

На правах рукописи

ЗАГАЙНОВ

Владимир Евгеньевич

**ХИРУРГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ С
ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛЯЦИИ**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва – 2012 г.

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России».

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Чжао Алексей Владимирович

Официальные оппоненты:

Патютко Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор,

ФГБУ Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина Российской

академии медицинских наук,

руководитель хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы,

Шаповальянц Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор,

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России,

заведующий кафедрой госпитальной хирургии,

Вишневский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор.

ФГБУ «Институт хирургии имени А.В.Вишневского» Минздравсоцразвития России,

заведующий 2-м хирургическим отделением отдела абдоминальной хирургии

Ведущее учреждение: ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад.

Б.В.Петровского РАМН

Защита диссертации состоится «___»_____2012 года в _____. на заседании
Диссертационного Совета Д 208.124.01 ФГБУ «Институт хирургии им А.В.Вишневского»
Минздравсоцразвития России по адресу: г. Москва, ул. Серпуховская, д.27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.
Вишневского» Минздравсоцразвития России по адресу: 117997 г. Москва,
ул.Серпуховская, д.27.

Автореферат разослан «___»_____2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.

Шаробаро В.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ежегодно в мире диагностируется около 850000 новых случаев колоректального рака (КРР) и умирает около 500000 человек (Benson A.P., 2007), в Европе - около 380000 новых случаев КРР и умирает около 200000 больных (McMillan D.C. et al., 2007). В России ежегодно диагностируется более 50000 новых случаев КРР (Давыдов М.И. и др., 2007).

У 15-27% пациентов, с впервые диагностированным КРР, определяются синхронные метастазы в печень, а у 30 - 40% больных метастазы в печени развиваются в отдалённом периоде (Paschos K.A. et al., 2008; Lesurtel N. et al., 2010).

Метастазы в печени являются главной причиной смерти больных, оперированных по поводу КРР (Allen-Merish T.G., 1989). На сегодняшний день альтернативы радикальному хирургическому лечению метастазов КРР в печени не существует (Abdalla E.K. et al., 2004; Hurwitz H. et al., 2004; Ribero D. et al., 2007; Tsai S. et al., 2010; Ramia J.M. et al., 2011). Установлено, что пятилетняя выживаемость может достигать 60% (Fernandez F.G. et al., 2004; Nikfarjam M. et al. 2009).

Для оказания помощи считавшейся раньше неоперабельной группе пациентов с билобарным множественным метастатическим поражением печени была разработана тактика двухэтапного хирургического лечения, включающая первоначальное выключение из портального кровотока наиболее поражённой доли для стимуляции компенсаторной гипертрофии контрлатеральной «перспективной» доли печени и дополняется методами абляции метастазов или атипичной её резекцией (Adam R., et al., 2000; Jaeck D. et al., 2004; Togo S. et al, 2005). Вторым этапом через три - четыре недели удаляется поражённая метастазами доля печени с ранее редуцированным портальным кровотоком. Среди методов локального разрушения в мировой практике, в том числе и в России, наиболее широко используется радиочастотная абляция (Chen M.S. et al., 2006; Peng Z.W. et al., 2008; Lam V.W. et al., 2008). В последние годы перспективным является метод микроволновой абляции, который имеет несомненные преимущества перед РЧА (Wright A.S., et al., 2005; Simon S.J., et al., 2005). Существующие системы СВЧ-ТА в силу технических особенностей обладают малой мощностью (60Вт).

Следовательно, пациенты с печёночными метастазами КРР составляют группу больных, основой комплексного лечения которых являются различные по объёму оперативные вмешательства на печени. Несмотря на несомненные достижения хирургической гепатологии в определённых регионах России, повсеместного улучшения

оказания помощи этой сложной группе больных нет. Основной целью технологий в виде абляции, стимуляции регенерации двухэтапными операциями и химиотерапии является обеспечение проведения оперативного вмешательства, являющегося единственным радикальным методом достижения длительной ремиссии. Использование факторов прогноза резекции печени позволяет достигать наилучших отдаленных результатов лечения. Эти направления являются новыми, перспективными и малоизученными. Изложенное выше стало основанием для выполнения данной работы. Работа выполнялась в рамках гранта № 02.512.12.2024 с Федеральным агентством по науке и инновациям.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: Оптимизировать тактику лечения больных с метастатическим колоректальным раком печени с помощью усовершенствования тактики хирургического лечения моно - и билобарных множественных метастазов печени с применением созданного комплекса локальной сверхвысокочастотной термоабляции.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Разработать специальный аппаратный комплекс на основе энергии сверхвысоких частот и, применив математическое моделирование и стендовые испытания, рассчитать оптимальные технические характеристики рабочей части иглы-антенны для более эффективного разрушающего воздействия энергии СВЧ на биологическую ткань.
2. Изучить в эксперименте особенности микроскопических и ультраструктурных изменений ткани печени при локальном воздействии энергии сверхвысоких частот и выяснить основные механизмы её разрушения.
3. Изучить специфику и определить эффективность разрушающего действия разработанного метода СВЧ-абляции метастазов колоректального рака в печени в клинике методами световой и электронной микроскопии.
4. Разработать ультразвуковые критерии контроля эффективности СВЧ-абляции метастазов печени.
5. На основании разработанных ультразвуковых признаков диагностировать начальные проявления острой послеоперационной печеночной недостаточности для её своевременной коррекции.
6. Разработать тактику и изучить возможности двухэтапного хирургического лечения множественных билобарных метастазов печени с применением СВЧ-ТА.
7. Провести сравнительную оценку результатов разработанной тактики хирургии печени у больных с монолобарными и билобарными метастазами колоректального рака.

8. Определить факторы прогноза отдаленных результатов хирургического лечения больных с колоректальными метастазами в печени с оценкой роли и места разработанной стратегии двухэтапных операций с применением СВЧ-ТА.

Научная новизна.

Полученные в процессе работы данные, позволили по-новому оценить хирургическую тактику при монолобарным и биллобарным колоректальным метастатическом раке печени, применив весь арсенал резекций печени, сочетающихся с локальной термоабляцией метастазов созданным аппаратным комплексом на основе энергии сверхвысоких частот. Впервые разработанная тактика этапного хирургического лечения в сочетании с СВЧ-ТА метастазов и стимуляцией компенсаторной гипертрофии части печени получила научное обоснование и доказательную базу на основании изучения ближайших и отдалённых послеоперационных результатов в сроки до 5 лет. Научно доказана целесообразность комплексного хирургического лечения этой группы больных.

Впервые на основании математического моделирования и стендовых испытаний, а также экспериментального обоснования с проведением морфологических и ультраструктурных исследований, разработано и внедрёно в клиническую практику эффективное устройство с использованием энергии сверхвысоких частот для локального разрушения метастазов колоректального рака в печени. Доказано, что СВЧ-ТА можно использовать в качестве самостоятельного метода и в комбинации с резекцией печени (Патент на изобретение № 2368406, «Способ и устройство для разрушения злокачественных опухолей»). Эффективность ближайших и отдаленных результатов предложенного способа доказана клинически и морфологически, а также на основе разработанных ультразвуковых доплерографических критериев.

Впервые разработаны параметры оценки функциональных резервов печени при ее сопутствующем циррозе для определения возможности выполнения резекции печени (Патент на изобретение № 2406445 «Способ неинвазивной оценки объема функционирующей паренхимы печени у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией»).

Для своевременной диагностики печеночной недостаточности, развивающейся в раннем периоде после резекций печени разработаны ультразвуковые критерии, позволяющие применять активные профилактические и лечебные методы (Патент на изобретение № 2409317 «Способ прогнозирования развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших гемигепатэктомию»).

Впервые на большом клиническом материале дана сравнительная оценка хирургического лечения больных с колоректальными монолобарными и биллобарными метастазами печени в комплексе с СВЧ-ТА. При статистическом изучении функции выживаемости методом Каплана-Майера установлено, что при тщательной выполнении разработанной тактики результаты лечения их идентичны. Медиана выживаемости 160 оперированных пациентов составила 31 месяц ($p=0,062118$). Медианы выживаемости оперированных больных с монолобарным ($n=85$) и биллобарным ($n=75$) поражением печени составили соответственно 23 и 31 месяц. Факторами прогноза для достижения длительной безрецидивной и общей выживаемости пациентов являются: сроки появления метастазов более 12 месяцев после удаления первичной опухоли, размеры и количество метастазов, возраст пациентов, проведение адъювантной химиотерапии. СВЧ-ТА и двухэтапные операции повышают резектабельность пациентов с метастазами колоректального рака, но не влияют на отдаленные результаты лечения.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.

Разработан и внедрен в серийное производство высокоэффективный аппаратный комплекс для локального разрушения опухолей и метастазов печени электромагнитной энергией сверхвысоких частот. С помощью разработанного отечественного комплекса можно обеспечить доступность лечения метастатического поражения печени при колоректальном раке населению Российской Федерации. Сформулированы рекомендации, позволяющие хирургу руководствоваться возможностями метода СВЧ-ТА в лечении больных с метастазами печени.

На основании статистического изучения ближайших и отдаленных послеоперационных результатов (с применением метода Каплана-Майера) лечения пациентов с метастатическим колоректальным поражением печени разработана лечебная тактика, включающая одно- и двухэтапные резекции печени в комбинации с СВЧ-термоабляцией. Доказано, что их применение значительно улучшает послеоперационные результаты обширных резекций печени. Хорошие отдалённые результаты отмечаются только при комплексном лечении с учетом факторов прогноза, основой которого остаётся резекция печени. Это диктует необходимость более ранней диагностики метастатического поражения печени для возможности выполнения радикальной операции и излечения пациента.

Практическое использование результатов научной работы позволило значительно повысить резектабельность, особенно в группе больных с множественными биллобарными печёночными метастазами и существенно снизить послеоперационные осложнения и

летальность. Разработанная тактика, прежде всего, оправдана, при технической возможности её выполнения и должна проводиться в учреждениях, в которых возможна качественная предоперационная подготовка и опережающая интенсивная терапия во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Разработанные усовершенствования нашли практическое применение в ФГУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, ГУЗ Нижегородском областном онкологическом диспансере, НУЗ «Дорожной клинической больнице Саратова», 3 клинической больнице ГОУ ВПО Саратовского медицинского университета Росздрава, ГБУ Республики Марий-Эл «Республиканской клинической больнице», ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский онкологический диспансер», БУ Чувашской Республики «Республиканском клиническом онкологическом диспансере» Минздравсоцразвития Чувашии, Республиканском научно-практическом центре трансплантации на базе УЗ 9 ГКБ г. Минск, республика Беларусь. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры хирургии ФОИС, кафедры факультетской хирургии, кафедры госпитальной хирургии, кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава» и включены в программу элективных курсов для студентов. Разработанный комплекс для термодеструкции опухолей энергией СВЧ принят для промышленного серийного производства.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и представлены на I Международной конференции хирургов и урологов «Высокие технологии в медицине» (г. Нижний Новгород, 2006); на II Международной конференции хирургов и урологов «Высокие технологии в медицине» (г.Нижний Новгород, 2008); на конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (г. Троицк, 2008); на XV международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ (г. Казань, 2008); на итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2008 год в рамках приоритетного направления «Живые системы» федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» (г. Москва, 2008); на конференции «Перспективы развития инноваций в биологии» в рамках «РосБиоТех - 2008» (г. Москва, 2008); на 14-й Российской конференции "Гепатология сегодня" (г.

Москва, 2009); на Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 2009); на Нижегородском областном обществе хирургов (2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012); на XIV съезде хирургов республики Беларусь (г. Витебск, 2010), на III Международной конференции хирургов «Высокие технологии в медицине» (г. Нижний Новгород, 2010); на международной конференции «Метастатический колоректальный рак печени» (г. Москва, 2011); на межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение опухолевых и предопухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта» (г. Нижний Новгород, 2011); на международной конференции и научно-практической школе «Новые горизонты в лечении гепатопанкреатодуоденального рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей» (г. Москва, 2011).

ПУБЛИКАЦИИ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ. По теме диссертации получено три патента РФ, опубликовано 44 научные работы, из них 14 работ – в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава». Основные положения диссертации доложены и обсуждены.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. После математического моделирования со стендовыми испытаниями создан новый аппаратный комплекс на основе энергии сверхвысоких частот для локального термического разрушения опухолей печени. Проведенные экспериментальные исследования с изучением микроскопических и ультраструктурных изменений печени после воздействия энергии СВЧ в различных диапазонах воздействий доказали локальность действия с формированием вокруг рабочей части зонда созданного комплекса трёх зон: центральной - обугливание (коагуляционный некроз), пограничной – некроз и необратимые сосудистые изменения, периферической – сосудистые реакции в виде полнокровия и кровоизлияний с необратимыми изменениями части гепатоцитов. Возникающая ишемия вследствие необратимых сосудистых нарушений в зоне воздействия дополнительно гарантирует эффект абляции.

2. Доказана эффективность созданного аппаратного комплекса для термоабляции метастазов в печени у больных колоректальным раком. При этом геометрическая зона разрушения метастаза имеет овоидную форму вокруг рабочей части устройства, не

зависит от плотности окружающих тканей и пропорциональна прикладываемой энергии. Своеобразной морфологической границей зоны гарантированного разрушения служат необратимые сосудистые нарушения, следствием которых являются дополнительные ишемические повреждения в зоне воздействия. Комплексное УЗИ с использованием цветового и энергетического картирования и трехмерной реконструкции изображения дает возможность мониторинга за происходящим процессом после СВЧ-ТА. При этом проводится оценка клинической эффективности предложенной методики. Констатируется лечебный эффект СВЧ-ТА или продолжающийся рост метастазов. Основным показателем эффективного лечения с помощью СВЧ-ТА является наличие на месте воздействия полного некроза.

3. Разработанное устройство СВЧ-ТА отвечает основным требованиям, предъявляемым к методам локальной деструкции опухолей печени: прогнозируемая граница разрушения ткани вокруг метастаза по аналогии с «открытой» R0 хирургией; механизм разрушения по принципу локального коагуляционного некроза не вызывает даже минимальных системных токсических воздействий на организм; методика является мини-инвазивной и легко повторяемой.

4. У больных с множественными билобарными метастазами печени максимально возможная резекция наиболее пораженной доли в сочетании с СВЧ-ТА метастазов или экономной резекцией контрлатеральной доли в один этап показана у пациентов с хорошими функциональными резервами печени и при достаточных объемах остающейся паренхимы печени. Впервые разработанные критерии оценки функциональных резервов печени определяют возможность выполнения оперативного вмешательства. В раннем периоде после резекций печени установлены ультразвуковые критерии диагностики развивающейся печеночной недостаточности. Важной задачей ведения периоперационного периода является контроль кислотно-щелочного состояния и своевременная коррекция развивающегося метаболического ацидоза. При невозможности купирования метаболического ацидоза инфузионной терапией эффективной является продлённая вено-венозная гемодиализация. Эта методика даёт возможность в первые сутки после операции устранять нарушения кислотно-щелочного равновесия и поддерживать их в пределах нормальных значений.

5. Разработанная тактика двухэтапного хирургического лечения билатеральных множественных метастазов печени включает несколько вариантов, выполнение каждого из которых проводится по показаниям. Первый этап, проведённый у пациентов с синхронными метастазами печени, заключается в удалении первичного очага в толстой кишке в сочетании с перевязкой или эмболизацией ветви воротной вены

наиболее пораженной доли печени и СВЧ-ТА метастазов в менее поражённой доле. Первый этап у пациентов с метакронными метастазами состоит из эмболизации или перевязки ветви воротной вены наиболее пораженной доли печени, атипичной резекции метастазов или СВЧ-ТА в наименее пораженной доле. Окклюзия ветви воротной вены на стороне наибольшего поражения, дает возможность развития компенсаторной гипертрофии конрлатеральной доли печени. Разработанный способ ультразвукового контроля за процессом гипертрофии констатирует степень ее выраженности для последующего выполнения необходимого объёма резекции печени. В сроки от 4 до 24 недель после первого этапа выполняется портальная или расширенная гемигепатэктомия с контролем полноты разрушения очагов в остающейся доле. В необходимых случаях осуществляется повторная СВЧ-ТА метастазов. С помощью этой тактики у пациентов удается профилировать острую послеоперационную печёночную недостаточность.

6. Резекция печени при метастазах колоректального рака остаётся единственным потенциально радикальным методом лечения. Разработанная двухэтапная тактика хирургического лечения больных с билобарными множественными метастазами колоректального рака в печень, включающая технологии локального разрушения метастазов с помощью СВЧ-ТА и стимуляции компенсаторной гипертрофии печени, дает возможность расширения оказания помощи большой группе пациентов, считавшихся ранее неоперабельными. Тщательное выполнение протоколов на всех этапах оперативного вмешательства и квалифицированное ведение периоперационного периода позволили достигнуть медианы выживаемости 160 оперированных пациентов в 31 месяц ($p=0,062118$). Медианы выживаемости оперированных больных с монолобарным ($n=85$) и билобарным ($n=75$) поражением печени достоверно не различаются и составляют соответственно 23 и 31 месяц.

7. Важнейшими факторами, влияющими на отдаленный прогноз результатов резекции печени по поводу КРМ являются: множественные метастазы ($p=0,017691$), расширенные операции ($p=0,024305$), синхронные операции ($p=0,007840$). Анализ факторов прогноза продемонстрировал, что предложенная тактика этапных операций в сочетании с СВЧ-ТА, повышая резектабельность пациентов, снижают послеоперационную летальность при обширных резекциях печени. Благоприятными факторами явились: возраст пациента 53 года, сроки появления метастазов более 12 месяцев после удаления первичной опухоли, единичность метастазов, анатомический вид резекции печени, химиотерапия в адьювантном режиме. При этом СВЧ-ТА, проводимая в комбинации с резекциями печени, и двухэтапная стратегия операций в группе пациентов с наилучшим прогнозом лечения проводились существенно чаще (в 3-4 раза), чем в общей группе.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ.

Диссертационная работа изложена на **254** страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 215 работ (34 отечественных и 181 зарубежных), 2 приложений. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 115 рисунками, 17 диаграммами, содержит 6 клинических примеров.

Личный вклад исследователя:

Исследователем лично проводились обследование и хирургическое лечение пациентов, разработка и стендовые испытания аппаратного комплекса для СВЧ-термоабляции, экспериментальные исследования, анализ отдалённых результатов хирургического лечения, статистическая обработка полученного материала, оформление работы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе хирургической клиники ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России» (директор – к.м.н. – Романов С.В.). Оно основано на проведении математического моделирования, стендовых испытаний, анализе результатов экспериментального исследования на лабораторных животных, клинического изучения механизмов СВЧ-термоабляции метастазов колоректального рака печени и анализе отдаленных результатов хирургического лечения 160 пациентов с моно и биллобарным колоректальным метастатическим поражением печени с применением микроволновой абляции.

В сотрудничестве с отделом физики плазмы Института прикладной физики РАН (город Нижний Новгород) создан и применен комплекс для локального разрушения опухолей печени энергией СВЧ («Способ и устройство для разрушения опухолей». Патент № 2368406). Работа выполнялась в рамках гранта № 02.512.12.2024 с Федеральным агентством по науке и инновациям. Клинические исследования были одобрены локальным этическим комитетом (ЛЭК) Нижегородской региональной медицинской ассоциации (протокол № 40/2 от 8 февраля 2008 года).

Первым этапом совместно с институтом прикладной физики РАН было доказано преимущество применения энергии сверхвысоких частот для локальной абляции биологических тканей. Выполнены математическое моделирование конструкции

устройства и стендовые испытания. В эксперименте на крупных лабораторных животных изучены особенности микроволновой абляции ткани печени.

Во время второго этапа определены особенности термодеструкции колоректальных метастазов печени энергией сверхвысоких частот и разработаны показания для клинического применения созданного аппаратного комплекса.

Третьим этапом разработана тактика хирургического лечения больных с моно и биллобарными колоректальными метастазами в печень с применением СВЧ-термоабляции. Изучены отдаленные результаты лечения 160 больных в сроки до 5 лет.

1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

1.1. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СТЕНДОВЫЕ ИСПЫТАНИЯ.

Несмотря на широкое распространение различных методов локального разрушения опухолей печени – абляции идет постоянный поиск новых источников энергии, новых технологий. Это объясняется клиническими преимуществами абляции, т.к. при тщательном отборе пациентов возможно достижение отдаленных результатов, сопоставимых с результатами хирургического лечения – резекций печени. Следует отметить, что технология локального разрушения опухолей не требует удаления всего органа или его части.

Выбор источника энергии в сверхвысокочастотном (СВЧ) диапазоне в силу законов электродинамики позволяет более эффективно подводить мощность в область воздействия. Известно, что с увеличением частоты тока растет поглощаемая мощность на единицу объема, что определяется следующей формулой:

$$P = \omega \varepsilon'' E^2 \left[0.28 \times 10^{-6} f \varepsilon'' E^2 \right] \text{Вт/см}^3,$$

где f – частота в мегагерцах, E – напряженность электрического поля в В/см, ε'' – коэффициент диэлектрических потерь вещества.

В качестве источника энергии был избран бытовой магнетрон с выходной мощностью в импульсе 1.2 кВт и рабочей частотой 2,45 ГГц. Данный магнетрон отличается высокой надежностью, отработанностью конструкции, дешевизной и он допущен к применению в бытовых целях.

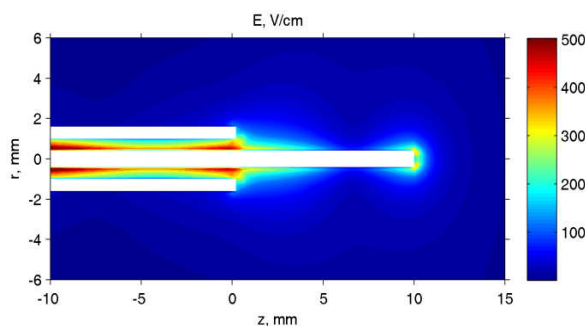
Основная задача создания рабочей части аппаратного комплекса состояла в решении конструктивных и материаловедческих задач. Для выбора наиболее оптимальной конструкции рабочей части устройства было проведено математическое моделирование. На основании проведения численного счета в качестве основной рабочей части комплекса

для локального СВЧ воздействия на биологические ткани была создана специальная игла-антенна с замкнутым охлаждающим водяным контуром. Создание конструкции охлаждаемого контура было продиктовано необходимостью профилактики ожога ткани по ходу пункционного канала.

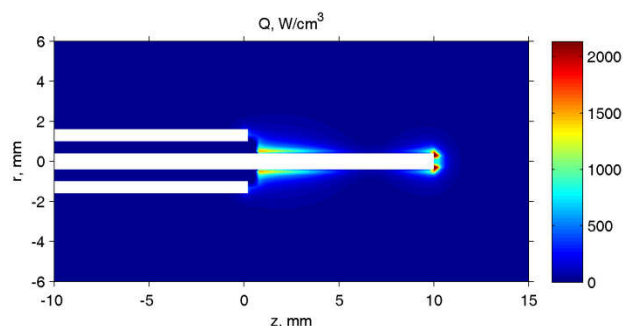
Результат численного счёта при наиболее оптимальной длине иглы – антенны и разных параметрах окружающей среды приведен ниже (рис.1).

Длина антенны 10 мм.

Распределение электрического поля



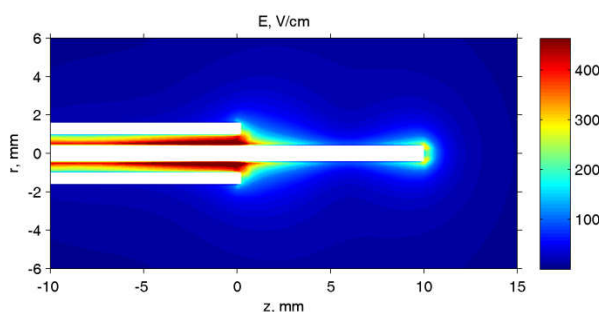
Распределение поглощаемой мощности



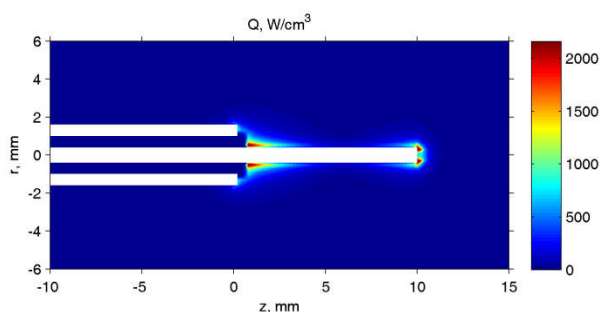
$\epsilon=50$, $\text{tg } \delta = 0.2$ (среда, подобная крови)

$\epsilon=50$, $\text{tg } \delta = 0.2$ (среда, подобная крови)

Распределение электрического поля



Распределение поглощаемой мощности



$\epsilon=30$, $\text{tg } \delta = 0.4$ (среда, подобная биологической ткани)

$\epsilon=30$, $\text{tg } \delta = 0.4$ (среда, подобная биологической ткани)

Рисунок 1. Результаты математического моделирования для выбора оптимальных параметров активного электрода (рабочей иглы комплекса для локального разрушения опухолей) где: ϵ - диэлектрическая проницаемость, $\text{tg } \delta$ - потери среды. Длина волны в свободном пространстве ~ 10 см.

Игла-антенна представляет собой отрезок жесткой коаксиальной линии, диаметром от 2,5 мм и длиной 250 мм (рис.2), которая с помощью коаксиального кабеля

подключается к микроволновому генератору с регулируемой выходной мощностью в пределах 20-500 Вт.



Рисунок 2. Схема иглы для СВЧ-термоабляции. 1 - СВЧ разъем, 2. защитный термозэкран из нержавеющей стали 3 - внешний электрод жесткого коаксиала, 4 - изолирующая керамическая трубка, 5 - центральный электрод жесткого коаксиала.

Принцип действия созданной одноэлектродной системы основан на введении рабочего игольчатого электрода в биологическую ткань (например - опухоль) с последующим подведением к нему энергии СВЧ (рис.3).

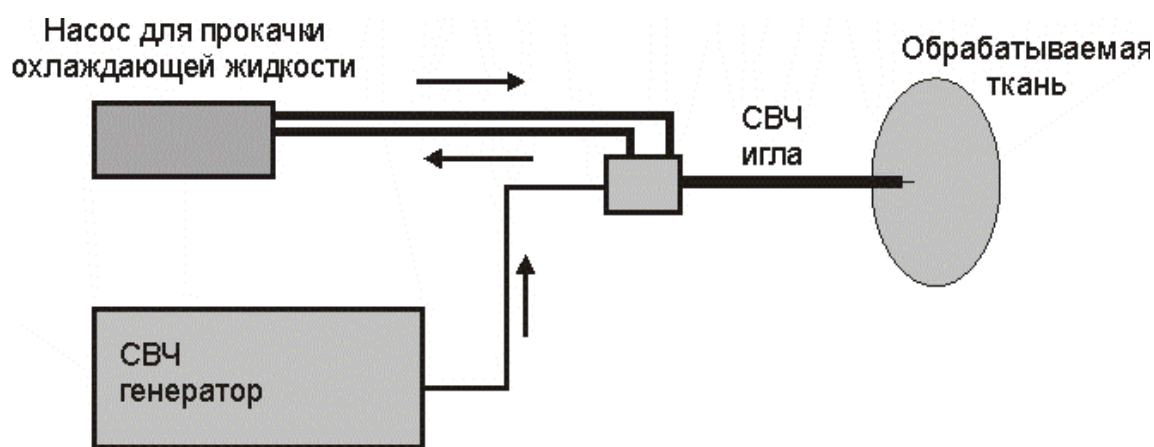


Рисунок 3. Блок - схема макета комплекса СВЧ термоабляции опухолей.

По результатам испытаний и проведенных специальных замеров уровня потока электромагнитной энергии сертифицированными приборами была доказана электрическая и СВЧ безопасность прибора для медицинского персонала и пациентов.

Для оценки термического воздействия на биологическую ткань были проведены стендовые испытания с воздействием на животный белок энергии СВЧ в режиме работы 100 и 150 Вт и частотой 2,45 ГГц с экспозицией в одну минуту. Удобство данной модели пространственного моделирования были продемонстрированы Б.И.Долгушиным с соавторами (2007). В результате эксперимента установлено, что геометрическая форма

коагулята представляла собой правильный овоид вокруг рабочей части, а размеры зоны денатурирующего воздействия зависели только от прикладываемой мощности (рис.4).

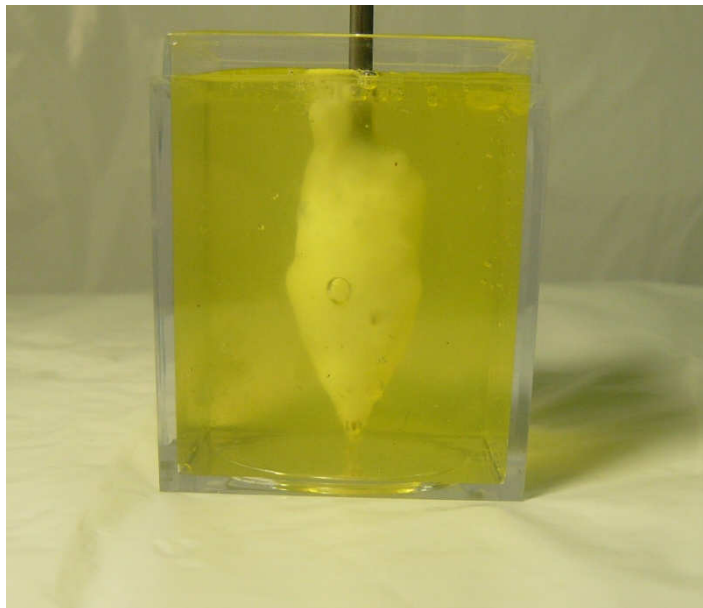


Рисунок 4. Образование коагулята яичного белка через 20 сек. Мощность 100 Вт.

Итоговые результаты оказались сопоставимы с результатами, полученными при использовании системы для РЧА-абляции Cool-Tip Radionics, но отличались более коротким временем воздействия.

1.2. ЭКСПЕРИМЕНТ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.

Проведена серия экспериментальных исследований на лабораторных животных в соответствии со стандартами GLP для изучения особенностей повреждающего воздействия энергии СВЧ на печеночную паренхиму методами световой и электронной микроскопии.

Для проведения острого эксперимента выбраны беспородные свиньи массой от 8 до 12 кг. Адекватное обезболивание и полное обездвижение животного достигалось внутривенным введением препарата золетил в дозе 8 мг на один килограмм массы и введением 0,5 мл 2% раствора рометара. Далее выполнялась срединная лапаротомия. В операционное поле выводилась печень и СВЧ-ТА проводилась на разных участках правой и левой долей печени. Процедуру осуществляли в трех следующих режимах: 1 - при общей мощности нагрева в объеме 65-70 Вт; 2 - при общей мощности нагрева в объеме 95-100 Вт; 3 - при общей мощности нагрева в объеме 140-150 Вт. Игла для термоабляции погружалась в биоткань на глубину до 10 - 20 мм. Время экспозиции СВЧ излучения во всех исследованиях составляло 20 секунд. Каждая зона воздействия фотографировалась

после измерения (рис.5).

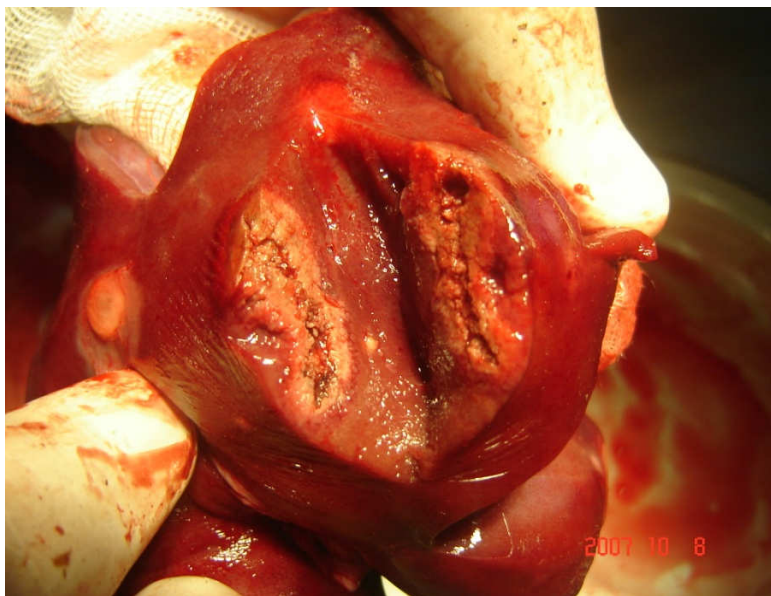


Рисунок 5. Сагиттальный разрез вдоль воздействующей иглы. Видна белесая зона ожога вдоль всего канала СВЧ-ТА. (Режим 145 Вт 20 сек).

К концу операции животное сохраняло жизнеспособность. Общая продолжительность эксперимента-операции составляла около 40 минут, после чего животное выводилось из эксперимента. Далее забранные биологические ткани подвергались фиксации и тщательным морфологическим и ультраструктурным исследованиям.

1.3 ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ СВЧ-ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТОДАМИ СВЕТОВОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ.

При морфологических исследованиях ткани печени при всех режимах воздействия СВЧ (70 Вт, 100 Вт, 150 Вт) в макроскопически сходных зонах, выявлены однотипные структурные изменения.

Вокруг канала иглы отмечаются явления полной дезорганизации и разрушения ткани. Кнаружи от зоны ожога расположена зона коагуляционных изменений в виде клеток с плотной цитоплазмой и нарушенной структурой балок. Далее гепатоциты с резкой вакуолизацией цитоплазмы, нарушением целостности наружной мембраны клеток, полнокровием долек и выраженными кровоизлияниями. Зона кровоизлияний имеет довольно резкую границу, за которой сохраняются явления вакуолизации гепатоцитов. Структура стенок большинства сосудов нарушена. Затем наблюдается структура визуально неизменной паренхимы печени. При этом наблюдается интерстициальный отёк, базофилия волокон соединительной ткани и полнокровие сосудов. В дольках

выявляется расширение центральных вен и внутридольковых капилляров, вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов и внутриклеточный отёк. Вероятнее всего, область кровоизлияния соответствует на макропрепарате пограничной или парацентральной зоне. Эта зона отличается по окраске от белесой зоны коагуляционных изменений и, от визуально неизменной периферической зоны (Рис. 6).

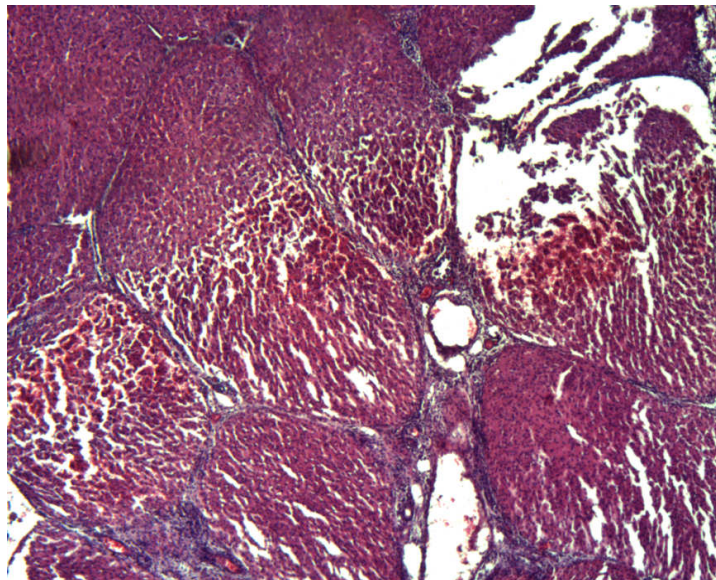


Рисунок 6. Кровоизлияния на периферии коагуляционной зоны ткани печени. 150 Вт. Окраска гематоксилином и эозином, x25.

Электронно-микроскопическое исследование центральной зоны некроза не проводилось ввиду обугливания ткани. В **парацентральной зоне** выявлено большое количество измененных гепатоцитов с везикуляцией цитоплазмы, набуханием и вакуолизацией митохондрий, содержащих пикнотичные ядра. В капиллярах отмечалась адгезия эритроцитов и выявление «теней» эритроцитов. Определялось набухание цитоплазмы эндотелиоцитов, пикноз ядер и маргинация гетерохроматина (рис.7). В периферической зоне изменения стали носить «мозаичный» характер, часть гепатоцитов не имела структурных изменений. В микроциркуляторном русле наблюдалась адгезия эритроцитов и большое количество «теней» эритроцитов, а также вакуолированная плазма. В эндотелиоцитах отмечался отёк ядер, просветлённая гиалоплазма и вакуолизованные митохондрии. Выявлено, что часть гепатоцитов имеет везикуляцию цитоплазмы, набухание и вакуолизацию митохондрий, в некоторых гепатоцитах содержались пикнотичные ядра.

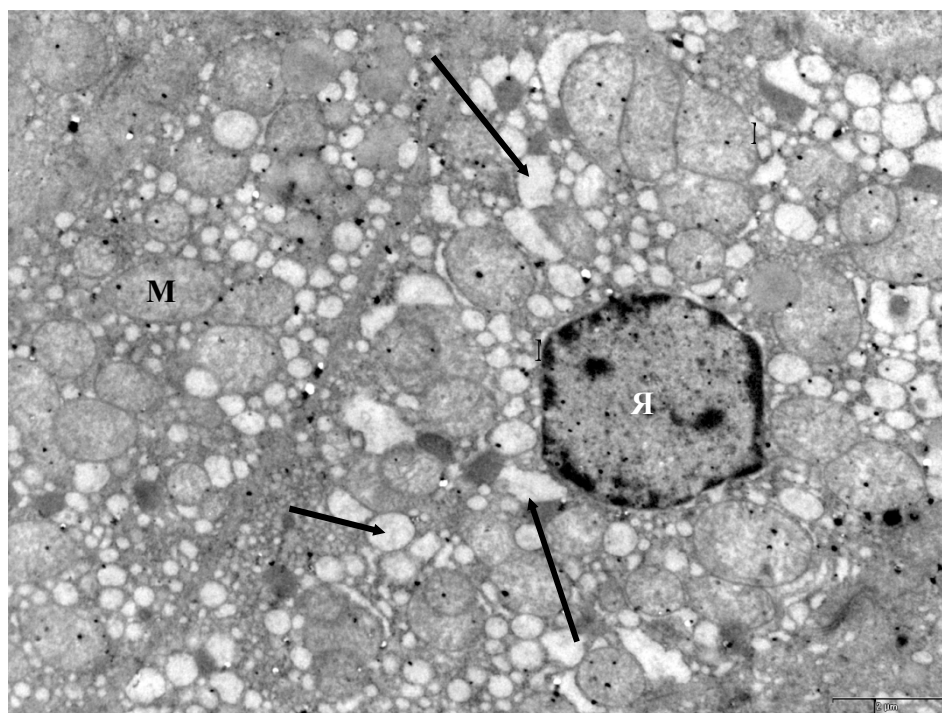


Рисунок 7. Гепатоцит: Я – ядро, содержащее гетерохроматин; М – митохондрии; стрелками показана везикуляция цитоплазмы. Увеличение X5600.

Таким образом, при локальном повреждающем воздействии энергии СВЧ было установлено формирования трех зон: **центральной** – полного разрушения биоткани непосредственно вокруг иглы электрода, **парацентральной** или пограничной с выявленными необратимыми изменениями гепатоцитов и разрушением микрососудистого русла. **Периферическая зона** характеризовалась обратимыми изменениями части гепатоцитов и микроциркуляторного русла. Размеры зон при равной экспозиции зависели от прилагаемой мощности. Результаты исследований доказали повторяемость и локальность действия и позволили выбрать наиболее эффективные режимы.

1.4 ИССЛЕДОВАНИЕ СВЧ-ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ МЕТОДАМИ СВЕТОВОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ.

На основании разрешения ЛЭК были изучены возможности местного воздействия созданного комплекса СВЧ-ТА на метастазы КРР в клинике. Исследования выполнены у 19 больных с монолобарными метастазами КРР. Среди них было 8 мужчин и 11 женщин в возрасте от 44 и до 68 лет (средний возраст $61,1 \pm 2,6$). При этом в 3 наблюдениях были синхронные метастазы, а в 16 – метакронные метастазы в печень. У 12 оперированных пациентов метастазы локализовались в правой доле, а у 7 – в левой доле печени.

В ходе операции первым этапом выполнялась СВЧ-ТА метастазов в поражённой доле печени, затем она удалялась. Условием качественного последующего изучения

морфологических изменений удалённого материала было сохранение кровотока в зоне воздействия не менее 60 минут для проявления всех сосудистых феноменов. С этой целью после лапаротомии под контролем ИОУЗИ в метастаз вводилась игла-антенна и проводилась СВЧ-ТА. Длительность процедуры при выходной мощности аппаратного комплекса от 150 до 200 Вт варьировала от 60 до 140 сек, находясь в прямой зависимости от размеров метастазов. Время, затрачиваемое на проводимые затем этапы мобилизации доли печени, выделение элементов гепатодуоденальной связки и разделение паренхимы до этапа непосредственной резекции печени, было достаточным для сохранения необходимого кровотока в участке локального воздействия СВЧ-ТА на метастазы. Во всех 19 случаях удалённые фрагменты печени, подвергшиеся СВЧ-ТА, кроме стандартного патоморфологического исследования также были изучены с помощью электронной микроскопии.

Макропрепарат с метастазом разделялся на две части вдоль канала иглы, одна из которых подвергалась электронно-микроскопическому исследованию, а вторая - изучению при световой микроскопии.

При макроскопическом изучении продольного среза ткани по каналу иглы отмечена строгая геометрическая область поражения, не зависящая от разницы в плотности ткани метастаза и паренхимы печени (рис.8).

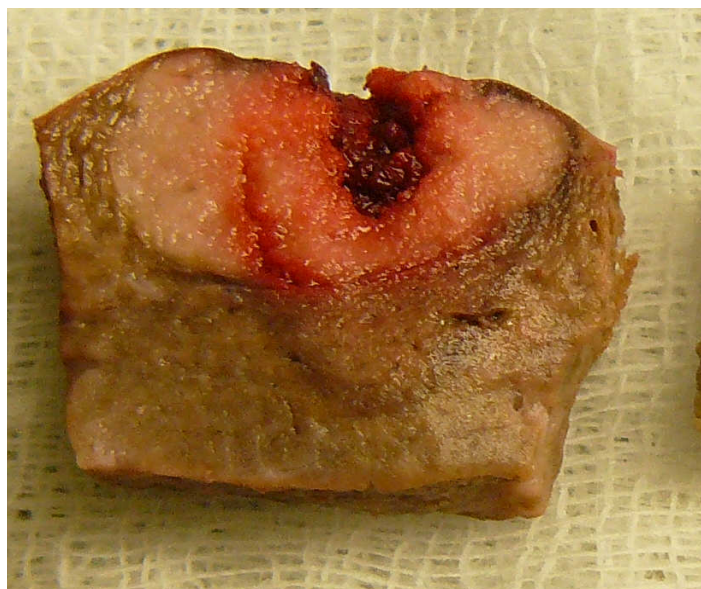


Рисунок 8. Вид удаленного участка печени после воздействия СВЧ-ТА на метастаз (фиксация-формалин).

Было установлено, что **центральная зона** представлена полями коагуляционного некроза опухолевой ткани; кавернозными полостями, неравномерно заполненными

кровью и агрегатами фибрина. Ткань метастазов была полностью замещена коагуляционным некрозом (рис. 9).

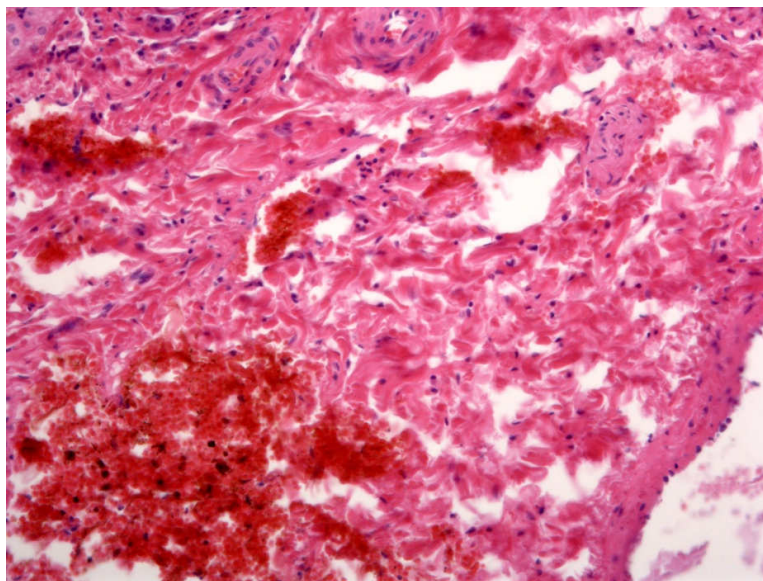


Рисунок 9. Микрофото центральной зоны метастаза. Геморрагическое пропитывание некротических масс. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 1:200.

При исследовании **парацентральной или пограничной зоны** в микропрепарате просматриваются деформированные железы метастаза, окруженные коагуляционным некрозом. Они имеют причудливые очертания, ядра в клетках не просматриваются, клетки желёз вытянутой формы (рис.10). Клетки демонстрируют нежизнеспособность.

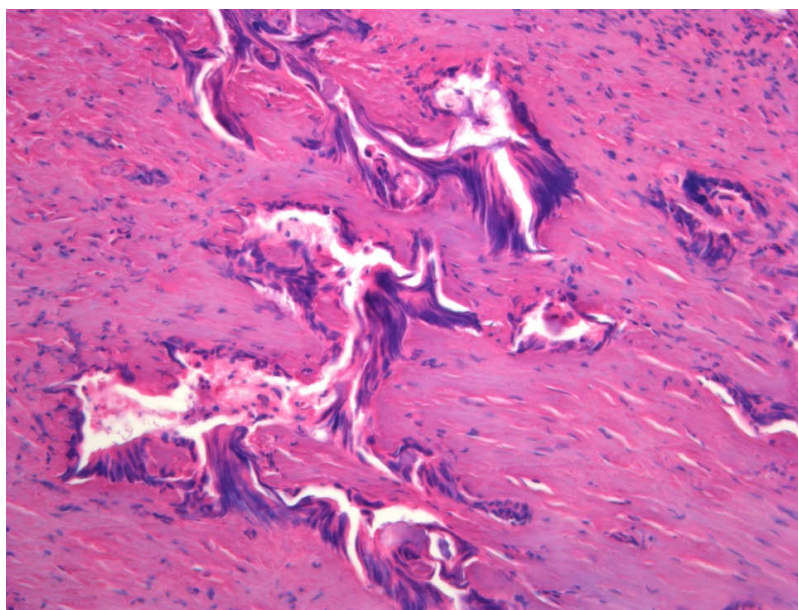


Рисунок 10. Микрофото пограничной зоны метастаза. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 1:200.

При электронно-микроскопическом исследовании **периферической зоны** наблюдались мозаичные изменения: в одних клетках некроз проявлялся в виде пикнотичных ядер, содержащих гетерохроматин, разной степени деструкции митохондрий от дезориентации и разрушения крист до образования вакуолей, появления миелиноподобных фигур в цитоплазме, являющихся следствием разрушения фосфолипидов мембран (рис. 11). В других клетках опухоли выявлялась гиперплазия митохондрий, отсутствие вакуолей и миелиноподобных структур в цитоплазме, наличие ядрышка в ядре и единичные клетки с отёком цитоплазмы, содержащие вакуолизированные мембранные структуры с осмиофильными включениями.

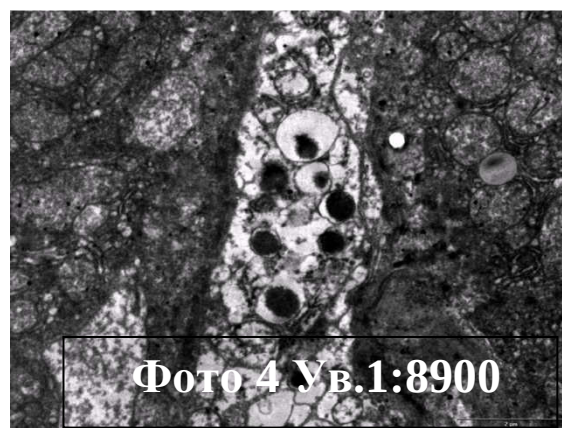
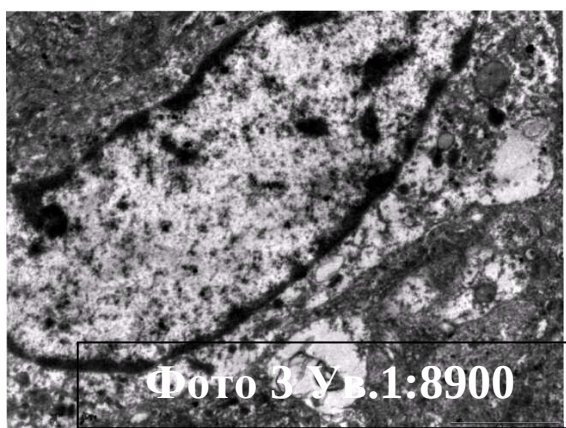
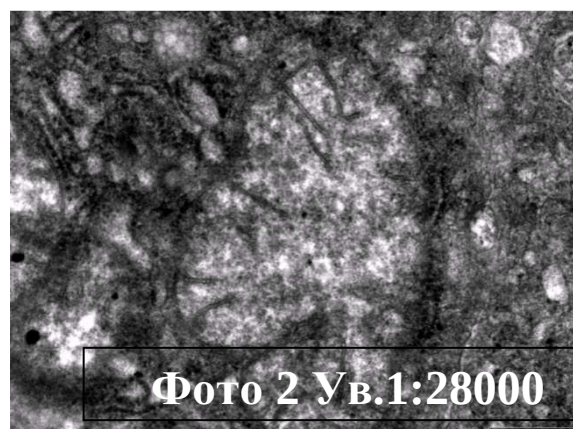
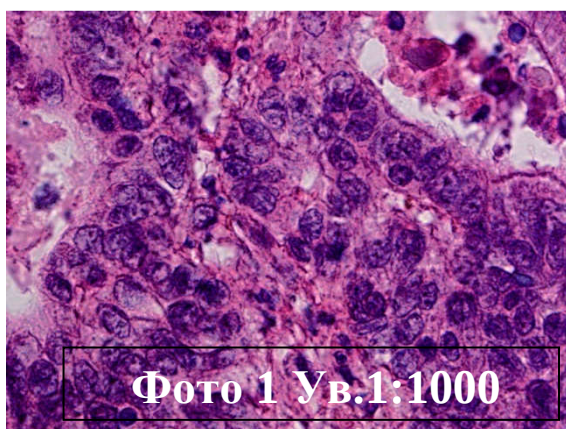


Рисунок 11. Острые изменения ткани метастаза при СВЧ-ТА в периферической зоне. Фото 1 – микропрепарат (гематоксилин-эозин). Электронная микроскопия: фото 2 – митохондрия опухолевой клетки с деструктивными изменениями, фото 3 – миелиноподобная фигура в цитоплазме, фото 4 – мембранные структуры с осмиофильными включениями в цитоплазме.

При электронно-микроскопическом изучении ткани печени на границе с метастазами в большинстве гепатоцитов наблюдался внутриклеточный отёк, отсутствие гликогена, неупорядоченное расположение хроматина в ядре; грубодисперсность

цитоплазмы; деструкция эндоплазматического ретикулума, конденсация митохондрий с разрушением крист и матрикса; образование миелоноподобных структур, везикуляция. Эндотелиоциты синусоидных капилляров были с набухшими ядрами и вакуолизированными митондриями. В просвете синусоидных капилляров определялись редкие, неправильной формы эритроциты и вакуолизированная плазма.

Следовательно, данные электронно-микроскопического анализа разрушение органелл в опухолевых клетках периферической зоны, которые в световой микроскопии выглядели неизменными. Следует ожидать, что некротические изменения в них должны проявиться позднее.

Таким образом, проведенные клинические исследования применения разработанного комплекса воздействия СВЧ-ТА на метастазы КРР в печени у 19 больных показали его эффективность. На основе микроскопического и ультраструктурного исследования удалённых препаратов были выявлены особенности разрушения метастазов локальным воздействием энергии СВЧ. Установлено, что геометрическая зона разрушения метастаза имеет овоидную форму вокруг рабочей части иглы и не зависит от плотности окружающих тканей. Размер зоны разрушения биологической ткани (опухоли) пропорционален прикладываемой энергии. Своеобразной морфологической границей зоны гарантированного разрушения служит зона сосудистых нарушений, следствием которых можно считать дополнительные ишемические повреждения в зоне воздействия. Проведение исследований позволило отработать наиболее эффективные режимы работы оборудования.

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

2.1. ПРИМЕНЕНИЕ СВЧ-ТА КАК САМОСТОЯТЕЛЬНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ КРР.

Нами в клинике применены два основных способа проведения СВЧ-ТА метастазов печени: чрескожный - «закрытый» и интраоперационный - «открытый». Обе методики проводилось под ультразвуковым контролем. В ходе работы нами были разработаны ультразвуковые критерии эффективности СВЧ-ТА. Для этой цели изучены результаты СВЧ-ТА у 45 пациентов с метастазами КРР в печень. Все эти больные в прошлом, в сроки от 8 месяцев и до 4 лет (в среднем - $1,9 \pm 1,4$ лет), перенесли различные по объёму оперативные вмешательства по поводу КРР. При этом было 29 (64,4%) женщин и 16 (35,6%) мужчин, общий возраст которых варьировал от 41 до 76 лет, составляя в среднем $61 \pm 1,2$ года. Всем пациентам проводилась предоперационная комплексная лучевая диагностика, включающая УЗИ (УЗДГ) и СКТ для определения расположения, размеров, а

также степени васкуляризации печёночных метастазов. Больные разделены на две группы. 30 больным первой группы проводилась чрескожная СВЧ-ТА. Вторую группу составили 15 человек, которым выполнялась интраоперационная СВЧ-ТА.

У 21 человека первой группы имелись множественные билобарные метастазы КРР. После детального обследования установлена генерализация процесса, и они признаны неоперабельными. У 4 пациентов диагностированы билобарные метастазы на фоне сопутствующей тяжелой патологии. В 3-х наблюдениях имелись единичные (2-3) метастаза в одной доле печени. Тем не менее, у них также диагностирован сопутствующий цирроз печени с признаками печёночной недостаточностью. У остальных 2-х человек этой группы диагностированы единичные метастазы в оставшейся левой доле печени после ранее выполненной правосторонней гемигепатэктомии по поводу метастазов КРР. У этих пациентов также отмечалась сопутствующая патология, препятствующая выполнению резекции печени. Следовательно, у всех 30 больных этой группы выполнение любого вида открытого оперативного вмешательства было невозможным. Чрескожная СВЧ-ТА проводилась после стандартной премедикации в специально оборудованном кабинете для мини-инвазивных манипуляций под ультразвуковым контролем. Двухмерное сканирование печени в В-режиме или режиме тканевой гармоник выполнялось по стандартной методике. Производились следующие исследования: измерение толщины правой, левой и хвостатой долей печени; визуальная оценка степени возможности обеднения сосудистого рисунка; оценивали проходимость основного ствола воротной вены; сужения и деформации печёночных вен. Для проведения чрескожной СВЧ-ТА использовали специализированный адаптер или метод «свободной руки». Под местной анестезией рабочая игла вводилась в центр опухоли и производился контроль её позиционирования с помощью дополнительного датчика с различных ракурсов. В ходе выполнения СВЧ-ТА проводился динамический ультразвуковой контроль её проведения. Манипуляция продолжается до полного разрушения очага. Эффективность абляции оценивалась по изменениям эхографической картины в серой шкале, а также по оценке степени васкуляризации опухолевого очага при цветовом доплеровском картировании. Полным разрушением очага по ультразвуковой семиотике считали исчезновение его васкуляризации. По окончании процедуры проводится УЗ контроль за необходимым выходом зоны разрушения в неизмененную паренхиму печени (принцип R0). После этого рабочая игла извлекается из печени. Признаков кровотечения из функционального канала мы не наблюдали.

Для непосредственной оценки объёма и достаточности выполнения процедуры абляции проводилось УЗИ на 1, 3 и 7 сутки после манипуляции и затем через 1 месяц и далее с кратностью в 3 месяца.

Изучение результатов у 21 человека первой группы показало, что у 16 из них на месте воздействия сформировался участок фиброза без признаков рецидива. У 5 больных отмечен рецидив в одном из метастазов, размеры которого составляли более 5 см. Следует отметить, что все эти пациенты погибли в сроки от 7 месяцев и до 1,6 лет от дальнейшей генерализации опухолевого процесса. Патоморфологические исследования, проведенные в 11 наблюдениях, показали, что в 10 случаях все участки метастазов, подвергнутых СВЧ-ТА, замещены фиброзной тканью. В одном исследовании отмечено два рецидива после СВЧ-ТА. Из 4 других пациентов первой группы рецидив метастаза возник в одном наблюдении. Один пациент наблюдается в течение 3 лет и 2-х месяцев. Рецидива метастазов у него нет. Из 3-х больных, страдающих сопутствующим циррозом, рецидив метастаза установлен также в одном наблюдении. При этом исходный размер метастаза составлял 4,3 см. Пациенту выполнена повторная СВЧ-ТА. У одного больного в течение 2 лет и 9 месяцев после абляции рецидива метастазов нет. Продолжается лечение цирроза печени. У остальных 2-х человек этой группы после СВЧ-ТА рецидивных единичных метастазов в одном случае рецидива нет, а во втором – через 11 месяцев после абляции возникли множественные метастазы.

Таким образом, положительный эффект СВЧ-ТА, проведенной чрескожно, достигнут в 73,3% случаев. Рецидив в течение первого года отмечен у 26,7% пациентов. Проведение повторной процедуры уменьшило частоту рецидивного роста метастаза до 16,7% от исходной группы.

У 15 человек второй группы во время оперативного вмешательства проводилась открытая СВЧ-ТА множественных билатеральных метастазов КРР (от 3 до 5). После ревизии печени и принятия решения о невозможности резекции печени в связи с распространённостью процесса выполнялась интраоперационная СВЧ-ТА.

В сроки наблюдения до одного года умерли 6 человек от генерализации процесса и сопутствующих заболеваний. При этом на вскрытии рецидив метастазов отмечен в 1 случае. В сроки наблюдения до 24 месяцев за этой группой больных от генерализации опухолевого процесса погибли остальные 9 человек. Рецидив метастазов диагностирован в 2-х наблюдениях. В одном наблюдении через 3 месяца после СВЧ-ТА отмечается рецидив опухоли в метастазе, первоначальный размер которого был около 4,5 см. Произведена его повторная СВЧ-ТА. При этом в течение 9 месяцев признаков рецидива метастаза не выявлено.

Таким образом, в сроки до 24 месяцев после проведения интраоперационной СВЧ-ТА билобарных метастазов КРР стойкий эффект отмечен у 13 пациентов (86,7%). Рецидив после СВЧ-ТА установлен в 2 наблюдениях (13,3%): у одного через 3 месяца, у второго через 15 месяцев. В обоих случаях выполнена повторная чрескожная СВЧ-ТА. Следует подчеркнуть, что рецидивы имели место при размерах метастазов более 3,5 см.

Метод СВЧ-ТА в клинической практике показал высокую эффективность при местном разрушении колоректальных метастазов в печени (73,3-86,7%). Основным показателем эффективного лечения с помощью СВЧ-ТА является наличие на месте воздействия полного некроза. Лучшие результаты получены при СВЧ-ТА метастазов размерами до 3-3,5 см в диаметре. Быстрота, удобство применения являются преимуществами, позволяющими широко использовать СВЧ-ТА при открытых операциях, а также чрескожно. Комплексное УЗИ с использованием цветового и энергетического картирования и трехмерной реконструкции изображения даёт возможность мониторинга за происходящим процессом после СВЧ-ТА в отдаленные сроки. Предложены критерии оценки жизнеспособности метастатических очагов после СВЧ-ТА (табл. 1).

Таблица 1. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ ПОЛНОГО НЕКРОЗА И ПРОДОЛЖАЮЩЕГОСЯ РОСТА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ОЧАГА.

Характеристика очага	Полный некроз	Продолжающийся рост
Контуры	нечеткий, довольно ровный	нечеткий, неровный
Структура	неоднородная	неоднородная
Эхогенность	повышена, возможны кальцинаты	повышена в центре, гипоехогенный ободок по периферии
Гипоехогенный ободок	нет	есть
Васкуляризация	нет	определяется по периферии
Размеры	не увеличиваются	увеличиваются

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЧ-ТА.

В программе Microsoft Excel 2003 была создана база данных для хранения всей информации по больным, включенным в исследование. Математическая обработка

проводилась с помощью лицензионных пакетов программ для персонального компьютера STATISTICA V6 и Microsoft XLSTAT 2009, интегрированных в оболочку Windows XP. Анализ выживаемости и дожития до определенного критического события проводилась путем построения кривых выживаемости методом Каплана-Мейера [Kaplan E.L., Meier P., 1958] и расчетом медианы. Анализ статистической достоверности различия кривых выживаемости проводился на основании расчета модифицированного Геханом критерия Вилкоксона и логрангового критерия [Гланц С., 1999].

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ. При очаговом поражении печени клиническая картина не имеет специфических проявлений. Поэтому метастазы в печени чаще выявлялись при УЗИ, а также КТ или МРТ. Тем не менее, мы фиксировали сроки первого выявления метасинхронных метастазов после оперативного вмешательства по поводу КРР. Также учитывали локализацию первичной опухоли и её гистологическую форму. Определение функции печени и прогнозирование её функционального состояния в послеоперационном периоде, особенно при сопутствующем циррозе, проводились с применением предложенного нами расчёта объёма функционирующей паренхимы печени («Способ неинвазивной оценки объёма функционирующей паренхимы печени у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией» патент № 2406445). Разработанный нами метод был также информативен у пациентов со стеатогепатозом, вследствие проведенной химиотерапии. Степень выраженности стеатоза паренхимы печени оценивалось также при УЗИ (процентное выражение по Камалову Ю.Р.). В ряде случаев использовали измерение клиренса индоцианина зеленого с помощью аппарата LIMON. В сложных диагностических случаях выполнялась чрескожная биопсия паренхимы печени под ультразвуковым наведением с последующим микроскопическим изучением.

Для количественного выражения функционального состояния печени прибегали к использованию интегральных оценок балльных систем тестов (Child-Pugh, 1973; MELD, 2000). Проводились динамические тесты на основании обязательных биохимических показателей крови: целостность клеточных мембран - АсАт, АлАт, ЛДГ; транспорт органических анионов и детоксикационная функция - билирубин, аммиак, мочевины; образование и отток желчи - билирубин, ЩФ, ГГТП; синтетическая функция - протромбиновое время, фибриноген, альбумин, трансферрин, транстиретин, холинэстераза.

Нутритивный статус и направленность метаболизма устанавливали при антропометрии: ИМТ, вычисляли дефицит массы тела. Оценка нутритивного статуса проводилась также с помощью определения следующих показателей: абсолютное

количество лимфоцитов, общий белок, альбумин, трансферрин, преальбумин (транстиретин), глюкоза, холестерин, калий, натрий, кальций, железо в плазме, мочевины, креатинин, общий азот в суточной моче, лактат.

Азотистый баланс подсчитывали по формуле: $AB (г/сут) = (ПБ(г) : 6,25) - (АМ(г) + 4)$, где ПБ – потребляемый белок, АМ – азот мочевины.

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. Расположение, количество, размеры и состояние метастазов в печени, их взаимоотношение с сосудами печени, нижней полой веной и желчными протоками устанавливалось при комплексной лучевой диагностике на основе комплексного УЗИ, УЗДГ, КТ с болюсным внутривенным контрастированием и МРТ.

При обследовании больных важную роль отводили комплексному ультразвуковому исследованию с использованием цветового и энергетического картирования, а также трехмерной реконструкции изображения. Эти методики также являются эффективными в мониторинге послеоперационного периода для прогнозирования функционального состояния паренхимы культи печени. («Способ прогнозирования развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших гемигепатэктомию» патент № 2406445). Исследования проводились на ультразвуковых сканерах Technos, производства Esaote (Италия) и Voluson-730 Pro, производства General Electric. При этом использовались мультисекционные электронные конвексные и фазированные датчики частотой 2,5-7,5 МГц. Архивация изображения осуществлялась на жестком диске сканера, а также на CD-RW дисках. Интраоперационное обследование проводилось на сканере Logiqbook специальным датчиком.

Двухмерное сканирование печени в В-режиме, а также режиме тканевой гармоник выполнялось по стандартной методике. При этом оценивались следующие параметры печени: размеры, форма, контуры, эхоструктура, эхогенность, сосудистая архитектоника. Производилось измерение толщины правой, левой и хвостатой долей печени. Методика обеспечивала визуальную оценку наличия бугристости контуров и грубозернистой диффузно неоднородной эхоструктуры печени. Устанавливалась степень обеднения сосудистого рисунка, состояние проходимости основного ствола и ветвей воротной вены, а также возможные сужения или деформации печёночных вен.

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

В период с января 2005 по октябрь 2011 г резекции печени по поводу метастазов колоректального рака (КРР) выполнены у 160 больных (табл. 1). Всего за анализируемый период проведено 445 резекций печени. Следовательно, в структуре всех выполненных

нами оперативных вмешательств на печени, операции при печёночных метастазах КРР составили 36%.

Таблица 2. Вид выполненных операций на печени

Вид операции	Кол-во пациентов	Сочетанные и комбинированные	30-ти суточная летальность
Атипичная резекция плюс СВЧ другой доли	10 (6,25%)	6 (3,8%)	-
Сегментэктомия плюс СВЧ либо атипичная резекция другой доли	3 (1,9%)	2 (1,2%)	-
Левосторонняя латеральная секторэктомия (II-III), плюс СВЧ либо атипичная резекция другой доли	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
Правосторонняя секторэктомия (VI-VII) плюс СВЧ либо атипичная резекция другой доли	2 (1,2%)	2 (1,2%)	-
Левосторонняя портальная гемигепатэктомия плюс СВЧ либо атипичная резекция другой доли	5 (3,1%)	5 (3,1%)	3 (1,9%)
Правосторонняя портальная гемигепатэктомия плюс СВЧ либо атипичная резекция другой доли	19 (11,9%)	13 (8,1%)	2 (1,2%)
Лево- и правосторонние расширенные гемигепатэктомии	30 (18,8%)	18 (11,2%)	5 (3,1%)
Парамедианная резекция (удаление IV, V, VIII)	3 (1,9%)	1 (0,6%)	-
Полисегментэктомия	2 (1,2%)		
Атипичная резекция	9 (5,6%)	5 (3,1%)	-

Сегментэктомия	5 (3,1%)	2 (1,2%)	-
Левосторонняя латеральная секторэктомия (II-III)	3 (1,9%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Правосторонняя секторэктомия (VI-VII)	4 (2,5%)	3 (1,9%)	-
Левосторонняя портальная гемигепатэктомия	13 (8,1%)	4 (2,5%)	3 (1,9%)
Правосторонняя портальная гемигепатэктомия	51 (31,9%)	13 (8,1%)	2 (1,2%)
Всего:	160 (100%)	77(48,1%)	16 (10%)

Среди 160 пациентов было 95 (59,4%) женщин и 65 (40,6%) мужчин в возрасте от 38 и до 78 лет (средний возраст в общей группе - $62,3 \pm 1,5$ лет). Была следующая локализация первичной опухоли: правые отделы ободочной кишки – 17; поперечно-ободочная кишка – 20; левые отделы, включая сигмовидную кишку – 67. Рак прямой кишки был установлен у 56 пациентов. Следовательно, наиболее часто в 76,9% случаев метастатическое поражение печени отмечалось при первичной локализации раковой опухоли в левой половине ободочной кишки и прямой кишке.

Синхронные резекции печени с одновременным удалением первичного очага произведены у 28 (17,5%) больных.

Резекцию печени всегда выполняли в анатомическом варианте. При этом в 121 (75,6%) случае выполнены обширные резекции печени с удалением 3-х, 4-х и более сегментов. У 39 (24,4%) человек проведены различные по объёму экономные сегменториентированные резекции печени. У 77 (48,1%) пациентов одновременно с вмешательством на печени также проводили резекцию отдельных органов, тканей или крупных сосудов, вовлечённых в опухолевый процесс. У 23 (14,3%) человек резецировали диафрагму с удалением правого надпочечника, в 18 (11,3%) наблюдениях удаляли фрагменты кишечника. В 11 (6,8%) случаях выполняли резекцию нижней полой или воротной вены с вариантами их реконструкций. При врастании опухоли в диафрагму или задний листок брюшины в 21 случае (13%) использовали прием «подвешивания» или «хэнгинг-маневр», что существенно облегчало проведение операции и снижало уровень кровопотери. Общая послеоперационная летальность составила 10%. При этом 5 (3,1 %) погибших перенесли обширные операции в виде расширенных право- и левосторонних гемигепатэктомий, 5 (3,1 %) – комбинированные операции при билатеральном поражении, 6 (3,8 %) пациентов после типичных анатомических резекций печени погибли от

прогрессирования сопутствующей патологии. Средний возраст умерших в периоперационном периоде составил $66, 2 \pm 1, 7$ лет. Следует отметить снижение летальности при накоплении опыта, так в 2009-2011 гг выполнено 102 резекции печени при КРМ и при этом погибли 3 (2,94%) пациента. Послеоперационные осложнения зафиксированы у 51 (31,9%) человека. Наиболее частым осложнением были желчные затеки и ограниченные скопления жидкости в зоне резекции. Применяя малоинвазивные технологии (пункции и дренирования под ультразвуковым наведением), нам удалось справиться с подобными осложнениями. Формирование стойкого желчного свища зарегистрировано лишь у одного пациента. Самым тяжёлым осложнением остаётся острая печёночная недостаточность, различная степень тяжести которой возникла у 28 (17,5%) пациентов. Маркерами тяжелой степени её развития являются: протромбиновый индекс $< 50\%$ (МНО $> 1,7$), билирубин $> 50 \mu\text{mol} / \text{L}$ в течение 5 дней после операции, гиперлактатемия, снижение клиренса индоцианина зелёного $< 15\%$. Тяжелая степень печеночной недостаточности с явлениями энцефалопатии зарегистрирована у 7 (4,4%) оперированных больных.

В раннем послеоперационном периоде при печёночной недостаточности выраженные метаболические нарушения в виде декомпенсированного метаболического ацидоза с увеличением уровня лактата крови более 10 ммоль/л., значительного увеличения активности трансаминаз требовали динамического контроля кислотно-щелочного состояния и своевременной коррекции развивающегося метаболического ацидоза. При невозможности купирования метаболического ацидоза инфузионной терапией у 7 пациентов применена продленная вено-венозная гемодиализация с помощью аппарата "Aquarius".

Синхронные резекции печени при колоректальных метастазах с одновременным удалением первичного очага произведены у 28 (17,5%) человек (табл.2).

Таблица 2. Виды синхронных операций при метастазах колоректального рака в печень.

Вид операции	Число больных
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия + левосторонняя гемиколэктомия	2
Правосторонняя гемигепатэктомия + атипичная резекция левой доли + правосторонняя гемиколэктомия	1

Правосторонняя гемигепатэктомия + атипичная резекция левой доли +брюшно-анальная резекция	1
Правосторонняя гемигепатэктомия+ атипичная резекция левой доли + левосторонняя гемиколэктомия	2
Левосторонняя гемигепатэктомия+атипичная резекция правой доли + правосторонняя гемиколэктомия	1
Левосторонняя гемигепатэктомия+атипичная резекция правой доли+ передняя резекция прямой кишки	1
Левосторонняя гемигепатэктомия+ атипичная резекция правой доли + резекция сигмы	1
Левосторонняя гемигепатэктомия+ атипичная резекция справа + левосторонняя гемиколэктомия	1
Правосторонняя гемигепатэктомия + левосторонняя гемиколэктомия	3
Правосторонняя гемигепатэктомия+ резекция сигмы	2
Правосторонняя гемигепатэктомия + правосторонняя гемиколэктомия	2
Правосторонняя гемигепатэктомия +брюшно-анальная резекция	1
Правосторонняя гемигепатэктомия+ передняя резекция прямой кишки	1
Левосторонняя гемигепатэктомия+ левосторонняя гемиколэктомия	4
Левосторонняя гемигепатэктомия+ правосторонняя гемиколэктомия	1
Левосторонняя гемигепатэктомия+ резекция сигмовидной кишки	1
Правосторонняя гемигепатэктомия + левосторонняя гемиколэктомия	1
Левосторонняя гемигепатэктомия + резекция сигмовидной кишки	1
Правосторонняя гемигепатэктомия + брюшно-анальная резекция	1
Всего	28

При изучении кумулятивной выживаемости 160 больных с колоректальными метастазами в печень после резекций печени установлено, что медиана выживаемости составляет 31 месяц (достоверность $p = 0,062118$) (рис.12). Учитывая, что большинство

больных оперированы в периоде 2009-2011 года, необходимо прогнозировать увеличение продолжительности жизни больных при дальнейшем наблюдении.

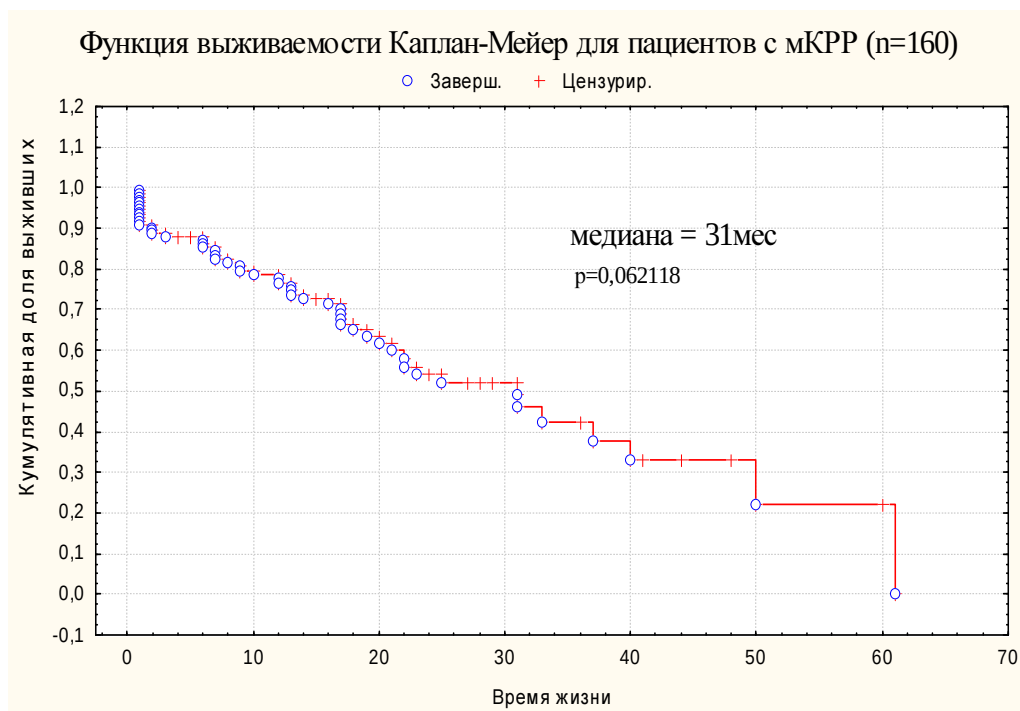


Рисунок 12. Функция выживаемости больных с метастазами колоректального рака после резекции печени.

В зависимости от распространенности метастатического поражения печени, пациенты разделены на две группы. В первую группу включены 85 (53,1%) человек с монолобарным метастатическим поражением печени, а во вторую – 75 (46,9%) пациентов с биллобарными метастазами печени.

МОНОЛОБАРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ.

У 18 (21,2%) человек проводились синхронные операции в виде резекции печени по поводу монолобарных метастазов с одновременным удалением первичного очага. Остальным 67 (78,8%) больным операции выполнялись по поводу метакронных метастазов. Установлено, что метакронные монолобарные метастазы в печень в наших наблюдениях выявлялись в сроки от 5 месяцев и до 3-х лет (в среднем через $11,2 \pm 4,4$ месяцев), после проведенного первичного оперативного вмешательства по поводу КРР. В 25% случаев размеры метастазов были до 5 см, в 75% - больше 5 см, что связано с поздней обращаемостью больных. Пациенты с монолобарными метакронными метастазами в зависимости от их количества разделены на три подгруппы: первая –

солитарный метастаз, вторая – единичные (2-3) метастазы, третья – множественные (более 3-х) метастазы (табл.3).

Таблица 3. Виды операций при метахронных монолобарных метастазах.

Количество МКРР	Солитарные	Единичные (2-3)	Множественные (более 3)
Атипичная	9	-	-
Сегментэктомия	4	-	-
Секторэктомия	7	-	-
ЛПГГЭ -	3	2	1
ППГГЭ -	12	14	15
Всего	35	16	16

При изучении кумулятивной выживаемости группы больных с монолобарным поражением медиана выживаемости составила 23 месяца (рис.13).

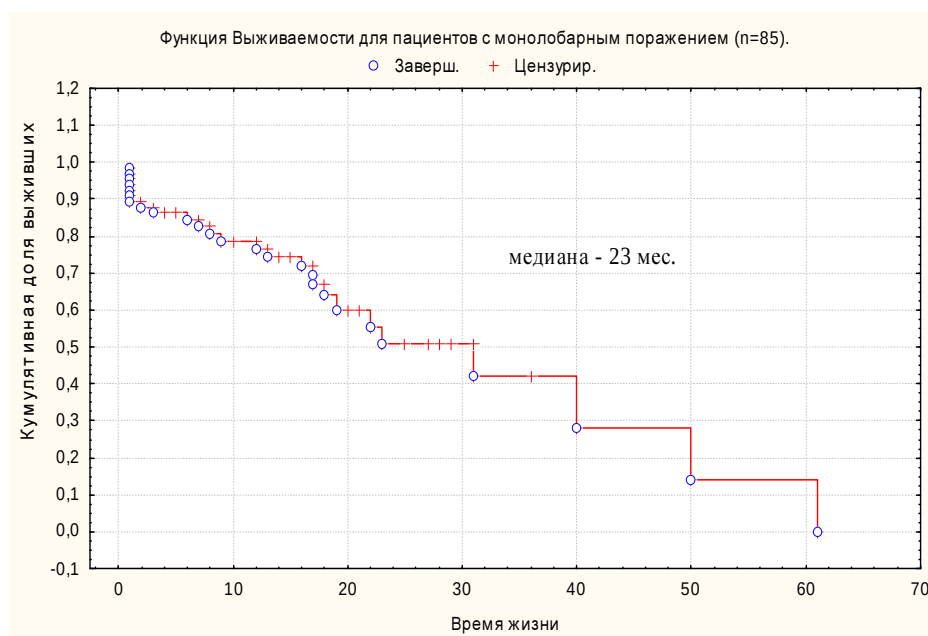


Рисунок 13. Функция выживаемости пациентов с монолобарным поражением после резекций печени.

БИЛОБАРНОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ.

Ко второй группе отнесены 75 пациентов, которые были оперированы по поводу печёночных билобарных метастазов КРР. Синхронные операции в виде резекции печени при билобарных печёночных метастазах с одновременным удалением первичного очага выполнены у 10 (13,3%) человек. Остальные 65 пациентов имели билобарные метастазы печени. Размеры максимального очага в 36% случаев были до 5см, в 64% - больше 5см.

Эти пациенты разделены на две подгруппы. В первую подгруппу включены 51 человек, у которых операция заключалась в максимально возможной анатомической резекции печени в один этап. У 14 пациентов второй подгруппы вмешательство проводилось в два этапа.

ОДНОЭТАПНЫЕ ОПЕРАЦИИ.

Следует отметить, что у 10 больных с солитарным метастазом в одной доле и единичными (2-3) метастазами в другой доле выполнены резекция наиболее пораженной доли и СВЧ-ТА солитарного метастаза контрлатеральной доли. У 3 больных с таким же количеством билобарных метастазов произведена сегментэктомия в одной доле и атипичная резекция другой доли. В 3 случаях при единичных билобарных метастазах проводилась латеральная секторэктомия одной доли и атипичная резекция другой доли. Парамедианная (4-й, 5-й и 8-й сегменты) резекция по поводу множественных метастазов произведена у 3 человек. Двум больным с единичными двусторонними метастазами выполнена билатеральная полисегментэктомия. У 16 больных с множественными метастазами одной доли и единичными (9 случаев) или солитарными (7) метастазами другой доли выполнялась гемигепатэктомия и атипичная резекция другой доли. В 13 наблюдениях выполнялась правосторонняя и в одном – левосторонняя расширенные гемигепатэктомии. Операция в один этап выполнялась у пациентов с хорошими функциональными резервами печени без выраженной сопутствующей патологии и достаточным объёмом части печени, остающейся после обширной резекции печени.

ДВУХЭТАПНЫЕ ОПЕРАЦИИ.

Остальным 14 пациентам проводилось двухэтапное хирургическое вмешательство. В 3-х из этих наблюдений было множественное метастатическое поражение правой доли. При этом у 1 из них в левой доле были единичные метастазы (2-3), а у 2-х - солитарный метастаз. Первым этапом у них выполнена эмболизация правой ветви воротной вены и СВЧ-ТА метастазов левой доли. Затем в среднем через 21 день проведено оперативное вмешательство. Двум пациентам произведена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Одному проведена гемигепатэктомия и

атипичная резекция левой доли печени в связи с подозрением на рецидив заболевания после СВЧ-ТА. При гистологическом исследовании места воздействия СВЧ-ТА были подтверждены признаки опухолевого роста. При этом первоначальный размер солитарного метастаза равнялся 4,0 см.

У 11 остальных пациентов первый этап включал открытое оперативное вмешательство. У 3 из них было преимущественное метастатическое поражение левой доли печени, а у 8 – правой. Первым этапом этим больным выполнялась лигирование и пересечение ветви воротной вены на стороне большего поражения: 3 – слева и 8 – справа. Одновременно у 9 проводилась СВЧ-ТА метастазов в «перспективной» доле, у 2 – атипичные резекции. После достижения необходимой гипертрофии «перспективной» доли, основанной на ультразвуковом контроле, выполнялся второй этап. Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия произведена 1 пациенту. Левосторонняя портальная гемигепатэктомия с атипичной резекцией правой доли сделана двоим. Правосторонняя портальная гемигепатэктомия и сегментэктомия левой доли проведены у троих больного. Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия выполнена у 5 больных. Следует отметить, что в одном наблюдении на месте воздействия СВЧ-ТА среди некротических масс были найдены клетки злокачественного новообразования.

Следовательно, при билатеральном множественном метастатическом поражении печени окклюзия ветви воротной вены на стороне наибольшего поражения, даёт возможность развития компенсаторной гипертрофии наименее пораженной доли печени. Ультразвуковой контроль за процессом, констатирует степень достаточной гипертрофии, позволяющей выполнить необходимый объём резекции печени. В исследование не вошли 4 пациента, у которых после выполнения редукции портального кровотока и вмешательства на перспективной доле (3 атипичные резекции и 1 СВЧ-ТА) не зарегистрировано компенсаторной гиперплазии доли. Анализируя результаты СВЧ-ТА во время второго этапа операции и гистологическое изучение удаленного препарата, отметили, что после СВЧ-ТА метастазы оказались не полностью разрушенными у двух пациентов. При этом в обоих наблюдениях размеры метастазов превышали 4,0 см. У остальных 10 человек не найдено признаков злокачественного роста в участках, подвергшихся СВЧ-ТА. Как правило, они представляли собой некротические массы в фиброзной капсуле.

При изучении кумулятивной выживаемости группы больных с билобарным поражением медиана выживаемости составила 31 месяц (рис.14).



Рисунок 14. Функция выживаемости для пациентов с билобарным поражением после резекций печени.

Таким образом, внедрение в практику лечения больных с билатеральными метастазами КРР нового метода СВЧ-ТА позволило расширить круг больных, которым возможно выполнение резекции печени, как основного способа лечения. Короткое время проведения СВЧ-ТА, прогнозируемость зоны разрушения существенно расширяют возможности резекционной хирургии печени при метастазах КРР. Высокая мощность оборудования позволяет выполнять абляцию очагов вблизи крупных сосудов.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.

Для изучения факторов, влияющих на отдаленные результаты резекций печени при колоректальных метастазах, был проведен математический анализ с выделением группы «идеальных» пациентов. «Идеальным» считался пациент с длительным безрецидивным течением заболевания. В группу вошли 33 пациента, имеющие медиану выживаемости 50 месяцев и более, при этом 1, 2, 3 и 5 летняя выживаемость составила 100%, 90%, 70% и 35% соответственно. Характеристики выделенных групп приведены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительные характеристики пациентов, относящихся к категории «идеальных» и остальной группы.

Факторы	«идеальные» пациенты (N=33)	сравнительная группа (N=127)
Медиана (месяцы)	50	17
Билобарные	57%	43%
Сроки выявления КРМ (до 12 месяцев)	12%	19%
Двухэтапное лечение	15%	4,5%
Множественные КРМ	42%	43%
Синхронные КРМ	12%	22%
СВЧ-ТА	12%	3%
Расширенные операции	30%	13,5%
Анатомические резекции	91%	77%
Билиарные осложнения	3%	9%
Степень дифференцировки аденокарциномы	Низкая 15% Умеренная 72% Высокая 13%	Умеренная 65%
Адъювантная химиотерапия	48%	14%

При этом отличия между выделенными группами пациентов демонстрируют высокую степень достоверности (рисунок 15).

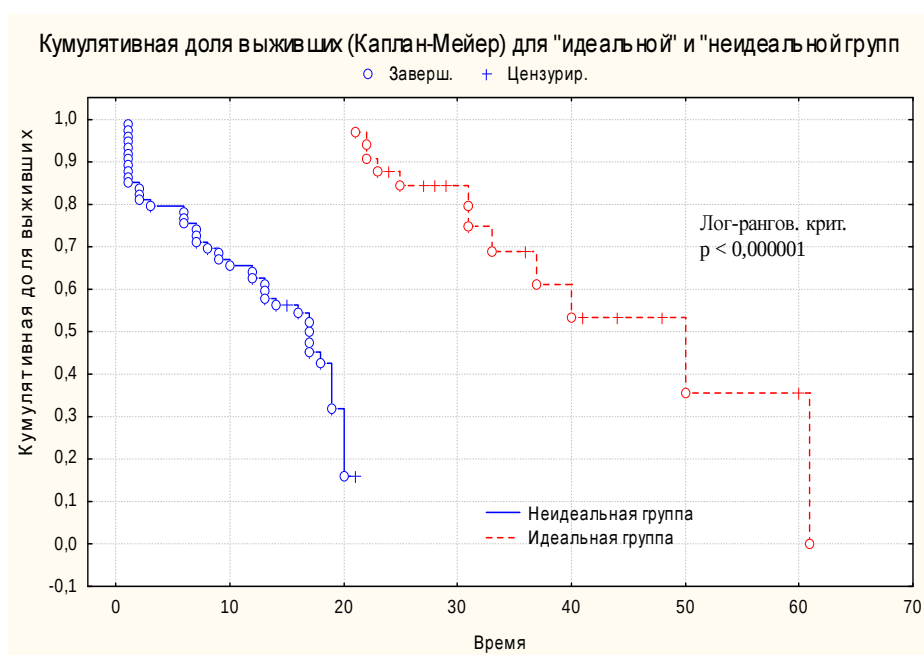


Рисунок 15. Функция выживаемости для пациентов с билобарным поражением после резекций печени.

Анализ «идеальной» группы пациентов с метастазами колоректального рака в печени свидетельствует о лучших шансах на длительное безрецидивное течение и выживаемость после хирургического лечения в нашем центре у пациентов 56 лет при выполнении им одномоментной, чаще расширенной анатомической резекции по поводу единичных моно- или билобарных метасинхронных метастазов со сроком их выявления более 12 месяцев после первичной операции. После резекции печени эффективна химиотерапия в адъювантном режиме. При этом увеличение первичной резектабельности и снижение периоперационной летальности достигается применением двухэтапной тактики резекции в сочетании с СВЧ-ТА.

ВЫВОДЫ:

1. На основе математического моделирования и стендовых испытаний создан новый аппаратный комплекс на основе энергии сверхвысоких частот с максимальной мощностью 500 Вт для локального разрушения биологических тканей, в том числе злокачественных опухолей. Оптимальными техническими характеристиками иглы-антенны разработанного комплекса являются: длина рабочей части 10 мм и диаметр 2,5 мм.

2. Изучения микроскопических и ультраструктурных изменений печени в эксперименте после воздействия энергии СВЧ мощностью 50, 100 и 150 Вт доказали локальность разрушающего действия. Механизм локального разрушающего действия СВЧ на паренхиму печени складывается из формирования вокруг иглы-антенны трёх зон: центральная - обугливание (коагуляционный некроз), средняя – некроз и необратимые сосудистые изменения, периферическая – сосудистые реакции в виде полнокровия и кровоизлияний. Ишемия вследствие необратимых сосудистых расстройств по периферии зоны воздействия дополнительно гарантирует эффект разрушения биологической ткани.

3. Микроскопические и ультраструктурные исследования подтвердили выявленные в эксперименте особенности разрушения метастазов печени под воздействием СВЧ - ТА. Аналогично экспериментальным данным констатировано образование трех зон: центральной - обугливание (коагуляционный некроз), средней – некроз и необратимые изменения сосудистого русла и периферической – с преобладанием сосудистых реакций в виде полнокровия и кровоизлияний. Размер зоны абляции пропорционален времени и прикладываемой энергии, некроз имеет округлую форму вокруг рабочей части иглы и не зависит от плотности опухоли и окружающей паренхимы печени. Зону гарантированного разрушения метастазов ограничивают необратимые сосудистые нарушения, следствием которых можно считать дополнительные ишемические повреждения в зоне воздействия.

4. Комплексное УЗИ с использованием цветового и энергетического картирования и трехмерной реконструкции изображения является эффективным методом мониторинга за процессами, происходящими после СВЧ-ТА. Основным показателем непосредственного эффекта СВЧ-ТА является полный некроз на месте воздействия и отсутствие признаков кровотока. Дальнейшее формирование локального фиброза становится критерием окончательного эффекта.

5. Разработанное устройство является эффективным методом абляции метастазов печени: программируемая граница разрушения ткани обеспечивает по аналогии с «открытой» хирургией принцип R0; механизм разрушения по принципу локального некроза не вызывает даже минимальных системных токсических воздействий на организм.

6. Гарантией эффективного разрушения метастазов при СВЧ-ТА является их диаметр до 3,5 см. Первым признаком возникновения рецидива опухолевого роста после СВЧ-ТА по данным цветового доплеровского картирования служит появление кровотока по периферии разрушенного очага с последующим распространением васкуляризации к его центру.

7. Доклиническим признаком развития пострезекционной печеночной недостаточности является изменение баланса кровотока по воротной вене и селезеночной артерии с учетом сердечного выброса, определяемые на 2 день после операции. При повышении времени акселерации в 1,5 – 2 раза от дооперационного уровня следует констатировать развитие печеночной недостаточности и начинать лечебные мероприятия.

8. С учетом оценки функционального состояния печени на основании разработанных прогностических критериев медиана выживаемости после одноэтапных оперативных вмешательств по поводу монолобарных метастазов составляет 28 месяцев.

9. Двухэтапная тактика хирургического лечения больных с биллобарными множественными метастазами колоректального рака печени, включающая технологии СВЧ-ТА и стимуляции компенсаторной гипертрофии печени, дает возможность оказания эффективной помощи большой группе пациентов, считавшихся ранее неоперабельными. При следовании разработанной тактики медиана выживаемости пациентов составила 31 месяц.

10. При отборе больных на оперативное лечение с учетом выявленных факторов прогноза кумулятивная медиана выживаемости составляет 50 месяцев с летальностью 2,94%. Предиктивную значимость имеют: множественный характер метастазов ($p=0,017691$), расширенный объем операции ($p=0,024305$), синхронные операции ($p=0,007840$). При этом выполнение одномоментных расширенных анатомических

резекций по поводу метакронных метастазов колоректального рака при моно - или билобарном поражении с последующим проведением химиотерапии в адъювантном режиме у пациентов среднего возраста 56 лет обеспечивают 1, 2, 3 и 5 летнюю выживаемость 100%, 90%, 70% и 35% соответственно. Двухэтапная тактика резекции в комбинации с СВЧ-ТА у больных с МКРР увеличивают первичную резектабельность, но не оказывают влияния на отдаленные результаты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Методом выбора лечения при метастатическом поражении печени колоректальными метастазами следует считать резекцию печени. Учитывая выявленные факторы прогноза (множественный характер метастазов, синхронная патология, предполагаемый расширенный объем операции) при отборе пациентов на оперативное лечение, можно гарантировать 1, 2, 3 и 5-ти летнюю выживаемость 100%, 90%, 70% и 35% соответственно. Важную роль играет химиотерапия в адъювантном режиме.
2. Технологии управляемой гиперплазии печени (перевязка или эмболизация долевой ветви воротной вены, малотравматичная СВЧ-ТА или атипичные резекции перспективной доли) являются эффективными и позволяют расширить круг больных с метастазами КРР, которым возможно выполнение резекции печени, преимущественно за счет пациентов с множественным монолобарным и билобарным метастатическим поражением. При этом отдаленные показатели хирургического лечения больных с билобарным и монолобарным поражением печени сравнимы.
3. Разработанный комплекс для термоабляции с использованием энергии СВЧ высокой мощности доказал свою эффективность в эксперименте и при разрушении колоректальных печеночных метастазов в клинике. Математическое моделирование позволило определить наиболее эффективные размеры рабочей иглы-антенны. Полное разрушение метастазов при СВЧ-ТА происходит в 73,3 – 86,7% случаев. Интраоперационное открытое применение аппаратного комплекса предпочтительнее чрескожного ввиду простоты навигации, меньшего числа рецидивов. Быстрота, удобство применения являются преимуществами, позволяющими активно сочетать СВЧ-ТА с резекциями печени.
4. Выявленная в эксперименте и клинике специфическая зональность при СВЧ-ТА позволяет прогнозировать зону гарантированного разрушения метастаза по аналогии с R0 хирургией. СВЧ-ТА наиболее эффективна при размерах метастаза до 3,5 см. Критерием достижения полного некроза следует считать исчезновение признаков кровотока в зоне абляции при комплексном УЗИ. Рецидивом опухолевого процесса после

СВЧ-ТА является появление кровотока по периферии разрушенного метастаза с последующим распространением признаков кровотока к центру очага.

5. Регистрируемый при комплексном УЗИ дисбаланс артерио-венозного спланхнического кровотока, с учетом сердечного выброса, после обширных резекций печени служит важным доклиническим признаком развития пострезекционной печеночной недостаточности. Повышение на 2- сутки после операции времени акселерации в селезеночной артерии в 1,5 – 2,1 раза от дооперационного уровня является важным диагностическим маркером развивающейся печеночной недостаточности. Ранняя диагностика осложнения позволяет начинать интенсивные лечебные мероприятия с опережением развития осложнений.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

1. Способ и устройство для разрушения злокачественных опухолей / **Загайнов В.Е.**, Костров А.В., Стриковский А.В., Плотников А.Ф., Горохов Г.Г. // Заявка № 2007139550/14(043298), приоритет 24.10.2007, дата публикации 27.09.2009, **патент № 2368406.**

2. Способ неинвазивной оценки объема функционирующей паренхимы печени у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией/ **Загайнов В.Е.**, Буянова Е.Н., Рыхтик П.И., Шкалова Л.В., Бельский В.А., Заречнова Н.В. // Заявка № 2008137048, приоритет 15.09.2008 г., дата публикации 20.12.2010, **патент № 2406445.**

3. Способ прогнозирования развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших гемигепатэктомию/Рыхтик П.И., **Загайнов В.Е.**, Бельский В.А., Горохов Г.Г., Заречнова Н.В. // Заявка № 2009130708, приоритет 11.08.2009 г., дата публикации 20.01.2011, патент № 2409317.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Неинвазивные методы диагностики портальной гипертензии / Рыхтик П.И., Буянова Е.Н., **Загайнов В.Е.**// Материалы всероссийского форума «Достижения и перспективы современной лучевой диагностики». - Москва 2004. - С.68-69.

2. Операции при травмах и заболеваниях печени / Загайнов Е.А., **Загайнов В.Е.**// В кн. Трудные операции. - Йошкар-Ола. Издательство МПИК. - 2006. - 288 С.

3. Тактика ведения больных с метастатическим поражением печени /**Загайнов В.Е.**, Терентьев И.Г., Базанов К.В.// Нижегородский медицинский журнал, спецвыпуск «Трансплантология». – 2006. -С.51-53.

4. Периоперационное ведение больных с циррозом печени/ Бельский В.А., Пинегина Н.Ф., Нуждин П.И., Яковлев А.Ю., **Загайнов В.Е.**// Нижегородский медицинский журнал, спецвыпуск «Трансплантология». - 2006. - С.54-56.
5. Новый метод микроволновой термоабляции опухолей печени / **Загайнов В.Е.**, Плотников А.Ф., Васенин С.А., Костров А.В., Горохов Г.Г., Стриковский А.В., Шкалова Л.В.// Медицинский альманах, материалы II Международной конференции «Высокие технологии в медицине». – 2008. - С.55-60.
6. Результаты лечения колоректальных метастазов печени в Приволжском окружном медицинском центре Розддрава / **Загайнов В.Е.**, Горохов Г.Г., Рыхтик П.И., Белослудцев Д.Н., Бельский В.А., Заречнова Н.В., Плотников А.Ф., Базанов К.В., Васенин С.А.// Медицинский альманах, материалы II Международной конференции «Высокие технологии в медицине». – 2008. - С.66-69.
7. Особенности течения раннего послеоперационного периода у больных после обширных резекций печени / Заречнова Н.В., Горохов Г.Г., Рыхтик П.И., Белослудцев Д.Н., Бельский В.А. Плотников А.Ф., Васенин С.А., **Загайнов В.Е.** // Медицинский альманах, материалы II Международной конференции «Высокие технологии в медицине». – 2008. - С.70-73.
8. Особенности рентгенологической картины желчеотводящих путей у больных с механической желтухой опухолевого генеза после малоинвазивных вмешательств под ультразвуковым контролем// Забавина Н.И., Плотников А.Ф., Колпащиков И.Е., **Загайнов В.Е.**// Медицинский альманах, материалы II Международной конференции «Высокие технологии в медицине». – 2008. - С.74-76.
9. Диагностическое значение времени акселерации в селезеночной артерии для оценки портальной гипертензии / Рыхтик П.И., Сафонов Д.В., Горохов Г.Г., Буянова Е.Н., **Загайнов В.Е.** // Медицинский альманах, материалы II Международной конференции «Высокие технологии в медицине». – 2008. - С.168-170.
10. СВЧ - термоабляция злокачественных опухолей/ Костров А.В., Стриковский А.В., Янин Д.В., **Загайнов В.Е.**, Плотников А.Ф., Шкалова Л.В.// Альманах клинической медицины. Материалы конференции «Медицинская физика и инновации в медицине». – 2008. - Т.XVII часть 2. – С. 100-104.
11. Новый метод термического разрушения опухолей печени локальным воздействием энергии СВЧ / **Загайнов В.Е.**, Костров А.В., Горохов Г.Г., Стриковский А.В., Янин Д.В., Плотников А.Ф., Шкалова Л.В.// Анналы хирургической гепатологии. Материалы XV международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ. - 2008. - Т.13. - № 3. - С. 52.

12. Пути улучшения результатов лечения колоректальных метастазов печени / **Загайнов В.Е.**, Горохов Г.Г., Рыхтик П.И., Белослудцев Д.Н., Бельский В.А., Заречнова Н.В., Плотников А.Ф., Васенин С.А., Базанов К.В. // Анналы хирургической гепатологии. Материалы XV международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – 2008. - Т.13. - № 3. - С.228.

13. Новый метод термического разрушения опухолей печени локальным воздействием энергии СВЧ / **Загайнов В.Е.**, Васенин С.А., Костров А.В., Горохов Г.Г., Стриковский А.В., Плотников А.Ф., Шкалова Л.В., Янин Д.В. // Материалы II Научно-практической конференции «Перспективы развития инноваций в биологии» в рамках «РосБиоТех -2008» Москва. – 2008. - С.281.

14. Возможности прогнозирования развития печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с циррозом печени после хирургического лечения / **Загайнов В.Е.**, Буянова Е.Н. Шкалова Л.В., Рыхтик П.И. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Приложение № 33, Материалы 14 Российской конференции "Гепатология сегодня" 16-18 марта 2009, Москва.– 2009. - Т.IX. - №1. - С.9.

15. К вопросу о роли малоинвазивных методов лучевой диагностики у больных с механической желтухой опухолевого генеза / Забавина Н.И., Плотников А.Ф., Колпациков И.Е., **Загайнов В.Е.** // Невский радиологический форум, 6-9 апреля 2009 г., издательство Санкт-Петербург. – 2009. - С.187-189.

16. Использование времени акселерации в селезеночной артерии для диагностики портальной гипертензии / Рыхтик П.И., Сафонов Д.В., Буянова Е.Н., **Загайнов В.Е.** // Невский радиологический форум, 6-9 апреля 2009 г., издательство Санкт-Петербург. – 2009. - С.458-459.

17. Возможности прогнозирования развития печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с циррозом печени после хирургического лечения по данным ультразвукового исследования / Рыхтик П.И., Шкалова Л.В., Буянова Е.Н., **Загайнов В.Е.** // Медицинская визуализация. Материалы III всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2009». Спецвыпуск. – 2009. - С.343.

18. Малоинвазивные методы лучевой диагностики механической желтухи опухолевого генеза / Забавина Н.И., Плотников А.Ф., Колпациков И.Е., **Загайнов В.Е.** // Современные технологии в медицине. – 2009. - №1. - С.57-63.

19. Исследование кровотока по селезеночной артерии при обширных резекциях печени / Рыхтик П.И., Шатохина И.В., Бельский В.А., Заречнова Н.В. **Загайнов В.Е.** // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. - №4. - С.87.
20. Комплексное УЗИ в мониторинге больных с метастазами в печень после СВЧ-термоабляции / Рыхтик П.И., Шатохина И.В., Горохов Г.Г., Васенин С.А. **Загайнов В.Е.** // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. - №4. - С.132.
21. Диагностическое значение времени акселерации в селезеночной артерии у пациентов после резекции печени / Рыхтик П.И., **Загайнов В.Е.**, Горохов Г.Г., Бельский В.А. // Анналы хирургической гепатологии. Материалы XVI международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ 16-18 сентября 2009. - С.36-37.
22. Разработка метода и макета лечебного комплекса для контактного термического разрушения злокачественных опухолей с помощью электромагнитной энергии сверхвысоких частот / **Загайнов В.Е.**, Васенин С.А., Атдуев В.А., Заречнова Н.В., Кукош М.В., Бердугин В.А., Миронов С.В. // Материалы итоговой конференции ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы» Москва. – 2009. - С.174-175.
23. Диагностическое значение времени акселерации в селезеночной артерии у пациентов после резекций печени / Рыхтик П.И., Бельский В.А., Заречнова Н.В., Горохов Г.Г., **Загайнов В.Е.** // Медицинская визуализация. Материалы IV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2010». – 2010. - С.386.
24. Возможности оценки объема функционирующей паренхимы печени у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией для отбора на хирургическое лечение / Рябова Е.Н., Рыхтик П.И., Шкалова Л.В., **Загайнов В.Е.** // Современные технологии в медицине. 2010. - Т 1(2). - С.24-26.
25. Экспериментальная оценка нового метода локального разрушения биологических тканей энергией сверхвысоких частот / **Загайнов В.Е.**, Костров А.В., Стриковский А.В., Янин Д.В., Шкалова Л.В., Бугрова М.Л., Снопова Л.Б., Мамаева М.Е., Васенин С.А. // Современные технологии в медицине. – 2010. - Т 1(2). - С.30-31.
26. Новые подходы в хирургическом лечении распространенного колоректального метастатического поражения печени / **Загайнов В.Е.**, Васенин С.А., Горохов Г.Г., Бельский В.А., Заречнова Н.В., Рыхтик П.И., Шатохина И.В., Судаков М.А., Кучин Д.М. // Современные технологии в медицине. – 2010. - Т 1(2). - С.31-34.
27. Применение ближнеполюсного измерения электродинамических параметров для экспресс-диагностики состояния печени / Миронов С.В., **Загайнов В.Е.**, Костров А.В.,

Стриковский А.В., Янин Д.В., Васенин С.А.// Современные технологии в медицине. – 2010. - Т 1(2). - С.37-38.

28. Трансартериальная химиоэмболизация печеночной артерии в комплексном лечении у пациентов с опухолями печени по материалам ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» / Серегин А.А., Зайцев А.И., **Загайнов В.Е.** // Современные технологии в медицине. – 2010. - Т 1(2). - С.89-90.

29. Роль комплексного ультразвукового исследования в оценке эффективности СВЧ-ТА метастатических очагов в печени / Шатохина И.В., Рыхтик П.И., Васенин С.А., Галанова А.А. **Загайнов В.Е.**// Современные технологии в медицине. – 2010. - Т 1(2). - С.102-103.

30. Оценка кровотока в селезеночной артерии в раннем послеоперационном периоде после резекций печени / Рыхтик П.И., Горохов Г.Г., Бельский В.А., Заречнова Н.В., **Загайнов В.Е.** // Современные технологии в медицине. 2010. - Т 1(2). - С.103-104.

31. Клинико-лабораторные маркеры послеоперационного течения пациентов с циррозом печени / Бельский В.А., Заречнова Н.В., Фролова Т.Н., Рыхтик П.И., **Загайнов В.Е.** // Современные технологии в медицине. – 2010. - Т 1(2). - С.110-114.

32. Гидробаланс и белковый статус у больных после обширных резекций печени при различной тактике периоперационной инфузионной терапии / Бельский В.А., Заречнова Н.В., Фролова Т.Н., Горохов Г.Г., **Загайнов В.Е.** // Современные технологии в медицине. – 2010. - Т 1(2). - С.114-118.

33. Новый метод термического разрушения опухолей печени локальным воздействием энергии СВЧ / **Загайнов В.Е.**, Костров А.В., Стриковский А.В., Янин Д.В., Шкалова Л.В., Бугрова М.Л., Снопина Л.Б., Мамаева М.Е., Васенин С.А. // Современные технологии в медицине. – 2010. - № 3. - С. 6-13.

34. Периоперационное сопровождение обширных резекций печени / Заречнова Н.В., Бельский В.А., Горохов Г.Г., Рыхтик П.И., **Загайнов В.Е.** // Эфферентная терапия. – 2009. - Т.15. - №1-2. - С. 57-58.

35. Значение времени акселерации кровотока в селезеночной артерии для диагностики формирования портальной гипертензии после гемигепатэктомии / Рыхтик П.И., Сафонов Д.В. **Загайнов В.Е.**// «Вестник Санкт-Петербургского университета» Серия 11. Медицина. С.285-286.

36. Возможности хирургического лечения метастазов колоректального рака в печень / **Загайнов В.Е.**, Заречнова Н.В., Бельский В.А., Горохов Г.Г., Рыхтик П.И., Судаков М.А. // Медицинский академический журнал. - 2011. – Т. 11. - №1. - С. 86-90.

37. Использование локального воздействия энергии СВЧ для термического разрушения опухолей печени (в клинике) / **Загайнов В.Е.**, Костров А.В., Стриковский А.В., Шкалова Л.В., Бугрова М.Л., Васенин С.А. // Современные технологии в медицине. – 2011. - № 1. - С. 29-34.
38. Пути улучшения результатов лечения больных после обширных резекций печени / Заречнова Н.В., Бельский В.А., Горохов Г.Г., Рыхтик П.И., Васенин С.А., **Загайнов В.Е.** // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. - Т.15. - № 4. - С.42-46.
39. Результаты применения аппаратного комплекса с локальным воздействием сверхвысокочастотной энергии для разрушения колоректальных метастазов в печени / **Загайнов В.Е.** // Медицинский академический журнал. – 2011. - том11. - №2. - С.104-108.
40. Результаты хирургического лечения метастатического поражения печени с применением СВЧ-термоабляции при колоректальном раке / **Загайнов В.Е.**, Горохов Г.Г., Заречнова Н.В., Рыхтик П.И., Васенин С.А., Судаков М.А., Костров А.В., Стриковский А.В. // Хирургия. - 2011. - №8. - С.61-66.
41. Механическая желтуха/ Дуданов И.П., Евтихов Р.М., Евтихова Е.Ю., Майстренко Н.А., **Загайнов В.Е.** // В кн. Неотложная хирургия: практическое руководство: в 2 ч. - Петрозаводск, изд. ПетрГУ. – 2011. - С.78-163.
42. Хирургическая тактика при колоректальных множественных метастазах в печени / **Загайнов В.Е.**, Горохов Г.Г., Заречнова Н.В., Гагуа А.К., Бельский В.А. // Вестник Ивановской медицинской академии. -2011. - Т. 16. - №2. - С.40-45.
43. Оптимизация пред- и послеоперационного ведения больных при выполнении сложных оперативных вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны при механической желтухе / **Загайнов В.Е.**, Евтихова Е.Ю., Заречнова Н.В., Гагуа А.К., Бельский В.А., Фокин А.М., Буянкин А.Е. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. -Т. 16. - №3. - С.51-57.
44. Оценка результатов хирургии печени при колоректальных метастазах в Приволжском окружном медицинском центре федерального медико-биологического агентства России (Н.Новгород) по данным международного регистра LIVERMETSURVEY/ **Загайнов В.Е.**, Кукош М.В, Судаков М.А., Горохов Г.Г., Васенин С.А., Заречнова Н.В., Комаров Д.В., Казаков А.А., Гагуа А.К.// Ж.Современные технологии в медицине. – 2012. - № 1. - С.61-69.