



зией. В их числе: 195 фаллоэндопротезирований современными моделями пластических и надувных (2- и 3-компонентных) протезов при *эректильной дисфункции* (ЭД) органического генеза, 37 оперативных вмешательств при васкулогенной форме ЭД с перевязкой вен полового члена по методу Т.Лу, 57 операций при врожденных и приобретенных эректильных деформациях полового члена, 15 вмешательств по поводу болезни Пейрони, 2 операции по поводу перелома полового члена. Средний возраст пациентов – 47,5 года. Продолжительность спинальной анестезии составила от 60 до 180 мин.

Техника проведения спинальной анестезии осуществлялась по стандартизированной методике, которая включала предоперационную подготовку, премедикацию, прединфузию, собственно манипуляцию пункции субарахноидального пространства и введение в него местного анестетика без адювантов, интраоперационный мониторинг, сопровождение в послеоперационный период. Предоперационная подготовка представляла собой ограничение в питании (голод с 18 ч накануне, запрет питья в день операции) и назначение анксиолитиков (транквилизаторов) на ночь.

Премедикация в день операции состояла в назначении парентерально (внутримышечно) антигистаминного препарата (хлоропир-амин 20 мг), холинолитика (атропина сульфат 0,1 мг/10 кг) и бензодиазефина (диазепам 10 мг) за 30 мин до прибытия в операционную. В операционной после установки периферического венозного катетера вводился активатор тканевого тромбластина (этамзилат натрия 500 мг), *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС) (кетопрофен 100 мг, либо кеторолак 30 мг) и антибиотик широкого спектра действия, обычно цефалоспоринового ряда (цефтриаксон 2 г в/в).

Прединфузия заключалась в струйном (90–200 мл/мин) внутривенном введении кристаллоидов для восполнения дефицита жидкости в связи с ограничением питья в предоперационный период.

Субарахноидальная пункция выполнялась согласно канонам седельного блока иглами карандашного типа калибра 27 G. Предпочтение при пункции отдавалось промежутку между остистыми отростками L₄–L₅ поясничных позвонков. После проникновения в субарахноидальное пространство окно иглы ориентировали в каудальном направлении. Дозировка Бупивакаина была в пределах от 7,5 до 15 мг в зависимости от конституции и массы тела.

Интраоперационный мониторинг соответствовал минимальному стандарту мониторинга в анестезиологии (электрокардиография в 3 отведениях с измерением частоты сердечных сокращений, анализом ритма и сегмента ST; пульсоксиметрия с измерением уровня сатурации крови и частоты пульса; неинвазивное измерение артериального давления; определение частоты дыхания при помощи реографии либо капнометрии). Гемодинамических инцидентов на фоне проведения анестезии и оперативного вмешательства интраоперационно не отмечено.

В ранний послеоперационный период после регресса моторного блока пациенты активизировались без наблюдения каких-либо постпункционных или послеоперационных осложнений в последующем. Послеоперационное купирование болевого синдрома осуществлялось НПВС и не требовало применения наркотических анальгетиков.

На основании нашего опыта считаем спинальную анестезию оптимальным методом анестезиологического обеспечения при оперативных вмешательствах на половом члене.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616.361-006.6-037

Жариков Ю.О. (*deadmaster_89@mail.ru*), **Коваленко Ю.А.** (*kovalenkoya@rambler.ru*), **Чжао А.В.** (*chzhaohao@ixv.ru*) – Клинико-патологические и молекулярные факторы прогноза воротной холангиокарциномы.

Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва

Проведен анализ клинико-патологических и молекулярных факторов риска у 36 пациентов с воротной холангиокарциномой (опухолью Клатескина). Показано, что степень дифференцировки клеток опухоли ($p=0,0137$) и распространение опухолевой ткани на протоки S1 печени (резекция S1 печени) ($p=0011$) являются достоверно влияющими на прогноз заболевания. Между экспрессией молекулярного маркера N-cadherin и общей выживаемостью установлена умеренная корреляционная связь ($p=0,032$), между остальными маркерами – слабая ($p>0,05$), однако посредством последних возможна окончательная верификация типа клеток опухоли.

К л ю ч е в ы е с л о в а: воротная холангиокарцинома, хирургическое лечение, общая выживаемость, клинико-патологические факторы, молекулярные факторы.



Zharikov Yu.O., Kovalenko Yu.A., Chzhao A.V. – Clinical-and-pathological and molecular factors of portal cholangiocarcinoma prognosis. *An analysis of clinical-and-pathological and molecular risk factors in 36 patients with portal cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). It is shown that the degree of differentiation of tumor cells ($p=0,0137$) and distribution of tumor tissue in the liver ducts S1 (hepatic S1 resection) ($p=0011$), are significantly affecting the prognosis of the disease. Between the expression of the molecular marker N-cadherin and overall survival set moderate correlation ($p=0,032$), between other markers – weak ($p>0,05$), but by the last possible final verification of the type of tumor cells.*

К е у в о р д s: portal cholangiocarcinoma, surgery, overall survival, clinical and pathological factors, molecular factors.

Воротная холангиокарцинома (опухоль Клатскина) представляется собой злокачественное новообразование внепеченочных желчных протоков и составляет на сегодняшний день от 50 до 70% всех случаев холангиоцеллюлярного рака.

При отборе больных для хирургического лечения до сих пор не учитываются биомолекулярные и морфологические характеристики опухоли, что, по нашему мнению, важно с точки зрения отдаленного прогноза заболевания. Таким образом, отдельного рассмотрения требует проблема поиска и выбора прогностически значимых факторов воротной холангиокарциномы, обуславливающих течение заболевания в послеоперационный период и характеризующих биологические свойства опухоли.

Изучение закономерностей течения опухолевого процесса с учетом комплексной оценки клинико-патологических и молекулярных факторов опухоли, а также выявление их корреляции с клиническими данными могут стать определяющими для составления математико-прогностических моделей индивидуального прогноза течения заболевания, что позволит более эффективно прогнозировать отдаленные результаты хирургического лечения.

Нами проведено исследование в целях определения роли клинико-патологических и молекулярных параметров опухоли в аспекте отдаленных результатов хирургического лечения больных воротной холангиокарциномой.

Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 36 пациентов с воротной холангиокарциномой, госпитализированных с 2011 по 2015 г. в Институт хирургии им. А.В.Вишневского. Обследование пациентов с воротной холангиокарциномой осуществлялось по стандартному протоколу с учетом рекомендаций NCCN (The National Comprehensive Cancer Network).

Мужчины составили 66,7% ($n=24$), женщины – 33,3% ($n=12$), средний возраст – $57,1 \pm 11,3$ года (от 30 до 70 лет). В соответствии с классификацией Bismuth–Corlette

тип II выявлен у 5,6% пациентов, тип III – у 27,7% (IIIa – у 11,1%, IIIb – у 16,6%), тип IV – у 66,7%. В зависимости от стадии опухолевого процесса (AJCC, 2010) больные были распределены следующим образом: ст. I выявлена в 2,8% случаев, ст. II – в 25%, ст. IIIa – в 27,8%, ст. IIIb – в 16,7%. У 27,7% больных диагностирована IV ст. заболевания (IVa – 19,4% больных, IVb – 8,3%).

Хирургическое лечение проводилось после билиарной декомпрессии. Преимущественно проводили гемигепатэктомии (у 41,7% больных) и расширенные резекции печени (у 23,1% пациентов) с резекцией желчных протоков, резекция S1 печени выполнена в 39,7% случаев; в 2,7% наблюдений проведена изолированная резекция внепеченочных желчных протоков с конфлюэнсом долевых печеночных протоков. У 11% больных резекция печени сочеталась с резекцией воротной вены с последующим протезированием.

К клинико-патологическим факторам, определявшим адекватный выбор объема хирургического вмешательства, были отнесены: стадия опухолевого процесса (TNM), тип распространения опухоли по классификации Bismuth–Corlette, степень дифференцировки клеток опухоли, наличие сосудистой и периневральной инвазии, «позитивный» край резекции. К молекулярным факторам, которые исследовались как значимые для прогноза течения заболевания, отнесены N-cadherin, Ki-67, Muc 1, 2, 5AC и 6, CK7, CK20, экспрессию перечисленных маркёров определяли у 10 больных.

Анализ выживаемости пациентов после оперативного лечения проведен по методу Каплана–Мейера. Для выявления факторов риска и оценки прогноза был выполнен моно- и полифакторный регрессионный анализ Кокса. Корреляция между зависимыми переменными определена с помощью индекса корреляции Спирмена. Различия были признаны статистически достоверными при $p<0,05$.

Анализ результатов лечения показал, что за счет расширенного объема резекции пе-



чени R0-резекция достигнута у 41,7% пациентов, несмотря на преобладание в исследовании больных с IV типом распространения опухоли. Хирургическое лечение у больных с IV типом распространения опухоли, несмотря на стремление выполнить расширенный объем резекции, носило в основном условно-радикальный характер (R1-резекция). В этой группе больных резекция R0 была достигнута в 37,5% случаев, R1 – в 54,2%, R2 – в 8,3%. Резекция воротной вены проведена в 16,7% случаев, при этом R0-резекция достигнута в 4,17%, R1 – в 12,5% случаев (что связано с распространением опухоли на сегментарные протоки остающейся паренхимы печени и невозможностью их удаления во время операции).

Общая 1-, 2-, 3-, 5-летняя выживаемость составила 77,9, 63,4, 31,7, 21,1% соответственно (медиана общей выживаемости – 30,07 месяца).

При монофакторном анализе наиболее важными предикторами выживаемости являются стадия заболевания (pTNM) – $p=0,028$, степень дифференцировки клеток опухоли ($p=0,00003$), наличие периневральной ($p=0,0114$) и сосудистой инвазии ($p=0,038$), радикальность оперативного вмешательства (край резекции) – $p=0,0219$. Такие факторы, как тип распространения опухоли ($p=0,94$), резекция воротной вены ($p=0,3701$) и SI печени ($p=0,327$), не имеют достоверной связи с общей выживаемостью при монофакторном анализе ($p>0,05$). При этом следует отметить, что вышеуказанные факторы являются определяющими для выполнения радикального оперативного вмешательства и обуславливают выбор окончательного объема операции и технической возможности ее проведения.

Полифакторный анализ выявил, что низкую общую выживаемость обуславливают: инвазия в SI печени, данное обстоятельство определяет необходимость сегментэктомии SI ($p=0,0137$), и степень дифференцировки клеток опухоли – низкодифференцированная аденокарцинома является фактором плохого прогноза течения заболевания ($p=0,0011$). Полученные данные подтверждают, что протоки хвостатой доли печени впадают непосредственно в область конfluence, правый и левый печеночные протоки, вследствие чего протоки SI печени оказыва-

ются инфильтрированы опухолью практически в 100% случаев.

В процессе исследования молекулярных факторов опухоли: CK7, CK20, N-cadherin, Ki-67, Muc 1, 2, 5AC и 6 было установлено, что между экспрессией N-cadherin (фактор, характеризующий степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода) и общей выживаемостью выявлена умеренная степень корреляции, связь между исследуемыми признаками (степень экспрессии и продолжительность жизни) – прямая (зависимость признаков статистически значима, $p=0,032$). С уровнем экспрессии остальных маркеров корреляция слабая ($p>0,05$), однако посредством последних возможна окончательная верификация типа клеток опухоли. Полученные результаты указывают на то, что высокий уровень мембранно-цитоплазматической экспрессии N-cadherin в клетках опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором.

Корреляционная связь между Ki-67 и продолжительностью жизни – обратная, связь – слабая, зависимость признаков статистически не значима ($p>0,05$).

Таким образом, важную роль в патогенезе воротной холангиокарциномы играют клиничко-молекулярные параметры опухоли. Проведенное иммуногистохимическое исследование подтверждает, что степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода имеет большое значение в биологии заболевания и, соответственно, может использоваться в качестве маркера прогноза. В проведенном исследовании выявлено, что независимыми факторами, определяющими прогноз заболевания, являются степень дифференцировки клеток воротной холангиокарциномы и расширение объема операции резекцией хвостатой доли печени. Молекулярный маркер N-кадгерин является прогностически значимым и может быть использован в качестве предиктора при определении исхода заболевания. Комплексная оценка статистически значимых клиничко-морфологических и молекулярных факторов опухоли с учетом значимости каждого из них позволит построить математическо-прогностические модели для прогнозирования отдаленных результатов лечения этой группы больных.