

ПАЛЛИАТИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО И ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Р. А. Хвастунов, А. И. Иванов, А. Ю. Ненарокомов, А. Ю. Мудрый

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсом онкологии ФУВ,
Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1*

Больным распространенным и диссеминированным раком желудка выполнено 112 субтотальных дистальных резекций (СДРЖ) и 172 операции большого объема: гастрэктомии (ГЭ), субтотальные проксимальные резекции (СПРЖ) и экстирпации культи желудка, в том числе 175 расширенно комбинированных и трансплевральных. Во второй группе операции выполняли по принципиальным соображениям для максимальной циторедукции и последующей химиотерапии (101 больной). Роста частоты послеоперационных осложнений и летальности не получили. В результате активной тактики средняя продолжительность жизни (СПЖ) больных достоверно увеличивается при одиночных метастазах в печени, ограниченной диссеминацией по брюшине, резидуальных опухолях желудка.

Ключевые слова: рак желудка, циторедуктивные операции, непосредственные и отдаленные результаты.

PALLIATIVE SURGERY OF REGIONAL AND DISSEMINATED STOMACH CANCER

R. A. Khvastunov, A. I. Ivanov, A. U. Nenarokomov, A. Iu. Mudry

Patients with regional and disseminated gastric cancer have undergone 112 distal subtotal resection surgeries, 172 major surgeries including gastrectomy, proximal subtotal resection, gastric stump extirpation as well as 175 combined and transpleural surgeries. The operations in the second group (101 patients) were performed with an intention to achieve maximum surgical cytoreduction followed by chemotherapy. There was no evidence of an increased frequency of post-operative complication or higher mortality rates. The use of the extremely invasive approach resulted in a longer life span of patients with single hepatic metastases, limited abdominal dissemination and residual gastric tumours.

Key words: gastric cancer, cytoreductive surgery, short- and long-term effect.

Проблема рака желудка в РФ уже длительное время отличается остротой. Новообразования желудка в нашей стране уступают лидерство по заболеваемости лишь карциномам легкого, при этом стабильно первенствуют в мировой статистике смертности [1, 2, 4, 7]. Из 37 тысяч россиян, заболевших раком желудка в 2010 г., 75 % выявлено в III и IV стадии [6]. В отсутствие национальных скрининговых программ отечественным хирургам приходится ориентироваться на лечение массивных форм этого заболевания. Однако вплоть до настоящего времени хирургическая активность не регламентирована [1—5]. Мы попытались обобщить собственный опыт лечения распространенного и диссеминированного рака желудка для стандартизации хирургической тактики и выявления рациональных тактических подходов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Продление жизни этого тяжелого контингента больных в условиях удовлетворительного качества. Мы также изучали возможность безопасного расширения объема паллиативных вмешательств, приняв за эталон результаты традиционных дистальных резекций желудка.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективная часть нашего исследования относилась к 2002—2009 гг., когда с паллиативной целью мы выполнили 172 гастрэктомий (ГЭ) и 43 субто-

тальных проксимальных резекций желудка (СДРЖ), среди которых оказалось 175 (81,3 ± 2,7) % комбинированных и расширенных. В 101 случае лечение было дополнено химиотерапией. Подробные аспекты лекарственного противоопухолевого лечения из данного описания исключены. Еще 69 случаев паллиативных резекций включены в исследования ретроспективно из архивного материала за 1992—2002 гг. в качестве контрольной группы. Мы отмечаем, что идеология клиники в эти периоды существенно различалась. До 2002 г. мы проводили только минимизированные по объему паллиативные СДРЖ, как правило, для борьбы с жизнеугрожающими осложнениями рака, такими как кровотечение, анемия, распад опухоли. В борьбе со стенозом дистальных отделов органа предпочитали обходные анастомозы, отказывались от попыток циторедукции. С дисфагией на почве распространенного рака проксимальных отделов желудка в это время боролись исключительно стомированием больных. Показатель резектабельности составлял — 56 %.

С 2002 г. мы придерживались активной позиции и выполняли объемные паллиативные вмешательства, стремясь к максимальной циторедукции и последующей химиотерапии. В этой связи раннее начало послеоперационного лекарственного лечения являлось для нас установочной позицией. Несоблюдение сроков, либо отказ от химиотерапии вследствие осложнений операции расценивались нами как неудача, комп-

рометирующая избранную тактику. В этот период мы комбинировали паллиативные операции на желудке с резекцией смежных органов, в борьбе с дисфагией применяли трансплевральные гастрэктомии, выполняли лимфодиссекцию на ветвях чревной трифуркации (D2). Противопоказанием считали лишь случаи «вколоченных» опухолей и явные проявления опухолевой диссеминации. Общий показатель резектабельности в клинике возрос до 79 %.

Всего в контрольной группе на 69 паллиативных СДРЖ, выполненных в 48 ($69,5 \pm 5,5$) % случаях на фоне кровотечения и стеноза больным в среднем возрасте ($58,9 \pm 10,8$) лет, мы получили 13 ($11,5 \pm 3,8$) % осложнений с 1 ($1,4 \pm 1,4$) % летальным исходом от острого инфаркта миокарда. В этой группе не было расширенных и комбинированных операций, 12 ($17,3 \pm 4,6$) % случаев отнесены к местнораспространенному раку желудка, 24 ($34,7 \pm 5,7$) % — к диссеминированному по брюшине, 11 ($15,9 \pm 4,4$) % — с метастазами в печени и 22 ($31,8 \pm 5,6$) % — с метастазами в забрюшинные лимфоузлы. Мы намеренно опускаем гендерную характеристику группы и перечень сопутствующих заболеваний, полагая, что предоперационный статус наших больных в большей мере определяли симптомы опухолевой интоксикации и осложнения клинического течения рака.

В основной группе средний возраст 215 пациентов составил ($55,7 \pm 9,7$) лет. У 150 ($69,7 \pm 3,4$) % из них наблюдали кровотечение, анемию, стеноз, что характеризовало исходное равенство групп. В 50 случаях рак кардии вызывал дисфагию с прогрессирующим истощением и снижением индекса массы тела пациентов до 16 %, против 23 % в группе контроля. Не было достоверной разницы в стадии заболевания: 42 ($19,5 \pm 2,7$) % случая отличались местным распространением, 34 ($15,8 \pm 2,5$) % пациента имели метастазы в печени, 72 ($33,4 \pm 3,2$) % — перитонеальные метастазы, 42 ($19,5 \pm 2,7$) % — забрюшинные. Сто операций ($46,5 \pm 3,4$) % основной группы квалифицированы как расширенные D2. Применяя рутинно в клинике D3 лимфодиссекцию в ходе радикальных вмешательств, мы увеличивали продолжительность паллиативных резекций D2-приемами не более, чем на 20 мин. К комбинированным отнесены 75 (34,8 %) операций со спленэктомией (42), овариоэктомией (6), резекцией поперечно-ободочной кишки (5), резекцией печени (7), адреналэктомией (2), резекцией диафрагмы (2), резекцией поджелудочной железы (11). Мы не допускали плоскостных резекций поджелудочной железы, удаляя ее субтотально, предварительно перевязав одной лигатурой и резецировав на границе головки и тела в проекции чревного ствола. Резекции пищевода, продиктованные распространением на него опухоли желудка в 53 случаях, не относили к комбинированным. Итак, в основной группе выполнено 43 СДРЖ, 148 ГЭ, 19 СПРЖ и 5 экстирпаций культи желудка чрезбрюшинным (162), абдоминодиастиальным (8) и трансплевральным (45) подходом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 215 операций в основной группе мы получили 29 ($13,4 \pm 2,3$) % осложнений с 1 ($0,4 \pm 0,4$) % летальным исходом от несостоятельности пищевода. Структура послеоперационных осложнений в сравнительном аспекте представлена в табл. 1. Нам удалось избежать летальности, ассоциированной с лимфодиссекцией, либо резекцией смежных органов. В 3 затруднительных случаях обширную гастрозофагеальную резекцию мы успешно завершили одномоментной колозофагопластикой.

Таблица 1

Структура послеоперационных осложнений в контрольной и основной группах, (%)

Вид осложнения	Контрольная группа (n = 69)	Основная группа (n = 215)
Нагноение раны	1 ($1,4 \pm 1,4$)	2 ($0,9 \pm 0,6$)
Поддиафрагмальный абсцесс	—	1 ($0,4 \pm 0,4$)
Несостоятельность анастомоза	—	2 ($0,9 \pm 0,6$)
Спаечная непроходимость	1 ($1,4 \pm 1,4$)	2 ($0,9 \pm 0,6$)
Внутрибрюшное кровотечение	1 ($1,4 \pm 1,4$)	1 ($0,4 \pm 0,4$)
Синдром приводящей петли	—	2 ($0,9 \pm 0,6$)
Панкреатит	1 ($1,4 \pm 1,4$)	9 ($4,1 \pm 1,4$)
Пневмоторакс	—	1 ($0,4 \pm 0,4$)
Пневмония	1 ($1,4 \pm 1,4$)	2 ($0,9 \pm 0,6$)
Плеврит	1 ($1,4 \pm 1,4$)	5 ($2,3 \pm 1,0$)
ОНМК	1 ($1,4 \pm 1,4$)	1 ($0,4 \pm 0,4$)
Инфаркт миокарда	1 ($1,4 \pm 1,4$)	—
Тромбофлебит	—	1 ($0,4 \pm 0,4$)
Всего осложнений	8 ($11,5 \pm 3,8$)	29 ($13,4 \pm 2,3$)
Летальность	1 ($1,4 \pm 1,4$)	1 ($0,4 \pm 0,4$)

Равенство результатов основной и контрольной групп оправдывает нашу активную хирургическую тактику. Госпитальный период после СДРЖ составил ($9,2 \pm 1,7$) сут., после ГЭ — ($13,1 \pm 4,5$) сут., после трансплевральных вмешательств — ($15,7 \pm 6,2$) сут. и не превышал традиционного регламента начала химиотерапии — исход 3-й недели после операции. Все пациенты были реабилитированы, их питательный статус полностью восстановлен. В результате они ассоциировали себя с излеченными и были удовлетворены качеством жизни. Мы не смогли приступить к химиотерапии лишь у 3 человек основной группы по причине острого нарушения мозгового кровообращения (1), фатальной несостоятельности анастомоза (1) и поддиафрагмального абсцесса (1). В итоге, мы сформулировали утверждение об относительной безопасности расширения объема паллиативных резекций.

Отдаленные результаты лечения

Вид метастазирования	Хирургический метод		Комбинированный метод	
	кол-во наблюдений	СПЖ в месяцах	кол-во наблюдений	СПЖ в месяцах
P1	40	10,7 ± 0,7	15	19,2 ± 3,6*
P2	13	6,3 ± 1,0	17	17,7 ± 1,2*
P3	4	4 ± 1	7	4,5 ± 0,2
P	57	9,4 ± 0,7	39	15,7 ± 1,8*
H1	12	10,4 ± 1,2	17	15,8 ± 1,2*
H2	5	7,2 ± 2,0	10	13,5 ± 2,1*
H3	1	3,0	—	—
H	18	9,2 ± 1,2	27	15,2 ± 1,3*
N3M1	54	7,5 ± 0,5	35	21,3 ± 2,2*
R2	54	11,3 ± 0,8	—	—

*Различие с предыдущим показателем строки статистически достоверно, $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате мы оформили прямые показания к паллиативным вмешательствам, когда они сами по себе увеличивают СПЖ пациентов, а в комбинации с химиотерапией лечебный эффект достоверно усиливается. Прямые показания существуют у больных раком желудка с одиночными метастазами в печень (H1), по верхнему этажу брюшной полости (P1), при резидуальной опухоли (R2). К косвенным показаниям относятся одиночные метастазы в печени (H2), двухэтажное обсеменение брюшины (P2), забрюшинные лимфометастазы (N3M1), когда циторедуктивная операция сама по себе не влияет на сроки жизни пациентов, а в комбинации с химиотерапией продлевает их ($p < 0,05$). Расширение объема паллиативных вмешательств за счет резекции пищевода с торакотомией, лимфодиссекции, комбинированной резекции возможно без ущерба для непосредственных результатов. Для послеоперационной химиотерапии мы рекомендуем кселоду (капецитабин), которая обладает достоверной эффективностью, низкой токсичностью, удобным режимом дозирования и может быть применена не только в любом стационаре, но и амбулаторно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вашакмадзе Л. А., Пикин О. В. // Российский онкологический журнал. — 2000. — № 5 — С. 47—51.
2. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Марчук В. А., Абдихакимов А. Н. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения // Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисенко. — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — С. 473—483.
3. Полов Д. Н. Комбинированное лечение рака желудка IV стадии: дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 180 с.
4. Стилиди И. С., Неред С. Н. // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, № 1.

Их онкологическую целесообразность мы тестировали сравнением отдаленных исходов 273 прослеженных случаев с результатами диагностических лапаротомий, СПЖ после которых составила $(4,2 \pm 0,2)$ мес. В итоге, после 183 паллиативных вмешательств без химиотерапии 1 год пережили $(46,8 \pm 3,7)$ %, 2 года — $(13,1 \pm 2,5)$ %, 3 года — $(5,7 \pm 1,7)$ % пациентов при СПЖ — $(11,5 \pm 0,6)$ мес., что достоверно лучше ($p < 0,05$) исходов пробных лапаротомий. После СДРЖ больные жили $(10,3 \pm 1,5)$ мес., после ГЭ — $(13,2 \pm 3,5)$ мес. В результате комбинированного лечения 101 пациента (операция + химиотерапия) мы получили прогресс 1-годовой выживаемости до $(67,2 \pm 5,7)$ %, 2-летней — до $(22,3 \pm 5,1)$ %, 3-летней — до $(8,9 \pm 3,5)$ % при СПЖ $(18,0 \pm 1,5)$ мес.

Мы изучили отдаленные результаты в зависимости от исходной распространенности заболевания. Операции на фоне перитонеальной диссеминации обеспечивали СПЖ, равную $(9,4 \pm 0,7)$ мес., при P1-метастазах в пределах одного этажа брюшной полости — $(10,7 \pm 0,7)$ мес. Применение химиотерапии в этой группе увеличивало СПЖ до $(19,2 \pm 3,6)$ мес. Максимальная продолжительность жизни зафиксирована у пациентки данной группы после гастропанкреатоспленэктомии, находящейся и сейчас под нашим наблюдением уже 7 лет. За это время мы выполнили ей в интервале овариоэктомии по поводу метастазов Крукенберга и 2 мониторинговые лапароскопии для оценки эффективности лечения.

После паллиативного удаления опухолей желудка, сопровождающихся одиночными (H1) метастазами в печени, без химиотерапии СПЖ больных составила $(10,4 \pm 1,2)$ мес., с химиотерапией — $(15,8 \pm 1,2)$ мес., что достоверно ($p < 0,05$) превышает сроки дожития пациентов после эксплораций.

Исходы паллиативных СДРЖ и ГЭ при единичных (H2) метастазах в печени, при P2-перитонеальных метастазах в двух этажах мало отличались от результатов пробных лапаротомий (табл. 2). На фоне химиотерапии мы достигали прогресса ($p < 0,05$) с увеличением СПЖ до $(13,5 \pm 2,1)$ мес. — при H2- и до $(17,7 \pm 1,2)$ мес. при P2-метастазах. Самыми неутешительными результатами ожидаемо отличались случаи тотальной (P3) перитонеальной диссеминации и множественных биллобарных (H3) метастазов в печени.

Операции на фоне забрюшинной лимфодиссеминации (N3M1) в самостоятельном виде не увеличивали СПЖ больных. Она составила $(7,5 \pm 0,5)$ мес. Однако адьювантная химиотерапия в таких ситуациях приводила к трехкратному росту СПЖ до $(21,3 \pm 3,2)$ мес. ($p < 0,05$). Бурное прогрессирование резидуальной макроскопической опухоли (R2) желудка наступало, в среднем, через $(11,3 \pm 0,8)$ мес. Широко применяя на втором этапе нашей работы комбинированные паллиативные гастрэктомии, мы не имели подобных случаев в основной группе и не смогли составить представления о лечебном потенциале химиотерапии у данной категории больных.

5. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л., Вашакмадзе Л. А. и др. // Хирургия. — 1997. — № 6. — С. 4—9.

6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. — 188 с.

7. Kim T., Ahn J., Lee J., et al. // Proc. ASCO. — 2001. — Vol. 20. — С. 662.

Контактная информация

Иванов Александр Игоревич — ассистент кафедры онкологии с курсом онкологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: a_ivanov700@mail.ru

УДК 616.24-002.191-053.2

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ КОЛОНИЗАЦИИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Д. Ф. Сергиенко, Х. М. Галимзянов, О. А. Башкина

Астраханская государственная медицинская академия

Исследованы уровни про- и противовоспалительных цитокинов у детей с муковисцидозом (МВ) при хроническом высеве *Pseudomonas aeruginosa* в зависимости от степени тяжести заболевания. Отмечено повышение продукции про- и противовоспалительных цитокинов при нарастании тяжести МВ как в сыворотке крови, так и в мокроте больных. При нарастании тяжести заболевания наблюдается снижение активности клеточного иммунного ответа и активизация гуморального. Высокие показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6 в биотопах могут косвенно свидетельствуют о наличии бронхоэктазов, что требует дальнейшего обследования и, в случае необходимости, коррекции лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, цитокины.

FEATURES OF CYTOKINE-MEDIATED INFLAMMATION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS AND CHRONIC COLONIZATION OF BRONCHIAL TREE BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

D. F. Sergienko, H. M. Galimzianov, O. A. Bashkina

Levels of pro- and antiinflammatory cytokines in children with cystic fibrosis (CF) in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection depending on the severity of the disease were studied. An increase in production of pro- and antiinflammatory cytokines with an increase in severity of CF in blood serum and in sputum of patients was demonstrated. With increasing severity of the disease a decrease in cellular immune response and humoral activation was noted. High levels of IL-1 β , IL-6 in habitats may indirectly indicate the presence of bronchiectasis, which requires further investigation and, if necessary, correction of treatment.

Key words: cystic fibrosis, children, cytokines.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное моногенное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз [1]. В настоящее время интенсивные иммунологические исследования позволили выявить общие закономерности в патогенезе ряда заболеваний. Обобщение полученных данных привело к формированию концепции об иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях. Существует мнение, что хронический воспалительный процесс при МВ поддерживается за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению продукции и регуляторных отношений Th1 и Th2-лимфоцитов [2, 3]. При этом хроническая респираторная инфекция, являясь основным триггером воспалительного процесса в бронхиальном дереве, играет определяющую роль в течение заболевания и смертности [3, 4]. Несмотря на мно-

гообразии возбудителей, ключевую роль у больных муковисцидозом играет синегнойная инфекция [4]. Как показали исследования, первый высев *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) встречается уже на 1-м году жизни больного МВ, а хроническая колонизация наблюдается у 25—58 % детей и 80—90 % взрослых и вызывает наиболее тяжелое и прогностически неблагоприятное течение болезни [1, 4, 7].

Исходя из вышеизложенного, становится очевидна актуальность определения основных интерлейкинов с учетом особенностей клинической картины, характера микробного агента в бронхиальном дереве, что позволит уточнить патогенетические механизмы недуга и прогнозировать течение заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить динамику провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с муковисцидозом