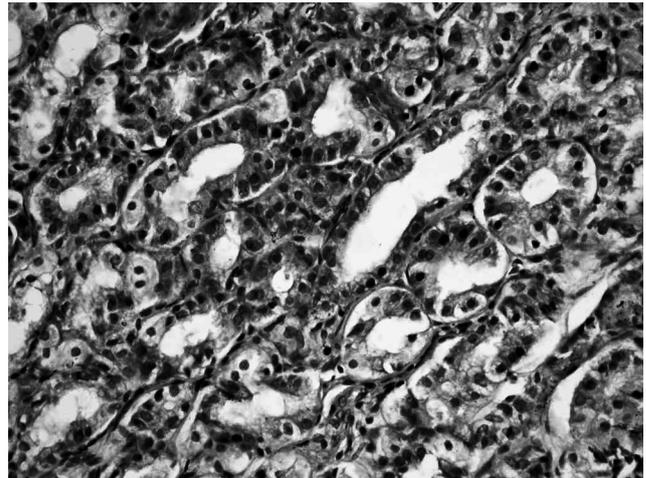


Рис. 7. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Фундальний відділ. Аденоматозна трансформація залоз з койлоцитарною атипією. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. $\times 20$.

підвищена чутливість до навіть незначних місцевих змін хімічного складу вмісту шлунка та кишечника. Про високу вірогідність саме підвищеної чутливості свідчить помірна дифузна реакція капілярів з їх розширенням та повнокров'ям, а також виражені застійні зміни у верхівках ворсинок з наявністю лімфостазу, розширених капілярів, некробіозу. Такі зміни капілярного русла типові для ішемізованої СО. Роль власне рефлюксу, про наявність якого свідчать морфологічні ознаки хімічного гастриту, менш значуща, оскільки так звані "штопороподібні" залози, типові для жовчного рефлюксу, виявляли лише у 50% спостережень. У деяких пацієнтів виявлені ознаки хронічного гастриту, вони не відрізнялись від таких у хворих без МО. До специфічних характеристик СО у хворих на МО слід віднести групи ліпоцитів, які інфільтрували м'язову пластинку СО і підслизовий прошарок.

В різні строки (від 3 до 18 міс) після операції обстежені 60 хворих: 24 — після ШШ, 36 — після БШ, 36 біоптатів СО проксимального резервуара шлунка, 32 — СО антрального відділу шлунка.

Результати морфологічного дослідження свідчать, що в цілому у хворих на МО після хірургічного втручання стан СО шлунка суттєво не відрізнявся від такого до операції. Можна відзначити лише деяке збільшення частоти й інтенсивності цих змін, що зумовлене порушеннями анатомії органа та його кровопостачання.

З найбільш значущих ознак патології можна виділити, насамперед, реакцію капілярного русла. Вона проявлялась посиленням капілярного малюнку СО. Особливо це проявлялось у СО дна шлунка, в якій в сполучній тканині між залозами візуалізувалась сітка тонких капілярів. Це стосується, в першу чергу,

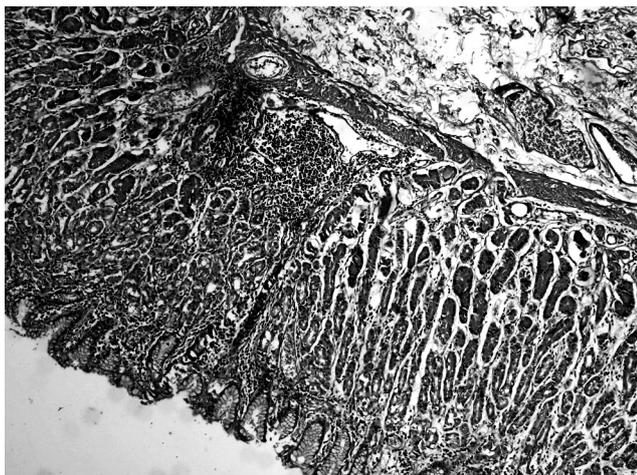


Рис. 8. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО після хірургічного лікування. Фундальний відділ. Атрофія та осередкова гіперплазія залоз, поверхневий гастрит, лімфоїдний вузлик. Велика кількість розширених капілярів. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. $\times 10$.

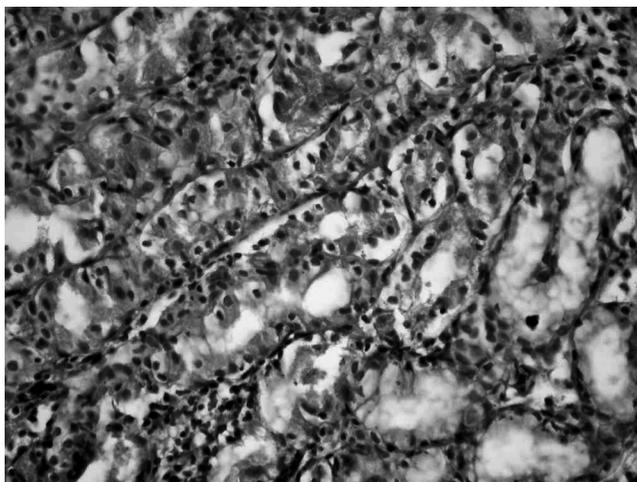


Рис. 9. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Дно шлунка. Гіперплазія залоз після хірургічного лікування. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. $\times 20$.

ранніх строків спостереження після операції і свідчить про певний ступінь ішемії СО.

Слід також відзначити деяке посилення склеротичних (фіброзно-дегенеративних) змін СО. Склероз був сітчастим, дифузно-осередковим, найбільш виражений в глибоких відділах СО або у підслизовому прошарку.

В СО дна шлунка спостерігали деяке посилення антральної метаплазії відносно групи порівняння. Ці зміни, з одного боку, пов'язані з порушенням кровообігу в СО, з іншого — з впливом кишково-шлункового рефлюксу.

Вираженість запальних змін в СО після ШШ або БШ суттєво не змінювалась. Лише у 3 спостереженнях після ШШ в антральному відділі шлунка відзначене суттєве посилення дифузної запальної інфільтрації. В

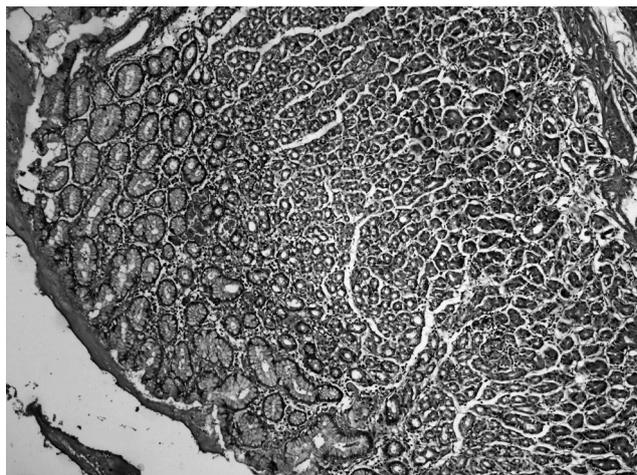


Рис. 10. Мікрофото. Фрагмент СО шлунка хворого на МО. Кардіальний відділ. Слабо виражена циліндроклітинна метаплазія покривного епітелію та епітелію вивідних проток. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. $\times 10$.

цілому в межах проведеного дослідження характер та інтенсивність запалення не були специфічними для операцій ШШ чи БШ.

Найбільш характерною (типовою) особливістю бариатричних втручань є поява/посилення мозаїчності будови СО дна шлунка. Це проявлялося поєднанням атрофічних та гіперпластичних реакцій, коли в одному полі зору спостерігали типові ознаки атрофічного процесу з різним за вираженістю набряку зменшенням кількості та розмірів залоз, деградацією і дезорганізацією епітеліального покриву, склерозом строми, а поряд — ділянки з вираженою гіперпластичною реакцією (рис. 8). В залозах дна шлунка спостерігали осередкове збільшення кількості парієтальних клітин. Інтенсивність проліферативних процесів в епітелію залоз дна в окремих спостереженнях була настільки значною, що гіперплазовані залози нагадували аденоми — епітелій гіперхромний, окремі мітози (рис. 9).

Розширення капілярів, збільшення їх кількості, повнокров'я, стаз спостерігали у 64,1% хворих. Склероз підслизового прошарку зберігався на доопераційному рівні, ерозування не було типовим, виявлене лише у 32,2% спостережень.

Циліндроклітинну метаплазію покривного та ямкового епітелію СО шлунка можна розглядати як особливість будови СО у пацієнтів з МО. Це досить часто спостерігали до операції, як правило, вона зберігалася, а іноді дещо посилювалась після ШШ. У 3 спостереженнях циліндроклітинна метаплазія була дуже інтенсивною, у решти — помірно вираженою. Виникнення циліндроклітинної метаплазії пов'язане, по перше, з рефлюксом вмісту кишечника в порожнину шлунка, по-друге, підвищеною чутливістю СО до дії подразника (рис. 10).

Про високу вірогідність саме підвищеної чутливості свідчить помірно виражена дифузна реакція капілярів з їх розширенням та повнокров'ям, а також застійні зміни у верхівках ворсинок з наявністю лімфостазу, розширення капілярів, некробіозу. Проти вираженого дуоденогастрального рефлюксу свідчить майже повна відсутність так званих "штопороподібних" залоз, типових для жовчного рефлюксу.

Типовими були зміни верхівок ворсинок — набряк, гемо- і лімфостаз, які відображають різні стадії одного процесу, а саме, відповідь на хронічне подразнення на тлі порушення дренажних реакцій судинного русла — венозного та лімфатичного відтоку.

Диспластичні зміни спостерігали після БШ лише в одного хворого, вони були помірно виражені, в одного хворого виявлене ураження СО папіломавірусом. При цьому епітеліальні клітини набували типової вівсяноподібної форми, ядра гіперхромні, монотонні.

Характерною особливістю БШ були ознаки трансформації СО в ділянці тіла шлунка проксимального резервуара з структурами антрального відділу (у 78,9% спостережень). Відзначали заміщення залоз дна на більш прості за організацією і функцією слизопродукуючі залози антрального типу. Така трансформована СО набуває ознак атрофованої СО антрального відділу з посиленою циліндроклітинною метаплазією та помірно вираженою запальною реакцією.

У 68,5% хворих після ШШ типовою була тенденція до атрофії СО з осередковою гіперплазією, помірно вираженим запаленням, набряком, циліндроклітинною метаплазією та трансформацією СО фундального типу в СО антрального типу. Всі ці явища є прямими ознаками невідповідності між потребами та можливостями киснезабезпечення або порушення кровообігу. Крім того, у таких пацієнтів спостерігали компенсаторну гіперплазію залоз дна шлунка, помірно виражений склероз підслизового прошарку, слабо виражений поверхневий гастрит. Такі самі зміни спостерігали і до операції, проте, після неї вони дещо посилювалися.

В цілому слід відзначити, що зміни в досліджених фрагментах СО шлунка варіювали від норми до

помірно виражених патологічних змін без ознак специфічності.

ВИСНОВКИ

1. При порівнянні стану СО в різних відділах шлунка встановлено, що і в антральному відділі, і в ділі та тілі шлунка, зміни аналогічні: склероз підслизового прошарку, слабо виражений поверхневий гастрит; атрофія кінцевих відділів залоз; дистрофічні та застійні зміни в верхівках ворсинок; поліпоїдна трансформація (циліндроклітинна метаплазія) поверхневих ділянок СО.

2. За даними гістологічного дослідження СО шлунка хворих на МО відзначають відсутність змін чи помірно виражені запальні зміни. БШ та ШШ не спричиняють достовірних морфологічних змін СО.

ЛІТЕРАТУРА

1. Histologic studies of the bypassed stomach after Roux-en-Y gastric bypass in a porcine model / P. Gentileschi, M. Gagner, L. Milone [et al.] // *Obes. Surg.* — 2006. — Vol. 16, N 7. — P. 886 — 890.
2. Csendes A. Endoscopic and histologic findings in the gastric pouch and the Roux limb after gastric bypass / A. Csendes, G. Smok, A. M. Burgos // *Ibid.* — N 3. — P. 279 — 283.
3. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / J. M. Clark, A. R. Alkhuraishi, S. F. Solga [et al.] // *Obes. Res.* — 2005. — Vol. 13. — P. 1180 — 1186.
4. Younossi Z. M. Nonalcoholic fatty liver disease (an agenda for clinical research) / Z. M. Younossi, A. M. Diehl, J. P. Ong // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 35. — P. 746 — 752.
5. Safety and efficacy of bariatric surgery: Longitudinal assessment of bariatric surgery / S. H. Belle, P. D. Berk, A. P. Courcoulas [et al.] // *Surg. Obes.* — 2007. — Vol. 3. — P. 116 — 126.
6. The effects of gastric bands of different synthetic materials on the gastric and esophageal mucosa: an experimental study / A. Bozbor, H. Coskun, U. Barbaros [et al.] // *Obes. Surg.* — 2004. — Vol. 14. — P. 246 — 252.
7. Upper gastrointestinal symptoms and associated disorders in morbidly obese patients: a prospective study / S. K. Dutta, M. Arora, A. Kireet [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 54, N 6. — P. 1243 — 1246.
8. Stocker D. J. Management of the bariatric surgery patient / D. J. Stocker // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 32. — P. 437 — 457.
9. How do mental health professionals evaluate candidates for bariatric surgery? Survey results / A. N. Fabricatore, C. E. Crerand, T. A. Wadden [et al.] // *Obes. Surg.* — 2006. — Vol. 16. — P. 567 — 573.
10. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity / C. Stratopoulos, A. Papakanstantinou, I. Terzis [et al.] // *Ibid.* — 2005. — Vol. 15. — P. 1154 — 1160.



УДК 616.345–006.6–033.2:616.36–006.6

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Ю. А. Коваленко, А. О. Чугунов, А. В. Чжао

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, г. Москва, Российская Федерация

THE RISK FACTORS IMPACT IN COLORECTAL CANCER HEPATIC METASTASES

Yu. A. Kovalenko, A. O. Chugunov, A. V. Chzhaov

РЕФЕРАТ

Проанализированы факторы риска у 69 пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печени, влияющие на отдаленные результаты хирургического лечения. Изучена значимость клинико–патологических (максимальных размеров, числа, локализации метастазов, степени дифференцировки опухоли, синхронности поражения печени с первичной опухолью, поражения лимфатических узлов гепатодуоденальной связки, микрососудистой инвазии, края резекции) и молекулярных (СК 20, β -cat, Ki 67, Muc 2 и 5A) факторов прогноза. Вариант резекции печени выбирали в зависимости от наибольших размеров метастаза, числа и локализации узлов опухоли, наличия внепеченочных очагов, поражения лимфатических узлов, а также функционального резерва печени. На основании оценки уровня и типа экспрессии молекулярных факторов определяли корреляцию с частотой рецидива опухоли. Между экспрессией СК 20, β -cat, Ki 67 и частотой рецидива установлена высокая степень корреляции, экспрессией Muc 2 и 5A – корреляция отсутствовала. В течение 1, 3 и 5 лет жили соответственно 85, 50 и 31% пациентов, без рецидивов – соответственно 68, 27 и 14%. Ни один из клинико–патологических факторов, кроме степени дифференцировки метастаза, достоверно не влиял на прогноз заболевания.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печени; резекция печени; продолжительность жизни; клинико–патологические факторы; молекулярные факторы.

SUMMARY

The risk factors, influencing late results of surgical treatment, were analyzed in 69 patients, suffering a colorectal cancer hepatic metastases. The significance of clinico–morphological (the metastases maximal size, quantity, localization, the tumor grade, the hepatic affection synchronicity with primary tumor appearance, the hepatoduodenal ligament lymph nodes affection, microvascular invasion, the resection edges) and molecular (CK 20, β -cat, Ki 67, Muc 2 and 5A) factors of prognosis was studied up. The hepatic resection variant was chosen, depending on the largest metastasis size present, the tumor nodes quantity and localization, the extrahepatic foci present, the lymph nodes affection and hepatic functional reserve secured. Basing on estimation of the level and type of expression for molecular factors there was determined correlation with the tumor recurrence rate. High degree correlation was established for the CK 20, β -cat, Ki 67 expression and the recurrence rate, but it was not true for the Muc 2 and 5A expression. One, three and five years have survived 85, 50 and 31% of patients accordingly, and without recurrences – 68, 27 and 14% accordingly. No one of clinico–morphological factors, but the metastasis grade, have had influenced the disease prognosis.

Key words: liver metastases of colorectal cancer; hepatic resection; life span; clinicopathological factors; molecular factors.

Хирургическое вмешательство в сочетании с химиотерапией является единственным эффективным методом лечения метастазов КРР в печени [1, 2]. В настоящее время в течение 5 и 10 лет живут соответственно 24–58 и 17–25% пациентов [3–6].

Начиная с 80–х годов прошлого столетия, когда наметилась отчетливая тенденция к развитию хирургической гепатологии, изучением факторов, достоверно влияющих на отдаленные результаты, в частности, возникновение рецидива заболевания и продолжительность жизни, занимались многие исследователи.

Значимость факторов, достоверно влияющих на продолжительность жизни, авторы оценивают неоднозначно. Как правило, учитывают следующие факторы: возраст пациента, размеры и число метастазов, внепеченочное распространение опухоли, поражение лимфатических узлов, синхронность метастазирования с первичной опухолью, билобарное поражение, уровень раково–эмбрионального антигена (РЭА) и др. [7–9].

Так, при изучении многочисленных клинико–патологических факторов, влияющих на прогноз заболевания, только два (поражение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки и периоперационная гемотрансфузия) оказались независимыми для продолжительности жизни (выживаемости) и частоты рецидива заболевания [2].

Для оценки клинического течения и прогноза метастазов КРР в печени, а также эффективности оперативного вмешательства предложены различные прогностические шкалы. Наиболее распространены системы, предложенные коллективами авторов под руководством В. Nordlinger (1996), S. Iwatsuki (1999), M. Schindl (2005), M. Minagawa (2007) [1, 8, 10, 11]. Однако, в связи с незначительным прогностическим значением, эти шкалы имеют ограниченное применение в клинической практике.

В последние десятилетия развитие новейших технологий в медицине и существующие противоречия в оценке значимости клинико–патологических фак-

торов обусловили необходимость поиска "сигнальных маркеров" в области молекулярной биологии, позволяющих в комплексе с клинико-патологическими факторами более эффективно прогнозировать отдаленные результаты хирургического лечения.

Цель работы: изучить факторы риска у больных с метастазами КРР в печени, достоверно влияющие на отдаленные результаты хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ факторов риска в зависимости от отдаленных результатов хирургического лечения 69 пациентов с метастазами КРР в печени. Из факторов риска выделены клинико-патологические (размеры, число, локализация метастазов, степень дифференцировки опухоли, синхронность поражения печени с первичной опухолью, поражение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки, микрососудистая инвазия, "позитивный край" резекции) и молекулярные (цитокератин 20 — СК 20, β -катенин — β -cat, фактор пролиферации — Ki 67, муцины 2 и 5А — Muc 2 и 5А). Указанные маркеры определены как имеющие большую вероятность связи с продолжительностью жизни пациентов и прогнозом заболевания.

При выполнении оперативных вмешательств использовали международную терминологию анатомии и резекции печени, принятую в 2000 г. в Брисбейне. Все варианты резекции разделяли по способу и объему. В зависимости от способа: резекция анатомическая и неанатомическая (атипичная). В свою очередь, анатомическую резекцию в зависимости от объема разделяли на большую (более 3 сегментов) и малую (3 сегмента и менее).

Мужчин было 31 (44,9%), женщин — 38 (55,1%). Возраст пациентов от 36 до 75 лет, в среднем ($57,5 \pm 9,7$) года. Опухоль максимального диаметра до 5 см обнаружена у 29 (42%) больных, 6–10 см — у 31 (45%), более 10 см — у 9 (13%). Единичные узлы выявлены у 13 (19%) пациентов, 3 и менее — у 27 (39%), множественные (более 3) — у 29 (42%). Для оценки распространенности опухоли использовали классификацию mTNM, предложенную S. Iwatsuki и соавторами (1986): опухоль I стадии отмечена у 1 (1%), II стадии — у 12 (17%), III стадии — у 16 (22%), IVA стадии — у 31 (45%), IVB стадии — у 10 (15%) пациентов. Выполняли преимущественно анатомическую резекцию печени, в том числе расширенную гемигепатэктомию (РГЭ) — у 13 (19%) больных, гемигепатэктомию (ГЭ) — у 21 (30%), бисегментэктомию — у 4 (6%), сегментэктомию — у 4 (6%). Неанатомическая резекция печени выполнена у 10 (14%) пациентов, анатомическая в сочетании с неанатомической резекцией — у 17 (25%). В зависимости от объема резекции большая резекция произведена 51 (73,9%) больному, малая — 18 (26,6%).

Экспрессию СК 20, Muc 2 и 5А, β -cat, Ki 67 определяли у 12 больных. Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, сделанных для стандартного морфологического исследования, пероксидазно-антипероксидазным методом по стандартному протоколу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализирована зависимость продолжительности жизни от клинико-патологических факторов с помощью моно- и полифакторного анализа регрессионной модели пропорционального риска

Таблица 1. Зависимость между прогностическими факторами и продолжительностью жизни по данным монофакторного анализа

Фактор прогноза	Достоверность факторов (P)	
	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость
Макроскопический		
Максимальные размеры очага	0,99	0,37
Число узлов опухоли	0,67	0,10
Локализация опухоли в печени, уни/билобарная	0,45	0,12
Микроскопический		
Степень дифференцировки	0,22	0,07
Инвазия сосудов	0,65	0,55
Опухолевые клетки в крае резекции	0,19	0,40
Опухолевые клетки в лимфатических узлах ГДС	0,67	0,63
Клинический		
Объем резекции	0,31	0,07
Способ резекции	0,33	0,07
Стадия заболевания (mTNM)	0,27	0,99
Сроки появления метастазов	0,18	0,13

Примечание. ГДС — гепатодуоденальная связка.

Таблица 2. Зависимость между прогностическими факторами и продолжительностью жизни по данным полифакторного анализа

Фактор прогноза	Достоверность факторов (P)	
	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость
Макроскопический		
Максимальные размеры очага	0,56	0,77
Число узлов опухоли	0,65	0,56
Локализация опухоли в печени, уни/билобарная	0,10	0,96
Микроскопический		
Степень дифференцировки	0,14	0,03*
Инвазия сосудов	0,71	0,71
Опухолевые клетки в крае резекции	0,20	0,20
Опухолевые клетки в лимфатических узлах ГДС	0,89	0,40
Клинический		
Объем резекции	0,20	0,15
Способ резекции	0,56	0,24
Стадия заболевания (mTNM)	0,07	0,92
Сроки появления метастазов	0,24	0,39

Примечание. * – различия показателей достоверны.

Кокса у всех больных, а также зависимости от способа и объема резекции (табл. 1, 2). По данным монофакторного анализа ни один из изученных факторов не имел достоверной связи с показателями выживаемости. По данным полифакторного анализа наиболее важными факторами исхода заболевания были степень дифференцировки и стадия заболевания (mTNM). Причем, степень дифференцировки имела достоверную связь с безрецидивной продолжительностью жизни ($P < 0,05$).

Как правило, стадию первичной опухоли, уровень РЭА, размеры и число очагов, а также продолжительность периода, прошедшего от момента лечения первичной опухоли до обнаружения метастазов, и внепеченочное распространение считают определяющими прогностическими факторами продолжительности жизни после резекции печени [7].

Однако обоснование значимости клинико-патологических факторов прогноза (максимальных размеров, локализации, числа метастазов и др.) противоречиво [6]. Авторы полагают, что, хотя эти факторы важны в определении прогноза, их не следует использовать при установлении резектабельности метастазов КРР. Новые критерии необходимо выбирать на основе макро- и микроскопической оценки или резекции R0. Более того, при принятии решения о резектабельности опухоли, важно учитывать остающийся объем ткани печени, который может быть удален во время повторной резекции. Авторами предложены 4 критерия резектабельности.

1. При внутри- и внепеченочном распространении опухоли все очаги должны быть удалены, то есть выполнена резекция R0.

2. Необходимо, по крайней мере, сберечь два соседних сегмента.

3. Сосудистый приток и отток и, в равной степени, отток желчи из этих сегментов должны быть сохранены.

4. Объем оставшейся ткани печени должен быть не менее чем 20% объема непораженной ткани; 30–60% – после химиотерапии или при наличии стеатоза и гепатита; 40–70% – на фоне цирроза печени [6].

Для оценки связи фактора наличия клеток опухоли в крае резекции с частотой рецидива опухоли мы исследовали край резекции у всех пациентов. У большинства из них край был "негативным", у 9 (13%) – "позитивным". При этом достоверная зависимость продолжительности жизни от состояния края резекции не выявлена.

В последнее время активно обсуждается связь между наличием метастазов в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки, чревного ствола, продолжительностью жизни больных и частотой рецидива опухоли. При высоком риске неблагоприятного исхода заболевания (высокий уровень РЭА, 4 метастаза и более, локализация очагов в CIV и CV сегментах печени) считают, что выполнение лимфодиссекции в сочетании с адъювантной химиотерапией обеспечивает резекцию R0 [12]. В нашем исследовании не установлена достоверная связь между наличием опухолевых клеток в лимфатических узлах и неблагоприятным исходом заболевания. Проведено морфологическое исследование 65 образцов ткани лимфатических узлов после резекции печени. Из них в 55 (85%) образцах метастазы не выявлены, в 10 (15%) – обнаружены опухолевые клетки.

Низкая степень дифференцировки клеток опухоли является неблагоприятным прогностическим признаком в отличие от высокой или умеренной [13]. В нашем исследовании ни один пациент при низкой

степени дифференцировки не прожил 5 лет после резекции печени, максимальный показатель общей выживаемости составил 19,3% в течение 51 мес. В то же время при высокой (умеренной) степени дифференцировки показатель 5-летней выживаемости составлял 29,3% ($P < 0,05$). Однако следует подчеркнуть, что все указанные факторы не были достоверными во всех проведенных анализах.

Вариант резекции печени выбирали в зависимости от следующих клиничко-патологических факторов: наибольшие размеры очага, число и локализация узлов опухоли, вовлечение в патологический процесс крупных сосудов печени, наличие внепече-

чных очагов опухоли, поражение лимфатических узлов, а также функциональный резерв печени. По данным регрессионного анализа, между прогностическими факторами и продолжительностью жизни (общей и безрецидивной) больных в зависимости от способа резекции достоверно значимая связь не установлена (табл. 3).

В настоящее время способ выполнения резекции печени является предметом дискуссии, поскольку находится в поле зрения онкологических интересов. Безусловно, анатомическая резекция печени является большим достижением хирургической гепатологии, поскольку позволяет успешно удалять опухоли боль-

Таблица 3. Анализ зависимости между прогностическими факторами и продолжительностью жизни

Факторы прогноза	Достоверность факторов, (P) по данным анализа						
	монофакторного				полифакторного		
	при резекции печени						
	анатомической		неанатомической		анатомической		неанатомической
	ОВ	БВ	ОВ	БВ	ОВ	БВ	БВ
Максимальные размеры очага	0,77	0,74	0,30	0,24	0,50	0,74	0,50
Число узлов опухоли	0,41	0,56	0,75	0,37	0,38	0,56	0,26
Число пораженных долей печени	0,38	0,84	0,78	0,19	0,06	0,37	0,15
Объем резекции	0,40	0,24			0,19	0,27	
Стадия заболевания	0,58	0,94	0,63	0,84	0,22	0,89	0,55
Сроки появления метастазов	0,48	0,32	0,33	0,11	0,85	0,84	0,30
Степень дифференцировки опухолевых клеток	0,17	0,21	0,8	—	—	—	—
Инвазия сосудов	0,63	0,37	—	—	—	—	—
Край резекции	0,19	0,97	—	—	—	—	—
Поражение лимфатических узлов ГДС	0,51	0,72	—	—	—	—	—

Примечание. ОВ – общая выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость. То же в табл. 4.

Таблица 4. Анализ зависимости между прогностическими факторами и продолжительностью жизни больных

Факторы прогноза	Достоверность факторов, (P) по данным анализа							
	монофакторного				полифакторного			
	при резекции печени							
	большой		малой		большой		малой	
	ОВ	БВ	ОВ	БВ	ОВ	БВ	ОВ	БВ
Максимальные размеры очага	0,25	0,71	0,02	0,13	0,30	0,93	0,02	0,05
Число узлов опухоли	0,31	0,25	0,43	0,73	0,28	0,28	0,50	0,12
Число пораженных долей печени	0,39	0,67	0,91	0,14	0,13	0,46	0,76	0,03
Объем резекции	0,52	0,09	0,25	0,32	0,72	0,09	0,53	0,32
Стадия заболевания	0,31	0,94	0,86	0,80	0,74	0,82	0,63	0,84
Сроки появления метастазов	0,32	0,66	0,47	0,27	0,24	0,51	0,18	0,14
Степень дифференцировки опухолевых клеток	0,05	0,004	0,74	0,80				

ших размеров, узлы при распространении патологического процесса на крупные трубчатые структуры, что, очевидно, невозможно при выполнении неанатомической резекции.

Основными недостатками неанатомического способа являются "позитивный" край резекции и отсутствие сосудистого контроля, то есть возможности включения сегментарной сосудистой ножки пораженного участка печени. Однако, как замечают сторонники неанатомической резекции, опухолевые клетки при метастатическом поражении печени циркулируют в крови и через кровоток попадают в печень, а не образуются из ее клеток, как при гепатоцеллюлярной карциноме, о чем свидетельствует отсутствие различных показателей выживаемости, полноты удаления и частоты рецидива опухоли в зависимости от способа резекции [9, 14, 15].

При небольших, в том числе множественных биллобарных метастазах, низком функциональном резерве печени эффективна клиновидная резекция органа. При выборе варианта резекции важным является не столько агрессивная хирургическая тактика, сколько прогнозирование отдаленных результатов, основанное на оценке значимых факторов риска.

При наличии связи между прогностическими факторами и показателями выживаемости больных в зависимости от объема резекции, по данным монофакторного анализа, достоверными факторами исхода заболевания при большой резекции была степень дифференцировки клеток опухоли ($P < 0,05$), а при малой резекции — максимальные размеры метаста-

зов ($P < 0,05$). По данным полифакторного анализа ни один из факторов не был достоверным в группе больных, которым выполняли большую резекцию. При малой резекции значимыми факторами были максимальные размеры очага и число пораженных долей (табл. 4).

Для анализа продолжительности жизни использовали метод Каплана — Мейера. Общая продолжительность жизни в течение 1, 3 и 5 лет составила соответственно 85, 50 и 31%, безрецидивная — 68, 27 и 14%. Полученные нами показатели сопоставимы с таковыми по данным литературы.

Для выяснения влияния на прогноз заболевания молекулярной биологии опухоли изучена экспрессия следующих молекулярных факторов: СК 20, Мус 2 и 5А, β -cat, Ki 67.

СК 20 — внутриклеточный промежуточный филамент цитоскелета эпителиальных клеток пищеварительного канала. Является маркером зрелых энтероцитов, экспрессию которого выявляют почти у всех больных при наличии метастазов рака толстой кишки в печени. Установлена прогностическая значимость между экспрессией СК 20 и исходом заболевания. Утрата эпителиальной морфологии энтероцитами сопровождается низкой экспрессией СК 20, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

β -cat — многофункциональный клеточный белок, в комплексе с E-кадгеринном (молекулой клеточной адгезии) обеспечивает стабильность межклеточных связей, регулирует экспрессию некоторых пролиферативных генов. Этот молекулярно-биологиче-

Таблица 5. Экспрессия СК 20, Мус 2 и Мус 5А, β -cat, Ki 67 у больных при наличии метастазов КРР в печени

Маркеры (n=12)	Интенсивность экспрессии, n	Корреляция с рецидивом опухоли	Достоверность, (P)
СК 20		0,7	0,005
Слабая (+)	0		
Умеренная (++)	7		
Выраженная (+++)	5		
Мус 2,%		-0,1	0,58
Единичные клетки	8		
5	2		
15-20	1		
30-40	1		
Мус 5А,%		-0,1	0,87
Нет клеток	8		
Единичные клетки	4		
β -cat		0,8	0,0009
Слабая (+)	3		
Умеренная (++)	5		
Выраженная (+++)	4		
Ki 67 M, %		-0,8	0,005
Ki 67 max, %		-0,7	0,01
До 30	2		
Более 30	10		

ский маркер считают специфическим показателем высокого риска прогрессирования роста опухоли при метастазах КРР, также установлена его корреляция с прогнозом заболевания. Низкая экспрессия β -cat свидетельствует об ослаблении межклеточной адгезии, высоком риске возникновения рецидива опухоли.

Ki 67 — ядерный белок, ответственный за клеточную пролиферацию. Он присутствует во всех активных фазах клеточного цикла и отсутствует в фазе покоя клеток. Такая универсальная экспрессия в пролиферирующих тканях обуславливает важное значение Ki 67 в качестве маркера клеточной пролиферации. Опухолевые клетки с высоким индексом пролиферации Ki 67 обладают более высоким инвазивным потенциалом и способностью к метастазированию.

Муцины — высокомолекулярные гликопротеины, синтезируемые многочисленными эпителиальными тканями, играют защитную роль. Мис 2 относится к секреторным муцинам, содержится только в нормальной слизистой оболочке толстой кишки. Мис 5А появляется только при аденокарциноме толстой кишки. Оценка экспрессии этих маркеров позволяет судить о прогрессировании опухоли.

На основании анализа уровня и типа экспрессии молекулярных факторов мы определяли корреляцию с частотой рецидива опухоли. Так, между экспрессией СК 20, β -cat, Ki 67 и рецидивом опухоли установлена высокая степень корреляции. С экспрессией Мис 2 и 5А корреляцию не наблюдали. Корреляционная связь между Ki 67 и частотой рецидива опухоли отрицательная (табл. 5).

Таким образом, в проведенном исследовании ни один из клинико-патологических факторов, кроме степени дифференцировки клеток метастаза, не был независимым фактором, определяющим прогноз заболевания. Молекулярные маркеры СК 20, β -cat и Ki 67 являются значимыми прогностическими факторами и могут быть использованы в качестве предикторов при определении исхода заболевания. В дальнейшем для прогнозирования отдаленных результатов необходимо использование мультидисциплинарного комплексного подхода к изучению факторов прогноза на основе оценки значимости каждого из них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis / M. Minagawa, J. Yamamoto, T. Kosuge [et al.] // Arch. Surg. — 2007. — Vol. 142. — P. 269 — 276.
2. Zakaria S. Hepatic resection for colorectal metastases value for risk scoring systems? / S. Zakaria, J. H. Donohue, F. G. Que // Ann. Surg. — 2007. — Vol. 246. — P. 183 — 191.
3. Вишневский В. А. Практические аспекты современной хирургии печени / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, Р. З. Икрамов // Тихоокеан. мед. журн. — 2009. — № 2. — С. 28 — 34.
4. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения / Ю. И. Патютко, А. Л. Пылев, И. В. Сагайдак [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. — 2010. — Т. 15, № 3. — С. 39 — 47.
5. Fortner J. G. Twenty-five-year follow-up for liver resection the personal series of Dr. Joseph G. / J. G. Fortner, Y. Fong // Ann. Surg. — 2009. — Vol. 250. — P. 908 — 913.
6. Pawlik T. M. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases / T. M. Pawlik, R. D. Schulick, M. A. Choti // Oncologist. — 2008. — Vol. 13. — P. 51 — 64.
7. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases / Y. Fong, J. Fortner, R. L. Sun [et al.] // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 230. — P. 309 — 318.
8. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. Development and validation / M. Schindl, S. J. Wigmore, E. J. Currie [et al.] // Arch. Surg. — 2005. — Vol. 140. — P. 183 — 189.
9. Zorzi D. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases / D. Zorzi, J. T. Mullen, E. K. Abdalla // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10. — P. 86 — 94.
10. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: A proposal of a prognostic scoring system / S. Iwatsuki, I. Dvorchik, J. R. Madariaga [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 1999. — Vol. 189. — P. 291 — 299.
11. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients / B. Nordlinger, M. Guiguet, J. C. Vaillant [et al.] // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P. 1254 — 1262.
12. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens / E. Oussoultzoglou, B. Romain, F. Panaro [et al.] // Ann. Surg. — 2009. — Vol. 249. — P. 879 — 886.
13. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю. И. Патютко. — М.: Практ. медицина, 2005. — 305 с.
14. Grundmann R. T. Und andere Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen Kolorektaler Karzinome / R. T. Grundmann, P. Hermanek, S. Merkel // Zbl. Chir. — 2008. — Bd. 133. — S. 267 — 284.
15. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? / Z. S. Lalmahomed, N. Ayez, A. E. van der Pool [et al.] // World J. Surg. — 2010. — <http://www.springerlink.com/content/c15h26180458r4w1/fulltext.pdf>.



УДК 616.36–006.6–089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Ю. И. Патютко, Е. С. Чучуев, А. Д. Гахраманов, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников,
Д. В. Подлужный, М. Г. Абгарян, А. Н. Поляков, А. М. Коновалов

НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва,
Российская Федерация

SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Yu. I. Patyutko, E. S. Chuchuyev, A. D. Gakbramanov, I. V. Sagaydak, A. G. Koteblnikov,
D. V. Podluzbnyi, M. G. Abgaryan, A. N. Polyakov, A. M. Konovalov

РЕФЕРАТ

Обобщен опыт хирургического лечения 171 пациента по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Обширные операции на печени выполнены у 99 (71,2%) пациентов, из них у 22,2% — на фоне сопутствующего цирроза печени. Проанализированы отдаленные результаты лечения в зависимости от основных факторов прогноза. Кумулятивная выживаемость в сроки 5, 10 и 20 лет составила соответственно 53,5, 37,3 и 28,8%. Выполнение радикальной резекции печени по поводу ГЦК позволяет достичь длительной ремиссии опухолевого процесса. При выявлении сопутствующего цирроза печени в стадии В (по классификации Child – Pugh) целесообразно применение трансплантации печени или других методов лечения, в частности, химиоэмболизации, радиочастотной абляции, химиотерапии.

Ключевые слова: первичный рак печени; гепатоцеллюлярная карцинома; резекция печени.

SUMMARY

Experience of surgical treatment of 171 patients, suffering hepatocellular carcinoma (HCC), was summarized. Extensive hepatic operations were performed in 99 (71.2%) patients, of them in 22.2% — on the concurrent hepatic cirrhosis background. Late results of treatment, depending on the main prognostic factors present, were analyzed. Cumulative survival in the terms of 5, 10 and 20 years have constituted 53.5, 37.3 and 28.8% accordingly. Accomplishment of a radical hepatic resection for HCC permits to achieve a durable remission of a tumoral process. While revealing a concurrent hepatic cirrhosis stage B (according to Child – Pugh classification) it is appropriate to use a hepatic transplantation and other methods of treatment, including chemoembolization, radiofrequency ablation, chemotherapy.

Key words: primary hepatic cancer; hepatocellular carcinoma; hepatic resection.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в структуре онкологической заболеваемости в мире занимает пятое место, в структуре онкологической смертности — четвертое место после рака легкого, желудка, ободочной кишки [1]. Ежегодно в мире регистрируют до 1 000 000 новых случаев ГЦК, умирают более 600 000 больных [2–6]. По данным ВОЗ, заболеваемость и смертность от ГЦК в мире ежегодно увеличиваются. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 564 300 новых случаев ГЦК, в 2002 г. — 714 600 [3, 4, 7]. Заболеваемость ГЦК различна в разных странах мира. Очень высокая заболеваемость (более 20 на 100 тыс. населения) отмечена в странах Восточной Азии, Монголии, Японии, низкая (менее 5 на 100 тыс.) — в США, Канаде, Скандинавских странах [3, 7, 8].

Наиболее изученными факторами риска возникновения ГЦК являются хронический гепатит: вирусный (HBV и HCV), токсический (алкоголь, афлотоксин), метаболический (сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, наследственный гемохроматоз), аутоиммунный (первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит) [9]. При наличии хронического гепатита В риск возникновения ГЦК увеличивается в 100 раз по сравнению с таковым в отсутствие заболевания. Установлена зависимость между вирусной нагрузкой HBV и частотой возникновения ГЦК в сроки наблюдения до 10 лет. Риск возникновения ГЦК значительно возрастает при вирусемии HBV более 10 000 копий в 1 мл, независимо от выраженности воспалительных изменений в печени [10]. Возникновение ГЦК на фоне вирусного гепатита В возможно без сопутствующего цирроза печени, поскольку интеграция вируса в геном хозяина обеспечивает прямой канцерогенез. В отличие от гепатита В, взаимосвязь между вирусной нагрузкой HCV и возникновением ГЦК не выявлена, опухоль возникает на фоне цирроза печени [11]. Риск возникновения ГЦК повышается на фоне цирротических изменений печени, у неактивных носителей ежегодный риск обра-

зования ГЦК составляет 0,26–0,6%, повышаясь до 2–3% в стадии цирроза печени. Однако у 25% больных ГЦК предрасполагающий фактор риска не установлен.

Основным методом лечения ГЦК, позволяющим надеяться на выздоровление, является хирургический. Остро стоит вопрос о возможности выполнения радикальной резекции печени при наличии в ней сопутствующих патологических процессов, а также в зависимости от распространенности опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы за период с 1990 по 2009 г. по поводу ГЦК оперирован 171 пациент. Радикальные операции выполнены у 143 (83,6%) пациентов, из них у 4 – резекция печени произведена в других лечебных учреждениях, в связи с прогрессированием опухолевого процесса они оперированы повторно. Паллиативные вмешательства выполняли по жизненным показаниям у тяжело больных в терминальной стадии, при некрозе или угрозе разрыва опухоли печени. Для оценки эффективности хирургического лечения пациентов с ГЦК мы рассматриваем только первично радикально (в объеме R0) оперированных пациентов.

Возраст пациентов от 13 до 78 лет, 58% – были старше 50 лет.

Мужчин было 65%, женщин – 35%. Продолжительность периода от момента выявления опухолевого поражения печени до хирургического вмешательства в среднем 5,4 мес. Сопутствующий вирусный гепатит выявлен у 34% пациентов, в том числе гепатит В – у 54%, гепатит С – у 34%. В последние годы мы также проводим скрининг вирусного гепатита TTV и G, которые выявлены соответственно у 8 и 4% больных. Цирроз печени диагностирован у 32% пациентов, из них в стадии А (в соответствии с классификацией Child–Pugh) – у 64%, В – у 36%. При вирусном гепатите В ГЦК на фоне цирроза печени образовалась у 64%, при гепатите С – у 87% пациентов. В последнее время мы широко используем Барселонскую клиническую классификацию опухолей печени (Barcelona

Clinic Liver Cancer Staging Classification), с помощью которой можно оценивать не только распространенность опухолевого процесса, но и состояние пациента, и особенно функцию печени. Ранняя стадия (А) в группе радикально оперированных больных диагностирована у 59%, промежуточная (В) – у 20%, поздняя (С) – у 21%.

Типы резекции печени определяли в соответствии с Брисбейнской классификацией (2000). Обширной считали операцию на печени с резекцией трех или четырех сегментов, расширенной – удаление пяти сегментов и более (табл. 1). Наиболее часто (у 99 больных) выполняли обширную резекцию печени, из них у 22 (22,2%) – на фоне сопутствующего цирроза печени в стадии А – 14, в стадии В – 8. Экономная резекция на фоне сопутствующего цирроза печени произведена 22 (55%) больным, из них в стадии А – у 14, в стадии В – у 8. Pringle–маневр применен у 62 (45%) пациентов, продолжительность пережатия гепатодуоденальной связки от 3 до 34 мин, в среднем 12,6 мин.

Для соблюдения радикальности операции в связи с распространенностью опухолевого процесса у 14 пациентов осуществлена резекция контралатеральной доли, у 9 – резекция магистральных сосудов, из них у 5 – нижней полой, у 1 – воротной вены; у 3 пациентов операция дополнена тромбэктомией, у 2 – с местно–распространенным процессом дополнительно произведены резекция желудка и нефрэктомия.

В среднем продолжительность операции 157 мин.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS (SPSS Inc, США). Качественные и количественные переменные сравнивали соответственно с помощью Т–критерия и теста Wilcoxon. Общую выживаемость оценивали по методу Kaplan–Meier. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали с помощью log–rang теста. Прогностические факторы считали с помощью модели Cox, используя пошаговый выбор, для идентификации независимых показателей смерти. Различия между кривыми выживаемости считали достоверными при $P < 0,05$.

Таблица 1. Объем резекции печени по поводу ГЦК

Операция	Число больных	
	абс.	%
Экономная	40	28,8
Обширная	99	71,2
Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия	10	10,1
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	15	15,2
Левосторонняя гемигепатэктомия	23	23,2
Правосторонняя гемигепатэктомия	51	51,5
Всего ...	139	100

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После радикальных операций осложнения возникли у 44,6% больных, летальность составила 5,7% (табл. 2). Наиболее частыми в структуре осложнений были печеночноклеточная недостаточность и пневмония. Причиной смерти больных после операции были: медикаментозно некорректируемая печеночноклеточная недостаточность, ДВС-синдром, инфекционно-воспалительные осложнения с исходом в сепсис, инфаркт миокарда.

Нами проанализирована зависимость частоты осложнений и летальности от стадии болезни (по Барселонской классификации). При ранней стадии (А) осложнения возникли у 43,9% больных, при промежуточной (В) — у 46,4%, при поздней (С) — у 44,8%, летальность составила соответственно 8,5, 3,6 и 0%.

Отмечено незначительное увеличение частоты осложнений (соответственно 50,2 и 47,4%, $P=0,06$) и летальности (6 и 5%, $P=0,8$) после обширной резекции по сравнению с этими показателями после экономной резекции. Однако наличие сопутствующего цирроза печени значительно ухудшает непосредственные результаты лечения пациентов. Послеоперационные осложнения при отсутствии изменений паренхимы печени, циррозе печени в стадии А и В диагностированы соответственно у 41, 39,3 и 75% больных, летальность составила 2,1, 7,1 и 25%. Отмечены достоверные различия частоты осложнений и летальности при отсутствии изменений паренхимы печени и циррозе в стадии В (соответственно $P=0,01$ и $P=0,001$), а также при циррозе в стадии А и В (соответственно $P=0,02$ и $P=0,01$). Достоверные различия частоты послеоперационных осложнений и летальности в отсутствие изменений паренхимы печени и при циррозе в стадии А не выявлены (соответственно $P=0,87$ и $P=0,19$).

Основным показателем, характеризующим целесообразность выполнения хирургического вмешательства у пациентов при онкологическом заболевании, является продолжительность жизни.

Показатели кумулятивной выживаемости в течение 5, 10 и 20 лет после радикальной резекции, вы-

полненной по поводу ГЦК, составили соответственно ($53,5 \pm 5,7$), ($37,3 \pm 6,6$) и ($28,8 \pm 7,4$)%, медиана выживаемости — 62 мес. Мы проанализировали отдаленные результаты лечения больных в зависимости от стадии (по Барселонской классификации). В сроки наблюдения до 5 лет показатели у больных в стадии А, В, С составили соответственно ($69,1 \pm 6,9$), ($30,9 \pm 11,2$) и ($26,4 \pm 13,9$)%; 10 лет — ($51,6 \pm 8,6$), ($10,3 \pm 9,2$) и 0%; медиана выживаемости 148, 36 и 26 мес.

Без рецидивов в течение 3, 5 и 10 лет жили соответственно ($41,4 \pm 4,8$), ($31,7 \pm 4,9$) и ($18,4 \pm 5,1$)% больных, медиана выживаемости — 24 мес. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии (по Барселонской классификации) в течение 3 лет в стадиях А, В, С составили соответственно ($55,1 \pm 6,3$), ($23,6 \pm 9,2$) и ($19,2 \pm 8,9$)%; 5 лет — ($41,9 \pm 6,8$), ($23,6 \pm 9,2$) и ($9,6 \pm 8,1$)%; медиана выживаемости — 51, 13 и 8 мес.

Мы проанализировали отдаленные результаты лечения ГЦК в зависимости от ряда основных факторов прогноза (табл. 3). Установлено, что почти все факторы достоверно влияют на продолжительность жизни пациентов. Для определения основных прогностических факторов проведен многофакторный анализ, установлено достоверное отрицательное влияние на отдаленный результат лечения таких факторов, как множественные очаги в печени ($P=0,05$) и билобарное поражение ($P=0,04$).

В настоящее время резекция печени является основным методом лечения первичного рака печени, позволяющим надеяться на удовлетворительные отдаленные результаты [12–14]. Резектабельность при ГЦК составляет от 6 до 67% [12, 15, 16].

В европейском (EASL), Американском (AASLD) и Барселонском руководствах по лечению ГЦК четко определены критерии отбора больных для резекции печени: единичный очаг ГЦК при условии полной сохранности функции органа и отсутствие портальной гипертензии. Пациентам при большей распространенности опухоли резекция печени не показана.

По мнению большинства специалистов, непосредственные результаты лечения первичного рака

Таблица 2. Осложнения и летальность после резекции печени, выполненной по поводу ГЦК

Осложнения	Число наблюдений		Умерли	
	абс.	%	абс.	%
Печеночноклеточная недостаточность	21	15,1	4	2,9
Пневмония	11	7,9	—	—
Желчный свищ	10	7,2	—	—
Абсцесс и биллома брюшной полости	10	7,2	—	—
Вторичное заживление раны	4	2,9	—	—
ДВС-синдром	3	2,2	2	1,4
Сепсис	2	1,4	1	0,7
Инфаркт миокарда	1	0,7	1	0,7
Всего ...	62	44,6	8	5,7

Таблица 3. Показатели выживаемости больных, оперированных по поводу ГЦК, в зависимости от основных факторов прогноза

Фактор	Показатели выживаемости, % в сроки, лет			Медиана, мес	Анализ однофакторный P=
	3	5	10		
Распространенность поражения					
Монолобарное	75,1±5,3	61,7±6,7	42,5±8,1	77	0,03
Билобарное	50,8±9,5	34,3±10,2	25,7±10,6	40	
Число очагов в печени					
От 1 до 3	77,2±5,3	63,9±6,6	47,9±9,4	81	0,0001
Более 3	46,2±9,4	29,4±19,9	11±9,2	36	
Размеры очагов, см					
До 5	77,9±11,5	77,9±11,5	77,9±11,5	НД	0,04
Более 5 см	65,9±5,3	48,9±6,3	30,1±6,9	60	
Инвазия сосудов					
Нет	78±7,1	73,9±7,8	64,6±11	НД	0,007
Есть	54,9±11,2	43,9±13,3	—	37	
Цирроз печени, стадия					
Нет	66,6±5,6	51±6,5	37,2±7,2	62	0,02
А	87,1±8,8	77,4±12	44,2±20,5	100	
В	21,8±18,7	—	—	26	
Метастазы в лимфатических узлах					
Нет	67,8±5	56,3±5,7	39,2±6,9	77	0,16
Есть	60±25,3	—	—	45	

Примечание НД – недостоверно.

печени зависят от наличия сопутствующих вирусного гепатита и цирроза печени [17–20]. Это обусловлено тем, что у пациентов при сопутствующих патологических процессах в печени функциональный резерв органа снижен, часто выявляют мультиочаговое поражение органа [21, 22]. При анализе собственного материала также отмечено ухудшение непосредственных результатов при выраженном сопутствующем циррозе печени. Так, установлены различия частоты осложнений и летальности в отсутствие изменений паренхимы печени, при наличии цирроза в стадии А и цирроза в стадии В.

Не рекомендуется выполнять резекцию печени больным при умеренном повышении давления в воротной вене, однако в настоящее время этот вопрос изучается, и это решение считают дискуссионным [17]. Не имея достаточного количества объективных данных, мы не считаем возможным утверждать или опровергать это положение. Поскольку у большинства таких пациентов цирроз печени и умеренно выраженная портальная гипертензия существуют практически всегда, мы считаем, что умеренное повышение давления в воротной вене не является абсолютным противопоказанием к резекции печени.

Частота осложнений после резекции печени по поводу ГЦК, по данным литературы, составляет от 35 до 61% [13, 18, 19, 23, 24]. В нашем исследовании послеоперационные осложнения возникли у 44,6% пациентов. Специфическими осложнениями считают

кровотечение из культи печени, желчный перитонит, желчный свищ, поддиафрагмальный абсцесс, секвестрацию участков печени, печеночную недостаточность. В непосредственной зависимости от частоты и тяжести послеоперационных осложнений находится летальность после резекции печени, которая составляет от 3,5 до 21,8% [13, 14, 25]. По нашим данным, послеоперационная летальность составила 5,7%. Основной причиной смерти больных была печеночная недостаточность на фоне исходного цирроза печени. Авторы сообщают, что после большой и предельно большой резекции печени летальность достигает 30–50% [14, 25], однако в нашем исследовании отмечено увеличение показателя до 6%.

Пациентам, отнесенным в группу В и С (по Барселонской классификации), не показано радикальное хирургическое лечение. По данным специализированных клиник, ретроспективно оценены отдаленные результаты резекции печени у больных при наличии множественных очагов ГЦК, истинном врастании опухоли в крупные вены и даже тромбозе воротной вены [26–30]. Некоторые авторы выполняют резекцию печени у таких больных и дополняют комплекс лечения адъювантной терапией в разных режимах. По мнению этих специалистов, подход к лечению пациентов должен быть индивидуальным. По их данным, показатели выживаемости в течение 3 и 5 лет составили соответственно 41,7 и 25,3% [17]. Это значительно превосходит показатели при примене-

нии консервативных методов лечения. Ретроспективно проанализировав собственный опыт лечения таких больных, мы считаем, что при технических возможностях без ущерба радикальности (R0) в настоящее время этим пациентам следует выполнять резекцию печени. Анализ клинического материала свидетельствовал, что показатели 5-летней выживаемости пациентов в группах В и С (по Барселонской классификации), которым произведено радикальное хирургическое вмешательство, составили соответственно 30,9 и 26,4%, что значительно превосходит результаты консервативного лечения. Так, после химиоэмболизации показатели 5-летней выживаемости не превышали 10%, после медикаментозной терапии — около 5% [31]. При раздельном анализе факторов прогноза, включенных в Барселонскую классификацию, установлено достоверное отрицательное влияние на показатели выживаемости пациентов больших, множественных и билобарных опухолей печени, инвазии опухоли магистральных сосудов и выраженного цирроза печени. Однако многие больные при наличии перечисленных факторов живут более 3 лет, некоторые из них — переживают 10-летний рубеж, что, в свою очередь, подтверждает целесообразность осуществления радикальной резекции печени.

У пациентов при ГЦК и сопутствующем циррозе печени в стадии В, распространенности опухоли в пределах Миланских критериев рекомендуют выполнять ортотопическую трансплантацию печени. Однако, учитывая сложности в организации ортотопической трансплантации в настоящее время, нередко таким больным выполняют резекцию печени. Мы не можем ее рекомендовать в связи с неудовлетворительными непосредственными результатами (на нашем опыте) и предлагаем использовать другие методы лечения, в частности, трансартериальную химиоэмболизацию, радиочастотную абляцию.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Mortality database. Available from: URL: <http://www.who.int/whosis/en>.
- Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma / G. Montalto, M. Cervello, L. Giannitrapani [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 963. — P. 13 — 20.
- Parkin D. M. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990 / D. M. Parkin, P. Pisani, J. Ferlay // *Int. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 80. — P. 827 — 841.
- Global cancer statistics 2002 / D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // *Cancer J. Clin.* — 2005. — Vol. 55. — P. 74 — 108.
- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening / M. Sherman // *Seminars Liver Dis.* — 2005. — Vol. 25. — P. 143 — 154.
- Identification of NV-F virus DNA in hepatocellular carcinoma / C. T. Yeh, T. C. Chen, M. L. Chang [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2007. — Vol. 79. — P. 92 — 96.
- Primary liver cancer: worldwide incidence and trends / F. X. Bosch, J. Ribes, M. Diaz, R. Cléries // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 5 — 16.
- Ferlay J. Globocan Graphical Package 1 / J. Ferlay, D. M. Parkin, P. Pisani // *Cancer incidence mortality worldwide.* — Lyon: IARC Press, 1998. — Vol. 79.
- Parikh S. Hepatocellular cancer: a guide for the internist / S. Parikh, D. Hyman // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — P. 194 — 202.
- REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / C. J. Chen, H. I. Yang, J. Su [et al.] // *J. A. M. A.* — 2006. — Vol. 295. — P. 65 — 73.
- Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases / M. P. Bralet, J. M. Regimbeau, P. Pineau [et al.] // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32. — P. 200 — 204.
- Kawarad A. Cholangiocellular carcinoma of the liver / A. Kawarad, R. Mizumoto // *Amer. J. Surg.* — 1994. — Vol. 3. — P. 354 — 359.
- Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years / N. Nagasue, H. Kohno, Y. C. Chang [et al.] // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 217. — P. 375 — 384.
- Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis / H. Oka, N. Kurioka, N. Kim [et al.] // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 12. — P. 680 — 687.
- Caballero T. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical and ultrastructural study / T. Caballero // *Histopathology.* — 1985. — Vol. 9. — P. 445 — 456.
- Lygidakis J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy—immunotherapy for liver cancer. A new look at an old problem / J. Lygidakis // *Hepato-Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 42. — P. 155 — 161.
- Liver resection for HCC with cirrhosis: Surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines / L. Capussotti, A. Ferrero, L. Vigano [et al.] // *E. J. S. O.* — 2009. — Vol. 35. — P. 11 — 15
- Surgical results in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma and positive hepatitis B early antigen / J. H. Chen, G. Y. Chau, W. Y. Lui [et al.] // *World J. Surg.* — 2000. — Vol. 24. — P. 383 — 387.
- Hepatic resection for hepatocellular carcinoma — results and analysis of the current literature / H. Neeff, F. Makowicz, J. Harder [et al.] // *Zbl. Chir.* — 2009. — Bd. 134, H. 2. — S. 127 — 135.
- Hepatitis viral status in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma / C. C. Wu, W. L. Ho, J. T. Chen [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1999. — Vol. 86. — P. 1391 — 1396.
- Surgical management of hepatocellular carcinoma: Is the jury still out? / G. Morris—Stiff, D. Gomez, N. de Liguori Carino, K. R. Prasad // *Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 18. — P. 298 — 321.
- Clinicopathologic study on hepatocellular carcinoma negative for hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis C virus / K. Noguchi, O. Nakashima, Y. Nakashima [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 661 — 665.
- Little S. A. Hepatocellular carcinoma: current surgical management / S. A. Little, Y. Fong // *Seminars Oncol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 474 — 486.
- Starzl T. E. Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver / T. E. Starzl, S. Iwatsiki // *Surg. Gynec. Obstet.* — 1986. — Vol. 162. — P. 145 — 148.
- Tang Z. Y. Hepatocellular carcinoma / Z. Y. Tang // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 15, suppl. — G1.
- Comparison of clinicopathologic characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United States, France, and Japan / N. F. Esnaola, N. Mirza, G. Y. Lauwers [et al.] // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 5. — P. 711 — 719.
- An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center / Y. Fong, R. L. Sun, W. Jarnagin [et al.] // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 229, N 6. — P. 790 — 799.
- Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis give the procedure added value / G. L. Grazi, G. Ercolani, F. Pierangeli [et al.] // *Ibid.* — 2001. — Vol. 234, N 1. — P. 71 — 78.
- Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years / R. T. Poon, S. T. Fan, C. M. Lo [et al.] // *Ibid.* — P. 63 — 70.
- Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients / R. Tateishi, H. Yoshida, S. Shiina [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54, N 3. — P. 419 — 425.
- Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China / Ming Shi, Ji—An Chen, Xiao—Jun Lin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, N 2. — P. 264 — 269.

УДК 616.36–006.6–085:615ю28

РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ЛОКОРЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ

И. В. Колосов, Р. В. Ищенко

Донецкий областной противоопухолевый центр

THE RESULTS OF PALLIATIVE LOCOREGIONAL CHEMOTHERAPY OF PRIMARY AND METASTATIC HEPATIC CANCER

I. V. Kolosov, R. V. Ishchenko

РЕФЕРАТ

В целях повышения эффективности паллиативного лечения больных по поводу нерезектабельного первичного и метастатического рака печени разработан и внедрен в практику метод проведения локорегионарной внутripеченочной химиотерапии. Представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения 173 больных. Применение разработанного метода позволило в основной группе при значительном уменьшении выраженности системных токсических реакций достичь частичного эффекта и стабилизации процесса у $(71,2 \pm 5,6)\%$ больных, увеличить медиану выживаемости до 16,2 мес, достичь выживания в течение 4 лет 6,7% больных.

Ключевые слова: первичный и метастатический рак печени; локорегионарная химиотерапия.

SUMMARY

There was elaborated and introduced into the practice the method of locoregional intrahepatic chemotherapy conduction with the objective to enhance the efficacy of palliative treatment of nonresectable primary and metastatic hepatic cancer. The immediate and late results of treatment are presented in 173 patients. Application of the method elaborated have had permitted in the main group of patients to reduce the systemic toxic reactions severity, to achieve partial response and the process stabilization in $(71.2 \pm 5.6)\%$ of them, to enhance the survival median up to 16.2 mo, to achieve the four-year survival in 6.7% of the patients.

Key words: primary and metastatic hepatic cancer; locoregional chemotherapy.

Лечение злокачественных новообразований печени является одним из актуальных вопросов современной клинической онкологии. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют 250 тыс. заболевших первичным раком печени, при этом ежегодно умирают более 1 млн. пациентов. В структуре причин смерти за год рак печени занимает 3-е место после рака легкого и желудка [1].

По локализации метастатического рака печень занимает первое место среди всех органов. Из числа онкологических больных к моменту установления диагноза у 20% уже определяют метастазы в печени, у 50% — они возникают в дальнейшем, при этом значительную часть составляют метастазы опухолей пищеварительного канала [1, 2].

Одним из эффективных методов лечения, обеспечивающих улучшение показателей выживаемости больных, является резекция печени. Однако у большинства больных выявляют первично нерезектабельные опухоли печени, резекция возможна лишь у 5–15% из них. Без лечения продолжительность жизни больных как при первичном, так и метастатическом раке печени составляет в среднем от 2 до 6 мес [2, 3].

Эффективность лечения таких больных в значительной степени определяется внедрением в практику новых химиопрепаратов, схем и путей их введения [2, 4–6].

В настоящее время важное значение приобретает внедрение в клиническую практику метода локорегионарного введения химиопрепаратов через собственную печеночную артерию. Именно локорегионарный путь введения химиопрепаратов обеспечивает создание высокой концентрации цитостатиков в опухоли при одновременном снижении системной токсичности [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы сведения о 173 больных с нерезектабельным первичным раком печени и метастазами в печени опухолей пищеварительного канала,

которым проведено паллиативное лечение в клинике с 2000 по 2007 г. В основную группу включены 68 пациентов, которым проведена локорегионарная химиотерапия через собственную печеночную артерию.

В контрольной группе 105 больных распределены на две подгруппы, в первой подгруппе 44 пациентам системную химиотерапию проводили внутривенно, во второй подгруппе у 61 больного применяли преимущественно эндолимфатическое введение лекарственных средств.

У $(82,1 \pm 2,9)\%$ пациентов диагностирован метастатический рак печени, в том числе у $(57,8 \pm 4,1)\%$ — обнаружены метастазы рака толстой и прямой кишки, у $(42,2 \pm 4,1)\%$ — метастазы рака желудка, желчного пузыря, поджелудочной железы. Первичный рак печени выявлен у $(17,9 \pm 2,9)\%$ больных. При первичном раке печени диагностировали в основном гепатоцеллюлярную форму — у $(61,3 \pm 8,7)\%$ больных, при метастатическом поражении печени преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки — у $(78,2 \pm 3,5)\%$.

При первичном раке печени у $(67,7 \pm 8,4)\%$ пациентов диагностирован рак IV стадии, при метастатическом поражении печени у $(77,5 \pm 3,5)\%$ больных — рак II и III стадии. Опухолевые очаги в печени, как правило, были множественные — у $(66,5 \pm 3,6)\%$ больных. Оперативные вмешательства были паллиативные — у $(47,4 \pm 3,8)\%$ и симптоматические — у $(13,9 \pm 2,6)\%$ больных.

Для проведения локорегионарной химиотерапии больным основной группы выполняли катетеризацию собственной печеночной артерии по оригинальной методике, разработанной в клинике.

По нашему мнению, оптимальным является внутриартериальное введение химиопрепаратов по принципу: "один день — один препарат". Внутрипеченочную локорегионарную химиотерапию начинали на 2–4–е сутки, ежедневно, в режиме непрерывной длительной инфузии с применением дозаторов лекарственных веществ ДШ–07 или UN2/50. Химиопрепараты и схемы химиотерапии назначали с учетом локализации первичной опухоли и ее гистологического строения.

Внутриартериальное введение химиопрепаратов пациентам основной группы осуществляли в режиме монохимиотерапии: фторурацил $750–1000 \text{ мг/м}^2$ в сутки с биомодуляцией лейковорином $30–50 \text{ мг/м}^2$, а также в режиме полихимиотерапии: фторурацил вводили в сочетании с митомицином С 10 мг/м^2 , доксорубицином 20 мг/м^2 , иринотеканом 80 мг/м^2 , оксалиплатином 100 мг/м^2 по модифицированным схемам (AF, FAM, FOLFOX, FOLFIRI). Длительность внутриартериального расположения катетера составила от 1 до 8 мес.

Пациентам контрольных подгрупп паллиативную внутривенную и эндолимфатическую химиотерапию проводили с учетом стандартов лечения первичного и метастатического рака печени. В качестве препарата 1–й линии в режиме монохимиотерапии базовым препаратом был фторурацил 750 мг/м^2 с 1–го по 5–й день с предварительным введением лейковорина $30–50 \text{ мг/м}^2$. В режиме полихимиотерапии в качестве препаратов 1–й линии применяли фторурацил $600–1000 \text{ мг/м}^2$ в сочетании с митомицином С 10 мг/м^2 , доксорубицином 40 мг/м^2 , иринотеканом 180 мг/м^2 , оксалиплатином 85 мг/м^2 . В 1–й линии полихимиотерапии использовали указанные схемы. Из препаратов 2–й линии использовали иринотекан $250–350 \text{ мг/(м}^2 \times \text{сут)}$ и оксалиплатин $130 \text{ мг/(м}^2 \times \text{сут)}$. Длительность каждого курса 3–10 сут, интервалы между курсами до 3 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего больным основной группы проведены 162 курса внутриартериальной химиотерапии через систему собственной печеночной артерии, больным контрольных подгрупп — 123 курса внутривенной и 151 курс эндолимфатической химиотерапии.

При оценке эффективности лечения в основной группе установлено, что полного ответа на лечение не было. Частичный эффект достигнут у 7 $(10,6\% \pm 3,8\%)$, стабилизация — у 40 $(60,6\% \pm 6,0\%)$ больных, суммарно — у $(71,2 \pm 5,6)\%$.

В контрольной группе частичный эффект достигнут у 1 $(2,3\% \pm 2,2\%)$ и 2 $(3,3\% \pm 2,3\%)$ больных, стабилизация процесса — у 11 $(25,0\% \pm 6,5\%)$ и 20 $(32,8\% \pm 6,0\%)$, суммарно — у $(27,3 \pm 6,7)$ и $(36,1 \pm 6,1)\%$. Различия оценки эффективности лечения в обеих группах достоверны ($P < 0,001$). Прогрессирование роста опухоли в печени наблюдали у 28,8% $(95\%$ доверительный интервал — ДИ 18,4 — 40,4) больных основной группы, в контрольных подгруппах — у 72,7% $(95\%$ ДИ 58,4 — 85,0) и 63,9% $(95\%$ ДИ 51,3 — 75,6) больных (различия достоверны, $P < 0,001$).

В процессе динамического наблюдения у 7 $(10,6\% \pm 3,8\%)$ больных основной группы выявлены такие варианты продолжения болезни после проведенного лечения: метастазы в легких — у 5 $(7,6\% \pm 3,3\%)$ в среднем через (9 ± 3) мес, метастатический плеврит — у 1 $(1,5\% \pm 1,5\%)$ больного через 5 мес, метастазы в кости — у 1 $(1,5\% \pm 1,3\%)$ больного через 13 мес после лечения.

В контрольной группе у 6 $(13,6\% \pm 5,2\%)$ пациентов первой и у 4 $(6,6\% \pm 3,2\%)$ — второй подгруппы отмечены следующие варианты продолжения болезни: метастазы в легких — соответственно у 5 $(11,4\% \pm 4,8\%)$ и 2 $(3,3\% \pm 2,3\%)$, при этом средний временной интервал составил (6 ± 2) мес; метастатический плеврит — у 1 $(1,6\% \pm 1,6\%)$ пациента второй подгруппы

через 6 мес, у 1 (2,3% ± 2,2%) и 1 (1,6%±1,6%) — метастатическое поражение костей через 3 мес.

При изучении отдаленных результатов лечения установлено, что медиана выживаемости пациентов после внутриаартериального введения химиопрепаратов составила 16,2 мес, после внутривенного — 7,7 мес, эндолимфатического — 8,8 мес.

При этом выживаемость больных основной группы в сроки до 1 года составила 57,6% (95% ДИ 45,7–69,5), 2 лет — 28,8% (95% ДИ 17,9–39,7), 3 лет — 14,8% (95% ДИ 6,1–23,5), 4 лет — 6,7% (95% ДИ 0–13,4).

В контрольной подгруппе после внутривенного введения цитостатиков в течение 1 года жили 34,4% (95% ДИ 22,5–46,3) больных, 2 лет — 9,8% (95% ДИ 2,4–17,3), 3 года и более не прожил ни один пациент. После эндолимфатического введения химиопрепаратов в течение 1 года жили 38,6% (95% ДИ 24,2–55,4), 2 лет — 11,4% (95% ДИ 2,0–20,7), 3 лет — 4,9% (95% ДИ 0–10,3) больных, 4 года и более не прожил ни один пациент.

Таким образом, применение локорегионарной внутривенной химиотерапии в комплексе паллиативного лечения больных по поводу первичного и метастатического рака печени позволяет улучшить

непосредственные и отдаленные результаты лечения. При этом, частичный эффект и стабилизация опухолевого процесса отмечены в (71,2 ± 5,6)% наблюдений, медиана выживаемости составила 16,2 мес, выживаемость в течение 4 лет достигнута у 6,7% (95% ДИ 0–13,4) больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тащив Р. К. Первичный и метастатический рак печени: учеб. пособие / Р. К. Тащив. — Донецк: Изд. дом Заславский, 2008. — 308 с.
2. Комов А. В. Лекарственное лечение первичного рака печени / А. В. Комов, Е. В. Рощин, И. Б. Гуртовая. — М.: Медицина, 2002. — 157 с.
3. Таразов П. Г. Артериальная химиоэмболизация при метастазах колоректального рака в печень / П. Г. Таразов // Вопр. онкологии. — 2000. — Т. 46. — С. 561–566.
4. Бредер В. В. Лекарственное лечение первичного рака печени / В. В. Бредер // Материалы VII Рос. онкол. конф. — М., 2003. — С. 165–168.
5. Конев В. Г. Современные химиопрепараты в лечении колоректального рака с метастазами в печень / В. Г. Конев // Онкология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 62–65.
6. Geoghegan J. G. Treatment of colorectal liver metastases: Review / J. G. Geoghegan, J. Scheele // Brit. J. Surg. — 1999. — Vol. 86. — P. 158–159.
7. Гаспарян С. А. Регионарная длительная внутриаартериальная химиотерапия злокачественных опухолей / С. А. Гаспарян, Г. Е. Островых, Н. Н. Трапезников. — М.: Медицина, 1970. — 126 с.



УДК 616.36–006.6–089.12–089.873

РОЛЬ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ

*А. А. Ковалев, К. А. Ковалев, Л. Ю. Смирнов, А. Н. Рябошапка, Т. А. Семенова,
И. Ф. Колесник, Н. В. Котелевец*

Запорожская медицинская академия последипломного образования

THE ROLE OF RADIOFREQUENCY THERMOABLATION IN THE TREATMENT OF PRIMARY AND METASTATIC HEPATIC CANCER

*A. A. Kovalev, K. A. Kovalev, L. Yu. Smirnov, A. N. Ryaboshapka, T. A. Semenova,
I. F. Kolesnik, N. V. Kotelevets*

РЕФЕРАТ

Обобщен опыт применения метода радиочастотной термоабляции (РЧТА) в комплексе лечения 95 больных по поводу первичного и метастатического рака печени. Преимуществами метода являются меньшая частота осложнений, более короткий период реабилитации пациентов по сравнению с этими показателями при резекции печени, возможность достижения отдаленных результатов, сопоставимых с таковыми при хирургическом лечении.

Ключевые слова: рак печени; метастазы колоректального рака; радиочастотная термоабляция.

SUMMARY

The experience of the method of radiofrequency thermoablation in complex of treatment in 95 patients, suffering primary and metastatic hepatic cancer, was summarized. The lower complications rate, the shorter rehabilitation period in the patients in comparison with those indices after hepatic resection performance, the possibility to achieve the late results, comparable with those in surgical treatment, constitute the method advantages.

Key words: hepatic cancer; colorectal cancer metastases; radiofrequency thermoablation.

Частота выявления первичной гепатоцеллюлярной карциномы на территории Украины сравнительно невысока, однако метастатический рак печени обнаруживают практически у 33% пациентов с онкологическим заболеванием, независимо от первичной локализации опухоли [1]. Особенности современной терапевтической стратегии таких больных является обязательное (по возможности) удаление опухолевых узлов из печени и комбинированное противоопухолевое лечение.

Резекция печени, являющаяся "золотым стандартом" лечения, позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости до 25–38% (без операции этот показатель составляет 0–2,5%) [2]. В ведущих клиниках после этапного комбинированного (хирургического вмешательства и химиотерапии) лечения пациенты живут до 10 лет, что позволяет ставить реальные задачи их излечения.

Клинический опыт свидетельствует, что выполнить резекцию при метастатическом раке печени возможно не более чем у 10–15% пациентов [1, 3, 4]. Причинами неоперабельности являются [5] наличие нерезектабельного внепеченочного поражения, неудовлетворительный соматический статус больного (индекс Карнофски, шкала Восточной Онкологической Организационной Группы – ECOG, классификация Американской Ассоциации Анестезиологов – ASA) и низкая (менее 3 мес) ожидаемая продолжительность жизни пациента. Наиболее частым противопоказанием к выполнению операции является малый (менее 30%) объем остающейся после резекции паренхимы печени и функциональная печеночная недостаточность класса В и С (по Child – Pugh).

Наряду с резекцией первичных опухолей и метастазов в печени применяют миниинвазивные технологии [6, 7], в частности, алкоголизацию опухоли (в настоящее время метод имеет историческое значе-

ние), криодеструкцию (сопровождается тяжелыми осложнениями — кровотечением при оттаивании ткани печени, фибринолизом, миоглобинурией; в настоящее время применяют очень редко), лазерную абляцию, микроволновую абляцию (методы находятся в стадии изучения, позволяют разрушать в эксперименте небольшие — диаметром не более 3 см метастазы) [8].

Перспективным методом деструкции первичных и метастатических опухолей печени является РЧТА (от лат. "ablation" — разрушение). Метод относят к разряду интерстициальной термотерапии [4, 5, 9, 10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты обследования и хирургического лечения (РЧТА) 95 больных по поводу гистологически подтвержденного первичного рака печени и метастазов в печени злокачественных опухолей органов брюшной полости в Запорожском областном онкологическом диспансере в период 2006–2009 гг. Мужчин было 34 (35,8%), женщин — 61 (64,2%). Возраст больных от 23 до 75 лет.

У всех пациентов диагноз верифицирован по данным морфологических исследований. В соответствии с классификацией TNM (5-я версия), у больных при метастатическом поражении печени установлена стадия T1–4N0–2M1(hep)G1–4, у больных при первичном гепатоцеллюлярном раке — T1–2NxM0.

У всех больных, независимо от локализации, морфогенеза и степени дифференцировки злокачественной опухоли, отмечена категория M1 (heparis), они отнесены к IV стадии, IIIВ клинической группе (возможно проведение специального лечения).

В общей сложности пролечены 187 метастазов в печени диаметром от 1 до 8 см в наибольшем измерении. В исследование включены пациенты как с синхронными — 57 (60%), так и метасинхронными — 38 (40%) метастазами в печени. Одиночные метастазы в

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от локализации опухоли

Локализация первичной опухоли	Число больных	
	абс.	%
Первичный рак печени	4	4,2
Рак прямой и ободочной кишки	74	77,9
Рак желудка	8	8,4
Рак поджелудочной железы	3	3,2
Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки	1	1,0
Саркома тонкой кишки	2	2,1
Рак надпочечника	1	1,0
Рак тела матки	1	1,0
Почечноклеточный рак	1	1,0
Всего ...	95	100

печени обнаружены у 42 (44,2%) пациентов, множественные — у 53 (55,8%). У 12 (12,6%) больных выявлено внепеченочное опухолевое поражение различной локализации, которое во всех наблюдениях расценено как операбельное. У всех больных при гепатоцеллюлярном раке обнаружен уницентрический рост опухоли.

По классификации L. Gennari, у 44 (48,4%) пациентов метастатическое поражение печени соответствовало I стадии, у 46 (50,5%) — II стадии, у 1 (1,1%) — III стадии. В исследование включены пациенты, у которых степень функциональной печеночной недостаточности была не ниже класса А (по классификации Child–Pugh), соматический статус больных соответствовал 0–1 балл (по шкале ECOG), менее 2 баллов (по классификации ASA), индекс Карнофски 80 — 100%.

У 4 пациентов при локализованной гепатоцеллюлярной карциноме (T1–2) отмечена функциональная печеночная недостаточность в стадии В (по Child–Pugh).

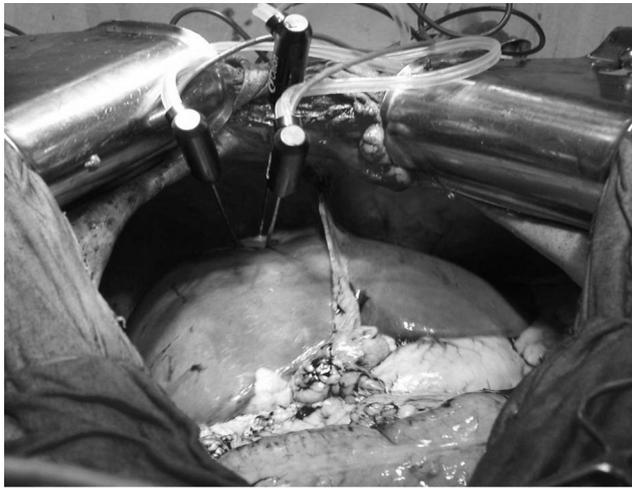


Рис. 1. Позиционирование аппликаторов во время чрескожной РЧТА и лапаротомии.

Таблица 2. Характер выполненных хирургических вмешательств

Вмешательство	Число больных	
	абс.	%
Чрескожная РЧТА	83	87,3
РЧТА, правосторонняя гемиколэктомия	2	2,1
РЧТА, левосторонняя гемиколэктомия	1	1,0
РЧТА, передняя резекция прямой кишки	2	2,1
РЧТА, резекция сигмовидной ободочной кишки	1	1,0
РЧТА, субтотальная резекция желудка	1	1,0
РЧТА, бисегментэктомия печени	3	3,2
РЧТА, трисегментэктомия печени	1	1,0
РЧТА, правосторонняя гемигепатэктомия	1	1,0
Всего ...	95	100

В исследование не включали больных с обширным нерезектабельным внепеченочным первичным и метастатическим опухолевым поражением, в том числе канцероматозом брюшины и злокачественным асцитом, метастазами Virchow, Schnitzler, метастазами в костях, головном мозге, а также с синхронным раком.

Характеристика пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли представлена в *табл. 1*. У большинства больных отмечены метастазы колоректального рака в печени.

Позиционирование (имплантацию) аппликаторов (электродов) осуществляли двумя способами: путем чрескожной транспариетальной пункции метастазов в печени под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) с поочередным выполнением абляции каждого метастаза либо во время лапаротомии после визуальной, пальпаторной и интраоперационной оценки под контролем УЗИ опухолевого поражения печени (*рис. 1*).

Хирургические вмешательства, выполненные одновременно с РЧТА, представлены в *табл. 2*.

Техника РЧТА. Использовали биполярный генератор CelonLabPOWER и перистальтический насос CelonAquaflow III для внутреннего охлаждения электродов (3 ротора производительностью 3 × 30 мл/мин); аппликаторы RFITT CelonProSurge 200—Т 20 — 40 диаметром 1,8 мм с внутренним контуром охлаждения для поддержания средней температуры поверхности электрода и предупреждения преждевременной дегидратации тканей.

В зависимости от объема опухоли в течение одной процедуры применяли от 1 до 3 биполярных аппликаторов (2—6 электродов) с 3—мерной импеданс-

ной обратной связью и RCAP—контролем подачи энергии (авторегуляция подачи энергии по сопротивлению тканей). Программное обеспечение для управления процессом термоабляции и документирование результатов осуществляли с помощью программы CelonPOWERMonitor.

Число используемых аппликаторов (электродов) и их расположение в опухоли зависели от объема опухолевой массы и зоны планируемого коагуляционного некроза. Объем опухоли рассчитывали по формуле: $V=1/6\pi d^3$, объем зоны коагуляции: $V(\text{мл}) \sim 0,5 \times E$ (кДж). Общая доза подаваемой энергии для ткани печени составляла 1 Вт/мм³ (минимально 225 кДж), температура внутри метастатического очага 80 ... 90°C. Во время процедуры следили также за импедансом, значение которого автоматически отображалось в виде графиков и диаграмм на дисплее. При повышении импеданса более 900 Ом подаваемая мощность снижалась автоматически, что предотвращало карбонизацию вокруг электрода и vaporизацию тканей. Заданные параметры регистрировались на дисплее компьютера. Продолжительность операции от 25 до 120 мин.

После РЧТА изучены лечебный (термический) патоморфоз (цитологический и морфологический); наблюдение, контроль рецидивирования и прогрессирования роста опухоли осуществляли с помощью УЗИ, доплерографии и спиральной компьютерной томографии (КТ—критерии RECIST).

При оценке эффективности учитывали как отдаленные, так и непосредственные результаты лечения. Изучали общую продолжительность жизни и длительность периода до прогрессирования опухоли. Кривые общей выживаемости, длительности до прогрессирования и медиану выживаемости изучали с помощью метода Каплана — Мейера; достоверность различий оценивали с помощью лонг—рангового теста. Второстепенными критериями эффективности лечения считали наличие осложнений, потребность в медикаментозной терапии, в том числе в анальгетиках, переносимость адъювантной химиотерапии и сроки ее начала после хирургического вмешательства, а также сроки социальной реабилитации пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью тонкоигольной аспирационной биопсии по завершении процесса абляции у всех больных выявлены бесструктурные массы коагуляционного некроза (*рис. 2*).

Через 4 мес на месте РЧТА формировалась зона фиброзной ткани (*рис. 3*).

Характеристика адекватно проведенной процедуры РЧТА по данным спиральной КТ представлена на *рис. 4*.

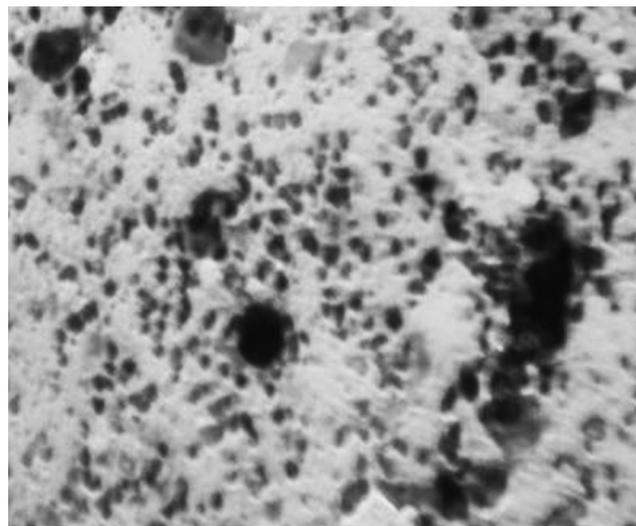
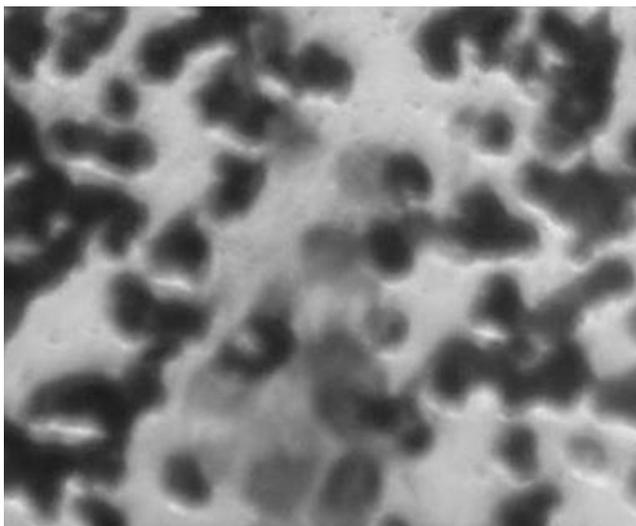


Рис. 2. Больной М. Тонкоигольная аспирационная биопсия. Метастаз эпителиального рака (аденокарцинома ободочной кишки) в печени. Бесструктурные массы коагуляционного некроза по завершении процесса абляции.

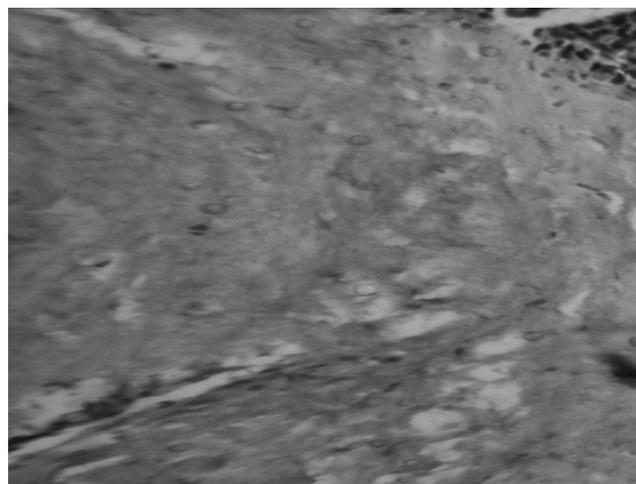


Рис. 3. Микрофото. Больной М. Метастаз низкодифференцированной аденокарциномы в печени. Зона фиброзной ткани на месте РЧТА. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

Продолжительность периода реабилитации больных после чрескожной РЧТА от 1 до 4 дней, в среднем $(3,7 \pm 1,1)$ дня. В настоящее время при наличии солитарных метастазов в печени, диаметр которых не превышает 5 см, продолжительность лечения пациента в клинике составляет 1 сут. Цитотоксическую химиотерапию, как правило, начинали в сроки до 7 сут, что, возможно, могло повлиять на показатель "длительность периода до прогрессирования".

В раннем послеоперационном периоде умер один больной (разрыв аневризмы сосудов головного мозга).

Осложнения возникли у 3 (3,2%) больных: у 2 — абсцесс печени в зоне абляции, у 1 — транзиторная (до 4 сут) гипербилирубинемия. Осложнения устранены консервативными средствами (пункция абсцесса).

Отдаленные результаты лечения изучены у 80 (84,2%) больных. Определяли цензурированную выживаемость в сроки до 36 мес. Общую продолжительность жизни вычисляли от момента включения больного в исследование до смерти от любой причины, цензурируя данные больных, умерших к моменту последней оценки.

При анализе результатов стратификацию пациентов в зависимости от особенностей неoadьювантного и адьювантного компонентов лечения не проводили.

Кумулятивная цензурированная выживаемость в течение 1 года после РЧТА составила 79,8%, 2 лет — 42,1%, 3 лет — 4,7%. Медиана выживаемости 18,5 мес. Результаты лечения значительно лучше у больных при наличии метастазов колоректального рака в печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы

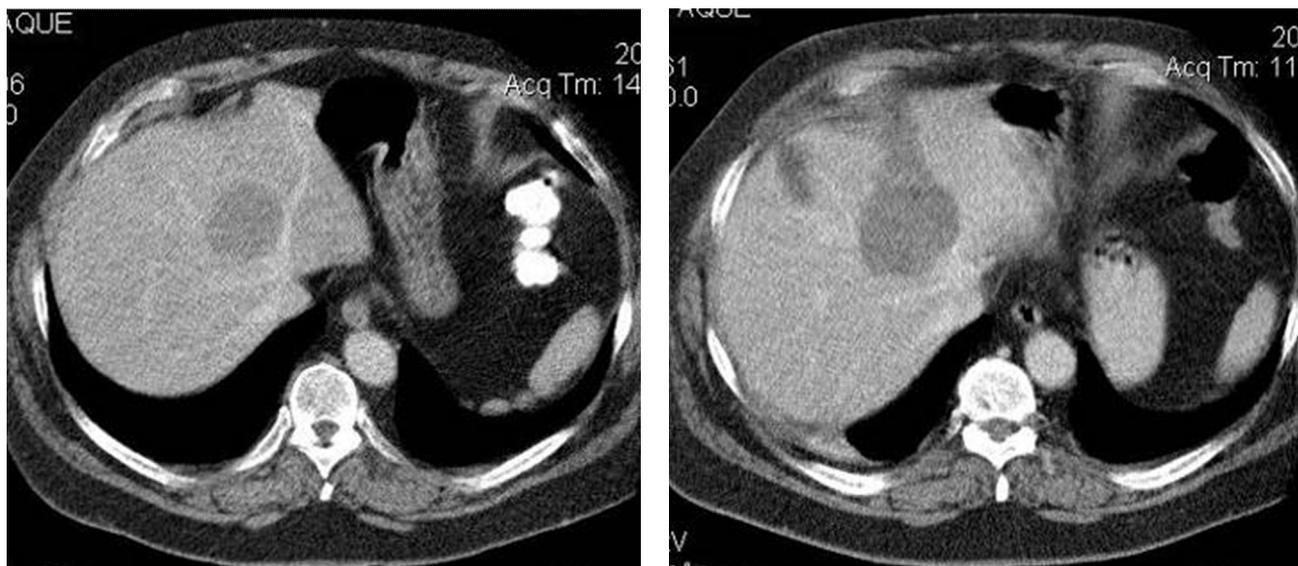


Рис. 4. Больной М. Спиральная КТ, проведенная до и после РЧТА. Зона фиброзной ткани в области участка коагуляционного некроза через 6 мес.

(все 4 пациента с первичным раком печени жили от 1 до 3 лет).

Риск прогрессирования роста опухоли наиболее высок в сроки до 12 мес после хирургического вмешательства. Это требовало проведения адьювантного лечения и активного выявления возможных рецидивов.

Таким образом, РЧТА является эффективным мининвазивным методом противоопухолевого воздействия. Будучи методом локальной деструкции первичных и метастатических опухолей, он характеризуется значительно меньшей частотой осложнений по сравнению с таковой при резекции печени, небольшим периодом медицинской реабилитации пациентов и в ряде ситуаций позволяет достигать отдаленных результатов, сопоставимых с таковыми при хирургическом лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю. И. Патютко. — М.: Практ. медицина, 2005. — 312 с.
2. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников [и др.] // Вестн. Моск. онкол. об-ва. — 2004. — № 2. — С. 15 — 19.
3. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке / В. И. Чиссов, Л. А. Вашакмадзе, Д. В. Сидоров [и др.] // Там же. — С. 7 — 11.
4. Curley S. A. Radiofrequency ablation of malignant liver tumours / S. A. Curley // Ann. Surg. Oncol. — 2003. — Vol. 10. — P. 338 — 347.
5. Долгушин Б. И. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / Б. И. Долгушин. — М.: МИА, 2004. — 222 с.
6. Гранов Д. А. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / Д. А. Гранов, П. Г. Таразов. — СПб.: ИКФ "Фолиант", 2002. — 288 с.
7. Khatri V. P. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? / V. P. Khatri, N. J. Petrelli, J. Belghiti // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, N 33. — P. 8490 — 8499.
8. Криодеструкция в комплексном лечении очаговых образований печени / Б. С. Запороженко, В. В. Мищенко, О. Б. Зубков [и др.] // Хирургия Украины. — 2004. — № 3. — С. 19 — 23.
9. Bilchik A. J. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned / A. J. Bilchik, T. F. Wood, D. P. Allegra // Oncologist. — 2001. — N 6. — P. 24 — 33.
10. Lee M. E. Radiofrequency ablation for cancer: current indications, techniques, and outcomes / M. E. Lee, S. A. Curley, K. K. Tanabe. — N. Y.: Springer, 2004. — 307 p.



УДК 617.55–022.7–092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

*Н. А. Велиев, Д. Н. Гасанова**Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Республика Азербайджан*

PATHOGENETIC ASPECTS OF INTRAABDOMINAL HYPERTENSION IN PATIENTS, SUFFERING ABDOMINAL SEPSIS

*N. A. Veliyev, D. N. Gasanova***РЕФЕРАТ**

На основании анализа результатов обследования и лечения 150 больных с абдоминальным сепсисом авторы предложили оригинальную балльную систему оценки. Система, в отличие от других, включает не только определение факторов воспаления и показателей эндотоксемии, но и внутрибрюшного давления (ВБД) и показателей ригидности передней брюшной стенки, эластичности ее тканей. Важным считали определение показателей синдрома внутрибрюшной, внутригрудной и микрорегионарной гипертензии, не менее важны показатели механизмов патогенеза эндотоксикоза. Авторы рекомендуют использовать показатели патологических последствий этих двух факторов для оценки тяжести абдоминального сепсиса.

Ключевые слова: внутрибрюшная гипертензия; абдоминальный сепсис; механизмы патогенеза; балльная система оценки.

SUMMARY

The authors had offered the original estimated system with the points calculation, basing on analysis of the examination and treatment results in 150 patients, suffering abdominal sepsis. The system, alike others, includes not only determination of the inflammation factors and indices of endotoxemia, but as well as those, concerning intraabdominal pressure, the anterior abdominal wall rigidity and the tissues elasticity. Among the important indices, needed to determine, were considered those, which categorize the syndrome of intraabdominal, intrathoracic and microregional hypertension as well as the mechanisms of endotoxemia pathogenesis. The authors recommend to use the indices of pathological consequences of this two factors while doing assessment of the abdominal sepsis severity.

Key words: intraabdominal hypertension; abdominal sepsis; mechanisms of pathogenesis; the points calculation system of estimation.

Для оценки тяжести перитонита в зависимости от уровня ВБД и возникновения абдоминального компартмент синдрома (АКС) предложена оригинальная балльная система — перитонеальный индекс абдоминального давления (ПИАД). По этой системе тяжесть перитонита оценивали на основании симптомокомплексов внутрибрюшной, внутригрудной и микрорегионарной гипертензии.

Обследованы 150 больных с распространенным перитонитом. Для оценки тяжести перитонита, а также патофизиологических последствий АКС определяли ВБД по методу М. А. Fusco и соавторов [1], показатели ригидности передней брюшной стенки по методу Н. А. Велиева [2].

Изучаемые параметры исследовали в комплексе с другими клинико—инструментальными показателями перитонита. Каждому показателю или симптомокомплексу соответствовало число баллов. В зависимости от величины изучаемых параметров, а также последствий АКС больные распределены на 4 группы. В I группу включены 53 больных. У них ВБД обычно влияло на определенную зону или участок брюшной полости. Его величина не превышала 15 см вод. ст. Это характерно для местного перитонита. В брюшной полости местные защитные силы организма достаточно сильны, чтобы ограничить воспалительный процесс и предотвратить повышение ВБД в других отделах брюшной полости. То есть, ВБД повышается в отдельном замкнутом пространстве, поэтому АКС не возникает. У больных обнаруживают местные симптомы, отражающие последствия влияния воспалительного агента.

Во II группу вошли 46 больных. У них ВБД повышено от 15 до 25 см вод. ст., выявлен АКС. В этой стадии воспалительный процесс распространяется за пределы инфекционного очага в различные отделы брюшной полости. Значительному повышению ВБД способствуют выраженный отек как висцеральной, так и париетальной брюшины, появляется перитоне-

альный серозный выпот [3]. Отмечают компенсаторный ответ местного значения на агрессивный фактор. Вначале к очагу воспаления и пораженным участкам мигрируют клетки фагоцитоза (нейтрофильные гранулоциты, макрофаги), которые фагоцитируют чужеродные микроорганизмы. Процесс усугубляется при генерализации висцерального отека, при этом системный ответ организма на воспаление ослаблен. Вследствие висцерального отека в стенке кишечника возникает раздражение нервных клеток, активизируется перистальтика кишечника как компенсаторная реакция организма на освобождение его просвета от застойного содержимого. По мере прогрессирования воспалительного процесса в брюшной полости вследствие увеличения объема органов и систем повышается ВБД, под влиянием чего повышается напряжение на поверхности внутренних органов и отдельных систем. Вначале благодаря эластичности поверхности органов, подвергшихся давлению, ткани, расширяясь, компенсируют его. Особенно важную роль в этой стадии играет эластичность тканей передней брюшной стенки. Отмечают ригидность мышц передней брюшной стенки во всех ее отделах. Диафрагма, отесненная в сторону грудной полости, из-за эластичности вначале мобильна, напряжена, препятствует повышению давления в грудной полости, поэтому дисфункцию ее органов (легких, сердца) не наблюдают.

В III группу включены 30 больных. У них ВБД повышено от 25 до 30 см вод. ст. В этот период вследствие значительного отека органов и систем брюшной полости ВБД непрерывно повышается, при этом перитонеальная экссудация, парез кишечника, уменьшая объем брюшной полости, способствуют его повышению. В свою очередь, повышение ВБД, влияя на органы и системы, обуславливает ишемию их тканей, прогрессируют нарушения в микроциркуляторном русле. Одним из основных механизмов патогенеза в этой стадии является утрата эластической функции капсулы и поверхностных участков органов и систем брюшной полости, особенно передней брюшной стенки, диафрагмы, мочевого пузыря, вследствие прогрессирования воспалительного процесса, его распространения в глубь тканей и, самое главное, истощения их компенсаторных возможностей в отношении продолжительного действия агрессивного фактора [4], что является важным патогенетическим механизмом в этой стадии. Противодействие этих органов ВБД с этого момента теряет свое значение, повышается давление в грудной полости. Возникает парез кишечника — его паралитическая непроходимость. Хотя тонкий кишечник — один из первых органов, который реагирует на повышение ВБД, но во II стадии имеется возможность компенсации, за счет усиления перистальтики поддерживаются его функ-

циональные возможности. Однако в III стадии утрачивается способность кишечника противодействовать повышению ВБД, под влиянием воспалительного процесса нарушается эластичность его стенки. Вследствие скопления газов и содержимого в просвете кишечника истончается стенка тонкой кишки. Это обуславливает застой, растяжение и перерастяжение кишки, что в дальнейшем завершается паралитической непроходимостью. Будучи одним из основных (в этой стадии главным) патогенетических звеньев в этой стадии, паралитическая непроходимость кишечника отягощает течение перитонита. Источником токсемии является не только очаг инфекции, но и паралитическая непроходимость кишечника. При этом продукты фагоцитарной реакции — распада микроорганизмов, их токсины и детрит, а также застойное содержимое кишечника накапливаются в брюшной полости и просвете тонкой кишки. Клинически это проявляется значительным уменьшением или отсутствием перистальтики кишечника. Такие изменения свидетельствуют об энтеральной недостаточности, она же является первой органной дисфункцией, которая возникает при распространенном перитоните. Таким образом, в III стадии перитонита отмечают наиболее выраженные симптомы и синдромы, обусловленные повышением ВБД, она отличается от предыдущих стадий качественными особенностями последствий АКС.

В IV группу включен 21 больной. В этой стадии возникает полиорганная и системная дисфункция как в брюшной полости, так и за ее пределами. ВБД превышает 35 см вод. ст. Брюшная полость полностью утрачивает свою роль как свободная замкнутая полость. Отечные, инфильтрированные ткани органов брюшной полости полностью заполняют эту полость, повышение давления распространяется на внутренние среды, обуславливая повреждение их структур. Нарушения в микроциркуляторном русле усугубляются, возникает гипоксия тканей, в дальнейшем — метаболический ацидоз. Особенно следует подчеркнуть, что с этого момента срывается системный ответ организма на внутрибрюшную гипертензию I уровня (термин предложен нами). Возникают новые изменения, отличающиеся от предыдущих патофизиологических последствий. ВБД теряет свое значение и действует как интерстициальное. Повышение давления через нарушенный барьер систем кровообращения в микроциркуляторном русле проникает в межклеточное пространство. Утрачивается эластичность клеточной мембраны, нарушается ее целостность, возникает повреждение структурных элементов. В такой ситуации происходит полный срыв системного ответа организма на повышение ВБД (внутрибрюшная гипертензия II уровня), происходят гибель клетки, необратимые нарушения гомеостаза. По нашему мне-

Распределение больных с перитонитом в зависимости от последствий АКС

Стадия перитонита	Число больных	Величина показателя, баллов						Общее число
		ВБД (1)	К	АКС (2)	TCS (3)	MCS (3)	ОД ПОН (3)	
I	53	До 15 см вод. ст. 1×1=1	51–81 2×1=2	–	–	–	–	3
II	46	15–25 см вод. ст. 1×2=2	81–111 2×2=4	2×2=4	–	–	3×2=6	16
III	30	25–35 см вод. ст. 1×3=3	111–131 2×3=6	2×3=6	3×3=9	–	3×3=9	33
IV	21	Выше 35 см вод. ст. 1×4=4	Более 131 2×4=8	2×4=8	3×4=12	3×4=12	3×4=12	56

нию, повышение давления в различных полостях обуславливает некоторые особенности. Во-первых, при непременном повышении ВБД в последующем формируется АКС. В свою очередь, АКС не ограничивается изменениями в брюшной полости. Агрессивное давление через диафрагму распространяется в грудную полость, уменьшается ее объем, повышается внутригрудное давление. Многообразные последствия и проявления нами названы внутригрудным гипертензионным синдромом (Togacal Compartment Syndrom – TCS). Под этим подразумеваем все патологические состояния в органах и системах грудной полости и организма, возникающие на этом этапе течения перитонита. В отличие от АКС, этот синдром характеризуется качественно новыми патогенетическими признаками, что свидетельствует о том, что патологические процессы в брюшной полости не контролируются и выходят за ее пределы. По мере прогрессирования перитонита усугубляются патологические процессы на уровне микроциркуляции, что обуславливает повышение давления в межклеточном пространстве. Патологические последствия на этом уровне, связанные с повышением ВБД, нами названы синдромом микрорегионарной гипертензии (Microregional Compartment Syndrome – MCS). Значительное повышение давления на интерстициальном уровне характеризуется нарушением проницаемости клеток, разрушением их структурных элементов и гибелью. Это конечная стадия перитонита, которая вследствие гибели клеток органов и систем завершается смертью. Указанные патофизиологические последствия, возникающие при агрессивном влиянии ВБД, по мере прогрессирования перитонита, нарушая гомеостаз организма, полностью парализуют функционирующие его органов и систем.

Подсчет числа баллов производили в каждой стадии перитонита (см. таблицу). При ВБД меньше 15 см вод. ст. в отсутствие гипертензивных синдромов, что соответствовало перитониту I стадии, число бал-

лов не превышало 3, 1 балл – уровень ВБД, 2 балла – ригидность передней брюшной стенки (К), если она варьировала в пределах 51–81. При ВБД 15–25 см вод. ст. и наличии АКС ВБД получает 2 балла, К – 4 балла, АКС $2 \times 2=4$ балла, где собственные баллы К и АКС считают по 2 и умножают на номер его стадии. При наличии признаков энтеральной недостаточности (органная дисфункция – ОД) также начисляются баллы. Обнаружение ОД оценивали в 3 балла, которые умножали на номер стадии. Следовательно, ВБД 15–25 см вод. ст., наличие АКС и ОД при отсутствии других синдромов соответствует перитониту II стадии. Общее число баллов в этой стадии 16. Обнаружение дополнительно TCS свидетельствует о наличии перитонита III стадии, эта стадия отягощается появлением полиорганной недостаточности (ПОН). TCS и ПОН имеют по 3 балла каждый, это умножают на номер стадии (3). В этой стадии ВБД составляло от 25 до 35 см вод. ст. (3 балла). Общее число баллов в III стадии подсчитывали так: ВБД – 3 балла, К – $2 \times 3=6$ баллов, АКС – $2 \times 3=6$ баллов, TCS – $3 \times 3=9$ баллов, ПОН – $3 \times 3=9$ баллов, всего 33 балла. Появление признаков MCS свидетельствует о переходе перитонита в IV стадию. ВБД превышало 35 см вод. ст. (4 балла), К – $2 \times 4=8$ баллов, АКС – $2 \times 4=8$ баллов, TCS – $3 \times 4=12$ баллов, MCS – $3 \times 4=12$ баллов, всего 56 баллов.

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе разлитого перитонита, наряду с этиологической и патогенетической ролью воспаления, важное значение имеет АКС.
2. АКС определяет тяжесть течения и исход воспалительного процесса в брюшной полости.
3. ВБД в ранних стадиях перитонита влияет на органы и системы брюшной полости, в поздних – повышение давления распространяется на органы, расположенные вне ее, формируется MCS.
4. В зависимости от указанных патофизиологических изменений появляются различные клинические

симптомы, отражающие тяжесть, глубину поражения и стадию перитонита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fusco M. A. Estimation of intraabdominal pressure by bladder pressure measurement: validity and methodology / M. A. Fusco, R. S. Martin, M. C. Chang // *J. Trauma.* — 2001. — Vol. 50, N 2. — P. 297 — 302.
2. Велиев Н. А. Хирургия осложненных пилородуоденальных язв / Н. А. Велиев. — Казань, 2003. — 122 с.
3. The abdominal compartment syndrome CT findings / P. J. Pickardo, J. S. Shimany, J. P. Heiken [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1999. — Vol. 173. — P. 575 — 579.
4. The abdominal compartment syndrome / J. M. Burch, E. E. Moore, F. A. Moore, R. Franciose // *Surg. Clin. N. Am.* — 1996. — Vol. 76, N 4. — P. 833 — 842.



УДК 617.55–022.7–085:615.281.9+615.33

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

В. В. Бойко, Ю. В. Иванова

Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины, г. Харьков

ANTIBACTERIAL THERAPY APPLICATION IN SEVERE INTRAABDOMINAL INFECTIONS

V. V. Boyko, Yu. V. Ivanova

РЕФЕРАТ

Изложен опыт применения меропенема (Мепенем Корпорации ARTERIUM, Украина) в качестве эмпирической терапии при тяжелых интраабдоминальных инфекциях (ИАИ). Оценены эффективность препарата, исход заболеваний, даны рекомендации по его использованию в лечении тяжелой ИАИ.

Ключевые слова: интраабдоминальная инфекция; лечение; меропенем; Мепенем.

SUMMARY

The experience of meropenem (Mepenam, manufactured by Corporation ARTERIUM, Ukraine) application as empirical therapy in severe intraabdominal infections was presented. The diseases outcome and the preparation efficacy were estimated, recommendations concerning its application in the treatment of severe intraabdominal infections were done.

Key words: intraabdominal infection; treatment; meropenem; Mepenam.

Одной из наиболее сложных проблем хирургии и интенсивной терапии является лечение тяжелых ИАИ. Летальность при ИАИ не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным литературы, от 19 до 70%. Эффективность лечения, безусловно, зависит от своевременной диагностики и адекватности хирургического вмешательства. Любое воспалительное и деструктивное поражение органов брюшной полости является, по сути, инфекционным заболеванием, нередко обуславливающим возникновение сепсиса [1, 2]. В этом аспекте роль антибактериальной терапии (АБТ) трудно переоценить. Целесообразность применения антибактериальных препаратов в комплексе интенсивной терапии ИАИ общепризнана. Не заменяя, а дополняя хирургическое лечение, адекватная АБТ способствует предотвращению генерализации инфекции, возникновения послеоперационных осложнений, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [3].

В 2002 г. Общество хирургических инфекций (США) опубликовало рекомендации по АБТ ИАИ, в частности, вторичного и третичного перитонита и интраабдоминальных абсцессов. Они не распространяются на больных первичным перитонитом; инфекциями, связанными с установлением внутрибрюшных катетеров; первичными заболеваниями мочеполовой системы; локализованными инфекциями органов брюшной полости, по поводу которых не выполнены оперативное вмешательство [3].

Карбапенемы, наряду с ингибиторзащищенными пенициллинами и цефамицинами, рекомендуют в качестве монотерапии ИАИ. Карбапенемы — один из важнейших классов антибиотиков, обладающий исключительно широким спектром активности *in vitro*, низкой токсичностью и имеющий благоприятные фармакокинетические параметры. Спектр активности их включает грамположительные и грамотрицательные аэробы, анаэробы, за исключением метициллинрезистентных штаммов стафилококков и

большинства энтерококков. Эффективность карбапенемов изучена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях при лечении тяжелых инфекций, в мире эти препараты применяют для лечения нозокомиальных инфекций, тяжелых и средней тяжести, вызванных полирезистентными микроорганизмами.

Выделяют группу больных с ИАИ высокого риска, у которых лечение неэффективно, его результаты и смерть связаны с самим пациентом, а также заболеванием и лечением. К первым относятся большое число баллов по шкале APACHE II, пожилой и старческий возраст, нарушения питания, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови, наличие сопутствующих заболеваний (особенно сердечно-сосудистых); ко вторым — возникновение заболевания в условиях стационара, этиологическая роль антибиотикорезистентных микроорганизмов, невозможность адекватного хирургического устранения или дренирования очага инфекции. У больных группы высокого риска для монотерапии применяют два карбапенема (имипенем и меропенем), а также пиперациллин/тазобактам [4]. АБТ следует начинать уже при предположении о наличии ИАИ, до установления окончательного диагноза, получения результатов микробиологических исследований и хирургического вмешательства (для предотвращения инфицирования области вмешательства) и после начала восполнения дефицита жидкости (для улучшения перфузии внутренних органов и распределения препарата в организме). В качестве антибиотиков первого ряда антисинегнойные карбапенемы целесообразно назначать в виде эмпирической монотерапии больным при нозокомиальных ИАИ, возникших через 48 ч и более после госпитализации либо в хирургическом отделении или отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. В качестве антибиотиков второго ряда эти препараты показаны больным при персистирующих ИАИ, неэффективности антибиотиков первого ряда (особенно фторхинолонов или цефалоспоринов III поколения). Решение о назначении антисинегнойного карбапенема принимают после исключения неадекватности хирургической коррекции источника инфекции или его адекватного дренирования. Эмпирическая комбинированная АБТ с применением антисинегнойных карбапенемов, часто в сочетании с гликопептидом или линезолидом, показана при ИАИ из любого источника, если это заболевание сочетается с сепсисом, а также у больных при третичном перитоните в условиях интраабдоминальной суперинфекции [4].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность меропенема (Мепенем фирмы ARTERIUM, Украина) в качестве эмпирической терапии тяжелых ИАИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты лечения 30 пациентов в возрасте от 38 до 77 лет с тяжелой нозокомиальной ИАИ в отделении хирургических инфекций. У 20 пациентов отмечен разлитой послеоперационный перитонит, причиной возникновения которого были несостоятельность швов дигестивных анастомозов (у 9), перфорация острых язв желудка и кишечника (у 5), послеоперационная спаечная непроходимость кишечника (у 3), продолжающийся перитонит (у 3). У 5 пациентов диагностирован резидуальный абсцесс брюшной полости, у 5 — инфицированный панкреонекроз. К группе высокого риска отнесены 11 (44%) пациентов. Все больные оперированы в неотложном порядке после предварительной (не менее 2 ч) предоперационной подготовки, под общим обезболиванием осуществляли устранение и/или ограничение очага инфекции, санацию и дренирование первичных очагов. У 5 пациентов выполнена программированная (от 2 до 4 раз) санация брюшной полости.

Комплекс обследования больных включал: динамическую оценку тяжести физического состояния по шкале APACHE II перед операцией и на 5–6-е сутки после нее; контроль клиничко-лабораторных и клиничко-функциональных параметров, необходимых для наблюдения за больными с тяжелой ИАИ; микробиологические исследования, материалом для которых были перитонеальный экссудат и содержимое гнойных полостей. Материал забирали во время операции и после нее.

Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II до операции составляла в среднем $(16,3 \pm 1,4)$ балла.

Всем больным после операции, помимо АБТ, назначали инфузионно-детоксикационную, противовоспалительную, иммуотропную терапию, проводили органоспецифическую поддержку. В качестве эмпирической терапии назначали Мепенем по 1 г 3 раза в сутки внутривенно капельно. У 3 пациентов с выраженной почечной недостаточностью Мепенем вводили по 1 г 2 раза в сутки. У 4 пациентов с клиническими признаками сепсиса Мепенем вводили в сочетании с линезолидом. Продолжительность лечения от 6 до 19 сут, в среднем $(9,8 \pm 2,9)$ сут. Максимальная продолжительность терапии обусловлена необходимостью ее проведения у больных, которым осуществляли программированную релапаротомию.

Клиничко-лабораторными критериями эффективности АБТ у больных при тяжелой ИАИ считали: снижение температуры тела, уменьшение количества лейкоцитов и выраженности палочкоядерного сдвига, регресс других симптомов системного воспалительного ответа, улучшение показателей газового состава крови, возможность прекращения искусственной вентиляции легких, регресс абдоминальных симптомов. Клиническую эффективность оценивали

по следующим критериям: выздоровление — полное устранение всех признаков заболевания; улучшение — улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания при отсутствии необходимости проведения дополнительной АБТ; отсутствие эффекта — отсутствие клинического улучшения или ухудшение состояния на фоне терапии, необходимость применения другой схемы АБТ; рецидив — выздоровление или улучшение состояния до завершения лечения с последующим ухудшением или повторным возникновением симптомов заболевания; невозможно оценить — при прекращении лечения по какой-либо причине менее чем через 48 ч после его начала в случае прогрессирования другого патологического процесса, который не устраняется при назначении исследуемых препаратов [5].

Положительный клинический эффект включал выздоровление пациента и улучшение состояния; другие критерии свидетельствовали о недостаточной эффективности терапии.

Бактериологическую эффективность оценивали в конце лечения по следующим критериям: элиминация возбудителя — исчезновение первичных возбудителей; вероятная элиминация — невозможность получить материал для микробиологического исследования при достижении положительного клинического эффекта; элиминация с суперинфекцией — выделение при повторных бактериологических исследованиях новых микроорганизмов из очага первичной локализации инфекционного процесса на фоне появления или прогрессирования клинических признаков инфекции; персистенция — сохранение первичного возбудителя; рецидив — элиминация с последующим появлением возбудителя во время лечения [5].

Элиминацию и вероятную элиминацию оценивали как положительный бактериологический эффект.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Положительный клинический эффект отмечен у 22 пациентов (выздоровление — у 19, улучшение — у 3); неэффективность терапии — у 3 (отсутствие эффекта — у 1, рецидив — у 2). Терапия оказалась неэффективной у 2 больных при инфицированном панкреонекрозе и у 1 — при перфорации острых язв же-

лудка и кишечника. Четверо больных умерли от некорригированного СПОН. Таким образом, клиническая эффективность эмпирической АБТ с применением Мепенама достигнута у 88% пациентов. Такой результат достаточно значимый, учитывая, что прогнозируемая летальность у исследуемого контингента больных превышала 50%.

По данным микробиологических исследований, проведенных у всех больных, выявлены 32 штамма возбудителей, в том числе 96% — грамотрицательных, 28% — грамположительных, 28% — полирезистентных (табл. 1).

Положительный бактериологический эффект достигнут у 23 (92%) больных. При этом, полная элиминация выявлена у 11 (44%), у 3 (12%) — из-за отсутствия дренажей клиническая эффективность результата лечения оценена как вероятная (табл. 2).

Эрадикация *P. aeruginosa* достигнута у 83,3% больных, персистенция возбудителя — у одного (после программированной релапаротомии), рецидивы не отмечены.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность Мепенама в отношении синегнойной инфекции. Кроме того, широкий спектр антимикробной активности исследуемого препарата, сопоставимый с таковой по данным литературы об эффектив-

Таблица 1. Микробиологическая характеристика перитонеального экссудата и содержимого гнойных полостей до начала лечения

Возбудители	Количество выделенных штаммов
Грамотрицательные	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Escherichia coli</i>	9
<i>Klebsiella</i> spp.	4
<i>Enterobacter</i> spp.	2
<i>Proteus</i> spp.	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	1
Грамположительные	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Enterococcus</i> spp.	4
<i>Streptococcus</i> spp.	2
Грибы	
<i>Candida</i>	1

Таблица 2. Бактериологическая эффективность АБТ

Показатель	Число наблюдений	
	абс.	%
Положительный бактериологический эффект	23	92
в том числе элиминация	11	44
вероятная элиминация	3	12
элиминация с суперинфекцией	—	—
Персистенция возбудителя	1	4
Рецидив	—	—

ности меропенема [6], дает возможность использовать его в качестве эмпирической терапии при тяжелых гнойно-воспалительных процессах в брюшной полости.

Побочные реакции в виде тошноты в первые сутки введения препарата возникли у одного пациента, что не потребовало отмены препарата.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают высокую клиническую эффективность Мепенама (фирмы ARTERIUM, Украина) в качестве средства для эмпирической терапии тяжелых ИАИ, в том числе, вызванных *P. aeruginosa*, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора в лечении данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Рус. мед. журн. — 1998. — № 11. — С. 697 — 706.
2. Ерюхин И. А. Проблемы диагностики и лечения сепсиса / И. А. Ерюхин. — СПб., 2001. — 18 с.
3. Burges D. S. Pharmacodynamics principles of therapy in the prevention of resistance / D. S. Burges // Chest. — 1999. — Vol. 11. — P. 483 — 493.
4. Antibiotic essential; ed. B. A. Cunha. — 4 ed. — Royal Oak (Michigan): Phys. Press, 2005. — 156 p.
5. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств: пер. с англ. — Смоленск: Амипресс, 1996. — 264 с.
6. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России / М. В. Эйдельштейн, Л. С. Страчунский, исследовательская группа РОСНЕТ // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 323 — 336.



УДК 616.1–053.2–089.168

ОПЕРАЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕННЯ В ПЕРШІ ГОДИНИ ЖИТТЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗА ПРЕНАТАЛЬНОГО ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ ТРАНСПОЗИЦІЇ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН

О. М. Федевич, В. А. Жовнір, К. С. Часовський, Є. В. Сегал, І. М. Ємець

Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, м. Київ

ARTERIAL SWITCHING OPERATION IN THE FIRST HOURS OF LIFE OF A NEWBORN BABIES WHILE PRENATAL ESTABLISHMENT OF THE MAIN VESSELS TRANSPOSITION DIAGNOSIS

O. M. Fedevich, V. A. Zbovnr, K. S. Chasovskiy, E. V. Segal, I. M. Emets

РЕФЕРАТ

Загальносвітова тенденція до збільшення частоти пренатального встановлення діагнозу за критичних вроджених вад серця (ВВС) вимагає перегляду існуючої хірургічної стратегії. З огляду на достатню компенсованість стану новонароджених при транспозиції магістральних судин (ТМС) в перші години життя і можливість визначення хірургічної тактики до народження пацієнта після пренатального встановлення діагнозу, нами запропонований інноваційний підхід, що передбачає виконання операції артеріального переключення без попередньої балонної атріосептостомії та передопераційної медикаментозної терапії. Проаналізовані ефективність і безпечність нового підходу.

Ключові слова: транспозиція магістральних судин; операція артеріального переключення; аутологічна пуповинна кров.

SUMMARY

A global tendency of enhancement of a prenatal diagnosis establishment rate in critical inborn heart failures demands to overestimate the existing surgical strategy. Taking into account a present sufficient compensation of a newborn babies state, suffering main vessels transposition, in first hours of the patients life and existing possibility to approve a surgical tactics before the patient's birth after the prenatal diagnosis establishment, we have proposed an innovative approach, consisting of conduction of the arterial switching operation without preliminary performance of the balloon atrioseptostomy and preoperative medicinal therapy. The efficacy and security of a new approach were analyzed.

Key words: the main vessels transposition; arterial switching operation; autologous umbilical blood.

Транспозиція магістральних судин (ТМС) — найбільш поширена критична ВВС, її частота становить 20–30 на 100 тис. новонароджених [1]. Щороку в Україні народжується майже 150 дітей з ТМС. Ця вада сприятлива щодо виживання та нормального розвитку плода, що пояснюється особливостями фетальної гемодинаміки й плацентарним типом оксигенації [2]. З початком легеневого дихання анатомічні особливості ТМС спричиняють критичне поглиблення гіпоксемії та смерть [3]. За природного перебігу ТМС 29% хворих вмирають на першому тижні життя, 52% — у строки до 1 міс, 90% — не доживають до 1 року [4]. "Золотим стандартом" радикальної корекції ТМС є операція артеріального переключення (операція Жатене), яку виконують на 1–2-му тижні життя. До операції проводять балонну атріосептостомію для забезпечення артіфіціального шунтування крові на рівні передсердь та стабілізації стану пацієнта. В перші години життя стан новонароджених з ТМС компенсований завдяки функціонуванню фізіологічних шунтів (артеріальна протока, овальне вікно) [5]. Проте, доопераційна госпітальна летальність пацієнтів, яким показано артеріальне переключення, за даними літератури, становить 3,7–4,1% [6]. Важливим питанням є вчасне надання кваліфікованої допомоги пацієнтам за критичного ВВС. Пренатальна діагностика дає можливість госпіталізувати дітей з критичними ВВС до спеціалізованих кардіохірургічних центрів одразу після народження. Беручи до уваги достатню компенсованість стану новонароджених з ТМС в перші години життя та можливість визначення хірургічної тактики до народження пацієнта за пренатально встановленого діагнозу, ми запропонували інноваційний підхід, що передбачає виконання операції артеріального переключення в перші години після народження дитини без проведення попередньої балонної атріосептостомії та передопераційної медикаментозної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене проспективне оглядове дослідження на базі клініки за період з 2009 по 2011 р. з дозволу біоетичної комісії закладу. Письмова інформована згода батьків отримана у кожного хворого. Об'єктом дослідження стали новонароджені з ТМС з інтактною міжшлуночковою перегородкою або дефектом міжшлуночкової перегородки (ДМШП), яким показано виконання операції артеріального переключення. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: доношеність (гестаційний вік 37 тиж і більше), маса тіла 2,5 кг і більше, відсутність екстракардіальної патології. Пацієнти розподілені на дві групи залежно від строків виконання операції.

До дослідної групи включений 21 послідовний пацієнт з пренатально встановленим діагнозом, оперований в перші 3–5 год життя. Пренатальний діагноз ТМС був підставою для госпіталізації матері дитини з вадою в пологовий будинок № 5 м. Києва, розташований поблизу Центру. Час і спосіб пологів визначали акушери—гінекологи. Операцію артеріального переключення планували за 2–3 доби до народження, яке програмували на ранкові години робочих днів тижня. Під час пологів збирали пуповинну кров *in utero* в асептичних умовах в закриті системи шляхом пункції пуповинної вени після пересічення пуповини. Одразу після народження пацієнта каретою "швидкої допомоги" транспортували до кардіохірургічного Центру, проводили верифікацію діагнозу, уточнювали анатомію ТМС за допомогою ехокардіографії. Лабораторні тести проводили за протоколом госпіталізації до кардіохірургічного стаціонару. Після проведення необхідних досліджень новонароджених транспортували до операційної, де розпочинали анестезіологічну підготовку.

До контрольної групи включені 44 послідовних новонароджених з постнатально встановленим діагнозом ТМС, у яких застосований стандартний підхід: балонну атріосептостомію здійснювали після госпіталізації як перший етап лікування; новонароджені перебували у відділенні інтенсивної терапії, їм проводили інфузію простагландину E1 в дозі 0,002 мкг/(кг × хв) для підтримки функціонування відкритої артеріальної протоки, а при потребі — штучну вентиляцію легень. Операцію артеріального переключення виконували через кілька днів після атріосептостомії у плановому порядку.

Анестезіологічне та перфузіологічне забезпечення проводили відповідно до прийнятого в клініці протоколу для операцій з штучним кровообігом у новонароджених [7]. Для захисту міокарда використовували кристалоїдний кардіоплегічний розчин. Операцію виконували в умовах помірної гіпотермії (28 ... 30°C).

В усіх спостереженнях застосовано техніку артеріального переключення, прийняту в клініці, що пе-

редбачає переміщення аорти та легеневого стовбура з відновленням конкордантності між шлуночками і магістральними судинами. В умовах штучного кровообігу аорту та легеневий стовбур відсікали дистальніше пазух відповідних судин. Вінцеві артерії висікали з пазух аорти з фрагментами її стінки та реімплантували до пазухи легеневого стовбура — нової аорти. Магістральні судини міняли місцями, цілісність судин відновлювали шляхом накладення анастомозів кінець в кінець так, щоб аорта відходила від лівого шлуночка, а легеневий стовбур — від правого. При цьому дефекти пазух нового легеневого стовбура усували шляхом накладення латок з аутоперикарда. В дослідній групі застосовані модифікації, а саме: 1) залишали відкритим овальне вікно, яке не було травмоване, як під час проведення балонної атріосептостомії (при цьому відкрите овальне вікно відіграло роль фізіологічного розвантажувального право-лівого передсердного клапана для компенсації легеневої гіпертензії новонароджених); 2) для трансфузіологічного забезпечення використовували аутологічну пуповинну кров.

Визначали та порівнювали наступні клінічні показники.

1. До операції: маса тіла та вік (годин) на момент операції, тривалість перебування у відділенні реанімації (діб), потреба в штучній вентиляції легень, інфузії простагландину E1, балонній атріосептостомії.

2. Інтраопераційно: тривалість застосування апарата штучного кровообігу (хв), тривалість перетискання аорти (хв).

3. Після операції: тривалість штучної вентиляції легень (годин), перебування у відділенні реанімації (діб), частота ускладнень, тривалість лікування хворого у стаціонарі (діб).

Статистичний аналіз результатів проведений з використанням параметричних методів за допомогою програмного забезпечення InStat, дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення. Різницю показників аналізували за допомогою *t test* та χ^2 test. Різницю вважали достовірною при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи пацієнтів зіставні за статтю, масою тіла й діагнозом (див. таблицю). Значущою була різниця віку на момент виконання операції. До операції всі пацієнти дослідної групи були у задовільному стані і не потребували медикаментозної підтримки, штучної вентиляції легень, виконання балонної атріосептостомії чи перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). В той же час 43 (98%) пацієнтам контрольної групи за життєвими показаннями проводили інфузію простагландину E1, 37 (84%) — виконали балонну атріосептостомію. Тривалість перебування пацієнтів

Періопераційні показники у пацієнтів, яким здійснено операцію артеріального переключення

Показник	Величина показника в групах	
	контрольний	дослідний
Кількість хворих	44	21
з них з ДМШП, %	20	24
Вік, годин ($\bar{x} \pm m$)	171 \pm 119	4,4 \pm 3,9*
Маса тіла, кг ($\bar{x} \pm m$)	3,49 \pm 0,44	3,36 \pm 0,38
Доопераційно		
Тривалість лікування у стаціонарі, днів ($\bar{x} \pm m$)	3,6 \pm 1,7	0 *
Вентиляція легень, %	27,5	0
Балонна атріосептостомія, %	84	0*
Простагландин E 1, %	98	0*
Інтраопераційно		
Тривалість штучного кровообігу, хв ($\bar{x} \pm m$)	171 \pm 32	172 \pm 44
Тривалість перетискання аорти, хв ($\bar{x} \pm m$)	81 \pm 14	77 \pm 17
Постопераційно		
Тривалість штучної вентиляції легень, год ($\bar{x} \pm m$)	67 \pm 54	55 \pm 28
Тривалість перебування в реанімації, діб ($\bar{x} \pm m$)	7,8 \pm 4,4	8,1 \pm 3
Тривалість перебування у стаціонарі, днів ($\bar{x} \pm m$)	7,7 \pm 4	5,9 \pm 3,1
Частота ускладнень, %**	11,8	5,9
Летальність, %	0	0

Примітка. * – різниця показників в достовірною у порівнянні з такими у контролі ($P < 0,05$); ** – ускладнення, що потребували виконання додаткових хірургічних втручань.

контрольної групи у ВІТ до операції становила у середньому (3,6 \pm 1,7) доби.

Пацієнтам обох груп успішно виконано операцію артеріального переключення. Інтраопераційно відмінностей щодо тривалості застосування апарата штучного кровообігу та перетискання аорти в групах не було. У 20 (95%) пацієнтів дослідної групи трансфузіологічне забезпечення операції проведено без застосування компонентів донорської крові завдяки використанню пуповинної крові. Об'єм зібраної пуповинної крові у середньому (79 \pm 23) мл. В одного пацієнта дослідної групи додатково використані компоненти донорської крові для компенсації гострої інтраопераційної крововтрати. В контрольній групі застосовували стандартне трансфузіологічне забезпечення з використанням компонентів донорської крові. Перебіг раннього післяопераційного періоду у пацієнтів обох груп не різнився за основними клінічними показниками. Всі пацієнти живі і в задовільному стані виписані для амбулаторного спостереження з повною корекцією ТМС.

Загальносвітова тенденція до покращення діагностики ВВС та збільшення можливостей пренатального встановлення діагнозу вимагають перегляду існуючої тактики лікування новонароджених з критичними ВВС, зокрема, ТМС. В нашому дослідженні відзначено безпечність та ефективність запропонованого підходу до операції артеріального переключення в перші години життя новонароджених за пренатального встановлення діагнозу ТМС. Про це свідчать задовільні інтра- та постопераційні показники в

дослідній групі. Відсутність потреби у виконанні до операції балонної атріосептостомії, медикаментозної підтримки, вентиляції легень та можливість відстроченого здійснення радикальної корекції ТМС мають значний позитивний клінічний ефект, оскільки дозволяють уникнути специфічних ускладнень, пов'язаних як з проведенням цих маніпуляцій, так і з поглибленням гіпоксії за умови природного перебігу ТМС. Про це свідчить рівень доопераційної госпітальної летальності за стандартного підходу до пацієнтів, яким показано операцію артеріального переключення, і, за даними літератури, становить 3,7–4,1% [6].

Оскільки показники виживання оперованих пацієнтів з ТМС постійно збільшуються, все більше уваги приділяють покращенню якості їх життя після виписування з стаціонару, що включає функціональну, психологічну та соціальну складові. Однією з таких передумов є рання анатомічна корекція з акцентом на відновлення нормальної фізіології [8]. Пренатальна діагностика дозволяє завчасно виявити критичні ВВС та визначити оптимальну лікувальну тактику ще до народження пацієнта. Логічним є припущення, що радикальна корекція ТМС одразу після народження забезпечить відновлення нормального стану серцево-судинної системи, позитивно впливатиме на нервову, дихальну та інші системи організму. Виконання планово відстроченого оперативного втручання у новонароджених з приводу критичних ВВС не несе жодної користі, і навіть може супроводжуватися збільшенням летальності та частоти ускладнень, зокрема, дихальної недостатності з подовженою вен-

тиляцією легень, уповільненого збільшення маси тіла, сепсису, хронічних захворювань легень, некротизуючого виразкового ентероколіту та гострої ниркової недостатності [9]. Показано, що несвоєчасні діагностика та лікування ТМС можуть асоціюватись з доопераційною ішемією тканини головного мозку та його ішемічним пошкодженням [10]. Незважаючи на це, в літературі практично немає публікацій про радикальну хірургічну корекцію критичних ВВС в перші години після народження дитини. Описані лише 4 спостереження успішної корекції критичних ВВС в перші 24 год життя пацієнтів [11].

Проведене нами дослідження свідчить про технічну й організаційну можливість здійснення операції артеріального переключення в перші години життя пацієнтів з ТМС. Не встановлено достовірної різниці основних післяопераційних клінічних показників у пацієнтів обох груп, що може бути зумовлене недостатньою кількістю спостережень, проте, у дослідній групі ми спостерігали тенденцію до зменшення частоти післяопераційних ускладнень, тривалості вентиляції легень та лікування у стаціонарі. Безумовно, важливими є порівняння віддалених кардіологічних результатів та оцінка нервово-психічного розвитку пацієнтів, що буде проведено у подальшому.

ВИСНОВКИ

1. Здійснення операції артеріального переключення в перші години життя пацієнта за пренатально встановленого діагнозу ТМС є ефективним, безпечним, технічно та організаційно можливим.

2. Збирання пуповинної крові у пацієнтів за пренатально встановленого діагнозу ТМС та використання її під час операції артеріального переключення дозволяє уникнути використання компонентів донорської крові в умовах неускладненої хірургії.

3. Необхідне продовження дослідження для вивчення віддалених кардіологічних результатів та оцінки нервово-психічного розвитку оперованих пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rao P. S. Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: part I / P. S. Rao // *Ind. J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 76, N 1. — P. 57 — 70.
2. Rudolph A. M. Congenital diseases of the heart: clinical—physiological considerations / A. M. Rudolph. — Oxford: Wiley—Blackwell, 2009. — 3rd ed. — 538 p.
3. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality / D. Bonnet, A. Coltri, G. Butera [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 916 — 918.
4. Liebman J. Natural history of transposition of the great arteries: anatomy and birth and death characteristics / J. Liebman, L. Cullum, N. B. Belloc // *Ibid.* — 1969. — Vol. 40. — P. 237 — 262.
5. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient / P. M. Verheijen, L. A. Lisowski, P. Stoutenbeek [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 121. — P. 798 — 803.
6. Стогов О. С. Досвід операцій з штучним кровообігом у новонароджених / О. С. Стогов, Ю. П. Лисак, І. М. Ємець // *Серцево-судинна хірургія. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України.* — К., 2007. — Вип. 15. — С. 262 — 264.
7. Mortality in potential arterial switch candidates with transposition of the great arteries / J. Soongswang, I. Adatia, C. Newman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 753 — 757.
8. Tal Geva. Overview of progress in pediatric cardiology / Tal Geva // *Pediatric Advisory Subcommittee Meeting (Febr. 3, 2004).* — Boston: Children's Hospital, 2004.
9. Results of 102 cases of complete repair of congenital heart defects in patients weighting 700 to 2500 grams / V. M. Reddy, D. B. McElhinney, T. Sagrado [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 117. — P. 324 — 331.
10. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally / R. K. Kumar, J. W. Newburger, K. Gauvreau [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 1649 — 1653.
11. Open heart surgery in the first 24 hours of life / G. Eposito, B. R. Keeton, G. R. Sutherland [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* — 1989. — Vol. 10. — P. 33 — 36.



УДК 617.58–005.4–089.168

АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ І ПОКАЗНИКІВ КУМУЛЯТИВНОГО ЗБЕРЕЖЕННЯ НИЖНІХ КІНЦІВОК ЗА ЇХ ХРОНІЧНОЇ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ ПІСЛЯ ПРЯМОЇ, НЕПРЯМОЇ ТА КОМПЗИТНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

*В. М. Шкуронат**Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4*

ANALYSIS OF COMPLICATIONS AND INDICES OF CUMULATIVE PRESERVATION OF THE LOWER EXTREMITIES IN THEIR CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA AFTER DOING THE DIRECT, INDIRECT AND COMPOSITE VASCULARIZATION

*V. M. Shkurovat***РЕФЕРАТ**

Проаналізовані ускладнення і показники кумулятивного збереження нижніх кінцівок за умови їх хронічної критичної ішемії після прямої, непрямої та композитної реvascularизації. Хірургічне лікування і післяопераційне спостереження проведено у 170 пацієнтів віком від 25 до 84 років. Визначена пріоритетна роль малоомілкової артерії в кровопостачанні дистального сегмента кінцівки при облітеруючих захворюваннях артерій нижніх кінцівок. Після прямої реvascularизації відзначене зменшення показників збереження кінцівок протягом періоду спостереження з 96% – у перший місяць до 84% – через 24 міс, після композитної реvascularизації – з 96 до 94%. Проведення непрямої реvascularизації шляхом аутомієлотрансплантації дозволило зберегти кінцівку у 95,1% хворих за нереконструктабельного ураження артерій підколінно-гомількового сегмента.

Ключові слова: ішемія нижньої кінцівки; реvascularизація; аутомієлотрансплантація; ведення післяопераційного періоду.

SUMMARY

Complications and indices of the lower extremities cumulative preservation in conditions of their chronic critical ischemia after doing the direct, indirect and composite revascularization were analyzed. Surgical treatment and postoperative follow-up was performed in 170 patients ageing 25 – 84 years. The priority role of a fibularis in a blood supply of the extremity distal segment in obliterating diseases of the lower extremities arteries was established. After the direct revascularization performance there was noted the lowering of the extremities preservation indices during a follow-up period from 96% – in the first month down to 84% – in 24 months, and after composite revascularization – from 96 to 94%. The direct revascularization conduction, using automyelotransplantation, have permitted to secure the extremity in 95.1% of patients, suffering incurable affection of a nonreconstructable affection of the popliteo-cruel segment arteries.

Key words: ischemia of the lower extremity; revascularization; automyelotransplantation; management of postoperative period.

Частота незадовільних результатів реконструктивних операцій з приводу облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок досить висока. Майже у 40% хворих за тромбооблітеруючого ураження артерій, розташованих дистальніше пахвинної зв'язки, виявляють оклюзію і стеноз артерій гомілки [1]. На думку вітчизняних і зарубіжних ангіохірургів, основним методом включення гомілки в кровообіг є встановлення прямого шунта до максимально великого судинного басейну. Важливою умовою виконання операції є прохідність хоча б дистальної частини та однієї або двох артерій гомілки з адекватними "судинами відтоку", проте, нерідко критерієм операбельності може бути збереження прохідності лише тібіопоплітеального стовбура та однієї з артерій гомілки, що має зв'язок з артеріями стопи [2, 3].

Ідея клітинної трансплантації для лікування ішемії нижніх кінцівок успішно реалізується останніми роками і в експерименті, і в клініці [4]. За даними літератури, при використанні клітин кісткового мозку в лікуванні ішемії інтенсивність болю у спокою у хворих зменшується на 80%. За даними ангіографії відзначали розвиток колатерального кровообігу у 27 кінцівках з 45 [5]. Особливої уваги потребує вивчення ефективності аутомієлотрансплантації у хворих різного віку.

Мета дослідження: визначення ускладнень і показників кумулятивного збереження нижніх кінцівок за їх хронічної критичної ішемії після прямої, непрямої та композитної реvascularизації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене хірургічне лікування і післяопераційне спостереження за 170 пацієнтами віком від 25 до 84 років з ішемією нижніх кінцівок III ступеня внаслідок оклюзійно-стенотичного ураження артерій стегно-во-підколінно-гомількового сегмента.

Хворі розподілені на три групи. У 49 хворих (1-ша група) виконана стегново-гомількова реконструкція, у них передня великогомілкова артерія була облітерована і не відновлювалася. У 62 хворих (2-га група) реконструктивну операцію на артеріях стегново-підколінно-гомількового сегмента не виконували, у них здійснено непряму реваскуляризацію з ауто-трансплантацією аспірату кісткового мозку в передню групу м'язів для стимуляції ангиогенезу. Аспірат кісткового мозку брали з крила клубової кістки. У 59 хворих (3-тя група) з ураженням стегново-підколінно-гомількового сегмента при оклюзії передньої великогомілкової артерії здійснена комpositна реваскуляризація дистальних відділів кінцівки: реконструктивна операція на артеріях гомілки і непряма реваскуляризація з ауто-трансплантацією аспірату кісткового мозку. Стегново-підколінно-гомількове шунтування виконували з одномоментною пластикою устя гомілкових артерій за оригінальною методикою [6]. Спостереження проводили протягом 2 років після оперативного втручання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найближчі й віддалені результати хірургічного лікування з використанням прямої реваскуляризації вивчені у 37 хворих, у 12 з них — після стегново-підколінного шунтування вище колінної щілини; у 10 — після стегново-підколінного шунтування нижче колінної щілини; у 10 — після стегново-підколінного шунтування з пластикою гомілкових артерій; у 5 — після ендартеректомії з пластикою гомілкових артерій.

У 12 пацієнтів, не включених до повного динамічного дослідження, у найближчому або віддаленому післяопераційному періоді виникли ускладнення, зокрема, у найближчому післяопераційному періоді у 3 хворих — ретромбоз, що спричинило ам-

путацію кінцівки (у 2 — після стегново-підколінного шунтування нижче колінної щілини, в 1 — ендартеректомії з гомілкових артерій з подальшою їх пластикою). У 3 пацієнтів тромбоз виник у 1-шу добу після операції внаслідок неадекватної оцінки прохідності гомілкових артерій. Хворі оперовані повторно, кровообіг відновлений, кінцівка збережена. У 5 пацієнтів виникла кровотеча в зоні реконструкції, у 2 — через технічні погрішності під час накладення дистального анастомозу, в 1 — анастомозу між синтетичним протезом і веною. У 2 пацієнтів причиною кровотечі була неспроможність лігатури на одній з гілок венозного шунта.

У строки спостереження до 3 міс у 3 пацієнтів виник тромбоз реконструйованого сегмента, що зумовило ампутацію кінцівки: в 1 — після стегново-підколінного шунтування вище, в 1 — нижче щілини колінного суглоба, в 1 — після стегново-підколінного шунтування з одномоментною пластикою гомілкових артерій. Один хворий віком старше 75 років помер через 6 міс після операції (раніше йому здійснене стегново-підколінне шунтування вище щілини колінного суглоба); в одного (після ендартеректомії з гомілкових артерій) виник ретромбоз, виконано ампутацію кінцівки. У 2 пацієнтів виявлений ретромбоз, проте, кінцівка збережена завдяки проведенню консервативної терапії (раніше йому здійснене стегново-підколінне шунтування вище щілини колінного суглоба). У подальшому один хворий помер внаслідок гострої коронарної недостатності (пацієнт з вікової групи від 60 до 74 років, раніше йому здійснено стегново-підколінне шунтування з пластикою гомілкових артерій). В одного хворого після стегново-підколінного шунтування нижче щілини колінного суглоба відзначений ретромбоз реконструйованого сегмента, що зумовило необхідність ампутації кінцівки.

За даними аналізу кумулятивної прохідності шунтів і збереження кінцівки встановлено пряму пропорційну залежність у строки до 6 міс спостереження. У подальшому ця тенденція змінювалася на користь збереженої кінцівки, що, ймовірно, пов'язане з розвитком колатерального кровообігу в оперованій кінцівці. Проте, зміни показників кумулятивного збереження кінцівки були нестійкими і мали тенденцію до зменшення протягом усього періоду спостереження (рис. 1).

Непряма реваскуляризація здійснена у 62 хворих. У 30 з них застосування цього малотравматичного методу зумовлене високим ризиком виконання операції. За недоцільності використання стегново-підколінного шунтування або ендартеректомії з пластикою гомілкових артерій застосовували запропонований нами спосіб непрямої реваскуляризації нижньої кінцівки [7].

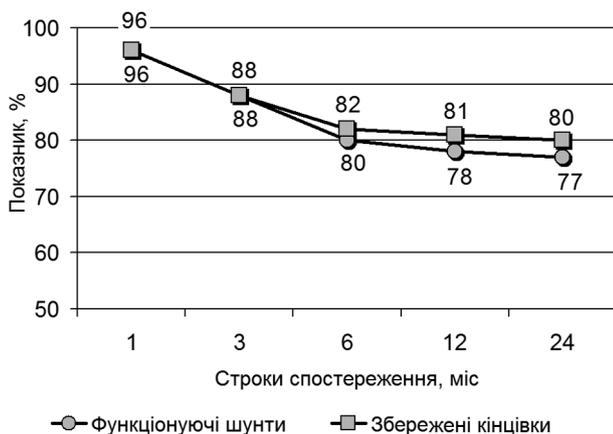


Рис. 1. Показники кумулятивного збереження нижніх кінцівок і прохідність шунтів у хворих після прямої реваскуляризації.

У 3 (4,9%) хворих у ранньому післяопераційному періоді виконана ампутація кінцівки на рівні стегна внаслідок прогресування її ішемії, один хворий з вікової групи від 35 до 59 років, двоє — від 60 до 74 років. Двоє (3,2%) хворих померли у віддаленому післяопераційному періоді. Причиною смерті одного з них через 6 міс спостереження було гостре порушення кровообігу головного мозку (хворий з вікової групи від 60 до 74 років), іншого через 1 рік після операції — ішемічна хвороба серця (хворий з вікової групи старше 75 років).

Найближчі й віддалені результати композитної реваскуляризації вивчені у 50 хворих: у 15 — після стегново—підколінного шунтування вище, у 12 — нижче щілини колінного суглоба, у 15 — після стегново—підколінного шунтування з пластикою гомілкових артерій, у 8 — після ендартеректомії з пластикою гомілкових артерій.

У 9 пацієнтів, не включених до повної програми дослідження, ускладнення виникли у найближчому й віддаленому післяопераційному періоді. Зокрема, у найближчому післяопераційному періоді у 2 з них — ретромбоз, що зумовило ампутацію кінцівки (1 — після стегново—підколінного шунтування вище, 1 — нижче щілини колінного суглоба). У 2 хворих тромбоз виник у 1—шу добу після операції через неадекватну оцінку прохідності гомілкових артерій. Хворі оперовані повторно, кровообіг відновлений, кінцівка збережена. У 4 пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді в зоні реконструкції виникла кровотеча внаслідок технічних погіршень під час накладення дистального анастомозу (у 3), неспроможності лігатури на одній з гілок венозного шунта (в 1). Усі ці хворі залишені у протоколі дослідження.

У віддаленому післяопераційному періоді (через 3 міс спостереження) в одного хворого виник ретромбоз, що зумовило ампутацію кінцівки (раніше йому виконано ендартеректомію з пластикою гомілкових артерій). В одного пацієнта після стегново—підколінного шунтування нижче щілини колінного суглоба виявлений ретромбоз, проте, кінцівка збережена завдяки проведенню консервативної терапії. У строки спостереження 6 міс у 2 пацієнтів виник ретромбоз реконструйованого сегмента, проте, кінцівка збережена. У подальшому один хворий помер від гострої коронарної недостатності (пацієнт з вікової групи від 60 до 74 років, раніше йому здійснене стегново—підколінне шунтування з пластикою гомілкових артерій). У 2 пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді відзначений ретромбоз реконструйованого сегмента, проте, це не потребувало ампутації кінцівки (1 — після стегново—підколінного шунтування вище щілини колінного суглоба, 1 — після стегново—підколінного шунтування з пластикою гомілкових артерій).



Рис. 2. Показники кумулятивного збереження нижніх кінцівок і прохідності шунтів у хворих після композитної реваскуляризації.

За даними аналізу кумулятивної прохідності шунтів і збереження кінцівки встановлена пряма пропорційна залежність у строки до 3 міс спостереження. У подальшому ця тенденція змінювалась на користь збереженої кінцівки (рис. 2). При цьому показники збереженої кінцівки після 6 міс спостереження не змінювались і перебували на рівні 94%, що, ймовірно, пов'язане з більш вираженим розвитком колатерального кровообігу в оперованій кінцівці, ніж у пацієнтів 1-ї клінічної групи.

Ми порівнювали показники збереження кінцівок лише у хворих, яким виконували реконструктивне втручання, і не включали хворих, у яких здійснювали лише непряму реваскуляризацію. Показники збереження кінцівок після прямої реваскуляризації мають тенденцію до зменшення протягом усього періоду спостереження, після композитної реваскуляризації, починаючи з 6-го місяця спостереження, вони були стійко високими. На нашу думку, це можна пояснити утворенням більш розвиненої мережі колатерального кровообігу завдяки процесам неоангіогенезу внаслідок аутомієлотрансплантації.

ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу результатів вивчення анатомії та даних клініко—інструментальних досліджень визначена пріоритетна роль малогомілкової артерії в кровопостачанні дистального сегмента кінцівки з огляду на більш часте й виражене ураження задньої (у 97,1% спостережень) та передньої (у 98,2%) великогемілкових артерій, ніж малогемілкової артерії (у 81,4%) при облітеруючих захворюваннях артерій нижніх кінцівок різної етіології.

2. За даними аналізу кумулятивного збереження кінцівок у хворих після реваскуляризації відзначене зменшення показників збереження кінцівок протягом усього періоду спостереження: з 96% — у перший

місяць до 84% — через 24 міс — після прямої ревазуляризації і від 96% — у перший місяць до 94%, починаючи з 3-го до 24 міс спостереження — після комбізованої ревазуляризації. За нереконструктабельного ураження артерій підколінно—гомількового сегмента здійснення непрямої ревазуляризації шляхом аутоміелотрансплантації забезпечує збереження кінцівки у віддаленому післяопераційному періоді у 95,1% хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Покровский А. В. Артериализация венозного кровотока стопы в спасении конечности от ампутации у больных облитерирующим тромбангиотом с окклюзией артерий голени и стопы при критической ишемии / А. В. Покровский, В. Н. Дан, А. В. Чупин // *Ангиология и сосуд. хирургия.* — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 86 — 88.
2. Дрюк Н. Ф. Применение вазопростана при лечении мультифокальных и периферических облитерирующих поражений артерий нижних конечностей / Н. Ф. Дрюк, В. Г. Мишалов, Л. Н. Павличенко // *Клін. хірургія.* — 1994. — № 10. — С. 26 — 28.
3. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований? / А. В. Покровский, В. Н. Дан, А. В. Чупин, А. Ф. Харазов // *Ангиология и сосуд. хирургия.* — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 102 — 110.
4. Therapeutic angiogenesis following arterial gene transfer of vascular endothelial growth factor in a rabbit model of hindlimb ischemia / S. Takeshita, L. Weir, D. Chen [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 1996. — Vol. 227, N 2. — P. 628 — 635.
5. Matsubara H. Therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia using autologous bone marrow cell transplantation / H. Matsubara // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* — 2003. — Vol. 10. — P. 877 — 883.
6. Пат. 11102 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб вибору показань до прямої ревазуляризації при дистальному ураженні артерій нижньої кінцівки / М. Ф. Дрюк, В. М. Шкуропат, І. А. Чекулієва, В. І. Керімов (Україна). — № u200504786; заявл. 20.05.05; опубл. 15.12.05. Бюл. № 12.
7. Пат. 12471 А Україна, МПК А61В17/00. Спосіб непрямої ревазуляризації нижньої кінцівки / М. Ф. Дрюк, В. М. Шкуропат, В. І. Керімов (Україна). — № u200506669; заявл. 07.07.05; опубл. 30.01.06. Бюл. № 2.



УДК 616.379–008.64+617.586]–071

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Н. А. Шор

Кафедра хирургии с основами торакальной, кардиоваскулярной и пластической хирургии (зав. — д-р мед. наук проф. И. В. Иоффе) Луганского государственного медицинского университета

CLINICAL CLASSIFICATION OF DIABETIC FOOT SYNDROME

N. A. Sbor

РЕФЕРАТ

На основании анализа результатов лечения 521 больного по поводу синдрома диабетической стопы (СДС) предложена клиническая классификация с учетом положений Международного соглашения по диабетической стопе. В ней отражены патогенетические механизмы возникновения СДС, тяжесть поражения нервов, сосудов, степень ишемии, характер гнойно-некротических осложнений. Классификация позволяет определять методы лечения и оценивать их результаты в однородных группах больных с СДС.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы; осложнения; классификация.

SUMMARY

Basing on analysis of the treatment results in 521 patients, suffering diabetic foot syndrome (DFS), the clinical classification was proposed, taking into account regulations of the International agreement on diabetic foot. It contains pathogenetic mechanisms of DFS occurrence, severity of the nerves and vessels affection, degree of ischemia, character of purulent-necrotic complications. Classification permits to determine the methods of treatment in homogenous groups of patients, suffering DFS.

Key words: diabetic foot syndrome; complications; classification.

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных (после сердечно-сосудистых и онкологических) заболеваний, обуславливающих инвалидность и смертность пациентов. Проблемы СД имеют важное медицинское и социальное значение. СД выявляют у 5% населения, причем, через каждые 10–15 лет число больных удваивается [1]. Нарушения метаболизма при СД часто наиболее выражены в нижних конечностях, их обнаруживают у 30–80% больных [2, 3]. Они обуславливают нейропатию, микро- и макроангиопатию.

Эти изменения, как правило, возникают одновременно, усугубляя тяжесть состояния больного. При этом клинические проявления обозначают как СДС. В 20–25% наблюдений на фоне СДС возникают гнойно-некротические изменения на пальцах или стопе, что является одной из наиболее частых причин ампутации конечности, которую у больных СД производят в 15 раз чаще, чем у населения в целом [4]. В Международном соглашении по диабетической стопе [5] принято определение СДС как комплекса анатомо-функциональных изменений стопы, обусловленных диабетической нейропатией, ангиопатией, остеоартропатией, на фоне которых возникают гнойно-некротические процессы.

Важное значение (с точки зрения выбора метода лечения и оценки его результатов) имеет рациональная классификация СДС. Это тем более важно, что в Международную классификацию болезней (МКБ – 10) СДС как самостоятельная нозологическая единица не включен, и врачам, особенно хирургам, приходится отмечать в истории болезни гнойные и другие осложнения, указывая, что они протекают на фоне СД, а не наоборот, что они являются следствием СД.

В настоящее время в общепринятой классификации СДС выделяют следующие формы: нейропатическую, нейроишемическую, ишемическую, в ней отражены основные патогенетические механизмы, обуславливающие формирование СДС. Степень выраженности поражения тканей стопы оценивают по классификации F. Wagner [6].

0. Сухость кожи, клювоподобная деформация

пальцев, остеопороз.

1. Поверхностная язва без признаков инфицирования.
2. Глубокая инфицированная язва без вовлечения в процесс костной ткани.
3. Глубокая инфицированная язва с образованием абсцесса и вовлечением в процесс костных структур.
4. Ограниченная гангрена (пальца, части стопы).
5. Гангрена всей стопы.

В последующем классификация F. Wagner дополнена и изменена Б. С. Брискиным и соавторами [7], D. Y. Armstrong [8], Н. А. Шором, [9], С. Д. Шаповалом и соавторами [10]. Однако все они отражают только гнойно-некротические осложнения при СДС, поэтому не могут быть использованы в клинической практике.

В последние годы разработаны клинические классификации СДС: PEDIS [11] и В. М. Бенсмана, К. Г. Триандофилова [12]. Наиболее подробная из них классификация В. М. Бенсмана и К. Г. Триандофилова [12], в которой отражены форма СДС, тяжесть и глубина гнойно-некротического поражения тканей стопы, степень ишемии. С нашей точки зрения, недостатком этой классификации является отсутствие указаний на характер и уровень поражения сосудов, что не позволяет устанавливать показания к операции и сравнивать группы больных, которых лечили консервативными средствами или выполняли восстановительные операции на магистральных сосудах.

За 15 лет в клинике обследовали и лечили 521 больного по поводу СДС. Больных обследовали с применением клинических методов, рентгеноконтрастной ангиографии, ультразвуковой доплерографии, лазерной доплеровской флоуметрии. Определяли уровень и протяженность поражения магистральных сосудов, регионарное систолическое давление, лодыжечно-плечевой индекс, состояние микроциркуляции в коже тыла стопы и пальцев, чувствительность и движение по ходу их. Кроме консервативной терапии, включавшей сосудорасширяющие и сукцинатсодержащие препараты, актовегин, простагландин E1, а при выраженном нарушении периферической нервной системы и гнойно-некротических изменениях — берлитион, витамины группы В (нейробион), антибиотики и фторхинолоны, у 123 больных выполнены восстановительные операции на магистральных сосудах, у 89 — поясничная симпатэктомия или изолированная некрэктомия.

При выборе метода лечения мы использовали собственную классификацию СДС, в которой отражены патогенетические механизмы его возникновения, выраженность функциональных и морфологических изменений нервов, сосудов, мягких тканей и костей нижней конечности, тяжесть ишемии в соответствии с Международным соглашением по диабетической

стопе. В классификации выделяем нейропатическую, нейроишемическую и ишемическую формы СДС, в каждой из которых отражено поражение автономных и периферических нервов, наличие сенсорной, моторной или полинейропатии. Изменения сосудов могут быть в виде микроангиопатии или атеросклеротического стеноза и окклюзии магистральных артерий на том или ином уровне (аорто-подвздошном, бедренно-подколенном, по ходу артерий голени или стопы либо их сочетании).

Тяжесть ишемии стопы прежде всего зависит от степени кровоснабжения и выраженности поражения нервов. Однако из-за наличия при СД исходной нейропатии применять клиническую классификацию тяжести ишемии Фонтейна — Покровского не корректно. Поэтому для оценки тяжести ишемии у больных СД мы считаем необходимым использовать показатели инструментальных методов исследования (ультразвуковой доплерометрии, лазерной доплеровской флоуметрии), которые в должной степени отражают тяжесть ишемии конечности [12].

По нашим данным, при всех видах поражения магистральных сосудов ишемия легкой степени соответствует систолическому давлению в артериях стопы в пределах 90–100 мм рт. ст., показатель лазерной доплеровской флоуметрии на стопе в пределах 1,2–1,3 мл/мин в 100 г ткани. При ишемии средней степени систолическое давление в артериях стопы 70–80 мм рт. ст., кровоток в коже тыла стопы 1,1–1,0 мл/мин в 100 г ткани. При тяжелой ишемии систолическое артериальное давление в артериях стопы 60–40 мм рт. ст., кровоток на стопе 0,8–0,9 мл/мин в 100 г ткани.

Для оценки характера гнойно-некротического процесса при СДС считаем возможным, в отличие от классификации F. Wagner, выделять 3 степени изменений.

1. Ограниченные (некроз кожи, трофическая язва на пальцах или стопе, изолированная гангрена фаланги или всего пальца).

2. Распространенные (гангрена пальца с переходом на фалангово-плюсневый сустав или стопу, флегмона стопы, глубокая язва стопы с вовлечением в гнойный процесс подлежащих мягких тканей или костных структур).

3. Прогрессирующее поражение (гангрена всей стопы или переход гнойно-некротического процесса со стопы на голень), а также любой вид гнойно-некротического поражения пальцев или стопы с наличием септического состояния.

В развернутом виде предложенная классификация СДС представлена в *таблице*.

Для выбора метода лечения, сравнения его результатов в группах больных, удобства статистической обработки все разделы классификации представлены

Классификация СДС

Патогенетическая форма СДС	Характер неврологических изменений (1)	Уровень и степень поражения сосудов (2)	Тяжесть ишемии (3)	Выраженность гнойно-некротических осложнений (4)
А. Нейропатическая	Автономная,	Микроангиопатия, стеноз	Легкая	Ограниченные
В. Нейроишемическая	сенсорная, моторная	или окклюзия сосудов	Средней	Распространенные
С. Ишемическая	или полинейропатия	аорто-подвздошного, бедренно-подколенного сегмента, артерий голени или стопы, полисегментарное поражение	тяжести Тяжелая	Прогрессирующие

в буквенном и числовом выражении. К примеру, у больного на фоне нейропатической формы СДС имеются нарушение сенсорной чувствительности и микроангиопатия (А1,2). В такой ситуации показано консервативное лечение. У больного при ишемической форме СДС имеется окклюзия сосудов бедренно-подколенного сегмента с сенсорной нейропатией и некрозом ногтевой фаланги I пальца при ишемии средней тяжести (С1,2,3,4). В такой ситуации при сохранении адекватного дистального сосудистого русла показано выполнение восстановительной операции на сосудах и некрэктомии.

Мы понимаем, что предложенная классификация СДС не является всеобъемлющей, она довольно громоздкая, но сегодня она достаточно полно отражает изменения в тканях стопы при СД и может помочь при выборе метода лечения и оценке его результатов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ефимов А. С. Клиническая диабетология / А. С. Ефимов, Н. А. Скробанская. — К.: Здоровья, 1988. — 320 с.
- Светухин А. М. Обоснование и варианты комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы / А. М. Светухин, А. Б. Земляной, А. А. Пальцин // Хирургия. — 1999. — № 1. — С. 38 — 40.
- Балацкий Е. Р. Клиніко-морфологічні паралелі діабетичної стопи (питання діагностики і хірургічної тактики): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 — хірургія / Е. Р. Балацький; Київ. мед. ін-т. — К., 2000. — 18 с.
- Дедов И. И. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": метод. рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. В. Максимова. — М., 2002. — 22 с.
- Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. — М.: Бевер, 2000.
- Wagner P. M. A classification and treatment program for diabetic neuropathic and disvascular foot problems / P. M. Wagner. — St. Louis: Mosby, 1979. — 165 p.
- Гнойно-некротические осложнения при синдроме диабетической стопы и их отражение в МКБ-10 и стандартах страховой медицины / Б. С. Брискин, М. Д. Дибиров, Ф. Т. Хамитов [и др.] // Хирургия. — 2007. — № 1. — С. 49 — 54.
- Armstrong D. Y. The university of Texas Diabetic Foot classification system / D. Y. Armstrong // Ostomg. Wound Maganc. — 1996. — Vol. 2. — P. 60 — 61.
- Шор Н. А. Хирургическая тактика при диабетической ангиопатии нижних конечностей / Н. А. Шор // Хирургия. — 2001. — № 6. — С. 29 — 37.
- Оригинальная клиническая классификация осложненного синдрома диабетической стопы / С. Д. Шаповал, Д. Ю. Рязанов, И. Л. Савон, Я. С. Березницкий // Кліні. хірургія. — 2011. — № 1. — С. 44 — 48.
- PEDIS: Perfusion, Extent (size), Depth (tissue loss), Infection and Sensitisation. International Working Group on the Diabetic Foot. — Brussels: International Diabets Foundation, 2003.
- Бенсман В. М. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы / В. М. Бенсман, К. Г. Триандофилов // Хирургия. — 2009. — № 4. — С. 37 — 41.



УДК 616.24–002.5–089.87

ЗНАЧЕННЯ ФОРМУВАННЯ НОВОГО КУПОЛА ЛЕГЕНІ ПРИ РЕЗЕКЦІЙНИХ ВТРУЧАННЯХ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

М. С. Опанасенко, Б. М. Конік, В. Б. Бичковський, О. К. Обремська

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ

THE SIGNIFICANCE OF A NEW PULMONARY CUPOLA FORMATION WHILE RESECTIONAL INTERVENTIONS PERFORMANCE IN THE PATIENTS, SUFFERING DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

M. S. Opanasenko, B. M. Konik, V. B. Bichkovskiy, O. K. Obremska

РЕФЕРАТ

Проаналізовані результати хірургічного лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень шляхом резекції верхньої частки легені справа або $C_{I-C_{III}}$ зліва з формуванням (основна група – 35 пацієнтів) і без формування (контрольна група – 38 пацієнтів) нового купола легені. Доведено, що формування нового купола легені після виконання верхньої лобектомії справа або резекції $C_{I-C_{III}}$ зліва шляхом підшивання верхівки C_{VI} до середньої частки (справа) або до язичкових сегментів (зліва) дозволяє значно (на 10,3%) зменшити частоту післяопераційних ускладнень та покращити результативність оперативного втручання на 7,6%.

Ключові слова: туберкульоз; резекція; купол легені.

SUMMARY

The results of surgical treatment of patients, suffering destructive pulmonary tuberculosis, using the right pulmonum upper lobe or the left pulmonum $C_{I-C_{III}}$ resection with (the main group – 35 patients) or without (control group – 38 patients) formation of a new pulmonary cupola, were analyzed. There was proved, that the procedure of a pulmonary cupola formation after doing the right pulmonum upper lobectomy or the left pulmonum $C_{I-C_{III}}$ resection, using suturing of the C_{VI} top to the middle lobe (on the right side) or up to lingular segments (on the left side) permits to reduce significantly (by 10,3%) the postoperative complications rate and to improve the operative intervention efficacy by 7,6%.

Key words: tuberculosis; resection; pulmonary cupola.

3 огляду на переважну локалізацію туберкульозного процесу у верхніх частках легень понад 60% оперативних втручань здійснюють саме на верхніх легеневиx полях. Зокрема, з приводу деструктивного туберкульозу легень найчастіше виконують верхню лобектомію справа або зліва [1]. Видалення всієї верхньої частки зліва не завжди фізіологічно виправдане, оскільки ураження частіше обмежується трьома першими сегментами ($C_{I-C_{III}}$). Через анатомічну невираженість міжсегментарної борозни між $C_{I-C_{III}}$ і $C_{IV-C_{V}}$ хірурги під час вибору обсягу резекції часто надають перевагу верхній лобектомії зліва, навіть за умови задовільного стану язичкових сегментів ($C_{IV-C_{V}}$) [2, 3]. Проте, ми вважаємо, що за верхньої локалізації туберкульозного ураження зліва без залучення $C_{IV-C_{V}}$ потрібно виконувати резекцію лише $C_{I-C_{III}}$, оскільки язичкові сегменти і за розташуванням, і за формою, і за об'ємом відповідають середній частці справа.

Анатомічне розташування середньої частки справа та язичкових сегментів – зліва (у передньому костодіафрагмальному синусі) створює сприятливі умови для утворення залишкової плевральної порожнини в передньо–верхніх відділах грудної порожнини після виконання верхньої лобектомії справа або резекції $C_{I-C_{III}}$ зліва [2–4]. Це ускладнення є пусковим механізмом подальших патологічних процесів: емпієми плеври з утворенням бронхіальної нориці або без такої, загострення специфічного процесу в оперованій та контралатеральній легені тощо. Також після подібних оперативних втручань можливе нефізіологічне зміщення середньої частки справа або язичкових сегментів зліва з перекрутом елементів корення зазначених відділів легень та виникненням гіповентиляційних ускладнень: запізненого розправлення легені, пневмонії, ателектазу, загострення специфічного процесу [5, 6]. Тому, виконуючи подібні резекційні втручання, необхідно пам'ятати про можливість виникнення післяопераційних ускладнень і застосовувати комплекс заходів з їх профілактики [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами розроблений спосіб хірургічного лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень (патент України 43758), який передбачає виконання наступних етапів:

- резекція верхньої частки справа або C_I-C_{III} зліва з обов'язковим роздільним обробленням всіх елементів кореня легені;
- тотальне розділення міжчасткових борозен до кореня легені;
- накладання на куксу бронха вузлових швів з застосуванням ниток PDS II;
- накладання на зріз кукси бронха та лінію механічного шва пластини тахокомбу;
- виділення лоскута перикардіальної жирової клітковини на судинній ніжці, проведення його в міжчасткову борозну, підшивання до кукси бронха та лінії механічного шва;
- роздування легені з визначенням місця підшивання та безпосередньо підшивання верхівки C_{VI} до середньої частки (справа) або до язичкових сегментів (зліва);
- дренивання плевральної порожнини за допомогою двох трубок та мікроіригатора;
- використання після операції пневмоперитонеуму в об'ємі 1000–1500 см³.

Більшість маніпуляцій спрямовані на укріплення кукси бронха, попередження утворення залишкових плевральних порожнин та перерозтягнення оперованої легені в ранньому та пізньому післяопераційному періоді.

Ключовим є формування нового купола легені шляхом підшивання верхівки C_{VI} до середньої частки (справа) або до язичкових сегментів (зліва), що, на нашу думку, дає можливість запобігти нефізіологічному перекручуванню середньої частки справа або язичкових сегментів зліва; спрямувати ці частки ле-

гень до передньо–верхніх відділів плевральної порожнини; усунути міжчастковий простір, де можливе скучення ексудату після операції. Цю маніпуляцію здійснюють у 3 етапи (рис. 1–3).

Нами виділені дві групи пацієнтів, яким у період з 2007 по 2011 р. у відділенні торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики виконано резекцію верхньої частки справа або C_I-C_{III} зліва. У 35 пацієнтів (основна група) резекційне втручання здійснене за наведеним методом (з формуванням нового купола легені); у 38 пацієнтів (контрольна група) — резекцію виконано за загальноприйнятою методикою, часто шляхом *en mass* (апаратне нероздільне оброблення кореня частки легені). Основні характеристики оперованих пацієнтів обох груп представлені у табл. 1.

Отже, в обох групах переважали чоловіки, в основному молодого працездатного віку. Також в обох групах частіше виконували верхню лобектомію справа.

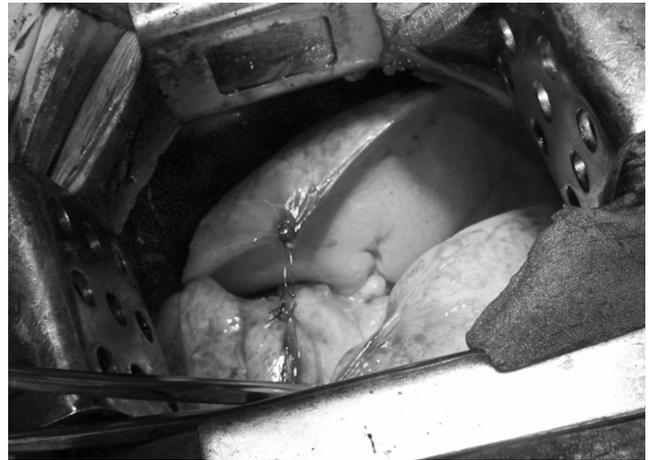


Рис. 2. 2-й етап. Накладення "вільної" лігатури між зазначеними частками легень.



Рис. 1. 1-й етап. Роздування легені і визначення місця підшивання C_{VI} до середньої частки (справа) або до язичкових сегментів (зліва).



Рис. 3. 3-й етап. Контроль натягнення лігатури шляхом роздування легені.

Таблиця 1. Основні характеристики оперованих пацієнтів

Показник	Величина показника в групах			
	контрольний (n=38)		основний (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Стать				
чоловіки	21	55,3	19	54,3
жінки	17	44,7	16	45,7
Вік, років				
до 30	20	52,6	22	62,9
30 – 50	17	44,7	10	28,6
старше 50	1	2,6	3	8,6
Обсяг резекції				
верхня лобектомія справа	25	65,8	21	60,0
резекція С _I –С _{III} зліва	13	34,2	14	40,0
Полірезистентність процесу	19	50,0	26	74,3
Хронічний туберкульоз	14	36,8	18	51,4
Бактеріовиділення на момент операції	5	13,2	6	17,1

Таблиця 2. Форми туберкульозного процесу

Форма туберкульозу		Кількість спостережень в групах			
		контрольний (n=38)		основний (n=35)	
		абс.	%	абс.	%
Фіброзно-кавернозний (ФКТ)	справа	13	34,2	12	34,3
	зліва	4	10,5	4	11,4
Туберкульома (множинні туберкульоми)	справа	7	18,4	5	14,3
	зліва	7	18,4	8	22,9
Інфільтративний з розпадом	справа	3	7,9	3	8,6
	зліва	2	5,3	2	5,7
Циротичний	справа	2	5,3	1	2,9
	зліва	–	–	–	–

Майже у половини пацієнтів обох груп діагностований хронічний туберкульоз легень. З супутніх захворювань в основній групі у 5 (14,3%) пацієнтів відзначений цукровий діабет I типу, у 3 (8,6%) – вірусний гепатит В або С, у 6 (17,1%) – до операції виявлений туберкульоз трахео–бронхіального дерева, у 4 (11,4%) – токсичний медикаментозний гепатит. В контрольній групі цукровий діабет I типу діагностований у 3 (7,9%) пацієнтів, вірусний гепатит В або С – у 4 (10,5%), туберкульоз трахео–бронхіального дерева – у 2 (5,3%).

Розподіл пацієнтів за основними формами туберкульозного процесу представлений у *табл. 2*.

Всім хворим проведено передопераційну підготовку, спрямовану на досягнення стабілізації туберкульозного процесу, компенсації фізіологічних функцій систем організму, здійснено ендобронхіальну санацію. Всі пацієнти до і після операції консультовані фтизіатрами клініки для оптимізації схеми застосування протитуберкульозних препаратів. Курс передопераційної хіміотерапії від 2 тиж до 8 міс з застосуванням препаратів I – II ряду і антибіотиків широкого спектру дії, активних щодо мікобактерій туберкульозу. Лікувальний пневмоперитонеум об'ємом

від 800 до 1500 см³ застосований у 32 (91,4%) пацієнтів основної групи та у 22 (57,9%) – контрольної групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Критерії оцінки ефективності різних видів резекційних втручань представлені у *табл. 3*.

Прогресування туберкульозу пов'язане з тими ускладненнями, що виникли у пацієнтів обох груп після операції, і на перших етапах були неспецифічними. Результативність операції – це інтегральний критерій, який включає наступні складові: усунення порожнин розпаду, припинення бактеріовиділення, розсмоктування вогнищ відсіву, відновлення працездатності пацієнта тощо.

Резекція верхньої частки справа або С_I–С_{III} зліва з формуванням нового купола легені дозволила досягти наступних результатів в порівнянні з такими у контрольній групі

– зменшити тривалість лікування хворого в хірургічному відділенні на 8 днів, відповідно – вартості лікування;

– зменшити частоту післяопераційних ускладнень на 10,3%;

Таблиця 3. Порівняльна оцінка ефективності різних способів хірургічного лікування

Клінічний показник	Величина показника в групах	
	контрольний (n=38)	основній (n=35)
Тривалість лікування у хірургічному відділенні, днів	26	18
Частота післяопераційних ускладнень, абс. (%)	5 (13,2)	1 (2,9)
Прогресування туберкульозу, абс. (%)	3 (7,9)	1 (2,9)
Загальна летальність, абс. (%)	1 (2,6)	–
Тривалість операції, год	2,8	3,5
Результативність операції, %	89,5	97,1

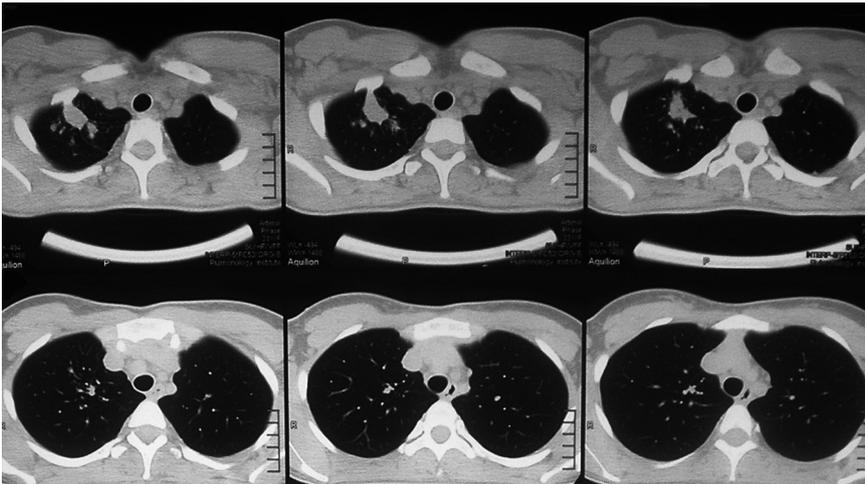


Рис. 4. Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини (ОГП) пацієнтки К. до операції (діагноз — туберкульоз верхньої частки правої легені).

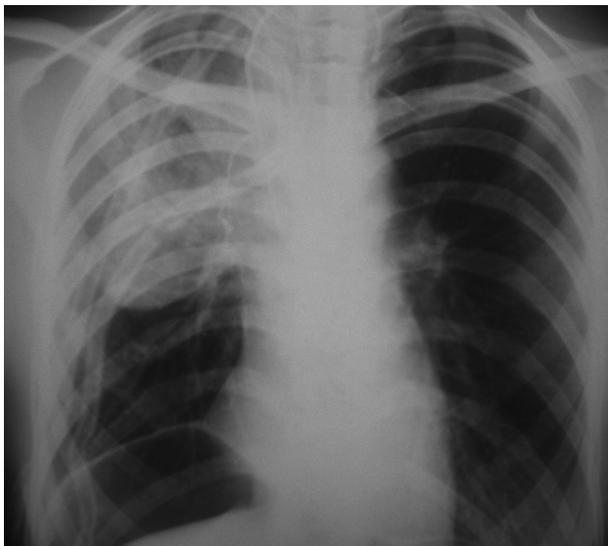
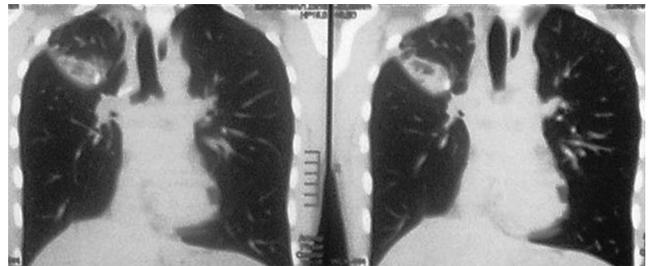


Рис. 5. Оглядова рентгенографія ОГП (3—тя доба після виконання верхньої лобектомії справа). Гіповентиляція середньої частки справа.

- зменшити частоту прогресування туберкульозного процесу після операції на 5%;
- знизити загальну летальність на 2,9%;
- покращити результативність оперативного втручання на 7,6%.

Слід зазначити, що на виконання втручання за запропонованим способом хірург у середньому витра-

Рис. 6. КТ ОГП через 2 міс після операції. Фіброателектаз C_{IV} справа.

чав на 0,7 год більше, що не є недоліком, а скоріше — закономірністю.

З ускладнень в основній групі в 1 (2,9%) хворого діагностоване запізнє розправлення оперованої легені через просочування повітря крізь "вільну" лігатуру, що потребувало проведення тривалої (протягом 15 діб) активної аспірації і спричинило незначне загострення туберкульозу в оперованій легені. Через 35 діб пацієнт у задовільному стані виписаний для амбулаторного лікування.

У 3 (7,9%) пацієнтів контрольної групи спостерігали гіповентиляцію середньої частки справа, яка в 1 (2,6%) з них спричинила середньочасткову абсцедуючу пневмонію з формуванням залишкової плевральної порожнини, ще в 1 (2,6%) — завершилась фіброателектазом C_{IV}, в 1 (2,6%) пацієнта завдяки тривалій

санаци́йній бронхофіброскопії та інтенсивній антибактеріальній терапії вдалося відновити пневматизацію легені. В 1 (2,6%) пацієнтки діагностовано гіповентиляцію $C_{IV}-C_V$ з загостренням туберкульозу в оперованій легені. Ще в 1 (2,6%) хворого контрольної групи через 11 днів після операції виникла емпієма залишкової плевральної порожнини справа з утворенням бронхіальної нориці, що потребувало проведення додаткового дренування і тривалої санації вогнища інфекції. Пацієнт через 3,5 міс виписаний з діагнозом верхівкового фібротораксу справа.

Приклад виникнення гіповентиляційного ускладнення після виконання верхньої лобектомії справа наведений на *рис. 4–6*.

ВИСНОВКИ

1. Виконуючи резекційні втручання, слід пам'ятати про можливість виникнення післяопераційних ускладнень і застосовувати комплекс заходів з їх профілактики.

2. Анатомічне розташування середньої частки справа та язичкових сегментів — зліва (у передньому костодіафрагмальному синусі) створює сприятливі умови для утворення залишкової плевральної порожнини в передньо–верхніх відділах грудної порожнини після виконання верхньої лобектомії справа або резекції C_I-C_{III} зліва.

3. Формування нового купола легені після виконання верхньої лобектомії справа або резекції C_I-C_{III} зліва шляхом підшивання верхівки C_{VI} до середньої частки (справа) або до язичкових сегментів (зліва) дозволяє значно (на 10,3%) зменшити частоту післяопераційних ускладнень та покращити результативність оперативного втручання на 7,6%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосов Н. М. Очерки торакальной хирургии / Н. М. Амосов. — К., 1958. — 727 с.
2. Елькин А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких в зависимости от массивности бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя / А. В. Елькин, Ю. М. Репин, Ю. Н. Левашев // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 5. — С. 28 — 31.
3. Шайхаев А. Я. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких при полирезистентности возбудителя / А. Я. Шайхаев, В. Н. Наумов // Там же. — 2000. — № 3. — С. 24 — 26.
4. Богуш Л. К. Корректирующие операции при резекции легких / Л. К. Богуш. — Тбилиси, 1979. — 123 с.
5. Епідеміологія, діагностика і лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 2. — С. 12 — 15.
6. Репин Ю. М. Тактика хирургического лечения больных лекарственно–устойчивым туберкулезом легких / Ю. М. Репин // Грудная и сердеч.–сосуд. хирургия. — 2001. — № 1. — С. 46 — 51.
7. Surgical treatment for chronic lung and thoracic cavity infection / M. Kaneda, T. Tarukawa, F. Watanabe [et al.] // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2009. — Vol. 57, N 2. — P. 98 — 103.



УДК 616.98—07:578.828:617.55+616.24—002.5

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Нгуен Ван Хань, П. В. Строганов, С. А. Гешелин

*Одесский национальный медицинский университет,
Одесский областной противотуберкулезный диспансер*

CLINICAL DIAGNOSIS AIDS IN PATIENTS WITH ACUTE DISEASES OF ABDOMINAL CAVITY ORGANS ON PULMONARY TUBERCULOSIS BACKGROUND

Nguyen Van Khabn, P. V. Stroganov, S. A. Gesbelin

РЕФЕРАТ

Изучены результаты лечения 81 пациента с туберкулезом, оперированных в неотложном порядке по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, у 29 из них — неспецифических заболеваний нетуберкулезного генеза. У 52 пациентов показанием к выполнению неотложной операции были осложнения абдоминального туберкулеза (перфорация туберкулезных язв тонкой кишки — у 37, туберкулезный мезаденит — у 15), из них у 34 — туберкулез легких был в неактивной стадии, на основании чего предположено наличие ВИЧ. У 26 больных диагноз подтвержден по данным серологических исследований. Внутривнутрибрюшная катастрофа, обусловленная осложнениями абдоминального туберкулеза, на фоне неактивного туберкулеза легких с вероятностью 85,3% свидетельствует о ВИЧ-инфицированности пациента.

Ключевые слова: туберкулез легких; клиническая диагностика ВИЧ; острые хирургические заболевания.

SUMMARY

The results of treatment of 81 patients, suffering tuberculosis and operated in emergency for an acute surgical diseases of the abdominal cavity organs, are adduced, in 29 of them — nonspecific diseases of nontuberculosis genesis were diagnosed. In 52 patients the indication for emergency operation performance were complications of abdominal tuberculosis (perforation of the tuberculosis ulcers of small intestine — in 37, the tuberculosis mesadenitis — in 15), of them in 34 — pulmonary tuberculosis was in inactive phase, that's why the HIV presence was supposed. In 26 patients the diagnosis was confirmed, basing on serologic analysis data. The presence of intraabdominal catastrophe, caused by abdominal tuberculosis complications on inactive pulmonary tuberculosis background witnesses with 85.3% probability the HIV-infectioning of the patient.

Key words: pulmonary tuberculosis; clinical diagnosis of HIV; acute surgical diseases.

Распространенность ВИЧ в популяции неуклонно растет, в связи с чем увеличивается число ВИЧ-инфицированных пациентов, которых госпитализируют в хирургические стационары по поводу острых заболеваний органов брюшной полости, требующих выполнения операции в неотложном порядке [1–4]. Ургентные хирурги, как правило, не располагают информацией о ВИЧ-инфицировании пациента. Большинству больных, госпитализированных в хирургические отделения, не проводят серологическую диагностику, они не знают о том, что инфицированы ВИЧ. Многие из них скрывают это. Между тем, выявление ВИЧ оказывает существенное влияние на выбор объема операции, программу послеоперационного лечения, меры по обеспечению безопасности медицинского персонала, утилизацию примененного у больных перевязочного материала и белья, обеззараживание инструментов. Больные группы риска (беспорядочно меняющие половых партнеров, с наркотической зависимостью) часто отказываются от серологической диагностики ВИЧ. Поэтому поиск возможностей диагностики ВИЧ по клиническим признакам актуален.

Цель исследования: разработать клинические критерии диагностики ВИЧ у пациентов с туберкулезом при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости.

В исследование включали когорту больных туберкулезом по следующим причинам. 1) ВИЧ-инфицированность у больных туберкулезом выше, чем в популяции [5, 6]; 2) больные туберкулезом находятся на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере, где серологическую диагностику ВИЧ проводят в обязательном порядке; 3) пациентам, у которых острые хирургические заболевания проявляются в период лечения в противотуберкулезном диспансе-

Распределение пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в зависимости от активности туберкулеза легких

Заболевание	Число больных туберкулезом легких			
	активным		неактивным	
	ВИЧ +	ВИЧ –	ВИЧ +	ВИЧ –
Осложнения абдоминального туберкулеза				
Перфорация туберкулезных язв тонкой кишки	9	4	21	3
Туберкулезный мезаденит	3	2	8	2
Всего ...	12	6	29	5
	18		34	
Острые неспецифические (нетуберкулезные) хирургические заболевания				
Перфорация пептической язвы желудка	2	2	2	2
Ущемленная грыжа	1	5	1	5
Острый аппендицит	1	1	1	1
Неспецифический илеотифлит	1	–	–	–
Острый панкреатит	–	–	1	–
Абсцесс селезенки	–	–	1	–
Забрюшинный абсцесс	–	1	–	–
Проникающее ранение живота	–	1	–	–
Всего ...	5	10	6	8
	15		14	
	17	16	35	13
Итого ...	33		48	
	81			

ре, проводят серологическую диагностику ВИЧ, а пациентов, оперированных в хирургических отделениях больницы, после операции переводят в противотуберкулезный диспансер при возможности их транспортировки. Таким образом, всем пациентам с туберкулезом, оперированным в неотложном порядке по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, в конечном счете проводят серологическую диагностику ВИЧ. Это дает возможность сопоставлять клинические признаки с результатами серологического исследования.

Задачей исследования было установить зависимость между активностью туберкулеза легких, характером хирургического заболевания и вероятностью ВИЧ–инфицирования больного.

Активный туберкулез легких характеризуют фазы инфильтрации, распада с образованием каверн и кровохарканьем, обсеменения, а также выделения микобактерий туберкулеза с мокротой. Неактивный туберкулез легких характеризуется фазами рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления очагов и отсутствием выделения микобактерий туберкулеза с мокротой.

В клинике у 81 пациента с туберкулезом выполнены неотложные операции по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости (см. таблицу). У 29 пациентов диагностированы неспецифические заболевания нетуберкулезного генеза (перфорация пептической язвы желудка – у 8, ущемлен-

ная грыжа – у 12, острый аппендицит – у 4, неспецифический илеотифлит – у 1, острый панкреатит – у 1, абсцесс селезенки – у 1, забрюшинный абсцесс – у 1, проникающее ранение живота – у 1). У 52 пациентов показанием к неотложной операции были осложнения абдоминального туберкулеза (перфорация туберкулезных язв тонкой кишки – у 37, туберкулезный мезаденит – у 15).

Клинические признаки туберкулезной природы острого хирургического заболевания определяли визуально: одинаковых размеров просовидные высыпания с остроконечной верхушкой на париетальной и/или висцеральной брюшине, утолщение париетальной брюшины, гиперемия, отечность, инфильтрация, фиброзные изменения и перфорация стенки кишки, увеличение мезентериальных лимфатических узлов, выпот в брюшной полости [5, 7].

Перфорация туберкулезных язв тонкой кишки при неактивном туберкулезе легких возникла у 21 ВИЧ–позитивного пациента, 3 – были ВИЧ–негативными. Из 10 больных с неактивным туберкулезом легких, осложненным туберкулезным мезаденитом, ВИЧ выявлен у 8. На основании перечисленных признаков осложнений абдоминального туберкулеза на фоне неактивного туберкулеза легких наличие ВИЧ предположено у 34 больных, у 29 – диагноз ВИЧ подтвержден результатами серологического исследования ($\chi^2=11,96$, $df=1$). Если по данным микроскопического исследования биоптатов подтверждали туберку-

лезную природу поражения тонкой кишки, то при наличии рентгенологических признаков неактивного туберкулеза легких и отсутствии микобактерий в мокроте с высокой степенью вероятности можно предположить ВИЧ–инфицирование пациента. Предложенный нами способ клинической диагностики ВИЧ у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости на фоне неактивного туберкулеза легких защищен патентом Украины 55979 от 27.12.10.

Таким образом, внутрибрюшная катастрофа, обусловленная осложнениями абдоминального туберкулеза, на фоне неактивного туберкулеза легких с вероятностью 85,3% свидетельствует о ВИЧ–инфицировании пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асмолов О. К. Аналіз лікарняної летальності хворих на сполучену патологію ВІЛ/СНІД та туберкульоз у тубстаціонарі / О. К. Асмолов, О. В. Павлова, Т. Д. Котлярова // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — № 1. — С. 61 — 62.
2. Вегержинська Н. Д. Епідситуація з ВІЛ–інфекції/СНІДу в Одеській області, проблемні питання та шляхи їх вирішення / Н. Д. Вегержинська, О. В. Волков, В. І. Лісецька // Актуальні проблеми профілактики особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки. — Одеса, 2007. — С. 59 — 61.
3. Гопко Н. В. Заходи з попередження поширення ВІЛ–інфекції в Чернівецькій області / Н. В. Гопко, І. К. Ковалевська // Там же. — С. 63 — 64.
4. Стратегія тестування на ВИЧ–інфекцію в Одеській області / Л. С. Котлик, В. І. Лісецька, С. С. Чернявська [и др.] // Там же. — С. 40 — 42.
5. Роль проби Манту в діагностиці ВИЧ–асоційованого туберкулеза у осужденних / В. І. Петров, Д. В. Касперський, Н. Н. Когутенко [и др.] // Проблеми фтизіатричної та пульмонологічної служб на сучасному етапі: матеріали VII з'їзду фтизіатрів Республіки Білорусь і науч.–практ. конф. "Діагностика і лікування туберкулеза в світлі міжнародної стратегії DOTS". — Мінськ, 2008. — С. 301 — 303.
6. Ревенок Н. Д. Туберкульоз у ВИЧ–інфікованих і тяжких СПІДом / Н. Д. Ревенок, В. І. Матаган // Актуальні проблеми фтизіатрії і пульмонології. — Одеса, 1999. — С. 79 — 80.
7. Меджидов Р. Т. Відеолапароскопічна діагностика і лікування абдоминального туберкулеза / Р. Т. Меджидов, М. І. Кутієв // Ендоск. хірургія. — 2008. — Т. 14, № 6. — С. 21 — 24.



УДК 617.577–007–092–089.12+616.36–002

МОРФОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ОБГРУНТУВАННЯ ОПЕРАТИВНОЇ ТАКТИКИ ПРИ КОНТРАКТУРІ ДЮПЮІТРЕНА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

Н. І. Іскра, К. М. Шатрова, С. О. Гур'єв, Я. С. Кукурюз

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Київ*

MORPHOLOGICAL CRITERIA OF THE OPERATIVE TACTICS SUBSTANTIATION IN DUPUYTREN'S CONTRACTURE IN THE PATIENTS, SUFFERING CHRONIC HEPATITIS

N. I. Iskra, K. M. Sbatrova, S. O. Guryev, Ya. S. Kukuruz

РЕФЕРАТ

Наведені результати морфологічного дослідження тканин долоні хворих при контрактурі Дюпюїтрена, у яких діагностований хронічний гепатит. Залежно від вираженості фіброзу печінки хворі розподілені на три групи. Виявлення у хворих на фіброз печінки першого ступеня тривалістю до 5 років морфологічних змін у різних стадіях свідчить про можливість рецидивування контрактури Дюпюїтрена і збільшення її тяжкості. Автори наголошують на необхідності проведення морфологічних досліджень з метою визначення ступеня фіброзу печінки під час планування хірургічного втручання з приводу контрактури Дюпюїтрена.

Ключові слова: контрактура Дюпюїтрена; хронічний гепатит; морфологічні дослідження.

SUMMARY

The results of morphological investigations of the palms tissues in the patients, suffering Dupuytren's contracture (DC) and in whom chronic hepatitis was diagnosed, are adduced. The patients were divided on three groups, depending on the hepatic fibrosis grade present. Determination of morphological changes in various stages in patients, suffering hepatic fibrosis stage one and lasting up to 5 years, witnesses the possibility of the DC recurrence and its severity enhancement. The authors stress the necessity of morphological investigations conduction with the objective to determine the hepatic fibrosis grade while surgical intervention planning.

Key words: Dupuytren's contracture; chronic hepatitis; morphological investigations.

Особливе місце серед захворювань кисті посідає контрактура Дюпюїтрена, яка спричиняє суттєве обмеження функцій кисті [1, 2].

Проблема лікування пацієнтів з приводу контрактури Дюпюїтрена актуальна та потребує подальшого вирішення чималої кількості питань [3].

Зморщування та ущільнення долонного апоневрозу зумовлює формування згинальної контрактури одного чи кількох пальців. Прогресуючий фіброз сполучнотканинного тяжа, який з'єднує сухожилля м'язів — згиначів пальців з кістками, спричиняє постійне згинання пальців [4, 5]. За прогресуючого рубцевого переродження долонного апоневрозу швидко виникає виражена згинальна контрактура пальців кисті, що значно знижує її функціональні можливості та обмежує професійну діяльність пацієнтів працездатного віку [1, 2]. Висока захворюваність (до 6% в структурі захворювань кисті), значна частота (до 30%) незадовільних результатів хірургічного лікування хворих визначають актуальність проблеми [6, 7].

Розширення арсеналу діагностичних методів, медичної апаратури та лікарських засобів дозволило переглянути основні принципи лікування пацієнтів з цією патологією [8].

Щодо обсягу оперативного лікування ми розглядаємо контрактуру Дюпюїтрена як диспластичний процес, за якого тканина, подібна до структур зв'язки або сухожилля, утворюється у незвичних для неї анатомічних ділянках, а саме, у підшкірному прошарку або у глибоких шарах шкіри долоні [4, 5].

При контрактурі Дюпюїтрена в апоневрозі та навколишніх тканинах з'являються вогнища посиленої фібробластичної проліферації з значним відкладенням мукополісахаридів [4, 5]. За даними літератури, дисплазія може виникати не лише в період ембріогенезу, а й у постнатальному періоді [9]. Результати численних досліджень свідчать про системне ураження

сполучної тканини поліетіологічної природи [10–12]. Таку трактовку процесу слід мати на увазі під час визначення хірургічної тактики.

Мета роботи: обґрунтування оперативної тактики на підставі аналізу морфологічних особливостей тканин долоні у хворих на хронічний гепатит з контрактурою Дюпюїтрена залежно від ступеня вираженості та тривалості патологічного процесу у печінці.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані дані комплексного динамічного спостереження за хворими у клініці Наукового центру радіаційної медицини НАМН України та Ірпенського військового шпиталю за період 2000–2010 рр. Структура захворюваності наведена за Міжнародною класифікацією хвороб 9-го перегляду (МКХ–9). У дослідженні використовували карти динамічного спостереження та історії хвороби, що зберігаються в архівах цих лікувальних закладів.

Обстежені 38 хворих на хронічний гепатит (усі чоловіки віком від 45 до 65 років), у яких виявлена контрактура Дюпюїтрена II ступеня.

Оперативне втручання було мініінвазивним, паліативним, спрямованим на покращення функції пальців і кисті внаслідок нормалізації об'єму рухів. Строки від моменту виконання оперативного втручання до появи активних рухів 11 – 12 діб.

Тривалість патологічного процесу в печінці оцінювали до 5 років, від 5 до 10 років, понад 10 років. Залежно від ступеня фіброзу печінки хворі розподілені на 3 групи. У 12 хворих (1-ша група) виявлений фіброз печінки першого ступеня (F1), у 13 (2-га група) – другого ступеня (F2), у 13 (3-тя група) – третього ступеня (F3). За віком і статтю групи хворих зіставні.

Біоптат отримували під час оперативного втручання, фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну з подальшою заливкою в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван-Гізон. Вивчали 5–10 зрізів з одного препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними морфологічного дослідження, у 69% хворих 1-ї групи, 45% – 2-ї та 32% – 3-ї групи за тривалості патологічного процесу до 5 років як в апоневрозі, так і в навколишніх тканинах виявлено виражену вогнищеву проліферацію фібробластів, окремі зрілі форми – фіброцити (рис. 1). Майже в усіх препаратах фіброзна тканина різного ступеня зрілості, вогнищеву проліферація фібробластів, скупчення клітин чергуються з безклітинними відкладеннями колагену, що утворюють щільні тяжі (рис. 2). Слід відзначити, що у цих хворих у строки до 1 року після оперативного втручання виник рецидив.

У 22% хворих 1-ї групи, у 45% – 2-ї та у 57% – 3-ї групи за тривалості патологічного процесу у печінці від 5 до 10 років виявлені морфологічні зміни свідчили про відсутність клітинної проліферації. За даними гістологічних досліджень у цих хворих не спостерігали стадійності дозрівання тканин. У препаратах однорідні структури представлені пухкою сполучною тканиною з нерівномірною проліферацією мономорфних фібробластів (рис. 3). Протягом року після оперативного втручання рецидивів не спостерігали.

За тривалості патологічного процесу у печінці понад 10 років у 9% хворих 1-ї групи, у 10% – 2-ї та в 11% – 3-ї групи в ділянці контрактури на тотальних зрізах, зроблених через усі шари шкіри і долонний апоневроз, спостерігали ділянки, на яких підшкірний прошарок і навіть глибоко розташовані шари шкіри заміщені колагеновою тканиною (рис. 4), подібною

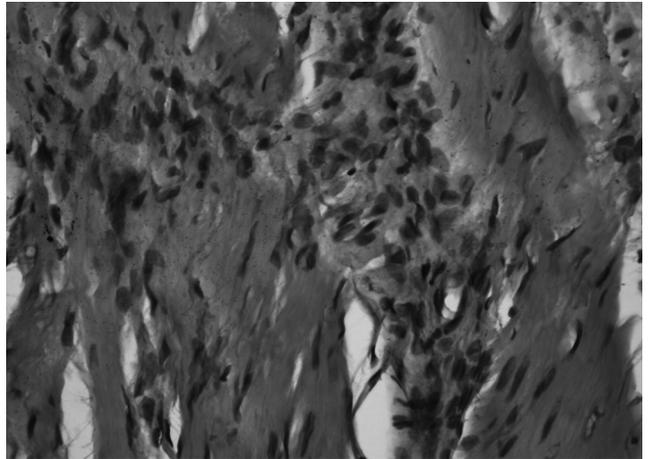


Рис. 1. Мікрофото. Виражена вогнищеву проліферація фібробластів, окремі зрілі фіброцити. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 400$.

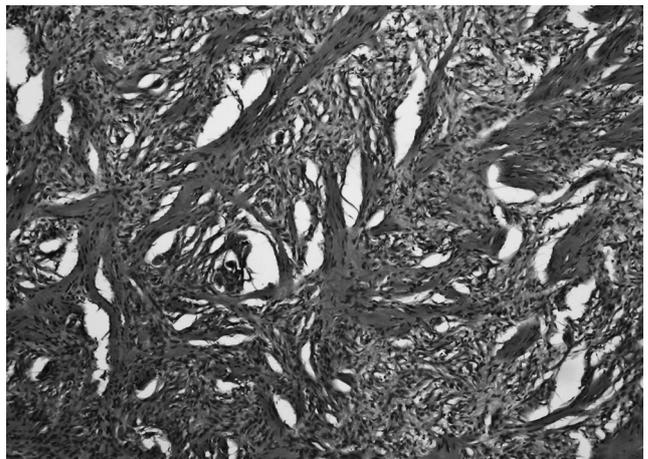


Рис. 2. Мікрофото. Фіброзна тканина різного ступеня зрілості, вогнищеву проліферація фібробластів, скупчення клітин чергуються з безклітинними відкладеннями колагену, що утворюють щільні тяжі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

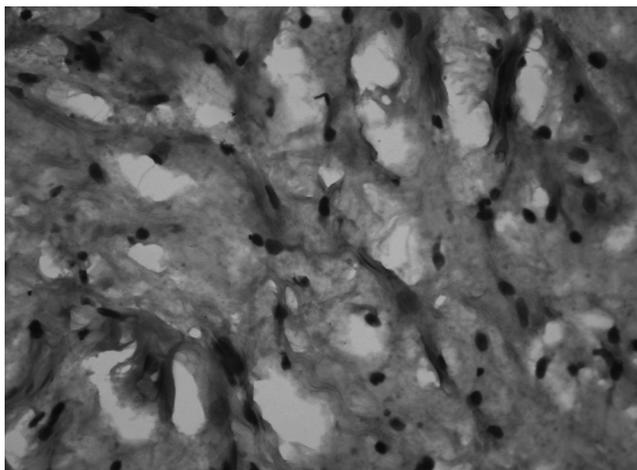


Рис. 3. Мікрофото. Однорідні структури представлені пухкою сполучною тканиною з нерівномірною проліферацією мноморфних фібробластів. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. $\times 200$.

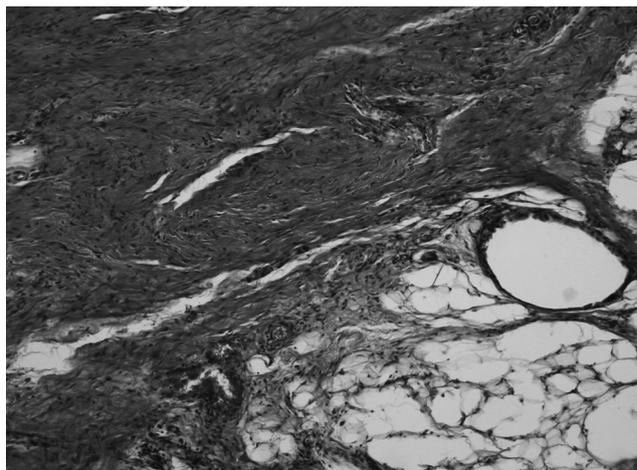


Рис. 4. Мікрофото. Шари шкіри заміщені колагеновою тканиною, фуксифільні (червоні) вогнища фіброзу. Забарвлення за ван-Гізона. Зб. $\times 200$.

до тканини сухожиль, поряд з ними — ділянки, де підшкірний прошарок збережений. Рецидивів у строки спостереження до 1 року не було.

ВИСНОВКИ

1. Виявлені у хворих з контрактурою Дюпюїтрена під час гістологічного дослідження зміни морфологічних структур долоні мають не генералізований, а вогнищевий характер, що слід мати на увазі під час відбору матеріалу для гістологічного дослідження та планування й виконання оперативного втручання.

2. Наявність в одному препараті морфологічних змін у різних стадіях (дозрівання сполучнотканинних структур), вірогідно, свідчить про можливість рецидивування патологічного процесу, що проявляється рецидивом контрактури Дюпюїтрена з можливим збільшенням її ступеня.

3. Аналіз одержаних результатів свідчить про необхідність проведення морфологічних досліджень під час визначення тактики лікування хворих з контрактурою Дюпюїтрена.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наливкин Л. А. О дупюитреновской контрактуре / Л. А. Наливкин // Казан. мед. журн. — 1936. — № 1. — С. 73 — 77.
2. Benson L. S. Dupuytren's contracture / L. S. Benson, C. S. Williams, M. Kahle // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 1998. — Vol. 6, N 1. — P. 24 — 35.
3. Герасименко С. И. Болезнь Дюпюитрена и ее комплексное лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. И. Герасименко. — К., 1982. — 20 с.
4. Демидович Н. М. К морфологии ладонного апоневроза / Н. М. Демидович // Сб. науч. работ Свердлов. отделения ВНОАГЭ. — Свердловск, 1957. — № 1. — С. 53 — 55.
5. Skoog T. The pathogenesis and etiology of Dupuytren's contracture / T. Skoog // Plast. Reconstr. Surg. — 1963. — Vol. 3, N 31. — P. 258 — 267.
6. Горидова Л. Д. Болезнь Дюпюитрена, хирургическое лечение и некоторые вопросы этиопатогенеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Д. Горидова. — Х., 1979. — 15 с.
7. Сиваконь С. В. Влияние хирургического доступа и объема иссечения ладонного апоневроза на продолжительность и результаты хирургического лечения контрактуры Дюпюитрена / С. В. Сиваконь // Изв. высш. учеб. заведений. Поволж. регион. — 2002. — № 2. — С. 24 — 32.
8. Нарычева О. А. Комплексное лечение контрактуры Дюпюитрена / О. А. Нарычева // Ортопедия, травматология. — 1971. — № 4. — С. 24 — 27.
9. Genetic aspect of Dupuytren's diseases / R. Bobinski, K. Olczyk, G. Wisowski, W. Janusz // Wiad. Lek. — 2004. — Vol. 57, N 1-2. — P. 59 — 62.
10. Котенко В. В. О патогенетических корреляциях контрактуры Дюпюитрена и синдрома Зудека / В. В. Котенко, В. А. Ланшаков, Ю. И. Готькин // Ортопедия, травматология. — 1983. — № 1. — С. 20 — 23.
11. Логачев К. Д. К вопросу о происхождении дупюитреновских контрактур / К. Д. Логачев // Тез. докл. науч. конф. Укр. НИИТО, посвящен. памяти М. И. Ситенко. — Х., 1955. — С. 41 — 41.
12. Подрушняк Е. П. Контрактура Дюпюитрена как нейродистрофический синдром остеохондроза шейного отдела позвоночника / Е. П. Подрушняк, Л. В. Боровик // Ортопедия, травматология. — 1979. — № 4. — С. 32 — 34.



УДК 615.38–06–052–036.8:612.118

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЗУС–ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПУТИ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Г. М. Дизик, Р. П. Павлюк

Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, г. Киев

THE RISK OF POSTTRANSFUSION HEMOLYTIC COMPLICATIONS OCCURRENCE IN RHESUS–POSITIVE PATIENTS AND THE WAYS OF THEIR PREVENTION

G. M. Dizik, R. P. Pavlyuk

РЕФЕРАТ

Минорный антиген "с" системы резус, который выявляют в популяции как у резус–отрицательных, так и резус–положительных лиц с частотой 80%, считают высокоиммуногенным, он вызывает тяжелые гемолитические осложнения при гемотрансфузии, у беременных – иммунный конфликт, и, как следствие, гемолитическую болезнь новорожденных (ГБН), что требует проведения заменного переливания крови (эритроцитам). Для предупреждения иммунного конфликта необходимо определять фенотип резус донора и реципиента, а также исследовать наличие аллоизоиммунных антител у реципиента. При ГБН обязательно определяют титр антител к эритроцитам в сыворотке крови роженицы с индивидуальным подбором эритроцитсодержащей среды для заменного переливания новорожденному.

Ключевые слова: иммунная несовместимость; минорные антигены резус; иммунный конфликт при беременности.

SUMMARY

The minor antigen "c" of the rhesus system, which is revealed in population both in rhesus–negative and in rhesus–positive person with 80% frequency, is considered highly immunogenic, it causes severe hemolytic complications while hemotransfusion. In pregnant women it causes the immune conflict and, as a consequence, a hemolytic disease of newborn babies, demanding the treatment, using exchanging blood transfusion (erythrocytes). For the immune conflict prevention it is obligatory to determine the rhesus phenotype in donor and recipient as well as to investigate the presence of alloisoimmune antibodies in a recipient. In hemolytic disease of newborn baby the titer of antibodies towards erythrocytes in a parturient woman blood serum is obligatory estimated with individual matching of erythrocyte–containing media for the exchanging transfusion to newborn baby.

Key words: immune incompatibility; minor antigens rhesus; immune conflict in pregnancy.

Открытие антигенов системы резус в 1939 – 1941 гг., связанное с именами лауреата Нобелевской премии К. Ландштейнера (1930) и его соратника А. Винера, способствовало существенному повышению безопасности переливания крови, а также позволило объяснить природу ГБН. Антиген, открытый Ландштейнером – Винером, по данным последующих исследований, оказался отличным от истинных антигенов резус, и сегодня, в соответствии с современной номенклатурой Международного общества трансфузиологов (ISBT), отнесен к отдельной изосерологической системе LW (ISBT 016), в символах названия сохранены инициалы ее первооткрывателей. Они использовали эритроциты обезьян макака–резус, и хотя, как оказалось, аналогичные антигены имеются не только у обезьян этого вида, но и в эритроцитах человека, название системы сохранено.

Система эритроцитарных антигенов резус ((ISBT RH 004) включает около 50 антигенов, наиболее иммуногенным из них является антиген D (Rh0), определяющий резус–принадлежность, его обнаруживают с частотой около 85% у белого населения планеты. Нами установлено, что частота его выявления в Центрально–Украинской геногеографической зоне с центром в Киеве составляет в смешанной украинской популяции 84,8%, соответственно, резус–отрицательных лиц, у которых антиген D отсутствует, 15,2%.

К 1955 г. были открыты антигены C, c, E, e, Sw и другие варианты формы антигенов системы резус (фенотип резус), установлена их частота в популяциях, иммуногенность и способность вызывать несовместимость при гемотрансфузии и беременности.

Иммунный резус–конфликт при переливании эритроцитсодержащих трансфузионных сред зависит от частоты выявления и характеристики антигенов системы резус.

Антигены системы резус передаются от каждого из родителей в половинном составе. Если у обоих ро-

дителей отсутствует один из антигенов, его не может быть у ребенка.

Антигены системы резус формируются в эмбриогенезе одновременно с появлением предшественников эритроцитов около 2 – 3 нед гестации, когда плод достигает 48 мм, у такого плода уже можно определить фактор D [1], по другим данным – с 6 – 9 нед внутриутробного развития при появлении в тканях эмбриона эритроидных клеток [2], или они образуются на 40 – 60-й день аменореи у беременной [3].

Система антигенов резус наследуется независимо от других систем, в том числе системы АВ0, и отличается от нее следующими параметрами.

1. В системе резус отсутствуют естественные антитела IgM, и только после иммунизации появляются иммунные антитела IgG.

2. Антигены системы резус имеются только на эритроцитах, они не распространены в природе, как в системе АВ0, когда некоторые микроорганизмы имеют парциальное или тотальное сходство и этим влияют на изоиммунизацию. Следовательно, инфекционные агенты не влияют на появление иммунных резус-антител.

3. Реакция несовместимости проявляется только после повторной гемотрансфузии, когда в организме реципиента уже имеются иммунные антитела к антигену системы резус, появившиеся либо при несовместимой гемотрансфузии, либо после беременности несовместимым по резус-антигенам плодом.

4. Наиболее иммуногенным является антиген D(Rh0), по которому определяют резус-принадлежность. Лица при наличии этого антигена являются резус-положительными (85%), при его отсутствии – резус-отрицательными (15%).

5. Антигены резус не имеют растворимой формы и не выделяются со слюной.

6. Фенотип резус состоит из 5 антигенов, имеющих у каждого резус-положительного человека в гомо- или гетерозиготном состоянии: D, C, E, c, e, у резус-отрицательных лиц – C, c, E, e.

Все антигены системы резус иммуногенны, их трансфузионную опасность можно представить в убывающем порядке как D>c>E>C>e [4]. Иммуногенность антигена D настолько высока, что при повторном введении 0,1 мл резус-положительных эритроцитов резус-отрицательным реципиентам образование антител к D антигену стимулируется так же эффективно, как при трансфузии дозы Rh-положительной крови [5].

7. Минорный антиген "с" присутствует в фенотипе почти у 80% людей (у 20% – он отсутствует), его выявляют как у D+ (резус-положительных), так и у D- (резус-отрицательных) лиц. Следовательно при переливании крови, несовместимой по минорному антигену "с", посттрансфузионные гемолитические ос-

ложения могут возникать как у резус-отрицательных, так и резус-положительных лиц. Таким образом, типирование эритроцитов только по антигену D недостаточно для предупреждения несовместимости гемотрансфузии. Единственной мерой недопущения изосенсибилизации в такой ситуации является определение всех факторов системы резус – фенотипа резус D, C, E, c, e и подбор гемокомпонентов, совместимых по этим факторам.

Очевидно, что и при отсутствии антигена D и его наличии минорный антиген "с" занимает ведущее место в шкале трансфузионной опасности.

Приводим наблюдения иммунизации минорным антигеном "с" системы резус, который является высокоиммуногенным и вызывает изоаллосенсибилизацию.

1. Женщина 29 лет госпитализирована в стационар г. Рени, беременность сроком 23 нед. Через несколько часов произошел самопроизвольный аборт с последующим кровотечением и большой кровопотерей. Из анамнеза установлено, что данная беременность – вторая, первая закончилась нормальными родами, ребенок здоров. В стационаре у женщины определена группа крови A_B(II), Rh+ и перелито с заместительной целью 200 мл аналогичной по группе и резус-принадлежности крови. После этого у пациентки возникли озноб, боль в поясничной области, что свидетельствовало о несовместимости перелитых эритроцитов.

Индивидуальный подбор по группе и Rh оказался неудачным, больная переведена в областную больницу Одессы, где ей сразу по жизненным показаниям перелита эритроцитная масса A_B(II), Rh+.

Через 6 ч появились признаки почечной недостаточности, значительный гемолиз эритроцитов. Врачи отделения реанимации, предположив несовместимость по резус-антигенам, осуществили трансфузию эритроцитной массы с фенотипом A_B(II), Rh-отрицательной – ссее.

Состояние больной крайне тяжелое, по данным лабораторного исследования в крови обнаружены антитела к "с" антигену в экстремально высоком титре (1 : 4096). Источником столь интенсивной изоиммунизации оказались муж с+ (положительный), а также повторная гемотрансфузия с+ (положительных) эритроцитов. Установив причину иммунной несовместимости, больной трижды переливали индивидуально подобранную совместимую эритроцитную массу, при выписке пациентки предупреждена о необходимости индивидуального подбора крови. Вторное маточное кровотечение, требующее восполнения дефицита крови на основе индивидуального подбора, а также не снижающийся титр антител (1 : 4096) заставили думать о необходимости экстирпации матки, на что больная не соглашалась. Однако

через 4 мес по поводу обильного маточного кровотечения выполнена операция по жизненным показаниям. Во время и после операции произведена гемотрансфузия с индивидуальным подбором. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии [6].

Таким образом, резус-несовместимость возможна как у резус-отрицательных, так и резус-положительных лиц, если речь идет о минорном антигене "с". Типирование всех пяти антигенов фенотипа резус позволяет обнаружить минорный антиген "с" и предупредить тяжелые последствия переливания несовместимой эритроцитной массы.

Особую опасность представляет переливание эритроцитов, типированных только по системе АВ0 и D фактору системы резус, новорожденным с признаками ГБН. Поскольку иммунная система организма новорожденного несовершенна и не способна реагировать на чужеродные агенты, немедленную реакцию несовместимости не наблюдают. Создается иллюзия благополучия. Однако, по мере созревания иммунной системы, при повторной гемотрансфузии эритроцитсодержащих сред с идентичным эритроцитарным антигеном возникает нежелательная реакция гемолитического типа с непредсказуемым результатом. Новорожденный, таким образом, оказывается иммунизированным в первые дни жизни.

Чтобы избежать такой ситуации, необходимо проведение следующих мероприятий.

1. Типировать эритроциты ребенка и обоих родителей в целях установления возможного индуктора иммунного конфликта, то есть эритроцитарного антигена, имеющегося у биологического отца, унаследованного от него ребенком, и отсутствующего у матери. В иммунной системе матери возникает реакция с выработкой IgG антител, которые проникают через плацентарный барьер и вызывают у ребенка гемолиз эритроцитов, несущих антиген.

2. Исследовать сыворотку крови матери и определить специфичность антител.

3. Проводить подбор донора для ребенка с учетом как его фенотипа, так и специфичности антител к эритроцитам матери.

2. Ребенок в возрасте 1 мес, родился от 6-й беременности, вторых срочных родов, масса тела при рождении 3150 г, выписан на 5-е сутки с желтушной окраской кожи. На 13-е сутки жизни ребенок госпитализирован по направлению участкового педиатра с диагнозом конъюгационная желтуха. Анализ крови при поступлении: эр. $1,17 \times 10^{12}$ в 1 л, Hb 51 г/л, билирубин 161,3 мкмоль/л, прямой 12,9 мкмоль/л, непрямой 148,4 мкмоль/л. После неоднократного переливания 60 мл эритроцитной массы В(III) Rh+ ожидаемое стабильное повышение уровня гемоглобина не достигнуто. После проведения лечения, включающего троекратное переливание эритроцитной массы по

60 мл В(III) Rh+, состояние стабилизировалось. Учитывая, что сохранялась анемия III степени, ребенок переведен в гематологическое отделение для диагностики гипопластической анемии. В лабораторию иммуногематологии направлена кровь ребенка, матери и отца для исключения гемолитической анемии новорожденного по неуточненному фактору.

При исследовании в сыворотке крови матери обнаружены изоиммунные антитела в титре 1 : 1024 в непрямой пробе Кумбса. Фенотип эритроцитов матери В(III), DCCee, K отр., отца — В(III) сsee, K отр. Кровь ребенка относилась к группе В(III) Rh+, при фенотипировании антигенов по системе резус выявлены две популяции эритроцитов по C, c и E факторам, прямая проба Кумбса положительная.

Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о наличии иммунного конфликта крови матери и ребенка. Учитывая фенотип эритроцитов родителей, иммунный конфликт может быть обусловлен антителами к hr'(c) антигену, что подтверждается положительной реакцией между сывороткой крови матери и резус-отрицательными стандартными эритроцитами. Антитела к "с" антигену матери, попав в кровотоки ребенка и соединившись с его эритроцитами (о чем свидетельствует положительная прямая проба Кумбса), обусловили их гемолиз, что способствовало снижению уровня гемоглобина и появлению анемии, по поводу чего ребенок госпитализирован. При переливании донорских эритроцитов В(III) Rh+ без учета фенотипа резус не достигнуто стабильное повышение уровня гемоглобина, поскольку перелитые эритроциты, соединяясь с антителами матери, циркулирующими в крови ребенка, частично разрушались. Эффект мог быть достигнут только при переливании совместимых донорских эритроцитов с учетом фенотипа ребенка и специфичности антител матери, что обеспечивает индивидуальный подбор крови.

ВЫВОДЫ

1. Типирование крови донора и реципиента по антигенам D, C, E, c, e системы резус как трансфузионно опасным способствует более точному подбору совместимых эритроцитов при гемотрансфузии.

2. Исключение эритроцитарных антигенов из панели гемотрансфузионных сред при обнаружении в организме реципиента иммунных антител к этим антигенам будет способствовать профилактике несовместимости и повышению лечебного эффекта гемотрансфузионной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миллер И. Иммуниетет человеческого плода и новорожденного / И. Миллер. — Прага: Авиценум, 1983. — 227 с.
2. Донсков С. И. Обеспечение иммунологической безопасности переливания эритроцитов (итоги работы службы крови за 10 лет

- и перспективы на следующее 10—летие) / С. И. Донсков // Гематология и трансфузиология. — 2007. — № 2. — С. 54 — 55.
3. Митря И. В. Оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения резус—сенсibilизации / И. В. Митря, Т. А. Федорова, О. В. Рогачевский // Вестн. службы крови России. — 2006. — № 1. — С. 7 — 10.
 4. Минеева Н. В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии / Н. В. Минеева. — СПб., 2004. — 188 с.
 5. Донсков С. И. Групповые антигены эритроцитов. Концепция совместимости: руководство для иммуносерологов и трансфузиологов / С. И. Донсков, В. А. Мороков, И. В. Дубинин. — М., 2008. — 184 с.
 6. Бирюлина Т. В. Изосенсibilизация организма минорными антигенами системы резус: несовместимость по антигену с (hr^c) при беременности и гемотрансфузии, прогностическое значение для здоровья женщины / Т. В. Бирюлина // Гематология і переливання крові. — 2008. — Т. 2, вип. 34. — С. 35 — 38.

