

metastases in carcinoma of the head of the pancreas region // Br. J. Surg. – 1995. – Vol. 82. – P.399-402.

41. Nishibe T., Manase H., Miyazaki K., et al. Portal vein reconstruction with conventional polytetrafluoroethylene grafts: an experimental study in dogs // Surg. Today. – 1998. – Vol. 28. – P.391-395.

42. Norton L. Replacement of portal vein during pancreatectomy for carcinoma // Surg. – 1975. – Vol. 77. – P.280-284.

43. Ozaki H. Improvement of pancreatic cancer treatment // Int. J. Pancreatol. – 1992. – Vol. 12. – P.5-9.

44. Pedrazzoli S., Pasquali C., Sperti C. General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer // Dig. Surg. – 1999. – Vol.

16. – P.265-275.

45. Takahashi S. Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer // Br. J. Surg. – 1994. – Vol. 81. – P.1190-1193.

46. Takahashi S. Aggressive surgery // World J. Surg. – 1995. – Vol. 19. – P.653-660.

47. Tsao J.I., Rossi R.L., Lowell J.A. Pylorus preserving pancreatoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation // Arch. Surg. – 1994. – Vol. 129. – P.405-412.

48. Yamaguchi K. Pancreatic carcinoma: reappraisal of surgical experiences in one Japanese university hospital // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – P.3257-3262.

Информация об авторах: 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32, ИООД, тел. (3952)777232 e-mail: rzub@yandex.ru;

Расулов Родион Исмаилович – д.м.н. профессор; Хаматов Рафаил Камильевич – старший ординатор;

Зубков Роман Александрович – врач онколог; Мозгунов Дмитрий Викторович – заместитель главного врача по анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© АНТИПОВ С.А., ДАМБАЕВ Г.Ц., ФЕДУЩАК Т.А. – 2010

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСПЛАТИНА В ГЕЛЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

С.А. Антипов¹, Г.Ц. Дамбаев¹, Т.А. Федущак²

(¹Сибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН В.В. Новицкий, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., проф., член-корр. РАМН Г.Ц. Дамбаев; ²Институт химии нефти СО РАН, директор – д.т.н., проф. Л.К. Алтунина, лаборатория каталитических превращений углеводов, зав. – д.х.н. А.В. Восмериков)

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности клинического применения химиотерапевтического комплекса «цисплатин-метилцеллюлоза». Были обследованы 70 больных раком желудка III стадии, с местным распространением опухоли T3-T4. Больные поделены на 2 группы: I – с применением комплекса «цисплатин-метилцеллюлоза», II – с применением стандартной терапии. В сравниваемых группах количество послеоперационных осложнений было практически идентичным, отмечено статистически значимое в показателях 2-х (p=0,03987) и 3-х летней (p=0,04882) безрецидивной выживаемости и 2-х летней общей (p=0,04271) выживаемости. Отсутствие зависимости показателей отдаленной (5-ти летней) кумулятивной выживаемости от варианта лечения обуславливает целесообразность дальнейшей разработки новых подходов к терапии рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, цисплатин, метилцеллюлоза, выживаемость.

EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF THE USE OF CISPLATIN IN CARBOXYMETHYL GEL FOR INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY OF LOCALLY SPREAD CANCER OF STOMACH

S.A. Antipov¹, G.C. Dambaev¹, T.A. Feduschk²

(¹Siberian State Medical University, ²Institute of Chemistry of Oil SB RAS, Tomsk)

Summary. The purpose of this study was to assess the effectiveness of the clinical application of chemotherapeutic cisplatin-methylcellulose complex. 70 patients with gastric cancer III, with the local spread T3-T4 were examined. 2 groups: I - with the use of complex cisplatin-methylcellulose, II - with the use of standard therapy. Postoperative complications in the compared groups were virtually identical, statistically significant in terms of 2 - (p = 0,03987) and 3 years (p = 0,04882) non-recurrence survival, and 2-year overall (p = 0,04271) survival was indicated. The lack of dependence of 5-years survival rate on treatment method determines the expedience of new approaches further development to the gastric cancer treatment.

Key words: gastric cancer, cisplatin, methyl cellulose, survival.

Местнораспространенный рак желудка в настоящее время является одной из актуальных проблем онкологии и хирургии, так как результаты его лечения пока остаются неудовлетворительными. При инвазии серозной оболочки и опухолевом поражении регионарных лимфоузлов высок риск перитонеальной диссеминации. В абдоминальных смывах находят опухолевые клетки соответственно в 12,4% и 7,5%. В связи с повышением риска при таких находках разрабатывается внутрибрюшинная адъювантная химиотерапия [3,8].

Клетки рака желудка относительно резистентны к химиотерапии. Увеличение дозировки цитостатика ве-

дет к повышению эффективности лечения [10]. Однако системная химиотерапия с применением высоких доз цитостатиков неизбежно связана с непереносимыми системными побочными эффектами [9]. В то же время высокая концентрация цитостатика на поверхности брюшины не сопровождается эквивалентно выраженной системной токсичностью препаратов [4]. Диффузия цитостатика при интраперитонеальной химиотерапии происходит как через париетальную, так и через висцеральную брюшину, при этом 80% препарата поступает через систему воротной вены, создавая высокую концентрацию химиопрепарата в печени и обеспечи-

вая эффективную экспозицию в потенциальных печеночных микрометазах [2]. При этом в целом успехи современной химиотерапии рака желудка достаточно скромны, поэтому очевидна необходимость поиска новых эффективных препаратов, комбинаций и способов введения [6].

В этой связи представляется перспективным использовать при химиотерапии пролонгированные формы цитостатиков. Наиболее известен препарат Цисплацел, который применяют в процессе хирургического лечения опухоли головного мозга в пределах неизменной ткани с последующей его имплантацией на стенки послеоперационной раны. Препарат Цисплацел был создан на базе совместных разработок ведущих институтов, начатых еще во времена СССР, и производится ныне в Белоруссии. Он представляет собой цисплатин, депонированный в твердую матрицу на основе монокарбоксилцеллюлозы. Эффективность Цисплацела при хирургическом лечении злокачественных новообразований головы и шеи в сочетании с последующей лучевой терапией, была подтверждена доклиническими и клиническими испытаниями [1]. Вместе с тем, в хирургической практике все шире применяются полимерные противоспаечные средства, основой профилактического действия которых является разобщение раневых поверхностей, возникающих вследствие хирургической агрессии, но которые также могут рассматриваться как матрица для реализации пролонгированного действия цитостатиков (в частности отечественный противоспаечный, рассасывающийся гель на основе водорастворимой метилцеллюлозы, «Линтекс-Мезогель», Санкт-Петербург).

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение эффективности первого клинического применения разработанного нами химиотерапевтического комплекса «цисплатин-метилцеллюлоза» [7]. Преимуществами этого комплекса является – снижение обще токсического эффекта от применения цитостатика, пролонгированность его действия и целенаправленный транспорт к органам-мишеням.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением было 70 больных раком желудка III стадии, с местным распространением опухоли T3-T4. Мужчин было 56, женщин – 14, средний возраст составил $64,5 \pm 2,2$ года. Всего было выполнено гастрэктомий – 33 (47,1%); проксимальных резекций желудка – 5 (7,2%), дистальных субтотальных резекций желудка – 32 (45,7%).

Больные были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, давности и морфологической форме заболевания, распространенности опухолевого процесса, виду и объему выполненных оперативных вмешательств. В основной группе цисплатин применяли при интраперитонеально в составе химиотерапевтического комплекса «цисплатин-Линтекс-мезогель» (n=30). Выполнено: гастрэктомий – 17 (56,7%), проксимальных резекций желудка – 4 (13,3%), дистальных субтотальных резекций желудка – 9 (30,0%).

В контрольной группе (n=40), в которой проводили комбинированное лечение с использованием системной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ), выполнено: гастрэктомий – 16 (40,0%), проксимальных резекций желудка – 1 (2,5%), дистальных субтотальных резекций желудка – 23 (57,5%).

Хирургическое лечение включало: верхнесрединную лапаротомию, ревизию брюшной полости; при интраоперационном подтверждении локализации и распространенности опухолевого процесса выполняли соответствующий объем хирургического лечения. Далее в основной группе использовали мето-

дику введения в брюшную полость цисплатина в производной целлюлозы, имеющей гелевую консистенцию – «Линтекс-Мезогель». Для применения геля во время операции наружную упаковку вскрывали, внутренний стерильный пакет извлекали, соблюдая правила асептики. Внутренний пакет вскрывали и шприцом в этот пакет вводили цисплатин в дозе 50-75 мг/м² и равномерно размешивали. Готовой системой равномерно, тонким слоем обрабатывали брюшину, затем брюшную полость ушивали.

В сравниваемых группах оценивали послеоперационную летальность, послеоперационные осложнения и отдаленные результаты. Применяли статистическую обработку результатов с использованием непараметрических методов (U-критерия Манна-Уитни и T-критерия Вилкоксона); выживаемость оценивали по методу Каплана-Майера и теста Гехана [5]. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Непосредственно после оперативного вмешательства в основной группе не умер ни один больной (табл. 1). В контрольной группе умерло 4 больных, послеоперационная летальность составила 10%. Полученные данные соответствуют среднему уровню летальности, которая, согласно статистическим показателям, опубликованным в отечественных и зарубежных литературных

Таблица 1
Исход выполненных операций в основной и контрольной группах (абс., %)

Операции и показатели	Группы больных	
	основная, абс. (%)	контрольная, абс. (%)
Гастрэктомия		
количество больных	17 (56,7)	16 (40)
умерло	–	2 (12,5)
Проксимальная резекция желудка		
количество больных	4 (13,3)	1 (2,5)
умерло	–	1 (2,5)
Дистальная субтотальная резекция желудка		
количество больных	9 (30,0)	23 (57,5)
умерло	–	2 (8,7)
Всего		
количество больных	30	40
умерло	–	4 (10)

источниках, варьирует от 4,5% до 25% (гастрэктомия, проксимальная резекция желудка) и от 0% до 16% (дистальная субтотальная резекция желудка) [8,11].

Структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах представлена в таблице 2.

В основной группе, где использовались дополнительные методы лечения, послеоперационные осложнения отмечены у 7 (23,3%) из 30 больных. В контрольной группе осложнения выявлены у 8 (20%) из 40 больных. Значимости различия количества послеоперационных осложнений в оппозитных группах не зарегистриро-

Таблица 2
Структура и частота регистрации (абс., %) послеоперационных осложнений у больных основных и контрольной групп

Осложнения	Группы больных	
	основная n=30, абс. (%)	контрольная n=40, абс. (%)
Перитонит	–	2 (5,0%)
Острый панкреатит	1 (3,3%)	1 (2,5%)
Спаечная непроходимость	–	2 (5,0%)
Послеоперационная пневмония	2 (6,7%)	1 (2,5%)
Экссудативный плеврит	1 (3,3%)	1 (2,5%)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	–	1 (2,5%)
Нагноение лапаротомной раны	2 (6,7%)	2 (5,0%)
Кровотечение	1 (3,3%)	2 (5,0%)
Всего осложнений	7 (23,3%)	12 (30,0%)
Количество больных с осложнениями	7 (23,3%)	8 (20,0%)

вано. Следует отметить, что общее количество осложнений в сравниваемых группах превышает число больных, у которых они развились, поскольку у некоторых больных имело место несколько послеоперационных осложнений одновременно.

Некоторое уменьшение количества осложнений в основной группе по сравнению с контрольной произошло, по-видимому, за счет снижения формирования острых спаечных и гнойных воспалительных процессов в брюшной полости, которые неизменно приводили к повторным операциям. Мы связываем это с применением в комбинированном лечении больных геля метилцеллюлозы, который использовали не только как транспортное средство для доставки цисплатина, но и как противоспаечное средство. Следовательно, применение химиотерапевтического комплекса «цисплатин-Линтекс-мезогель» способствует профилактике спаечной кишечной непроходимости.

Таким образом, в сравниваемых группах количество послеоперационных осложнений было практически идентичным.

Основным критерием эффективности лечения онкологических больных являются показатели 3-х и 5-летней выживаемости. С целью определения данного критерия выполнено построение накопленной пропорции по Каплану-Майеру, с использованием обобщенного критерия Вилкоксона (по Гехану) для сравнения выборок. На рисунках 1 и 2 представлены результаты анализа 5-летней кумулятивной безрецидивной и общей выживаемости больных раком желудка III стадии в зависимости от варианта терапии.

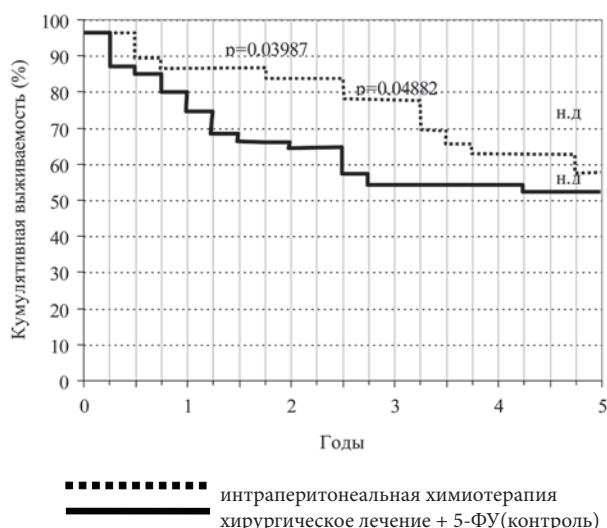


Рис. 1. Кумулятивная безрецидивная выживаемость больных раком желудка III стадии с различными вариантами терапии.

Показатель 2-х летней выживаемости в группе с интраперитонеальной химиотерапией без признаков рецидива составил 82,3% больных, что статистически значимо ($p=0,03987$) отличается от контрольной группы, где без признаков рецидива пережили только 68,0% больных. Данная тенденция сохраняется и к 3 году наблюдения. Так, если в основной группе показатель 3-х летней безрецидивной выживаемости составил

77,1%, то в контрольной группе – 61,5% ($p=0,04882$). К 5-летнему сроку наблюдения различия показателей 5-летней безрецидивной выживаемости нивелируются: 56,3% и 51,1% соответственно.

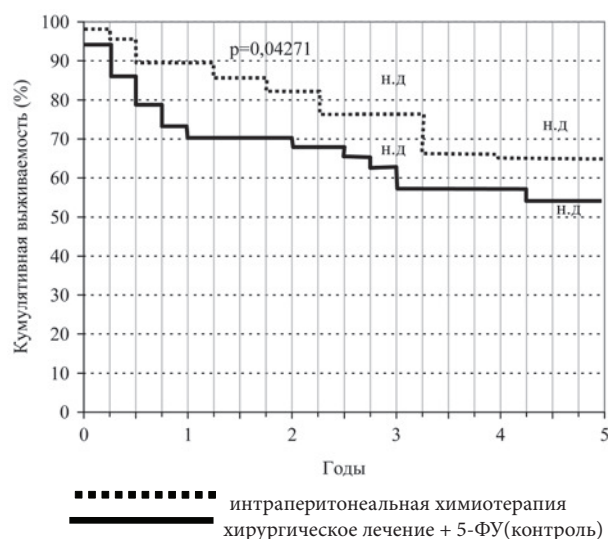


Рис. 2. Кумулятивная общая выживаемость больных раком желудка III стадии с различными вариантами терапии.

Общая 2-х летняя выживаемость больных основной группы составила 82,1% соответственно (против 71,3% в контрольной группе; $p=0,04271$). Межгрупповой значимости различия показателей общей 3-летней и 5-летней выживаемости не зарегистрировано.

Таким образом, разработанная нами новая методика интраперитонеальной химиотерапии не усложняет основной (хирургический) этап комбинированного лечения, не требует специального оборудования, навыков и подготовки медицинского персонала, проста в практическом применении. Данная методика позволяет осуществлять адресную, дозированную доставку противоопухолевого препарата, снижая риск распространения опухолевого процесса по брюшине и возникновения отдаленных метастазов, а также уменьшает риск возникновения спаечной непроходимости в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. В исследуемых группах не было отмечено статистически значимых различий в частоте формирования послеоперационных осложнений. Однако степень тяжести осложнений в контрольной группе была более выраженной, о чем свидетельствуют факты смерти 4 больных (10%) в раннем послеоперационном периоде.

Результаты сравнительного анализа показателей выживаемости больных раком желудка III стадии в зависимости от варианта лечения свидетельствуют об увеличении показателей 2-х летней общей и безрецидивной кумулятивной выживаемости при использовании комбинированной терапии с применением интраперитонеальной химиотерапии, с более поздним прогрессированием опухолевого процесса. Выявленное отсутствие зависимости показателей отдаленной (5-летней) кумулятивной выживаемости от варианта лечения обуславливает целесообразность разработки новых подходов к терапии рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычковский П.М., Юркин Т.Л., Капуцкий Ф.Н., и др. Цисплатин – эффективное средство для лечения злокачественных новообразований головы и шеи // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6. №1. – С.43-44.
2. Ганцев Ш.Х., Кулаков О.К., Арыбжанов Д.Т., Юнусметов И.Р. Регионарная химиотерапия метастазов рака желудка в печень // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13. № 3. – С.222.

3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. № 13. – С.914-920.

4. Касаткин В.Ф., Кит О.И., Захарова Н.П., Скрипниченко О.В. Хирургическая интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма как компонент паллиативного лечения распространенного рака желудка: обоснование и экспериментальная разработка метода // Паллиативная медицина

и реабилитация. – 2004. – № 1. – С.15-18.

5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.

6. Неред С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51. № 1. – С.75-80.

7. Способ комбинированного лечения рака желудка III стадии: пат. 2127591 РФ : МПК А61К31/28, А61N5/10 / С.А. Тузинов, Б.Н. Зырянов, С.А. Антипов, С.Г. Афанасьев, В.В. Карасева. № 95121016/14; заяв. 30.11.1995; опубл. 20.03.1999.

8. Статистика злокачественных новообразований в

России и странах СНГ в 2004 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ. – 2006. – Прил. 1. – С.5-132.

9. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. и др. Пути улучшения результатов лечения больных раком желудка 4 стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – №2. – С.3-7.

10. Boucho O., Ychou M., Burtin P., et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801) // Ann. Onc. – 2005. – Vol. 16. – P.1488-1497.

11. Takahashi T., Saikawa Y., Yoshida M., et al. A Pilot Study of Combination Chemotherapy with S-1 and Low-dose Cisplatin for Highly Advanced Gastric Cancer // Anticancer Res. – 2006. – Vol. 26. – P.1631-1635.

Информация об авторах: Антипов Сергей Анатольевич – к.м.н., докторант (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, sibmedz@mail.ru), Дамбаев Георгий Цыренович – член-корр. РАМН, зав. кафедрой, Федущак Таисия Александровна – к.х.н., научный сотрудник.

© ТОЛСТИКОВА Т.В., БРЕГЕЛЬ Л.В., КИКЛЕВИЧ В.Т., СУББОТИН В.М. – 2010

КАРДИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

Т.В. Толстикова¹, Л.В. Брегель¹, В.Т. Киклевич², В.М. Субботин¹

(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Брегель; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских инфекций, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Киклевич)

Резюме. Представлены результаты обследования 47 детей с инфекционным мононуклеозом. У 40 детей была подтверждена Эпштейн-Барр вирусная (ЭБВ) этиология инфекционного мононуклеоза. При ЭБВ-инфекционном мононуклеозе выявлены кардиальные осложнения: миокардит (12,5%), эндокардит (2,5%), инфекционный коронарит (37,5%), болезнь Кавасаки (17,5%).

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, Эпштейн-Барр вирус, миокардит, эндокардит, коронарит, болезнь Кавасаки, дети.

CARDIAC COMPLICATION IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

T. V. Tolstikova¹, L. V. Bregel¹, V. T. Kiklevich², V. M. Subbotin¹

(¹Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. The results of inspection of 47 children with infectious mononucleosis are presented. Epstein-Barr virus etiology of infectious mononucleosis has been confirmed in 40 children. Cardiac complications in Epstein-Barr virus infectious mononucleosis are revealed: myocarditis (12,5%), endocarditis (2,5%), infectious coronaritis (37,5%), Kawasaki disease (17,5%).

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, myocarditis, endocarditis, coronaritis, Kawasaki disease, children.

Инфекционный мононуклеоз – это довольно распространенное заболевание в детском возрасте. При нем, как и при любой инфекции, могут быть осложнения со стороны сердца, но до настоящего времени нет единого мнения о частоте, структуре и сроках появления этих осложнений, а также их течении и прогнозе.

Обычно изменения со стороны сердечно-сосудистой системы трактуются как «синдром инфекционного сердца» [2]. В разгаре инфекционного мононуклеоза возникают: тахикардия, глухость сердечных тонов, нарушения ритма (чаще предсердная экстрасистолия), могут расширяться границы сердца [1]. На ЭКГ появляются нарушения реполяризации, отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии левого желудочка, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS. При эхокардиографии может отмечаться дилатация левых отделов, снижение фракции изгнания левого желудочка. В литературе эти сдвиги перечисляются обычно без указания вида поражения сердца [1,2], хотя создается впечатление о миокардите.

Согласно данным E.Stephen и соавт., миокардит и перикардит встречаются при любой форме заболевания (типичной и атипичной, в том числе и легкой) [6]. Другие авторы считают, что поражение сердца возникает только при тяжелом инфекционном мононуклеозе и изредка приводит к летальному исходу вследствие мио-

кардита [2].

Очень редко при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе может развиваться эндокардит [7].

Кроме указаний на поражение различных оболочек сердца, в зарубежной литературе есть описание единичных случаев коронарного васкулита при острой [3] и хронической ЭБВ-инфекции [5].

Имеются сообщения относительно потенциальной этиологической роли вируса Эпштейна-Барра в развитии синдрома Кавасаки, протекающего с поражением сердца [4].

Материалы и методы

Нами обследовано 47 детей (32 мальчика и 15 девочек), перенесших инфекционный мононуклеоз, в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Выборка была случайная. Дети обследовались в острый период заболевания. После выписки из стационара проводилось динамическое наблюдение в течение 5 лет. Из 47 обследованных больных у 40 (85%) при лабораторных исследованиях подтверждена Эпштейн-Барр вирусная этиология заболевания. Из этих 40 детей 36 (90%) больных перенесли ЭБВ-инфекционный мононуклеоз в типичной форме и 4 (10%) – в атипичной форме. Все дети с атипичной формой были в возрасте до 1 года. Всем детям в острый