

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов С.Д., Шехтер А.Б., Степанов А.Г. Исследование остеиндуктивных и остеокондуктивных свойств новой резорбируемой мембраны для направленной регенерации костной ткани в эксперименте *in vivo*. // Стоматология. — 2007. — №2. — С. 4-8.
2. Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка. // Международный медицинский журнал. — 2010. — № 4. — С. 55-58.
3. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. // *Nature Cell Biology*. — 2000. — №2. — P. 737-744.
4. Cauwe B. Van den Steen P.E., Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. // *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. — 2007. — Vol. 42. №3. — P. 113-185.
5. Fisher J. F., Mobashery S. Recent advances in MMP inhibitor. // *Cancer and Metastasis Reviews*. — 2006. — Vol. 25. — P. 115-136.
6. Kerkvliet E.H.M., Jansen I.C., Schoenmaker T., et al. Collagen type I, III, and V differently modulate synthesis and activation of matrix metalloproteinases by cultured rabbit periosteal fibroblasts. // *Matrix Biology*. — 2003. — Vol. 22. — P. 217-277.
7. Manello F. Natural bio-drugs as matrix metalloproteinase inhibitors: new perspectives on the horizon? // *Recent Patents on Anticancer Drug Discovery*. — 2006. — Vol. 1. — P. 91-103.
8. Peterson J.T. The importance of estimating the therapeutic index in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. // *Cardiovascular Research*. — 2006. — Vol. 69. № 3. — P. 677-687.
9. Quillard T., Tesmenitsky Y., Croce K., Travers R. et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) increases collagen content of established mouse atheromata. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. — 2011. — Vol.31. № 11. — P. 2464-2472.
10. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. — 2005. — Vol. 9. — P. 267-285.
11. Siwik D.A., Pagano P.J., Colucci W.S. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. — 2001. — Vol.280. №1. — P. 53-60.
12. Sparano J.A., Bernardo P., Stephenson P., Gradishar W.J. Randomized phase III trial of marimastat versus placebo in patients with metastatic breast cancer who have responding or stable disease after first-line chemotherapy: Eastern Cooperative Oncology Group trial E 2196. // *Journal of Clinical Oncology*. — 2004. — Vol.22. — P. 4683-4690.
13. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. — 2001. — Vol. 17. — P. 463-516.
14. Yoon S.O., Park S.J., Yun C.H., Chung A.S. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis. // *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. — 2003. — Vol. 36. №1. — P. 128-137.

Информация об авторах: Аксененко Мария Борисовна – ассистент кафедры, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им.проф. В.В. Иванова, тел. (391) 2283649, e-mail: aksenenko_mariya@mail.ru; Рукша Татьяна Геннадьевна – д.м.н., заведующая кафедрой, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

© РАСУЛОВ Р.И., ХАМАТОВ Р.К., ЗУБКОВ Р.А., ЗАГАЙНОВ А.С., НАЗАРОВА Д.В. — 2013
УДК: [616.348/.351-006.6+616.36-033.2]-089

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Родион Исмагилович Расулов¹, Рафаил Камильевич Хаматов¹, Роман Александрович Зубков²,
Александр Сергеевич Загайнов³, Дарья Владимировна Назарова³

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ³Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Обсуждены результаты лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. Общее количество больных 210, временной интервал с 2001 по 2011 год. Приведены схемы комплексного лечения, а также показатели отдалённой общей выживаемости в сравнении с паллиативными вмешательствами и химиотерапией.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, резекция печени, гемигепатэктомия, радиочастотная абляция, химиоэмболизация печёночной артерии.

SURGICAL TACTICS OF TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH METASTATIC LESION OF LIVER

Rodion Rasulov¹, Rafail Hamatov¹, Roman Zubkov², Alexandr Zagainov³, Darya Nazarova³

(¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies,
²Irkutsk State Medical University, ³Irkutsk Regional Oncological Hospital)

Summary: The results of treatment of patients with colorectal cancer with metastatic lesion of liver have been discussed. The general number of patients was 210, a time interval — from 2001 to 2011. Schemes of complex treatment, and also indicators of the remote general survival rate in comparison with palliative interventions and chemotherapy are provided.

Key words: metastatic colorectal cancer, liver resection, hemihepatectomy, radio frequency ablation, chemoembolisation of hepatic artery.

В настоящее время заболеваемость колоректальным раком в России составляет 34-38 на 100000 населения и опережает аналогичный показатель для рака желудка. За последние 10 лет рак толстой кишки занимает третье место среди всех онкологических нозологий уступаая только раку лёгкого и раку кожи. К сожалению, несмотря на широкое распространение фиброколоноскопии, до сих пор до 60% всех впервые выявленных больных имеют

метастазы в печень. Из них более половины — до 35% от всех впервые выявленных — погибают в течение 1 года. В Иркутской области за последние 10 лет ежегодно регистрируется почти 900 новых случаев рака толстой кишки. При этом около 300 больных с метастатическим поражением печени, кроме того, в эту группу больных входит почти 200 пациентов с ранее проведённым радикальным хирургическим лечением. Таким образом, в пределах

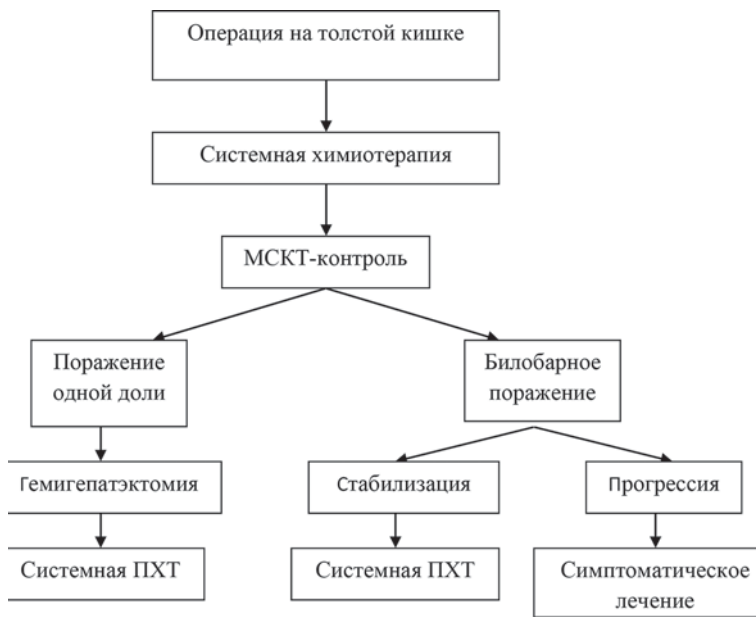


Рис. 1. Лечебная тактика при метастатическом колоректальном раке в контрольной группе.

Иркутской области ежегодно нуждаются в лечении метастатического колоректального рака около 500 пациентов. Успехи химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака позволили значительно увеличить как продолжительность жизни этих пациентов, так и её качество. В настоящее время широко применяются производные платины, ингибиторы тимидилатсинтазы, иринотеканы, а также несколько таргетных препаратов. Большое значение приобретает прогнозирование использования таргетной терапии на основании определения опухолевых мутаций методами генотипирования. Однако в большинстве работ показано преимущество использования химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака в послеоперационном режиме по сравнению с применением только химиотерапии. В этой связи остаётся нечётко определённой хирургическая тактика для больных раком толстой кишки с метастазами в печень. Вариабельность опухолевого поражения печени, множественный характер метастатического процесса, наличие или отсутствие билобарной локализации метастазов вызывает трудности в чётком определении объёма и последовательности выполнения хирургического вмешательства. Это явилось побудительным мотивом для исследования.

Цель работы: Разработать лечебный алгоритм при метастатическом колоректальном раке, изучить отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы

Объектом исследования были больные раком толстой кишки с метастатическим поражением печени за период с 2001 по 2011 год включительно.

Критерии включения:

1. Рак толстой кишки с метастатическим поражением печени (в том числе билобарное поражение)
2. Возраст пациентов старше 15 лет
3. Возраст пациентов менее 85 лет

Критерии исключения:

1. Канцероматоз брюшины
2. Раковый лимфангит или метастатическое поражение лёгких
3. Цирроз печени класс Child-Pugh B или C
4. Состояние больного ECOG3 или ECOG4.

Всего было проведено лечение у 210 пациентов. Все больные были разделены на две группы. В контрольную группу вошли пациенты, которым оказывалась помощь за период с 2001 по 2005 год, всего 95 больных. Мужчин в контрольной группе было 38 (40%), женщин 57 (60%). Средний возраст пациентов составил $66,5 \pm 1,5$ лет. В основную группу вошли пациенты, которым оказывалась помощь в период с 2006 по 2011 годы, всего 115 пациентов. Мужчин в основной группе было 51 (44%), женщин 64 (56%). Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 2,1$ лет.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния и распространённости опухолевого процесса.

В контрольной группе тактика лечения была следующая (рис. 1).

На первом этапе выполняли операцию на толстой кишке, затем через 3-4 недели после операции проводили системную полихимиотерапию. Как правило использовали схему Мейо (лейковорин — 25 мг/м², 1-5 дни, внутривенно + 5-FU — 425 мг/м², 1-5 дни, внутривенно, повтор курса через 4 недели). По завершению 4-х курсов химиотерапии проводили МСКТ печени для оценки динамики опухолевого процесса. При поражении одной

доли печени выполняли гемигепатэктомию. После операции проводили химиотерапию по прежней схеме до 8-10 курсов. При билобарном поражении печени, если на фоне ПХТ достигалась стабилизация опухолевого процесса по критериям RECIST, продолжали химиотерапии. Если отмечалась прогрессия, больной переводился на симптоматическую терапию.

В основной группе хирургическая тактика носит более агрессивный характер. В объём операции стали включать одномоментное вмешательство на толстой кишке и печени. Кроме того, стали применять радиочастотную абляцию и электрохимический лизис метастатических очагов, установку в печёночную артерию портов для послеоперационной химиоэмболизации или химиоинфузии.

Тактика хирургического вмешательства в основной группе зависит от объёма метастатического поражения печени. При колоректальном раке с метастатическим поражением одной доли печени лечение начинается с выполнения одномоментной операции на толстой кишке и гемигепатэктомии (рис. 2). В послеоперационном периоде через 4 недели проводим 4 курса полихимиотерапии. Чаще всего используются протоколы с применением оксалиплатина или иринотекана. По завершении 4-х курсов химиотерапии проводится МРТ или МСКТ исследование печени. При выявлении прогрессирующего процесса в виде появления солитарного метастаза в оставшейся доле печени выполняется повторное вмешательство. При этом используется либо открыто либо чрезкожно электрохимический лизис или радиочастотная абляция. В послеоперационном периоде проводится полихимиотерапия со сменой протокола. При

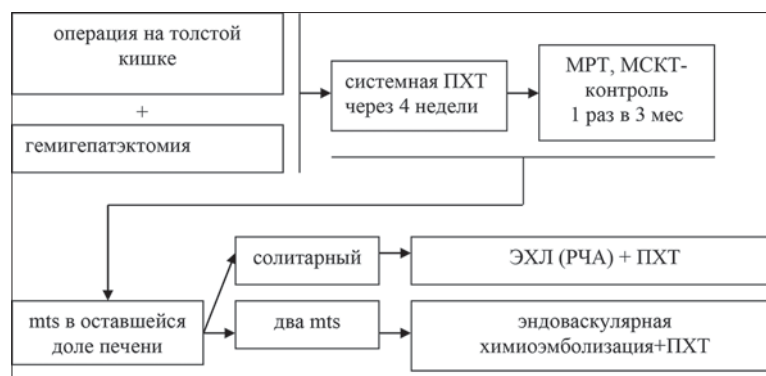


Рис. 2. Лечебная тактика при метастатическом поражении одной доли печени в основной группе.

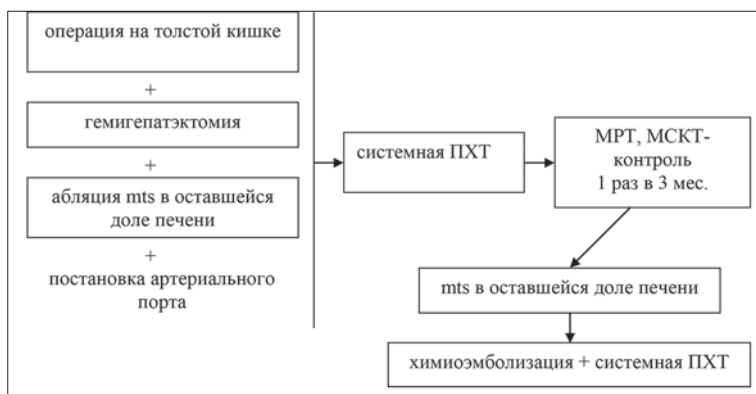


Рис. 3. Лечебная тактика при билобарном поражении печени в основной группе.

выявлении двух и более метастазов проводим эндоваскулярную химоэмболизацию печеночной артерии, с последующим применением системной химиотерапии. При этом происходит смена протокола химиотерапии, в том числе и с применением таргетных препаратов.

При билобарном поражении печени резектабельными считаем состояния, когда в доле с наименьшим метастатическим поражением имеется не более 3 метастазов (рис. 3). В начале выполняется одномоментная операция на толстой кишке и гемигепатэктомия, в ходе которой удаляется доля с максимальным метастатическим поражением. В оставшейся доле печени производится абляция всех метастатических очагов, чаще всего под контролем интраоперационного УЗИ печени. В конце операции производится постановка артериального порта в печеночную артерию. В послеоперационном периоде через 4 недели начинается системная химиотерапия в объеме 4-х курсов. После завершения которой выполняется МРТ или МСКТ исследование печени каждые 3 месяца. При выявлении метастазов в оставшейся доле печени проводится химоэмболизация с последующим решением вопроса о проведении системной химиотерапии.

Гемигепатэктомию выполняли в большей части в стандартном варианте, по показаниям — в расширенном. Операцию начинали с диссекции печеночно-двенадцатиперстной связки, удаляли 12 группу лимфоузлов. Также удаляли и 7,8,9 группы лимфоузлов. Маркировали элементы связки. Интраоперационно под УЗИ намечали проекцию средней печеночной вены и границу рассечения печени. Печень рассекали в сагиттальной плоскости, как правило, на сохраненном кровотоке. Предварительную перевязку элементов связки выполняли только лишь при большом метастатическом процессе, когда имелся рост (плотное прилегание) опухоли в диафрагму, почку, передне-боковую стенку живота. Затем перевязывали, правую (либо левую) печеночную артерию, правую (либо левую) ветвь воротной вены, правый (либо левый) печеночный проток. В завершении выполняли краевое отжатие правой (либо левой) печеночной вены с последующим пересечением. После удаления препарата рану НПВ ушивали обвивным швом.

Статистическую обработку материала проводили при помощи методов непараметрической статистики. Для оценки различий качественных показателей использовали критерий хи-квадрат с поправкой Yates. Для оценки различий количественных показателей пользовались критерием Манна-Уитни. Для описания общей выживаемости пользовались актуаральными методами. С целью оценки функции выживания использовали метод построения таблиц дожития и множительных

оценок Каплана-Майера, а также медиану выживания. Для оценки различий функции выживаемости в группах использовали логарифмический ранговый критерий. Во всех случаях различия между группами считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 0,05. Статистическая обработка материала проведена при помощи прикладного пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft.

Результаты и обсуждение

В ближайшем послеоперационном периоде в основной группе больных диагностировано 5 осложнений. В 3 наблюдениях на 7-9 сутки диагностировано ограниченное скопление желчи в проекции удаленной доли печени, в 1 — послеоперационный период осложнился печеночной недостаточностью и в 1 — возникла послеоперационная пневмония. Случаев послеоперационной летальности не выявлено. В контрольной группе в послеоперационном периоде отмечено 4 осложнения. В 2 наблюдениях формирование ограниченного скопления желчи в проекции удаленной доли печени. В 1 наблюдении флегмона передней брюшной стенки. В 1 случае несостоятельность швов культи толстой кишки. Случаев послеоперационной летальности не выявлено.

Интраоперационная кровопотеря в контрольной группе составила $450,0 \pm 110$ мл., в основной группе $610,0 \pm 80$ мл. Различия по этому показателю между группами незначимы.

Послеоперационный койко-день в контрольной группе составил $17,0 \pm 2,4$ дня, в основной группе $18,0 \pm 3,35$ дня. Различия по этому показателю между группами незначимы.

Показатели отдаленной выживаемости рассчитывали при помощи таблиц дожития для обеих групп методом Каплана-Майера (табл. 1.) В ходе исследования в расчёт брали только общую выживаемость.

Таблица 1

Показатели общей выживаемости			
Общая выживаемость	Основная группа	Контрольная группа	p
1-летняя	83,1%	55,3%	< 0,05
2-летняя	47,7%	14,8%	
3-летняя	42,1%	7,4%	
5-летняя	33,7%	нет	
Медиана выживаемости	$19,0 \pm 2,35$ мес.	$12,8 \pm 1,61$ мес.	

Таким образом, применение более агрессивной хирургической тактики в отношении больных с метастатическим колоректальным раком не сопровождается значимым ухудшением течения послеоперационного периода. Основные показатели непосредственных результатов хирургического лечения в группе больных с одномоментным вмешательством на толстой кишке и печени сопоставимы с аналогичными показателями для группы пациентов с этапным хирургическим вмешательством. При этом более гибкий и агрессивный подход в хирургическом лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком позволил значительно улучшить показатели отдаленной выживаемости, в частности удалось достичь 5-и летнюю выживаемость, а медиана выживаемости приблизилась к двум годам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammori J.Á., Kemeny N.E. Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver // Semin. Oncol. — 2010. — Vol. 37, N2. — P. 139-148.

2. Headrick J.R., Miller D.L., Nagorney D.M., et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer // Ann. Thorac. Surg. — 2001. — Vol. 71, N3. — P. 975-979.

3. *Kemeny N.* The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2010. — Vol. 22, N 4. — P. 364-373.

4. *Leung E.Y., Roxburgh C.S., Leen E., Horgan P.G.* Combined resection and radiofrequency ablation for bilobar colorectal cancer liver metastases // *Hepatogastroenterology.* — 2010. — Vol. 57, N 97. — P. 41-46.

5. *Mahmoud N., Bullard Dunn K.* Metastasectomy for stage IV colorectal cancer // *Colon Rectum.* — 2010. — Vol. 53, N 7. — P. 1080-1092.

6. *Pwint T.P., Midgley R., Kerr D.J.* Regional hepatic chemotherapies in the treatment of colorectal cancer metastases to the liver // *Semin. Oncol.* — 2010. — Vol. 37, N 2. — P. 149-1459.

Информация об авторах: 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 777-323 e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com
 Расулов Родион Исмаилович — д.м.н., профессор, Хаматов Рафаил Камильевич — аспирант кафедры онкологии,
 Зубков Роман Александрович — к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением,
 Загайнов Александр Сергеевич — аспирант кафедры онкологии, Назарова Дарья Владимировна — врач-онколог

© ПАНЧЕНКО А.С., ГАЙМОЛЕНКО И.Н., ТИХОНЕНКО О.А., ИГНАТЬЕВА А.В. — 2013
 УДК 616-053.31, 616.24

БРОНХОЛЁГОННАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ И МОРФОЛОГИЯ ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ

*Александра Сергеевна Панченко, Инесса Никандровна Гаймоленко,
 Ольга Александровна Тихоненко, Анна Владимировна Игнатьева*

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики детских болезней, зав. — к.м.н., доц. А.С. Панченко, кафедра педиатрии, зав. — д.м.н., проф. И.Н. Гаймоленко)

Резюме. Проведен анализ 55 случаев смерти недоношенных детей за период с 2007 по 2010 годы. Изучены особенности течения антенатального периода, влияющие на рождение недоношенного ребенка. Определены ряд причин формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в постнеонатальном периоде — это хроническая внутриутробная гипоксия плода, рождение в асфиксии, ранняя и длительная искусственная вентиляция легких. В группе детей с бронхолегочной дисплазией чаще диагностируются затяжное течение пневмонии, анемия и постнатальная гипотрофия, что может являться как причиной, так и следствием формирования хронического заболевания легких. Морфология легочной ткани у недоношенных детей характеризуется незрелостью легких, отеком, эмфиземой, утолщением межальвеолярных перегородок. Бронхолегочная дисплазия морфологически проявляется необратимыми изменениями легочной ткани в виде хронического воспаления и пневмофиброза.

Ключевые слова: новорожденный, бронхолегочная дисплазия.

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: CAUSES OF FORMING AND MORPHOLOGY OF PULMONARY TISSUE

A.S. Panchenko, I.N. Gaimolenko, O.A. Tikhonenko, A.B. Ignatieva
 (Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. Fifty-nine protocols of post-mortem examinations of premature newborns, died during 2007 — 2010, were analyzed. Characteristics of the antenatal period, contributing to prematurity, were studied. Chronic intrauterine hypoxia, birth asphyxia, early and prolonged artificial lung ventilation are determined to be main causes of bronchopulmonary dysplasia in premature babies during the postnatal period. Prolonged pneumonia, anemia, and postnatal hypotrophy are diagnosed more often in babies with bronchopulmonary dysplasia. These pathologies are regarded both as causes and outcomes of chronic pulmonary disease development. Morphological characteristics of the pulmonary tissue in premature newborns are as follows: immaturity of lungs, edema, emphysema, interalveolar septum hypertrophy. Morphological manifestation of bronchopulmonary dysplasia is irreversible changes in the pulmonary tissue such as chronic pneumonia and pneumofibrosis.

Key words: newborn, bronchopulmonary dysplasia.

В условиях сложившейся неблагоприятной демографической ситуации и значительного ухудшения состояния здоровья женщин фертильного возраста, особую актуальность приобретает сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка. В последние годы отмечается увеличение количества детей, родившихся недоношенными. Частота рождения недоношенных детей в разных странах колеблется от 4 до 16% [1].

Развитие перинатальной медицины привело к значительному прогрессу в области интенсивной терапии среди недоношенных детей и позволило повысить выживаемость новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [1,3]. Маловесные дети являются группой высокого риска заболеваемости и смертности. Недоношенные дети часто имеют перинатальные поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), болезни легких (респираторный дистресс синдром, бронхолегочная дисплазия), нарушения слуха и зрения [1, 2, 4, 5].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из частых заболеваний недоношенных детей, которое нередко является причиной инвалидизации и смерти

детей [5, 6, 9]. Течение БЛД у детей характеризуется наличием хронической дыхательной недостаточности, рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, эпизоды которого рассматривают как обострение заболевания [7]. Неблагоприятные исходы у детей с БЛД связаны с развитием осложнений и рядом сопутствующих состояний, прежде всего со стороны центральной нервной системы (детский церебральный паралич, задержка психического развития), органов чувств (ретинопатия недоношенного), сердца (легочная гипертензия, хроническое легочное сердце) [6]. У этих детей часто регистрируются инфекционные заболевания и дефицитные состояния [8].

Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД (4,1% у детей первых трех месяцев жизни, 1,2-2,6% в грудном возрасте) [4, 12]. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолита [5]. На основании морфологических и рентгенологических сопоставлений представлены стадии развития БЛД [10]. Отмечается чередование участков эмфиземы и фиброателектазов, что создает картину