

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

В этом номере:

- Состояние и перспективы развития онкологической помощи в РФ
- Вопросы пластической хирургии рака молочной железы
- Результаты комбинированного лечения рака желудка в эндолимфатической химиотерапии
- Энтеральная и нутритивная поддержка в онкохирургии
- Хирургическое лечение рака щитовидной железы у детей и подростков

Тезисы конференции «Нанотехнологии в онкологии»



Издательство
«Инфомедиа Пабlishерз»

Том 2 4/2010

ОБРАЩЕНИЕ РЕДКОЛЛЕГИИ

Уважаемые коллеги, поздравляем с выходом четвёртого номера нашего журнала. В соответствии с обозначенным высоким уровнем журнала, рекомендованного ВАК для публикаций, мы соблюдаем периодичность и качество публикаций. Идя в ногу с онкологической службой России, журнал выходит в канун Всероссийской научно-практической конференции

«Совершенствование организации онкологической помощи населению». Организации онкологической помощи в журнале посвящена отдельная публикация.

Особенностью этого номера является активность нашего международного крыла. В иностранные члены редколлегии приглашены известные онкохирурги Marija Auersperg, Johann Pfeifer, Raphael Pollock, M. Dobke.

M. Dobke (США) публикует свой труд по вопросам лечения рака молочной железы — ONCOPLASTIC ISSUES RELATED TO ADVANCES AND CONTROVERSIES IN BREAST CANCER MANAGEMENT

**Приглашаем Вас к активному сотрудничеству в журнале.
Уже открыта подписка на журнал в агентствах печати:**

ОАО Агентство «Роспечать»

Общероссийский каталог «Роспечать» Подписной индекс: 36567

ЗАО «Издательский дом «Экономическая газета»

Объединенный каталог «Пресса России» Подписной индекс : 44959

Общество с ограниченной ответственностью «Межрегиональное агентство подписки»

Каталог «Почта России» Подписной индекс : 04134

Не упустите возможность получать журнал дома по почте.

С наступающим Новым годом!

Издательство ООО «ИНФОМЕДИА ПАБЛИШЕРЗ»

115208, Москва, Восточная ул., д. 10, оф. 16
Тел.: (495) 663-15-77 8-915-356-03-07 Факс: (495) 221-11-73
E-mail: oncosurgery@mail.ru
www.oncology.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зам. главного редактора

Руководитель НДК «Журналы»
Зав. редакцией
Главный научный редактор
Научные редакторы

Литературный редактор
Переводчик
Компьютерный набор
Компьютерная верстка

Формат 60х90/8 – Бумага мелованная. Печать офсетная Усл.печ.л. 7. Тираж 1000. Заказ № 3689
Отпечатано в ООО «Технологии рекламы»

Чиссов В.И. Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Решетов И.В. Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Кубышкин В.А. Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Боев А.С.
Кулиш С.Л.
Трахтенберг А.Х.
Домрачев С.А.
Решетов Д.Н.
Marek K. Dobke, США
Полесский В.А.
Урлова А.Н.
Болсунова Д.Б.
Любимый А.В.

© Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции

ONCOSURGERY

ОНКОХИРУРГИЯ

ОСНОВАН В 2008 FOUNDED IN 2008

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

The journal is included into the List of Russian leading peer-reviewed scientific journals in which publication of essential scientific results of dissertations in candidacy for the degree of Ph.D. and M.D. is obligatory

УЧРЕДИТЕЛИ:

- Ассоциация онкологов России
- ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
- Фонд паллиативной помощи и реабилитации больных
- Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

В.И. Чиссов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

И.В. Решетов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.В. Кубышкин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

М.Д. Алиев Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Ю.Ю. Андреева кандидат медицинских наук
Б.А. Бердов доктор медицинских наук, профессор
А.В. Бутенко доктор медицинских наук, профессор
Л.З. Вельшер доктор медицинских наук, профессор
Н.Н. Волченко доктор медицинских наук, профессор
Д.А. Гранов доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Касаткин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Е.П. Куликов доктор медицинских наук, профессор
О.В. Пикин (секретарь) доктор медицинских наук
В.А. Порханов доктор медицинских наук, профессор
А.Ф. Романчишен доктор медицинских наук, профессор
Ю.С. Сидоренко Академик РАМН, РАН, доктор медицинских наук, профессор
В.Ю. Скоропад доктор медицинских наук
И.С. Стилиди Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.П. Харченко Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Черкаев доктор медицинских наук, профессор
Е.Ц. Чойнзонов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.А. Шелеско (секретарь) кандидат медицинских наук
Ю.А. Шельгин доктор медицинских наук, профессор
А.В. Чжао доктор медицинских наук, профессор

РЕДСОВЕТ:

А.А. Вишнеvский доктор медицинских наук, профессор
В.В. Дворниченко доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Зирин доктор медицинских наук,
А.Н. Коновалов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Н.О. Миланов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.М. Моисеенко доктор медицинских наук, профессор
Г.А. Новиков доктор медицинских наук, профессор
О.А. Орлов доктор медицинских наук, профессор
Н.А. Осипова доктор медицинских наук, профессор
И.Г. Русаков доктор медицинских наук, профессор
С.А. Седых доктор медицинских наук, профессор

В.Ф. Семиглазов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.В. Черниченко доктор медицинских наук, профессор
Е.В. Филоненко доктор медицинских наук, профессор

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

V. Anikin Великобритания
M. Auersperg Словения
Marek K. Dobke, США
G. dosSantos Португалия
N.O. Higgins Ирландия
I. Kott Израиль
M. Moraes Бразилия
D.L. Morton США
V. Parisi Италия
J. Pfeifer Австрия
R. Pollok США
M. Ramli Индонезия
F. Rochard Франция
J. Shah, США
H. Shukla Индия
K.V. Smitten Финляндия
M.G. Smola Австрия
W. Temple Канада
Г.В. Бондарь Украина
И.В. Залуцкий Белоруссия

FOUNDERS:

- Oncologists Association of Russia
- Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute
- Fund of Rehabilitation Palliative Medicine
- Association of Therapeutic Radiation Oncologists of Russia

EDITOR-IN-CHIEF:

V.I. Chissov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor

DEPUTY OF THE EDITOR-IN-CHIEF:

I.V. Reshetov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.V. Kubyskin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL BOARD:

M.D. Aliev Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
Y.Y. Andreeva candidate of medical sciences
B.A. Berdov doctor of medical sciences, professor
A.V. Butenko doctor of medical sciences, professor
L.Z. Velsher doctor of medical sciences, professor
N.N. Volchenko doctor of medical sciences, professor
D.A. Granov doctor of medical sciences, professor
V.F. Kasatkin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
E.P. Kulikov doctor of medical sciences, professor
O.V. Pikin doctor of medical sciences
V.A. Porkhanov doctor of medical sciences, professor
A.F. Romanchishen doctor of medical sciences, professor
Y.S. Sidorenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.Y. Skoropad doctor of medical sciences
I.S. Stilidi Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.P. Kharchenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Cherekaev doctor of medical sciences, professor
E.C. Choinzonov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.A. Shelesko candidate of medical sciences
Y.A. Shelygin doctor of medical sciences, professor
A.V. Chzhao doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL COUNCIL:

A.A. Vishnevsky doctor of medical sciences, professor
V.V. Dvornichenko doctor of medical sciences
A.G. Zirin doctor of medical sciences
A.N. Konovalov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
N.O. Milanov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.M. Moiseenko doctor of medical sciences, professor
G.A. Novikov doctor of medical sciences, professor
O.A. Orlov doctor of medical sciences, professor
N.A. Osipova doctor of medical sciences, professor
I.G. Rusakov doctor of medical sciences, professor
S.A. Sedykh doctor of medical sciences, professor

V.F. Semiglazov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.V. Chernichenko doctor of medical sciences, professor
E.V. Filonenko doctor of medical sciences, professor

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

V. Anikin Великобритания
M. Auersperg Словения
Marek K. Dobke, США
G. dosSantos Португалия
N.O. Higgins Ирландия
I. Kott Израиль
M. Moraes Бразилия
D.L. Morton США
V. Parisi Италия
J. Pfeifer Австрия
R. Pollok USA
M. Ramli Индонезия
F. Rochard Франция
J. Shah, США
H. Shukla Индия
K.V. Smitten Финляндия
M.G. Smola Австрия
W. Temple Канада
Г.В. Бондарь Украина
И.В. Залуцкий Белоруссия



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЮБИЛЕИ

Академику РАМН, профессору
А.А. Адамян – 75 лет

4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вопросы пластической онкохирургии, связанные
с достижениями и противоречиями в лечении рака
молочной железы

Marek K. Dobke, Anne M. Wallace

6

Ближайшие результаты комбинированного
лечения операбельного рака желудка с включением
эндолимфатической и системной химиотерапии
*Гамаюнов С.В., Слугарев В.В.,
Терентьев И.Г., Денисенко А.Н.*

17

Энтеральная нутритивная поддержка
в хирургии опухолей головы и шеи
*Осипова Н.А., Решетов И.В., Соколов В.В.,
Панкратова М.А., Филушин М.М.,
Долгополова Т.В., Севрюков Ф.Е.*

22

Результаты хирургического лечения рака щитовидной
железы у детей и подростков
*Романчишен А.Ф., Гостимский А.В.,
Привалов В.А., Демидчик Ю.Е.*

26

Ущемленные вентральные грыжи на фоне
полихимиотерапии у больных
со злокачественными новообразованиями
Зимин Ю.И.

32

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Болезнь Кастлемана с локализацией в средостении
*Пикин О.В., Франк Г.А., Вурсол Д.А., Казакевич В.И.,
Королев А.В., Картовещенко А.С.*

34

Солитарная фиброзная опухоль плевры
*Пикин О.В., Франк Г.А., Трахтенберг А.Х., Белоус Т.А.,
Завалишина Л.Э., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А.,
Рудаков Р.В., Багров В.А., Картовещенко А.С.*

37

Незрелая тератома шеи
у новорожденного
*Караваева С.А., Гараев В.Р., Сорокина И.С.,
Удалова А.Н., Шишканова О.Ю., Степанова Г.В.*

42

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лечение больных с метастатическим
поражением головного мозга
*Куржупов М.И., Зайцев А.М.,
Лошаков В.А., Филоненко Е.В.*

45

ОПЫТ РАБОТЫ

Информационные технологии в деятельности
онкологических учреждений
Литвиненко Н.А.

51

ПАМЯТНАЯ ДАТА

Сто лет со дня рождения и двадцать лет со дня
смерти ученого-новатора, организатора науки
и здравоохранения XX века – хирурга, доктора
медицинских наук, профессора
Александра Калистратовича Панкова

55

ХРОНИКА

Состояние и перспективы развития
онкологической помощи в РФ
Доклад на съезде онкологов
В.И. Чиссов

57

Информация о международном научно-образовательном
форуме «Онкохирургия 2010»
«В будущее через новые технологии»

60

Тезисы конференции «Нанотехнологии в онкологии»

62

Памяти товарищей

79

ANNIVERSARIES

Akademician Adamuan Arnold Aramovich
(To 75 th anniversary)

4

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Oncoplastic issues related to advances
and controversies
in breast cancer management

Marek K. Dobke, Anne M. Wallace

6

The acute results of a combined modality treatment
for operable gastric cancer with endolymphatic
and systemic chemotherapy
*Gamayunov S.V., Slugarev V.V.,
Terentiev I.G., Denisenko A.D.*

17

Enteral nutritional support
in surgery of head and neck tumors
*Osipova N.A., Reshetov I.V., Sokolov V.V.,
Pankratova M.A., Filyushin M.M.,
Dolgoplova T.V., Sevryukov F.E.*

22

Results of surgical treatment for thyroid carcinoma in
children and adolescents
*Romanchishen A.F., Gostimsky A.V.,
Privalov V.A., Demidchik Yu.E.*

26

Polychemotherapy-induced ventral strangulated
hernias in patients
with malignant tumors
Zimin Yu.E.

32

CASE REPORT

A rare case of localized mediastinal Castleman disease
*Pikin O.V., Frank G.A., Vursol D.A., Kazakevich V.I.,
Korolev A.V., Kartoveschenko A.S.*

34

Solitary fibrous tumor of the pleura
*Pikin O.V., Frank G.A., Trakhtenberg A.Kh., Belous T.A.,
Zavalishina L.E., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A.,
Rudakov R.V., Bagrov V.A., Kartoveschenko A.S.*

37

Rare localization of teratoma
with rare histological type
*Karavaeva S.A., Garaev V.R., Sorokina I.S.,
Udalova A.N., Shishkanova O.Yu., Stepanova G.V.*

42

REVIEW OF LITERATURE

Treatment of patients
with brain metastases
*Kurzhepov M.I., Zaitsev A.M.,
Loshakov V.A., Filonenko E.V.*

45

EXPERIENCE

Information technology activities
in oncological institutions
Litvinenko N.A.

51

MEMORABLE DATE

Centenary of the birth and twenty years after
the death of original scientist, initiator of science
and health care in 20th century,
the surgeon, MD, professor –
Pankov Alexander Kalistratovich

55

CHRONICLE

The status and future development
of oncological care in Russian Federation
The report at the Oncological Congress
Chissov V.I.

57

Data on the International education
and research forum «ONCOSURGERY-2010»
«To the future with the new technologies»

60

Abstracts of the conference «Nanotechnology in Oncology»

62

Memory of colleague

79

АКАДЕМИКУ РАМН, ПРОФЕССОРУ АРНОЛЬДУ АРАМОВИЧУ АДАМЯНУ – 75 ЛЕТ

6 сентября 2010 года исполнилось 75 лет руководителю Государственного центра и отдела полимерных шовных и перевязочных материалов Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, академику РАМН, профессору, доктору медицинских наук Арнольду Арамовичу Адамяну.

После окончания лечебного факультета Ереванского государственного медицинского института в 1960 году Арнольд Арамович работал заведующим хирургическим отделением районной больницы поселка Ноемберян, затем – врачом-ординатором хирургического отделения областного онкологического диспансера г. Калинина (ныне – Тверь). В 1963 году он успешно закончил клиническую ординатуру Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР, а в 1966 г. – аспирантуру того же института.

В 1964 году А.А. Адамян защитил кандидатскую диссертацию «Отдаленные последствия слепых огнестрельных ранений легких» и до 1970 года трудился младшим научным сотрудником в отделении торакальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского. В стенах института Арнольд Арамович одним из первых в стране разработал в эксперименте пересадку легких и методы перфузии донорского легкого, предотвращающие развитие ателектаза, выполнил операцию пневмонэктомии с внутривнутрикардиальной перевязкой сосудов при распространенном раке легкого, а также расширенную пневмонэктомию с резекцией грудной стенки. В 1970 году А.А. Адамян защитил докторскую диссертацию «Клинико-морфологическая характеристика и хирургическое лечение периферического рака легкого», обосновав целесообразность выполнения по показаниям экономных операций при этой патологии.

В 1970–1983 гг. А.А. Адамян – старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии, затем – руководитель лаборатории перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР. С 1988 года по настоящее время он руководит отделом и Государственным центром перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии того же института.

В 1989 году А.А. Адамяну присвоено ученое звание профессора.



Арнольд Арамович Адамян – хирург и ученый, отлично владеющий теоретическими и практическими аспектами раневого процесса. Он создал школу специалистов в области конструирования и изучения специфической активности перевязочных средств и превратил возглавляемую им научно-исследовательскую лабораторию в головной центр, координирующий в России комплексные медико-экспериментальные исследования по созданию принципиально нового класса перевязочных средств и эндопротезов. А.А. Адамяну принадлежит мировой приоритет в разработке нового поколения стимулирующих раневых покрытий на основе белково-полисахаридных комплексов – дренажирующих сорбентов с пролонгированным выходом лекарственных препаратов (энзимов, антибиотиков, анальгетиков), использование которых позволяет управлять раневым процессом при вялотекущих и трудно заживающих ран.

Научная деятельность А.А. Адамяна охватывает изучение клинико-морфологических аспектов опухолей и репаративной регенерации тканей, оперативное лечение распространенных десмоидных фибром различной локализации, лечение многократно рецидивирующих грыж, пластику обширных дефектов грудной и брюшной стенок, лечение гнойных ран, проблемы эмболизации и применения эмболизирующих материалов.

Арнольд Арамович – один из основателей современной отечественной школы пластических хирургов. Им впервые детализирована клиническая картина липоматоза Маделунга, описаны зоны роста липоматозных опухолей, разработана классификация этой болезни и варианты хирургического лечения. Сконструированные профессором Адамяном эндопротезы ребер и грудины позволили реализовать на практике расширенные операции резекции грудной стенки при опухолевых заболеваниях с функциональным и эстетическим восстановлением костного каркаса, мягких тканей грудной стенки и молочной железы.

Впервые в мировой практике Арнольдом Арамовичем разработаны и реализованы в клинике одномоментно-синхронные и одномоментно-интегрированные пластические операции, позволяющие одним вмешательством ликвидировать урогенитальные пороки и дефекты передней брюшной стенки или же одномоментно выполнить ряд эстетических операций.

А.А. Адамяном и его учениками впервые в России выполнены и внедрены в практику ненатяжные методы герниопластики с применением сетчатых эндопротезов и систем на их основе, разработаны пластические операции с применением эндопротезов. Им обоснован, экспериментально подтвержден и впервые клинически реализован метод пластики передней брюшной стенки с применением полимерных имплантатов при инфицировании тканей.

Профессор А.А. Адамян осуществляет руководство и координацию научных исследований по совершенствованию техники реконструктивно-пластических операций с применением полимерных имплантатов, а также исследования по разработке новых полимерных материалов медицинского назначения.

Серьезным вкладом в развитие хирургии является разработанный под руководством А.А. Адамяна биологически активный силиконовый компаунд для пломбировки протоков и кист поджелудочной железы, применение которого значительно сокращает риск послеоперационных осложнений, улучшает непосредственные и отдаленные результаты вмешательства. Широкое признание в среде отечественных и зарубежных клиницистов нашли разработанные под его руководством совместно с учеными Чехии окклюзирующие эмболы из гидроксиэтилметакрилата (гидрогеля) для обтурации сосудов с целью остановки кровотечений и ишемизации органов.

Арнольд Арамович ведет большую научно-организационную работу как член Ученого совета Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. В течение многих лет он возглавлял проблемные комиссии «Общая и частная геронтологическая хирургия» и «Полимеры в хирургии, пластическая,

реконструктивная хирургия». Активный пропагандист ненатяжных методов герниопластики, он внес неоценимый вклад в развитие современной отечественной герниологии, являясь членом Совета по синтетическим полимерам медицинского назначения и соответствующей проблемной комиссии, членом редколлегии журналов «Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии» и «Герниология». Он – член правления и председатель секции пластической и реконструктивной хирургии Общества хирургов Москвы и Московской области, член правления Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов, Европейского общества герниологов.

При консультации и под руководством А.А. Адамяна выполнено и защищено десятки кандидатских и докторских диссертаций. С 1997 года он – член-корреспондент, с 2005 года – академик РАМН.

Арнольд Арамович является автором более 600 опубликованных научных работ, в том числе 11 монографий, 91 изобретения (49 авторских свидетельств и 42 патента), 8 методических рекомендаций, двух глав в зарубежных руководствах.

А.А. Адамян – лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (1999), заслуженный изобретатель РФ (1992). Он награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV степени и Дружбы народов, Серебряным крестом Союза армян России, а также медалями А.В. Вишневского (1965), А.А. Вишневского (2002).

Редакция журнала «Онкохирургия» сердечно поздравляет Арнольда Арамовича с юбилеем и желает ему здоровья и новых творческих успехов.

ВОПРОСЫ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ОНКОХИРУРГИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДОСТИЖЕНИЯМИ И ПРОТИВОРЕЧИЯМИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Marek K. Dobke, M.D.
Anne M. Wallace, M.D.

Калифорнийский университет,
Сан Диего

ONCOPLASTIC ISSUES RELATED TO ADVANCES AND CONTROVERSIES IN BREAST CANCER MANAGEMENT

Marek K. Dobke, M.D.
Anne M. Wallace, M.D.

Division of Plastic Surgery, Department of Surgery,
University of California San Diego

Представлен обзор достижений в диагностике и лечении больных раком молочной железы. Подробно рассмотрены отдельные проблемы пластической онкохирургии, связанные с: профилактической мастэктомией у женщин с высоким риском развития рака молочной железы; размерами и расположением первичной опухоли; возможностью выполнения органо-сохранной операции и использования онкопластического подхода; лечением пораженных подмышечных лимфатических узлов; лучевой и химиотерапией после мастэктомии; применением новых методов реконструкции молочной железы (пересадка жировой клетчатки, стволовых клеток) и визуализации реконструированной молочной железы. Представленный материал может помочь онкологическим и пластическим хирургам в улучшении исходов лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивная хирургия, первичная опухоль, онкопластический подход, органо-сохранная операция, лучевая терапия после мастэктомии.

В 1980-е гг. в результате развития микрохирургии, разработки имплантов и тканевых экспандеров, а также признания положительных психологических реакций со стороны пациентов были расширены показания для реконструкции молочной железы. Не менее важно и то, что были получены клинические доказательства отсутствия негативно-го влияния реконструктивных операций на результаты мастэктомии как основного метода лечения первичного рака молочной железы [1, 2].

Эволюция подходов к оценке риска развития рака молочной железы, совершенствование методов диагностики и наблюдения, методик сохранения молочной железы и планов комплексного лечения рака молочной железы требуют постоянной оценки реконструктивных методов для того, чтобы убедиться, что их использование не препятствует выявлению или лечению болезни. Еще вчера вопрос, делать или не делать реконструкцию, был

The overview of current diagnostic and therapeutic advances and controversies in the management of breast cancer is presented. Specific topics and their impact on breast reconstructive surgeon approaches are discussed in detail. They include: prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer; size and location of the primary tumor and feasibility of breast conserving surgery and oncoplastic approach, management of the axilla, postmastectomy radiation and chemotherapy, emerging breast reconstructive techniques (fat transfer, stem cells) and cancer risk, oncological follow up and imaging of the reconstructed breast. Presented material should help an oncological and plastic surgeon specialists to understand each other considerations for the best possible outcome of the breast cancer treatment.

Key words: breast cancer, reconstructive surgery, primary tumor, oncoplastic approach, breast conserving surgery, postmastectomy radiation,

In 1980s the indications for breast reconstruction were liberalized as a result of increasing experience with the various procedures, including microsurgery, development of implants and tissue expanders designed for breast reconstruction, recognition of the beneficial psychological effects of immediate breast reconstruction, and most importantly due to the clinical evidence that reconstructive procedures did not impact negatively results of mastectomy (at that time the mainstay of the primary breast cancer treatment) [1, 2].

However, the natural evolution of breast cancer development risk assessment, diagnostic and surveillance methods, development of breast conservation strategies, changes in the design of comprehensive breast cancer management necessitate ongoing evaluation of reconstructive approaches to ensure that reconstructive approaches do not hinder cancer detection or treatment as those modalities may be changing. Issues controversial yesterday are not controversial today and new questions are emerging. Question «to reconstruct or not to reconstruct?» itself was a controversy yester-

спорным [2]. Причем практические руководства по лечению рака молочной железы и сегодня не содержат подробных рекомендаций по реконструктивной хирургии [3]. Этот обзор представляет собой попытку обобщить возможности использования методов пластической хирургии при реконструкции молочной железы, исходя из современных достижений и противоречий в диагностике и лечении рака [4].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МАСТЭКТОМИЯ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Признано, что женщина имеет высокий генетический риск развития рака молочной железы, если у нее есть мутации генов BRCA1 или BRCA2 либо ее семейный анамнез предполагает наследование по доминантному типу [5]. Поэтому у женщин со злокачественным новообразованием молочной железы в молодом возрасте или имеющих родственников с раком молочной железы следует проводить анализ на мутации BRCA1/2. Меры профилактики рака молочной железы у них включают удаление яичников, назначение тамоксифена, двустороннюю профилактическую мастэктомию и назначение новых препаратов, прошедших клинические испытания [6]. Проводить ли профилактическую двустороннюю мастэктомию для снижения риска развития рака молочной железы в целом, равно как и контралатеральную мастэктомию для снижения риска второго рака – вопрос сложный. Однако показано повышение выживаемости при профилактической контралатеральной мастэктомии в дополнение к лечебной [7]. При этом подкожная мастэктомия, при которой сохраняется сосково-ареолярный комплекс с небольшим слоем ткани молочной железы, поддерживающей этот комплекс, ассоциирована с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с тотальной мастэктомией или с мастэктомией с сохранением кожи [8]. Поэтому более агрессивные формы профилактической мастэктомии следует рекомендовать женщинам группы высокого риска, у которых тотальная мастэктомия, включающая удаление ткани молочной железы, соска, ареолы и подмышечного края в большинстве случаев рассматривается как предпочтительная операция [9, 10]. В настоящее время профилактическая мастэктомия часто дополняется одномоментной реконструкцией молочной железы [10, 11].

Идентификация пациентов группы высокого риска важна и с позиций реконструкции молочной железы. Так, если больной раком молочной железы производится односторонняя реконструктивная операция после мастэктомии (например, с помощью TRAM-лоскута), а такая же анатомическая зона на противоположной стороне недоступна, то следует ли больной проводить профилактическую мастэктомию при выявлении у нее после первой операции

day [2]. Notably, practice guidelines for the treatment of the breast cancer do not include details of reconstructive recommendations [3]. Reconstructive approaches vary from a surgeon to a surgeon, from a center to a center. This overview is an attempt to update discussion of current diagnostic and therapeutic advances, «old» and newer controversies and their impact on reconstructive approaches [4].

PROPHYLACTIC MASTECTOMY FOR WOMEN AT HIGH RISK OF BREAST CANCER

A woman is considered to be at high genetic risk for the development of breast cancer if she has a BRCA1 or BRCA2 mutation or her family history suggests an autosomal dominant pattern of inheritance [5]. Women with breast malignancy who present at a young age or have relatives affected by breast cancer should consider testing for BRCA1/2 mutations. Breast cancer prevention measures for these women include ovarian ablation, Tamoxifen administration, bilateral prophylactic mastectomy, and a variety of new agents entering clinical trial [6]. It is a difficult decision whether to undergo prophylactic bilateral mastectomy to reduce the risk of breast cancer in general as well as it is difficult to decide regarding contralateral mastectomy in an effort to decrease the risk of a second cancer. However, regarding the latter, recent evidence indicates survival advantage by prophylactic mastectomy in addition to therapeutic mastectomy [7]. Regarding prophylactic simple or skin-sparing mastectomy: since all forms of mastectomy «leave behind» some breast tissue it should not be a surprise that subcutaneous mastectomy, in which the nipple-areola complex is preserved along with a small layer of nipple-areola supporting breast tissue, is associated with a greater risk of development of breast cancer than with the total or skin sparing mastectomy [8]. Consequently «more aggressive» forms of prophylactic mastectomy should be recommended to high risk women: total mastectomy, which involves the removal of breast tissue, nipple, areola, and the axillary tail is generally considered the preferred procedure for prophylactic mastectomy [9, 10]. Currently, a prophylactic mastectomy is often followed by immediate breast reconstruction [10, 11].

From the standpoint of breast reconstruction, identification of high risk patients is important. For example, if a patient with a breast cancer undergoes unilateral postmastectomy reconstruction (e.g., with a TRAM flap), the same anatomical unit is not available for the contralateral side should the patient undergo prophylactic mastectomy following testing positive for BRCA1/2 mutations after initial surgery. Results of bilateral reconstructions, whether accomplished by means of pedicled or free TRAM flaps, latissimus dorsi and/or implants, are superior if same technique on each side is utilized to ensure maximum symmetry (Fig. 1 and 2).

положительной мутации генов BRCA1/2? Результаты двусторонних реконструкций, выполненных с помощью TRAM-лоскутов (на сосудистой ножке или свободных), широчайшей мышцы спины и/или имплантов, оказываются лучше, когда на каждой стороне применяется одна и та же методика с целью достижения максимальной симметрии (рис. 1, 2).

РАЗМЕР И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И СОХРАНЕНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ИНДИВИДУАЛЬНО РАЗРАБОТАННЫХ МЕТОДИК ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

По существу, лечение пациентов с раком молочной железы (за исключением долькового рака *in situ*, LCIS) включает лечение локального поражения с помощью хирургии и/или лучевой терапии и лечение системного заболевания с помощью цитотоксической химиотерапии и гормонов.

Развитие хирургии при раке молочной железы направлено на менее радикальные и обезображивающие операции, которые не будут препятствовать лечению рака. Форма разрезов, длинных настолько, чтобы обеспечить адекватный край резекции и включить место биопсии, не должна влиять на исход. Небольшие, особенно центрально расположенные очаги рака молочной железы можно удалить с помощью разрезов по Wise с сегментальной мастэктомией (рис. 3) [12]. Опухоли, расположенные в нижних квадрантах, легко удаляются «вертикальной» маммопластикой. Обе методики позволяют удалить относительно большие опухоли в крупных молочных железах с хорошими косметическими результатами. Опухоли в верхне-наружном квадранте можно удалить с помощью подмышечного разреза при квадрантэктомии, подмышечной лимфаденэктомии и реконструкции с помощью лоскута широчайшей мышцы спины [13].

Реконструкцию деформаций после органосохранной операции не всегда должен выполнять хирург, удаляющий очаг поражения [14]. Учитывая наличие у пластического хирурга возможности закрытия дефекта с помощью местных тканей или замещения удаленного сегмента молочной железы лоскутом широчайшей мышцы спины или восстановления симметрии с помощью контура оставшейся молочной железы, именно он может провести такую операцию [14-16].

Обычно мастэктомия с сохранением кожи представляет собой удаление молочной железы, сосково-ареолярного комплекса, рубцов от предшествующей биопсии. Косметический результат значительно улучшается при сохранении кожного покрова, в частности, инфрамаммарной складки [17, 18]. Мастэктомию с сохранением кожи в настоящее время выполняют в основном у пациентов с поражениями *in situ*, T1 или T2. Мастэктомия с сохранением кожи и одномоментной реконструк-



Рис.1. 53-летняя женщина с мультифокальной дольковой карциномой левой молочной железы после мастэктомии и послеоперационной лучевой терапии. Подготовлена для реконструкции левой молочной железы TRAM-лоскутом. От правосторонней профилактической мастэктомии отказалась.

Fig.1. A 53-year old female with multifocal left breast lobular carcinoma. Originally treated by mastectomy and postmastectomy radiation. The patient is prepared for the left breast reconstruction by means of a TRAM flap. The patient declined the right sided prophylactic mastectomy.



Рис.2. Та же пациентка, что на рис. 1, через три года после правосторонней мастэктомии по поводу дольковой карциномы молочной железы и реконструкции с помощью кожно-мышечного лоскута широчайшей мышцы спины и импланта (TRAM-отделы были уже недоступны). Пациентка служит примером необходимости раннего выявления рака молочной железы.

Fig.2. Same patient as depicted on the photograph 1 three years later. The patient underwent right sided mastectomy for lobular breast carcinoma and reconstruction by means of the latissimus dorsi myocutaneous flap and an implant (TRAM units were not available anymore). Notable significant discrepancy in symmetry and the overall appearance. This patient exemplifies the need for early identification of those who are truly at high risk of developing breast carcinoma in their life-time.

SIZE AND LOCATION OF THE PRIMARY TUMOR AND BREAST CONSERVATION VIA CUSTOMIZED PLASTIC SURGERY APPROACHES

Conceptually, the treatment of breast cancer (except lobular carcinoma *in situ*, LCIS) includes the treatment of local disease with surgery and/or radiation therapy and the treatment of systemic disease with cytotoxic chemotherapy and hormonal therapy.

The trend in breast cancer surgery is toward less radical and disfiguring procedures that will not compromise the treatment of cancer. Configuration of incisions, as long as they provide an adequate margin and include lesion biopsy site should not influence the outcome. Small, in particular centrally located breast cancers can be removed utilizing «wise-pattern» breast reduction type of incisions with a tumor-directed segmental mastectomy (Fig. 3) [12]. Lower quadrants tumors can easily be removed via «vertical» mammoplasty techniques. Both these techniques allow rela-



Рис.3. 50-летняя женщина с разметкой разрезов по Wise (редукционная маммопластика) для удаления центрально расположенного рака молочной железы T1 (левый сосково-ареолярный комплекс; верхнее изображение). В центре – интраоперационный снимок. Вид после лампэктомии с восстановлением контура молочной железы с применением редукционной маммопластики по Wise и вид после правосторонней редукционной маммопластики по Wise, выполненной для симметрии.

Fig.3. A 50-year old female with «Wise-pattern» (breast reduction) type premarked incisions to remove centrally located, just cranial to the left nipple-areola complex T1 breast lesion (upper panel). Intraoperative photograph (central panel). Status post lumpectomy with breast recontouring utilizing Wise-pattern breast reduction technique and status post right-sided Wise-pattern breast reduction for symmetry.

цией молочной железы аутологичной тканью представляет собой общепринятый метод лечения первичных злокачественных новообразований и дает очень хорошие эстетические результаты. Предшествующее облучение молочной железы не является противопоказанием для этой операции (рис. 4) [17].

Следующий шаг в улучшении эстетических результатов – сохранение сосково-ареолярного комплекса. Однако следует ли мастэктомию с сохранением кожи и сосково-ареолярного комплекса считать альтернативным методом для пациентов – вопрос спорный [19]. Результаты исследования показывают, что поскольку частота вовлечения ареолярного комплекса в опухолевый процесс намного меньше, чем соска (который вовлекается в процесс у каждой десятой больной), необходимо сохранять только ареолу [20]. Даже при сохранении сосково-ареолярного комплекса удаление субареолярной ткани может привести к деваскуляризации нативного сосково-ареолярного комплекса, локальному фиброзу, ретракции, искривлению контура, потере пигмента и, в конечном счете, – к ухудшению косметического результата по сравнению с реконструкцией de novo. Точно так же рассечение соска в плоскости между дермой и протоками для удаления центральной зоны ткани с протоками из центра области соска, позволяющее удалить все сопряженные с риском протоки, может вызвать значительное истончение соска и ухудшить его жизнеспособность [21]. Необходимо отдельное гистопатологическое исследование препарата, включающего ткань с протоками в области соска, и при наличии злокачественной опухоли сосок должен быть удален. Как вариант, предложена криопрезервация аутологичного сосково-ареолярного комплекса, которая позволяет (поскольку имеется «неограниченный» период времени) выпол-



Рис. 4. Мастэктомия с сохранением кожи и одномоментная реконструкция молочной железы аутологичной тканью может быть выполнена безопасно и с относительно хорошим результатом у пациентов с предшествующим облучением всей молочной железы. Для восстановления объема молочной железы были использованы кожномышечный лоскут широчайшей мышцы спины и низкопрофильный имплант, заполненный силиконовым гелем.

Fig.4. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue breast reconstruction can be performed safely and with a relatively good result in a patient with previous whole-breast irradiation. Both myocutaneous latissimus dorsi flap and low profile silicone gel filled implant were utilized to complete breast mound reconstruction.

tively large tumors in large breasts to be removed with good cosmetic results. Finally, upper outer quadrant tumors can be removed by single axillary incision for quadrantectomy, axillary clearance and reconstruction with a latissimus dorsi flap [13].

Reconstruction of deformities after breast conserving surgery is not always «ablative» surgeons concern [14]. Therefore, an ability to repair a defect by a local flap or to replace a missing breast tissue segment with a latissimus dorsi flap, or to restore symmetry by adjustment of the remaining breast contour by a plastic surgeon, raises a question who should be a primary surgeon for these patients. Perhaps a plastic surgeon familiar with oncological issues would not be a bad choice [14-16].

Skin-sparing mastectomy is typically defined as removal of the breast, nipple-areola complex, previous biopsy incisions, and skin overlying superficial tumors. The cosmetic outcome significantly improves with the preservation of the skin envelope in general and the inframammary crease in particular [17, 18]. Regarding skin-sparing mastectomies; they are currently performed predominantly in patients with in situ, T1, or T2 lesions. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue reconstruction is an accepted method of managing primary malignancies with very good aesthetic outcomes. Could this approach be utilized for the previously irradiated breast. Preliminary observations indicate that skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue breast reconstruction can be safely performed in patients with previous whole-breast irradiation (Fig. 4) [17].

нить тщательное гистологическое исследование сосково-ареолярного комплекса для подтверждения отсутствия опухоли, что делает концепцию сохранения сосково-ареолярного комплекса с помощью консервации во время мастэктомии при инвазивном раке и реконструктивных методах новой перспективной методикой [22]. Кроме того, дает ли криопрезервация преимущество перед методами с применением реконструкции соска de novo, помогают ответить хорошие эстетические результаты.

Сохранение молочной железы методами пластической хирургии требует точной локализации поражения с использованием множественной игольной биопсии, а также интраоперационного ультразвукового исследования для локализации гематом, возникших после чрескожной стереотаксической биопсии молочной железы [23]. Действительно, хирургическая техника интраоперационного ультразвукового контроля гематомы (во время биопсии или удаления очага при органосохранной операции) дает превосходные результаты по сравнению с использованием игольной локализации скобки, которая может мигрировать [24]. Миграция скобок, ведущая к неточному удалению очага поражения, может способствовать получению положительного края резекции, что имеет огромное онкологическое значение, если сохранение молочной железы было выполнено с помощью индивидуально разработанного пластического метода. Простое реиссечение области, содержащей опухоль, может быть затруднено из-за изменения анатомии молочной железы [25]. Для уменьшения частоты реиссечений и минимизации проблем, связанных с краями резекции и определением расположения опухоли, резекция краев полости после лампэктомии может помочь пластическому хирургу уменьшить необходимость ревизии по онкологическим причинам при реконструкции [26]. Равным образом, неoadъювантная химиотерапия при раннем раке молочной железы, увеличивая число пациентов, которым можно провести органосохранную операцию, требует маркировки сократившейся опухоли до вмешательства [27].

ТАКТИКА В ОТНОШЕНИИ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С СОХРАНЕНИЕМ И РЕКОНСТРУКЦИЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Адекватная тактика в отношении подмышечных лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы T1 и T2, которым была выполнена органосохранная операция, и объем подмышечной лимфаденэктомии у пациентов с инвазивным раком были спорной проблемой в течение многих лет [28, 29]. Вопросы: «Каков адекватный объем подмышечной лимфаденэктомии?», «Достаточно ли только подмышечной лимфаденэктомии для

The next step in improving aesthetic outcomes is to preserve the nipple-areola complex. However, whether the nipple-areola skin-sparing mastectomy should even be an option for patients is questionable [19]. Based on results of the study examining the incidence of areolar and nipple malignant involvement separately, it was concluded that because the areolar complex is much less frequently involved than nipple itself (which was found to be involved as high as in 10.6% of patients !), only the areola should be spared [20]. Even if the nipple-areola complex is preserved, the removal of subareolar tissue may devascularize the native nipple-areola complex, possibly leading to localized fibrosis, retraction, contour distortion, loss of pigment, and ultimately to inferior cosmetic result than that by reconstruction de novo. Similarly, nipple dissection in the plane between dermis and ducts, to remove a core of ducts tissue out of the nipple's center, practically leaving nipple remnant as a full-thickness or composite graft, may remove all risk-bearing ducts, but may also substantially thin the nipple and adversely affect its viability [21]. The specimen of the nipple ducts tissue should be subjected to a separate histopathological assessment and if malignancy is found the nipple has to be removed. Alternatively, proposed cryopreservation of autologous nipple-areola complex which allows (since there is an «unlimited» period of time) proper histological evaluation of nipple-areola complex to confirm tumor-free status, puts the long-discredited concept of nipple-areola preservation by banking at the time of mastectomy for invasive cancer and reconstructive options into new perspective [22]. In addition, to oncological concerns, aesthetic outcomes will help to answer the question whether cryopreservation offers advantage over techniques using de novo nipple reconstruction ?

Breast conservation via customized plastic surgery approach may require advanced lesion localization techniques, e.g., multiple needles, intraoperative ultrasound to localize hematomas persisting after percutaneous-stereotactic (in particular vacuum assisted), breast biopsy [23]. Actually, intraoperative hematoma-directed ultrasound-guided operative technique (during biopsy or breast conserving lesion excision) as an alternative to techniques relying on needle localization of the clip (which may migrate) may have superior results [24]. Clip migration leading to imprecise lesion removal may contribute to positive margins which may be of great oncological significance if breast conservation via customized plastic surgery approach is utilized. Simple reexcision of tumor containing area may be difficult due to rearrangement of the breast tissue anatomy [25]. Potentially reducing reexcision and problems related to margins and malignancy site orientation, post-lumpectomy cavity shave margin removal may be helpful to a reconstructive surgeon diminishing the probability of need for reconstruction revision for oncological reasons [26]. Similarly, neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer, which has been shown to increase the number of candidates eligible

контроля заболевания?», «Достаточно ли облучения подмышечной области?», «Как может быть снижена заболеваемость, связанная с операциями на подмышечной области?» остаются без ответа.

Биопсия сторожевого узла, при которой первый лимфатический узел, дренирующий опухолевый очаг, изолируется и удаляется, представляет собой метод, ставший стандартом в ведении рака молочной железы [30]. Поэтому у пластического хирурга должен возникать еще один вопрос: «Влияет ли определенный реконструктивный метод, например, перемещение и проведение кожномышечного лоскута из широчайшей мышцы спины через подмышечную область, на возможность периодического обследования онкохирургом подмышечных узлов и выявления в них редких, но вероятных рецидивов?» [28, 29].

ЛУЧЕВАЯ И ХИМИОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ

Использование лучевой терапии после мастэктомии, в т. ч. частичной, играет значимую роль для реконструкции молочной железы. Существует общее мнение, что комбинация облучения и установки имплантов повышает риск осложнений при заживлении раны, риски капсульных контрактур и болевого синдрома на 50%. У пациентов, которым выполнена реконструкция молочной железы с применением экспандера/импланта, после лучевой терапии повышается частота осложнений по сравнению с больными, ее не получавшими. Однако достоверные различия в общей удовлетворенности пациентов с экспандером/имплантом при лучевой терапии и без нее отсутствуют [31]. Пересадка аутологичной жировой ткани при отсроченной реконструкции молочной железы, по-видимому, представляет собой перспективную дополнительную методику у пациентов с тканевыми экспандерами или имплантами и облучением в анамнезе. Возможно значительное улучшение качества ткани с уменьшением проблем, связанных с рубцеванием и капсульными контрактурами, более точное моделирование контура (подмышечный край, межгрудная борозда, инфрамаммарная складка) [32].

Расширение показаний к послеоперационной лучевой терапии может влиять на определение сроков использования доступных реконструктивных методов, ограничивая применение одновременной реконструкции, особенно с помощью имплантов [17, 33]. Из-за повышенной частоты таких осложнений, как некроз жировой клетчатки, потеря объема жировой ткани, фиброз и контрактура лоскута больным, получавшим адъювантную лучевую терапию, рекомендуется отсроченная реконструкция (даже если применяется перемещенный свободный TRAM-лоскут на микрососудистых анастомозах) [34]. К сожалению, при одномоментной реконструкции во многих случаях неизвестно, будет ли назначена в последующем лучевая терапия.

for breast conservation surgery, requires marking the shrinking lesion prior to surgery [27].

MANAGEMENT OF THE AXILLA IN OPERABLE BREAST CANCER TREATED BY BREAST CONSERVATION AND BREAST RECONSTRUCTION

The appropriate management of the axilla patients with T1 and T2 breast cancer treated with breast-conserving therapy and the extent of the axillary dissection in patients with invasive cancers have been a topic of controversy for years [28, 29]. Such questions as: «What is the appropriate extent of axillary dissection?», «Is axillary dissection alone sufficient to control the disease?», «Could axillary irradiation suffice?», and «How can the morbidity of axillary surgery be minimized?» remain unanswered.

Sentinel node biopsy whereby the first lymph node draining a specific tumor is isolated and removed is a technique become the standard in breast cancer management [30]. Therefore, the reconstructive surgeon could add to this list of questions another one: «Whether certain reconstructive techniques, for example, transfer and passage the latissimus dorsi myocutaneous flap through the axillary region, impacts the oncological surgeon's ability to follow with periodic axillary examinations or detection of the rare, however possible, axillary recurrence?» [28, 29].

POSTMASTECTOMY RADIATION AND CHEMOTHERAPY

The increasing use of radiotherapy after mastectomy, including partial mastectomy, has significant implications for breast reconstruction. In general, there is a consensus that the combination of radiation and implants is associated with greater than 50% risk of complications in wound healing, capsular contracture, and pain. Patients who undergo «expander/implant» type of breast reconstruction after radiotherapy have higher rate of complications than patients not receiving radiotherapy. However, no significant difference is found in general patient satisfaction with «expander/implant» between those who did and did not receive radiotherapy [31]. Autologous fat transfer techniques in delayed breast reconstruction appear to be promising adjunct modality for patients with tissue expanders or implants and history radiation. A great improvement of tissue quality, with reduction of problems related to scarring and capsular contracture, improved contour modeling (axillary tail, cleavage, inframammary crease) can be provided [32].

Expansion of indications for postmastectomy radiotherapy may affect the timing and the reconstructive options available, possibly decreasing the use of immediate reconstruction especially with implants [17, 33]. Delayed reconstruction even with microsurgically transferred free TRAM flaps was recommended for those undergoing adjuvant radiotherapy because of the increased rate of such complications as fat necrosis, loss

Микроскопически положительные края при органо-сохранной операции и выбор варианта одномоментной реконструкции представляют особую сложность [26]. Многие повторные реиссечения могут обусловить реиссечение препарата, в котором раковые клетки отсутствуют. Поскольку определение микроскопически положительных краев после органо-сохранной операции обычно считают показанием к реиссечению, возникает вопрос, нужно ли также удалять участок тканевого лоскута, прилежащий к положительному краю и какая тактика должна быть применена в отношении имплантов? Новые данные свидетельствуют, что у пациентов с тщательно исследованными близко расположенными к опухоли или положительными краями резекции наблюдается низкая частота рецидивов рака той же молочной железы после облучения [35]. Тем не менее, следует ответить на вопросы, достаточно ли для локального контроля заболевания только облучения и можно ли снова поднять тканевый лоскут, перемещенный при реконструкции молочной железы, и использовать его при брахитерапии? [2, 36].

Прицельная интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) для замены стандартной лучевой терапии после лампэктомии может также потребовать применения методик пластической хирургии при сохранении молочной железы. Фотонная радиохирургическая система в конусообразном футляре со сферическим наконечником вводится в полость, образующуюся при лампэктомии во время удаления опухоли. Облучение происходит с помощью мягких рентгеновских лучей, и на несколько сантиметров дистальнее можно обнаружить лишь очень небольшую радиационную активность. ИОЛТ специфически направляется на местные ткани, окружающие полость при лампэктомии (локализация опухоли). Ранние результаты показывают меньшую частоту рецидива при сравнении ИОЛТ с дистанционной лучевой терапией, однако клинические исследования продолжаются. Поскольку в ранних исследованиях у небольшого числа пациентов развились местные раневые осложнения и конечный результат еще не известен, возможно, возникнет необходимость обращения к пластическим хирургам для реконструкции дефектов молочной железы, особенно в случае высокого риска развития дефекта при поверхностном расположении первичной опухоли (и источника радиации) [37, 38].

Учитывая значительную частоту постлучевых осложнений, влияющих на эстетический результат, импланты, наполняемые физиологическим раствором (особенно с регулируемым объемом) – наиболее целесообразный выбор для восстановления объема молочной железы, если врач решит выполнить первый (промежуточный) этап реконструкции до лучевой терапии. Частично расширяемое физиологическим раствором/частично

of flap volume, fibrosis and flap contracture [34]. Unfortunately, for immediate reconstruction, it is often not known whether subsequent radiotherapy will follow.

Microscopically positive margins in breast-conserving surgery and immediate reconstruction scenario poses special dilemmas [26]. Many re-excisions result in a re-excision specimen in which no disease can be detected. Since the finding of microscopically positive margins after breast-conserving surgery is generally considered an indication for re-excision one has to ask whether segment of tissue flap adjacent to positive margins should be excised as well? And, how about implanted devices? Emerging data suggest that patient with carefully scrutinized close or focally positive margins have low ipsilateral breast tumor recurrence rates after irradiation [35]. Therefore, question arises whether radiation alone could suffice to control local disease? Could tissue flaps delivered for breast reconstruction be re-elevated and used to deliver brachytherapy material? [2, 36].

Targeted intraoperative radiotherapy (IORT) to replace standard postlumpectomy external beam radiation may also require application of plastic surgery techniques for breast conservation. A photon radio-surgery system surrounded by a conical sheath with a sphere tip is inserted into the lumpectomy «cavity» at the time of tumor removal. The radiation consists of soft X-rays and very little radiation activity can be detected few centimeters distally. Intraoperative therapy is specifically targeting local tissue which surrounds the lumpectomy cavity (tumor site). Early results demonstrate lower local recurrence rates comparing IORT to external beam radiation results (clinical trials are underway). Since in early trials, there have been a few patients developing local wound problems and final cosmetic result is still unknown, it is probable that plastic surgeons will be consulted for breast defect reconstruction, especially in higher risk cases with superficially location of primary tumor (and radiation source) [37, 38].

Given significant rate of postradiation complications impacting aesthetic outcome, saline inflatable, and in particular volume-adjustable implants, seem to be a more logical implant choice for reconstruction of the breast mound if one decides to proceed with the initial (temporary?) stage of reconstruction prior to radiotherapy. The partial saline inflatable/partial silicone filled device (Becker type of implant) and form-retaining implants offer technical advantages useful to overcome texture and contour problems [39]. Permanent or temporary reduction of an implant volume may be helpful in the management of pain or wound healing problem, temporary overexpansion may be helpful in preventing or managing effects of radiation fibrosis [39].

However, considering all arguments pro- and cons-, autologous tissue breast reconstruction seems to be preferred immediate breast mound reconstruction option for women with a significant probability of postmastectomy radiotherapy by reconstructive sur-

заполненное силиконом устройство (имплант типа Беккера) и сохраняющие форму импланты дают возможность преодолеть проблемы, связанные с плотностью и контуром [39]. Перманентное или временное уменьшение объема импланта может помочь в лечении боли или нарушенного заживления раны, временное избыточное расширение импланта оказывается полезным для профилактики или лечения лучевого фиброза [39].

Тем не менее, рассматривая все аргументы «за и против», следует признать, что предпочтительный метод одномоментного восстановления объема молочной железы у женщин с большой вероятностью назначения лучевой терапии после мастэктомии – реконструкция молочной железы аутологичной тканью. В ряде исследований приводятся данные о превосходном локальном и регионарном контроле заболевания и удовлетворительных косметических результатах при использовании этого метода [1, 33, 34, 39].

В целом не существует убедительных доказательств того, что химиотерапия может влиять на заживление раны и на результаты реконструктивных операций [40]. Это касается как индукционной, так и адъювантной химиотерапии. Было показано, что при местно-распространенном раке молочной железы индукционная химиотерапия незначительно продлевает интервал до начала послеоперационной химиотерапии, однако эта задержка не оказывает влияния на выживаемость больных [40, 41]. Одномоментная реконструкция молочной железы не задерживает начала адъювантной химиотерапии [42].

НОВЫЕ МЕТОДИКИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА

Достижения в диагностике и лечении рака молочной железы способствовали развитию реконструктивных методов. Хотя существует единое мнение о том, что хирургические реконструктивные методы не оказывают негативного эффекта на результаты мастэктомии как основного метода лечения первичного рака молочного желез, возникают вопросы о влиянии новых методик (пересадка жировой ткани, стволовых клеток, биоинженерной ткани) на риск развития злокачественных новообразований. Скорее всего, у пациентов, получивших лучевую терапию после мастэктомии, при пересадке аутологичной жировой ткани в дополнение к традиционной установке тканевого экспандера или импланта достигаются лучшие результаты реконструкции с созданием новой подкожной ткани наряду с улучшенным качеством кожи реконструированной молочной железы без контрактур капсулы и негативного влияния на онкологический исход. До недавнего времени введение жира в молочную железу не признавалось. Тем не менее, пересадка жировой ткани дает положительные результаты, связанные с ангиогенными свойствами

geons. Excellent local and regional disease control and satisfactory cosmetic results by autologous tissue breast reconstruction are consistently reported [1, 33, 34, 39].

Relatively, little evidence exists regarding fears that chemotherapy might affect healing and both induction and adjuvant chemotherapy may impact results of reconstructive procedures [40]. It was found that induction chemotherapy slightly prolonged the interval to postoperative chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer, however, no effect on survival associated with this delay was noted [40,41]. Immediate breast reconstruction seem not to delay the start of adjuvant chemotherapy [42].

EMERGING BREAST RECONSTRUCTIVE TECHNIQUES AND CANCER RISK

Historically, diagnostic and therapeutic advances in the breast cancer management were impacting reconstructive approaches. Although there is consensus that surgical reconstructive procedures do not impact negatively results of mastectomy as the mainstay of the primary breast cancer treatment, however, questions are raised whether new emerging reconstructive modalities such as fat transfer, stem cells and tissue engineering affect malignancy risks. It appears that in post-mastectomy patients who received radiotherapy, autologous fat grafting in addition to «traditional» now tissue expander and implant breast reconstruction achieves better reconstructive outcomes with the creation of new subcutaneous tissue, accompanied by improved skin quality of the reconstructed breast without capsular contracture without negative impact on oncological outcome. Fat injection to the breast itself was not accepted until very lately. Beneficial effects of fat transfer is attributed to the angiogenic capacity of preadipocytes, or stem cells, in the fat [32]. Regarding stem cells themselves, preliminary experimental and clinical studies indicate that adipose-tissue derived stem cells injected to correct limited (postlumpectomy or postradiation) breast defects or seeded on scaffold structures to form mini-implants may be useful in breast reconstruction. Studies are underway to demonstrate that fat-derived stem cells taken from a breast cancer patient behave biologically no differently than those from healthy women. Moreover, it has to proven that stem cells do not activate or differentiate to cancer cells themselves [43].

ONCOLOGIC FOLLOW-UP AND IMAGING OF THE RECONSTRUCTED BREAST

There are no standard practice guidelines for follow-up and imaging of the reconstructed breast [3]. In addition, surgical follow-up is often neglected when the plastic surgeon takes over the reconstructed breast management. Mammographic surveillance after breast conservation surgery is recommended. However, difficulties associated with interpretation of mammograms after local surgery and radiotherapy should be expected [44,45]. Differential diagnosis may be difficult due

ми стволовых клеток жировой ткани [32]. Предварительные экспериментальные и клинические исследования показали, что стволовые клетки из жировой ткани, вводимые для коррекции ограниченных (после лампэктомии или облучения) дефектов молочной железы или наносимые на подложку для формирования мини-имплантов, могут быть эффективны в реконструкции молочной железы. В настоящее время ведется изучение биологического действия стволовых клеток, взятых из жировой ткани пациентов с раком молочной железы, для доказательства того, что их свойства не отличаются от таковых у здоровых женщин. Необходимо также доказать, что сами стволовые клетки не инициируют развитие рака или не дифференцируются в раковые клетки [43].

Онкологическое наблюдение и методы визуализации реконструированной молочной железы

Стандартных практических руководств по наблюдению и визуализации реконструированной молочной железы не существует [3]. Кроме того, во многих случаях пренебрегают хирургическим наблюдением, когда пластический хирург принимает на себя ведение больных с реконструированной молочной железой. После органо-сохранной операции рекомендуется маммографическое исследование. Однако интерпретация маммограмм после локального хирургического вмешательства и радиотерапии может вызвать определенные трудности [44, 45]. Дифференциальная диагностика может быть затруднена вследствие наличия остаточной гематомы, рубцов, некроза жировой ткани, утолщения кожи и фасции, повышенной и неомогенной плотности мягких тканей молочной железы, микрокальциноза. Безусловно, перераспределение ткани молочной железы с целью реконструкции может обусловить увеличение частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов маммографии. Многие медицинские учреждения внедряют скрининговую маммографию после реконструкции с применением импланта или аутологичной ткани, выполняя при этом такую же маммографическую оценку кожи, грудной стенки и оставшейся молочной железы, как у женщин без мастэктомии [45, 46]. Маммография может быть полезна при выявлении послеоперационных осложнений или неудачных имплантаций и для дифференцировки подобных осложнений от местного рецидива. Маммография при реконструкции молочной железы после мастэктомии не служит рутинным методом, хотя есть мнение, что она должна им стать [45]. Клинический пример местного рецидива, включающего тканевый лоскут, подтверждает мнение о необходимости тщательного онкологического наблюдения и оценки тканей, перемещенных в область молочной железы [47].

При сложных облученных реконструкциях применение МРТ с контрастным усилением или ПЭТ

to residual hematoma, scarring, fat necrosis, skin and fascia thickening, increased and non-homogenous soft tissue density in the breast, microcalcifications. Certainly breast tissue «re-arrangement» for reconstructive purposes may only result in even higher rate of false positive and false negative mammograms. Many institutions have adopted screening mammography after implant or autologous tissue reconstruction, thus enabling the same mammographic «look» of the skin, chest wall and remaining breast tissue as would be done for a woman who has not had mastectomy [45,46]. Mammography could be also useful for identifying a postoperative complication or implant failure and for differentiating such complications from local recurrence. Mammography of the postmastectomy breast reconstruction has not been routine for most patients although some suggest that it should [45]. A reported case of local recurrence involving flap tissue reaffirms the notion of a need for diligent oncological follow-up and evaluation even of tissue delivered to the breast area [47].

For difficult radiated reconstruction, newer use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging or PET scanning enables differentiation of recurrent tumors versus scar or fat necrosis [48,49]. For the implant reconstruction, many centers recommend a quick single view mammogram just so the chest wall can be better evaluated. However, evolving, more complicated techniques such as MRI can be used to evaluate both for recurrence and implant status [18, 47, 50]. A study comparing the sensitivity and specificity of clinical examination, screening ultrasound, and screening MRI in detecting local recurrence in patients who underwent mastectomy for invasive breast cancer. It was found that the sensitivity and specificity for clinical examination alone was poor (70% and 35.2% respectively) but could be significantly improved by the use of ultrasound (90% and 88.2% respectively) or MRI (100% and 100% respectively)[50]. Considering that ultrasound is relatively inexpensive, easy to repeat procedure and since most of recurrences occur in the quadrant of the original primary tumor, directed, focused frequent ultrasound follow up examination may be warranted [18, 50].

As to physician follow-up, the plastic surgeon who performs breast reconstruction must become skilled and attentive to the follow-up exam of the breast cancer patient. Anything suspicious or worrisome must be further examined. On the other hand, the surgical oncologist must not assume that new areas of thickening, fullness, mass, pain, etc., are just due to the breast reconstruction; these findings should be treated with the same level of cancer suspicion as the same findings in the non-reconstructed breast.

позволяет дифференцировать рецидивные опухоли от рубцов и некроза жировой ткани [48, 49]. При реконструкции с применением импланта многие лечебные центры рекомендуют обзорную маммографию в одной проекции только для того, чтобы лучше оценить грудную стенку. Более сложные новые методы (МРТ и др.) могут быть использованы для оценки как рецидивов, так и состояния импланта [18, 47, 50]. Было проведено исследование, сравнивающее чувствительность и специфичность клинического обследования, скринингового УЗИ и скринингового МРТ при выявлении местных рецидивов у пациентов, перенесших мастэктомию по поводу инвазивного рака молочной железы. Показано, что чувствительность и специфичность только клинического обследования были низкими (70 и 35,2%). Они значительно улучшались при использовании ультразвука (90 и 88,2%) или МРТ (100 и 100% соответственно) [50]. Учитывая, что ультразвуковое исследование относительно недорого и большинство рецидивов встречается в квадранте, где возникла первичная опухоль, оправдано многократное использование направленного фокусированного ультразвукового исследования [18, 50].

Пластический хирург, выполняющий реконструкцию молочной железы, должен проявить весь свой опыт и внимание при динамическом наблюдении за больными раком молочной железы. Все, что вызывает сомнение, должно подвергаться последующему исследованию. Со своей стороны, хирург-онколог не должен считать появление новых участков утолщения, припухлости, объемных образований, боли и т. д. только следствием реконструкции молочной железы: эти симптомы необходимо лечить с тем же уровнем онкологической настороженности, как и такие же проявления в нереконструированной молочной железе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dobke M.K., Wallace A.M. Breast reconstruction after mastectomy. In: *Oncology for the General Surgeon*, Moossa A.R. (ed.), UCSD School of Medicine, San Diego. 1994; 75–85.
- Edney J.A. Breast cancer treatment for the future based on lessons from the past. *Am. J. Surg.* 2002; 184: 477–483.
- National Comprehensive Cancer Network: Update: NCCN practice guidelines for the treatment of breast cancer. *Oncology*. 1999; 13: 187–212.
- Dobke M.K., Wallace A.M. Impact of controversies in breast cancer treatment on reconstructive approaches. *Przew Lek* 39. 2002; suppl 1: 65–67.
- Mielnicki L.M., Asch H.L., Asch B.B. Genes, chromatin, and breast cancer: an epigenetic tale. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*. 2001; 6: 169–182.
- Schragg D. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA*. 2000; 283: 617–624.
- Boughey J., Hoskin T., Sellers T. et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 17 (suppl 1): 29.
- Woods J.E. Breast reconstruction: current state of the art. *Mayo. Clin. Proc.* 1986; 1: 579–585.
- Meijers-Heijboer H., Van Geel B., Van Putten W.L.J. et al. Breast cancer after prophylactic mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 159–164.
- Simmons R.M., Osborne M.P. Prophylactic mastectomy. *Breast. J.* 1997; 6: 372–379.
- Blanchard D.K., Hartmann L.C. Prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer. *Breast. Diseases*. 2001; 11: 361–363.
- Newman L.A., Kuerer H.M., McNeese M.D. et al. Reduction mammoplasty improves breast conservation therapy in patients with macromastia. *Am. J. Surg.* 2001; 181: 215–220.
- Shrotria S. Single axillary incision for quadrantectomy, axillary clearance and immediate reconstruction with latissimus dorsi. *Br. J. Plast. Surg.* 2001; 54: 128–131.
- Kroll S.S. Surgical correction of deformities after breast-conserving therapy. *Breast. Diseases*. 1999; 10: 147–149.
- Losken A., Elwood E.T., Styblo T.M. et al. The role of reduction mammoplasty in reconstructing partial mastectomy defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 109: 968–975.
- Peters G.N. Breast surgery: a superspecialty or a subspecialty? *Breast. Diseases*. 1999; 10: 26–28.
- Disa J.J., Cordeiro P.G., Heerdt A.H. et al. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue reconstruction after whole-breast irradiation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111: 118–124.
- Vaughan A., Dietz J., Aft R. et al. Patterns of local breast cancer recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Am. J. Surg.* 2007; 194: 438–443.
- Laronga C., Robb G.L., Singletary S.E. Feasibility of skin-sparing mastectomy with preservation of the nipple-areola complex. *Breast Diseases* 9: 125–127, 1998.
- Simmons R.M., Brennan M., Christos P. et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann. Surg. Oncol.* 2002; 9: 165–168.
- Rusby J., Brachet E., Taghian A. et al. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. *Am. J. Surg.* 2007; 194: 433–437.
- Nakagawa T., Yano K., Hosokawa K. Cryopreserved autologous nipple-areola complex transfer for the reconstructed breast. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111: 141–147.
- Smith L.F., Tillman R., Rubio I.T. et al. Intraoperative localization after stereotactic breast biopsy without a needle. *Am. J. Surg.* 2001; 182: 584–589.
- Kass R., Kumar G., Klimberg V.S. et al. Clip migration in stereotactic biopsy. *Am. J. Surg.* 2002; 184: 325–331.
- Singletary S.E. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer with breast conservation therapy. *Am. J. Surg.* 2002; 184: 383–393.
- Unseitig A., Kobbermann A., Euhus D. et al. Cavity shave margins: impact on re-excision and health care costs. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (suppl 1): 57.
- Kuerer H.M., Singletary S.E., Buzdar A.U. et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am. J. Surg.* 2001; 182: 601–608.
- Perez C.A. Current perspectives in the management of the axilla in patients with stage T1 or T2 breast cancer treated with breast conserving therapy. *Breast. Diseases*. 2001; 11: 370–374.
- Schwartz G.F. Breast conservation therapy: role, techniques, and controversies – a personal approach. *Breast. J.* 1997; 3: 242–245.
- Giuliano A. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2345–2350.
- Kruegger E.A., Wilkins E.G., Strawderman M. et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49: 713–721.
- Serra-Renom J., Munoz-Olmo J., Serra-Mestre J. Fat grafting in postmastectomy breast reconstruction with expanders and prostheses in patients who have received radiotherapy: forma-

- tion of new subcutaneous tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010; 125: 12–18.
33. *Morrow M., Scott S.K., Menck H.R.* et al. Factors influencing the use of breast reconstruction postmastectomy: A National Cancer Database Study. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 192: 1–8.
 34. *Tran N.V., Chang D.W., Gupta A.* et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 108: 78–82.
 35. *Papa M.Z., Zippel D., Koller M.* et al. Positive margins of breast biopsy: is reexcision always necessary? *J. Surg. Oncol.* 1999; 70: 167–171.
 36. *Perera F., Chisela F., Engel J.* et al. Method of localization and implantation of the lumpectomy site for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 959 – 965, 1995.
 37. *Baum M.* Intraoperative radiotherapy following local excision of early breast cancer. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract. 2003.
 38. *Vaidya J.S., Baum M.* Clinical and biological implications of the Milan Breast Conservation Trial. *Eur. J. Cancer.* 1998; 34: 1143–1144.
 39. *Spear S.L., Onyewu C.* Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000; 105: 930–942.
 40. *Recht A.* Timing of chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery. *Breast. Diseases.* 1997; 8: 91–93.
 41. *Broadwater J.R., Edwards M.J., Kugler C.* et al. Mastectomy following preoperative chemotherapy. *Ann. Surg.* 213: 1991; 126–129.
 42. *Allweis T.M., Boisvert M.E., Otero S.E.* et al. Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *Am. J. Surg.* 2002; 183: 218–221.
 43. *Kitamura K.* Stem cell augmented reconstruction: a new hope for reconstruction after breast conservation therapy. *Breast. Cancer. Res. Ther.* 2007; 106 (suppl 1), abs. 4071.
 44. *Ashkanani F., Sarkar T., Needham G.* et al. What is achieved by mammographic surveillance after breast conservation for breast cancer? *Am. J. Surg.* 2001; 182: 207–210.
 45. *Dowden R.V.* Mammography after implant reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995; 96: 119–121.
 46. *Leibman A.J., Styblo T.M., Bostwick J.* Mammography of the postreconstruction breast. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997; 99: 698–704.
 47. *Mund D.F., Wolfson P., Gorczyca D.P.* et al. Mammographically detected recurrent nonpalpable carcinoma developing in a transverse rectus abdominis myocutaneous flap: a case report. *Cancer.* 1994; 74: 2804–2807.
 48. *Bone B., Aspelin P., Isberg B.* et al. Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patient with implants after cancer surgery. *Acta. Radiol.* 1995; 36: 111–116.
 49. *Schmidt R.A.* Digital mammography: role in the future of breast imaging. *Breast. Diseases.* 1995; 6: 261–263.
 50. *Yilmaz M., Esen G., Ayarcan Y.* et al. The role of US and MR imaging in detecting local chest tumor recurrence after mastectomy. *Diagn. Interv. Radiol.* 2007; 13: 13–18..

Correspondence to:

Marek Dobke, M.D.
Division of Plastic Surgery UCSD
200 West Arbor Drive
San Diego, CA 92103
USA
E-mail: mdobke@ucsd.edu

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА
С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ
И СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИГамаюнов С.В.¹, Слугарев В.В.²,
Терентьев И.Г.¹, Денисенко А.Н.²¹ – Кафедра онкологии ГОУ ВПО НижГМА Минздравсоцразвития РФ,
² – ГУЗ Нижегородский областной онкологический диспансер,
Н. Новгород, Россия

Проведено изучение ближайших результатов лечения операбельного рака желудка с включением эндолимфатической химиотерапии в раннем послеоперационном периоде и 6 курсов системной полихимиотерапии по схеме ELF. Использование предложенной методики приводит к увеличению медианы общей выживаемости на $16,7 \pm 5,0$ месяцев и снижению частоты внутрибрюшного рецидива в первые два года наблюдения на $22 \pm 18,2\%$ ($p=0,049$). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения комплексных методов лечения резектабельного рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, комплексное лечение, лимфодиссекция, эндолимфатическая и системная химиотерапия, ближайшие результаты.

Хирургическое лечение является основным методом при раке желудка. В настоящее время в мировой практике накоплен огромный клинический материал по применению различных вариантов оперативного вмешательства при злокачественных опухолях желудка, включая комбинированные операции, а также расширенные и сверхрасширенные лимфодиссекции (D2, D3, D4) [4, 15-17, 32, 37]. Анализ результатов показал, что выполнение подобных операций позволило улучшить отдаленные результаты лечения практически при всех стадиях заболевания [2, 5, 11, 22, 26, 27, 30, 33, 34]. С другой стороны, возникают сомнения в целесообразности дальнейшего наращивания хирургической агрессивности при решении этой проблемы [4, 10, 23, 24, 28, 35, 36, 38, 40]. Хирургический метод лечения практически достиг предела своих возможностей, что отражается на стабилизации показателей выживаемости прооперированных пациентов на протяжении последнего десятилетия [20, 39, 41].

Отдаленные результаты лечения при формах заболевания, не являющихся ранними (T1N0M0), далеко не всегда могут считаться удовлетворительными, а уже при III стадии 5-летняя выживаемость не превышает 30% [3, 6, 7, 25]. Этот факт определяет актуаль-

THE ACUTE RESULTS
OF A COMBINED MODALITY TREATMENT
FOR OPERABLE GASTRIC CANCER
WITH ENDOLYMPHATIC
AND SYSTEMIC CHEMOTHERAPYGamayunov S.V.¹, Slugarev V.V.²,
Terentiev I.G.¹, Denisenko A.D.²¹ – Oncological department of FSI HPE Nizny Novgorod Medical State academy
of Ministry of public health and social development, Russian Federation,
² – SChI Nizny Novgorod Regional Oncological Dispensary,
Nizny Novgorod, Russia

The study examined the nearest results of an operable gastric cancer complex treatment comprising of endolymphatic chemotherapy at earlier postoperative period and 6 courses of systemic ELF chemotherapy. The proposed method of treatment led to an increase in median overall survival at $16,7 \pm 5,0$ months, and improved relapse-free survival ($p=0,049$). The therapy decreased the frequency of the intraperitoneal recurrence within the first two years of observation at $22 \pm 18,2\%$. The preliminary results indicate good prospects for further research on complex treatment of operable gastric cancer

Key words: gastric cancer, complex treatment, endolymphatic and systemic chemotherapy, nearest results.

ность исследований по изучению эффективности и внедрению в практику различных вариантов комбинированного и комплексного лечения рака желудка.

Учитывая преобладание в структуре неудач хирургического лечения локо-регионарного рецидива и перитонеальной диссеминации [2, 18, 19, 31], среди всех методов комбинированного и комплексного лечения предпочтение необходимо отдавать тем, которые направлены на усиление локо-регионарного контроля. Одним из таких методов, на наш взгляд, может быть эндолимфатическая полихимиотерапия в раннем послеоперационном периоде.

Исходя из литературных данных, при эндолимфатическом введении цитостатика максимальная концентрация препарата достигается в лимфатических коллекторах брюшной полости, в парааортальных лимфатических узлах и перитонеальной жидкости, что соответствует направлению лимфогенной и имплантационной диссеминации рака желудка [14, 21]. Эндолимфатическая химиотерапия характеризуется низкой токсичностью химиопрепаратов и их длительным сохранением в зоне воздействия [1, 8, 9, 12-14, 21]. Проведение эндолимфатической полихимиотерапии в раннем

послеоперационном периоде, вероятно, может использоваться для обеспечения пролонгированной защиты пациента в интервале между хирургическим воздействием и началом системной лекарственной противоопухолевой терапии.

Цель исследования. Целью настоящего исследования было изучение ближайших результатов методики лечения операбельного рака желудка с включением эндолимфатической химиотерапии в раннем послеоперационном периоде и системной полихимиотерапии. Для оценки эффективности предложенного метода комплексного лечения проведен анализ выживаемости и дожития пациентов до определенных критических событий, а также изучены частота и характер рецидива заболевания.

Материалы и методы. Основанием для настоящего исследования послужили клинические наблюдения за 96 больными в возрасте от 33 до 77 лет с морфологически верифицированным диагнозом рака желудка. Из них 39 пациентам в раннем послеоперационном периоде проводили курс эндолимфатической полихимиотерапии (два введения по схеме эпопозид 100 мг, фторурацил 750 мг, цефтриаксон 3,0 г) и 6 курсов системной полихимиотерапии по схеме ELF. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии, локализации и типу роста опухоли, стадии опухолевого процесса, объему выполненной резекции желудка, степени радикальности операции и количеству исследованных лимфатических узлов (табл.1). Всем пациентам выполнена расширенная комбинированная гастропленэктомия с лимфаденэктомией (ЛАЭ) D2 или дистальная субтотальная резекция желудка с аналогичной ЛАЭ D2. В основной группе достоверно чаще встречались неблагоприятные гистологические формы рака желудка: недифференцированный и перстневидно-клеточный рак ($p < 0,05$), что потенциально ухудшало прогноз частоты и сроков развития рецидива и диссеминации заболевания.

Результаты. Расчёт выживаемости проводился по методу моментов, предложенному E.L. Kaplan и P. Meier [29].

Таблица 1 Распределение больных по стадии заболевания			
Стадия (UICC 1997)	Количество пациентов X% (m/n случаев)		Всего
	I группа	II группа	
II	18 (7/39)	21 (12/57)	20 (19/96)
T3N0M0	8 (3/39)	9 (5/57)	8 (8/96)
T2N1+T1N2M0	10 (4/39)	12 (7/57)	12 (11/96)
III A	21 (8/39 случаев)	32 (18/57)	27 (26/96)
T4N0M0	5 (2/39)	7 (4/57)	6 (6/96)
T3N1M0	8 (3/39)	16 (9/57)	13 (12/96)
T2N2M0	8 (3/39)	9 (5/57)	8 (8/96)
III B	5 (2/39)	7 (4/57)	6 (6/96)
IV	56 (22/39)	40 (23/57)	47 (45/96)
T4N+M0	31 (12/39)	24 (14/57)	27 (26/96)
M1	25 (10/39)	16 (9/57)	20 (19/96)
Всего	100 (39/39)	100 (57/57)	—

$\chi^2 = 1,8 \quad P > 0,1^1$
¹ – Критерий χ^2 вычислялся путем преобразования таблицы сопряженности:
 IV стадия vs II+III A+III B

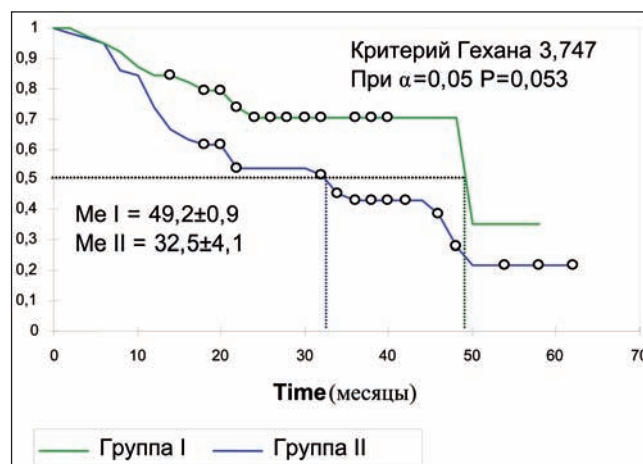


Рис. 1. Анализ общей выживаемости (критическое событие – смерть по любой причине).

Анализ общей выживаемости пациентов представлен на рисунке 1. В качестве критического события нами была выбрана смерть пациента по любой причине. С одной стороны, такой подход несколько искажает оценку влияния выбранного метода лечения на течение заболевания, так как при анализе учитываются причины смерти, не связанные с прогрессией опухоли. С другой стороны, появляется возможность комплексной оценки итогового результата, учитывая смерть от осложнений проводимого лечения и потенциальное увеличение риска смерти от интеркуррентных заболеваний.

Медиана выживаемости в основной (I) группе составила $49,2 \pm 0,9$ мес. против $32,5 \pm 4,1$ мес. в группе контроля (II).^{*} Несмотря на разницу в медиане в $16,7 \pm 5,0$ мес. в пользу группы комплексного лечения, в целом различия в выживаемости оказались статистически недостоверными. Критерий Гехана составил 3,747 и при $\alpha = 0,05 \quad p = 0,053$. Однако столь низкое значение p позволяет сделать вывод о наличии выраженной тенденции к увеличению общей выживаемости в группе комплексного лечения.

С целью уточнения анализа выживаемости мы проанализировали данные пациентов, умерших от причин, не связанных с продолжением роста опухоли. В качестве критического события была выбрана смерть от прогрессирования рака желудка. В основной (I) группе были цензурированы данные двух пациенток. Одна больная умерла от осложнений проводимого лечения, вторая – от последствий острого нарушения мозгового кровообращения, развившегося через 6 мес. после завершения лечения. В контрольной (II) группе также были цензурированы данные двух пациентов, причиной смерти которых стали последствия прогрессирования сопутствующих заболеваний.

При анализе скорректированной выживаемости (с цензурированием данных пациентов, умерших от причин, не связанных с прогрессированием

^{*} – Здесь и далее указаны медиана и границы 95% доверительного интервала для медианы.

основного заболевания) нами получены статистически достоверные различия в пользу группы комплексного лечения. Кривые скорректированной выживаемости отражены на рисунке 2. Медианы в основной (I) и контрольной (II) группах равнялись $49,3 \pm 0,84$ и $33,1 \pm 3,96$ мес. соответственно. Критерий Гехана составил 5,057 и при $\alpha=0,05$ $p=0,025$.

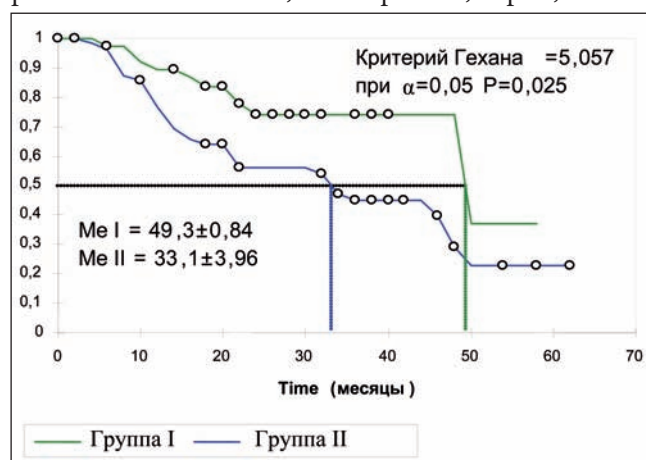


Рис. 2. Анализ скорректированной выживаемости. (критическое событие – смерть от прогрессирования заболевания).

Анализ летальности в исследуемых группах с учетом причин и сроков представлен в таблице 2. Так как минимальный срок наблюдения составляет 18 мес., мы можем рассчитать годовую выживаемость. Несмотря на то, что для основной (I) группы этот показатель оказался несколько больше, чем для контрольной (II), выявленные различия статистически недостоверны ($p>0,25$). Возможно, при увеличении численности групп и повышении чувствительности критериев оценки различия будут выявлены.

Таблица 1 Анализ летальности в основной (I) и контрольной (II) группах			
Показатель	Количество случаев X%(n/п случаев)		Всего
	I группа	II группа	
Количество пациентов	100% (39/39 случаев)	100% (57/57 случаев)	100% (96/96)
Умерло всего	33% (13/39)	61% (35/57)	50% (48/96)
Умерло за 1 год	15% (6/39)	26% (15/57)	22% (21/96)
-в т.ч. от рака	10% (4/39)	23% (13/57)	18% (17/96)
-в т.ч. от других причин	5% (2/39)	4% (2/57)	4% (4/96)
Одногодичная выживаемость (95%-ДИ)	$85 \pm 11,1\%$	$74 \pm 11,4\%$	$78 \pm 14,9\%$
$\chi^2=1,039$, $P>0,25$ 1 – Критерий χ^2 рассчитан для показателя одногодичной выживаемости.			

Для характеристики влияния комплексного лечения на течение опухолевого процесса мы проанализировали кривые безрецидивной выживаемости. В качестве критических событий были выбраны установление рецидива рака желудка или смерть от прогрессирования опухоли. При анализе безрецидивной выживаемости нами получены статистически достоверные различия в пользу группы комплексного лечения (критерий Гехана=3,876, при $\alpha=0,05$ $p=0,049$). Разница медианы безрецидив-

ной выживаемости в основной (I) и контрольной (II) группах составила $17,7 \pm 7,19$ мес. Кривые безрецидивной выживаемости отражены на рисунке 3.

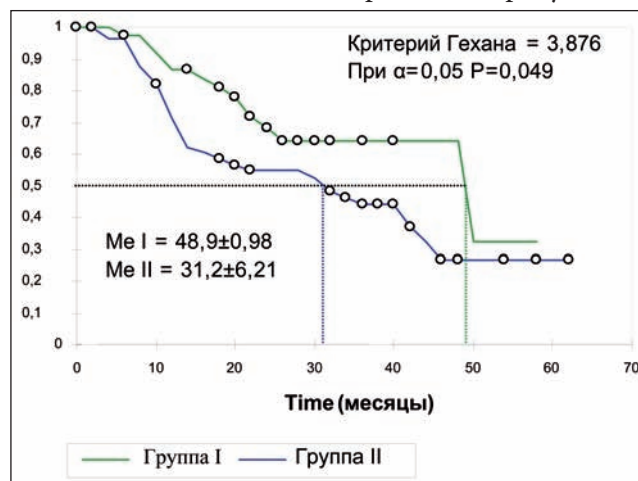


Рис. 2. Анализ безрецидивной выживаемости.

Сравнительный анализ характера рецидивирования рака желудка

Считаем целесообразным, отдельно остановиться на анализе частоты и структуры рецидива рака желудка. С целью раннего выявления внутрибрюшного рецидива в скрининговом режиме мы использовали ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Voluson® 730 Pro V, оснащенном мультисекторными линейными и конвексными датчиками с диапазоном частот от 3,0 до 15 МГц, с функцией 3D- и 4D-визуализации и возможностью использования энергии второй гармоники фирмы General Electric. Для проведения исследования был разработан специальный протокол, позволяющий оценить наличие асцита, структуру печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и ложа селезенки с использованием 3D-визуализации подозрительных очагов. Дополнительно анализировалась парааортальная зона, область чревного ствола и печеночно-двенадцатиперстной связки на наличие увеличенных лимфатических узлов и патологических образований с оценкой их кровотока. Использование высокочастотных датчиков позволило диагностировать очаги на париетальной брюшине и изменения структуры зоны пищеводно-кишечного анастомоза. При выявлении патологических образований выполняли магнитно-резонансное исследование, пункционную биопсию под контролем УЗИ или диагностическую лапаротомию.

Локализация и частота выявленного рецидива заболевания в первые два года наблюдения представлена в таблице 3.

В нашем материале основным местом начала прогрессии заболевания была брюшная полость, что соответствует высокому риску лимфогенной и имплантационной диссеминации и локо-регионарному характеру рецидивирования рака желудка. Как видно из таблицы 2, частота внутри-

Таблица 2
Анализ локализации рецидива рака желудка

Анализ локализации рецидива рака желудка				Таблица 2
Локализация	Число случаев X%(m/n случаев)		Всего	
	I группа	II группа		
Внутрибрюшной рецидив	15% (6/39)	35% (20/57)	27% (26/96)	
- Перитонеальная диссеминация	10% (4/39)	21% (12/57)	17% (16/96)	
- парааортальные лимфат. узлы	5% (2/39)	12% (7/57)	9% (9/96)	
- зона ПК-анастомоза	—	2% (1/57)	4% (4/96)	
Отдаленные метастазы	5% (2/39)	4% (2/57)	4% (4/96)	
Внутрибрюшной+отдаленный	—	2% (1/57)	1% (1/96)	
Всего внутрибрюшной рецидив	15% (6/39)	37% (21/57)	28% (27/96)	
Всего	21% (8/39)	40% (23/57)	32% (31/96)	
Разница частоты внутрибрюшного рецидива (95%-ДИ)	22±18,2%			
$\chi^2=4,278$, $P<0,05^3$ 3 – Критерий χ^2 рассчитан для показателя одногодичной выживаемости.				

брюшного рецидива в первые два года наблюдения достоверно ниже в группе комплексного лечения ($p<0,05$). 95% доверительный интервал разницы составил $22\pm 18,2\%$. Таким образом, применение комплексного лечения по предложенной схеме приводит к снижению частоты внутрибрюшного рецидива в первые два года после операции на $22\pm 18,2\%$.

ВЫВОДЫ

- Проведение комплексного лечения по предложенной методике приводит к увеличению медианы общей выживаемости на $16,7\pm 5,0$ мес. При этом различия в выживаемости оказались статистически недостоверными, и можно говорить лишь о тенденции к ее улучшению в основной группе ($p=0,053$).
- При анализе скорректированной выживаемости (с цензурированием случаев смерти, не связанных с прогрессией опухоли) получены статистически достоверные различия в пользу комплексного лечения ($p=0,025$).
- Безрецидивная выживаемость достоверно выше при проведении комплексного лечения ($p = 0,049$). Разница медианы безрецидивной выживаемости составила $17,7\pm 7,19$ мес.
- Проведение комплексного лечения приводит к снижению частоты внутрибрюшного рецидива в первые два года наблюдения на $22\pm 18,2\%$. Различия в частоте внутрибрюшного рецидива статистически достоверны ($p<0,05$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гамаюнов С.В. Новые технологии в комплексном лечении рака желудка. Научно-практическая конференция «Научно-техническое творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях»: Сборник научных докладов – М: МГСУ 2008; 274–275.
2. Давыдов М.И. Актовая лекция «Современная онкохирургия». – М.: Издательская группа РОНЦ, 2008; 32.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 19: 2: прил. 1. 57–100.
4. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Современная онкология. 2000; 2: 3–5.

5. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. и др. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. Практическая онкология. 2001; № 3 (7): 18–24.
6. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне. Практическая онкология. 2001; № 3 (7): 3–8.
7. Молдоев М.И., Жумабаев А.Р. Эффективность хирургических вмешательств у больных раком желудка. Онкохирургия. 2008; 1: 44.
8. Неродо Г.А. Химиотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д-ну. 1995; 24.
9. Панков А.К. Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении злокачественных опухолей. Сб. Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. М.: 1985; 38–53.
10. Пахомов С.Р. Использование капецитабина, как радиомодификатора, в комбинированном лечении рака желудка: дис. ... канд. мед. наук. Н.Новгород. 2005; 156.
11. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань. 1991; 360.
12. Сидоренко Ю.С. Эндолимфатическая полихимиотерапия в клинике. Ростов н/Д.: Изд-во Ростовского педагогического университета. 1998; 288.
13. Сидоренко Ю.С., Максимов Г.К. Химиотерапия рака желудочно-кишечного тракта на аутосредах организма и механизмы противоопухолевого действия. Ростов н/Д.: Изд-во РГМУ. 2005; 304.
14. Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Новые подходы к эндолимфатической терапии на модели местно-распространенного процесса рака шейки матки. Ростов н/Д.: ЛаПО. 2004; 232.
15. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в объеме R2 при радикальном хирургическом лечении рака желудка. Анналы Хирургии. 1996; 4: 20–24.
16. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. М.: ИЗДАТ. 2000; 220.
17. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия при раке желудка. Анналы Хирургии. 1996; 1: 20–27.
18. Чиссов В.И., Вашкамадзе Л.А., Бутенко А.В. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка после выполнения расширенных и комбинированных операций. Росс. онкол. журн. 2000; 1: 10–13.
19. Чиссов В.И., Старинский В.В. Избранные лекции по онкологии. М.: 2000; 350.
20. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность). М.: Медицина. 2003; 263.
21. Шевченко В.В., Забудкин А.Ф., Попович А.Ю. Фармакокинетика 5-фторурацила в брюшной полости при эндолимфатическом и внутривенном введении у больных с метастатическим раком желудка. Мат. I съезда онкологов стран СНГ. Москва. 1996; 2: 583–584.
22. Adachi Y, Kamakura T, Mori M. et al. Role of lymph node dissection and splenectomy in node-positive gastric carcinoma. Surgery. 1994; 116; 50: 837–841.
23. Chen J.Q. Problems in the surgical treatment of gastric cancers. Chung-Hua-Wai-Ko-Tsa-Chin. 1991; 29: 4: 220–270.
24. Chen J.Q, Wang S.B., Qi C.L. Rational evaluation of different lymph node dissection. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih. 1995; 75: 2: 110–128.
25. Hundahl S.A., Phillips J.L., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging proximal disease, and «different disease» hypothesis. Cancer. 2000; 88: 4: 921–932.
26. Ikeguchi M., Oka S., Gomyo Y. et al. Prognostic benefit of extended radical lymphadenectomy for patients with gastric cancer. Anticancer Res. 2000; 20: 1285–1289.

27. *Isozaki H., Okajima K., Fujii K. et al.* Effectiveness of para-aortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol.* 1999; 46: 549-554.
28. *Jaehne J. et al.* Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. *Arch. Surg.* 1992; 127: 290-294.
29. *Kaplan E.L., Meier P.* Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53: 457-481.
30. *Kunisaki C., Shimada H., Yamaoka H. et al.* Significance of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol.* 1999; 46: 2635-2642.
31. *Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 10: 725-730.
32. *Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T.* Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J. Surg.* 1987; 11: 4: 418-425.
33. *McCulloch P.* The role of surgery in patients with advanced gastric cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006; 4: 767-787.
34. *Nakane Y., Okamura S., Masuya Y. et al.* Incidence and prognosis of para-aortic lymph node metastasis in gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol.* 1998; 45: 1901-1906.
35. *Nomura E., Sasaco M., Yamamoto S. et al.* Risk Factors for Para-aortic Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer from a Randomized Controlled Trial of JCOG9501. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007; 37: 6: 429-433.
36. *Ohno S., Maehara Y., Ohiwa H. et al.* Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach. *Semin. Surg. Oncol.* 1994; 10: 2: 117-120.
37. *Sawai K., Takahashi T., Yamaguchi T. et al.* Principles of lymphadenectomy for gastric cancer according to depth of wall invasion, tumor site and regional lymphatic flow. *Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi.* 1992; 93: 8: 794-799.
38. *Siewert J.R., Bottcher K., Roder J.D. et al.* Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Brit. J. Surg.* 1993; 80: 1015-1018.
39. *Wu C.W., Hsieh M.C., Lo S.S. et al.* Prognostic Indicators for Survival After Curative Resection for Patients with Carcinoma of the Stomach. *Digestive Diseases and Sciences.* 1997; 42: 6: 1265-1269.
40. *Yonemura Y., Wu C.C., Fukushima N. et al.* Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54: 74: 634-638.
41. *Zhang X.F., Huang C.M., Lu H.S. et al.* Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2 613 patients. *World. J. Gastroenterol.* 2004; 10: 3405-3408.

Адрес для корреспонденции:

Гамаюнов С.В.
Кафедра онкологии ИПО
Нижегородская Государственная медицинская академия,
Тел.: 8-905-667-41-76,
E-mail: Gamajnovs@mail.ru
Слугарев В.В.
2-онкологическое отделение ГУЗ НООД,
Тел.: 8 (831) 4-38-91-94,
E-mail: guznood@pochta.ru

Correspondence to:

Gamayunov S.V.
Department of Oncology in HPE Nizny Novgorod Medical State academy,
Tel.: 8-905-667-41-76,
E-mail: Gamajnovs@mail.ru
Slugarev V.V.
Russian Federation, the chief of the 2nd oncological department
in SCHI Nizny Novgorod Regional Oncological ,
Tel.: 8 (831) 4-38-91-94,
E-mail: guznood@pochta.ru

**ЭНТЕРАЛЬНАЯ НУТРИТИВНАЯ
ПОДДЕРЖКА В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВЫ И ШЕИ**

Осипова Н.А., Решетов И.В., Соколов В.В.,
Панкратова М.А., Филушин М.М.,
Долгополова Т.В., Севрюков Ф.Е.

ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
Москва, Россия

**ENTERAL NUTRITIONAL SUPPORT IN
SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS
WITH HEAD AND NECK TUMORS**

Osipova N.A., Reshetov I.V., Sokolov V.V.,
Pankratova M.A., Filushin M.M.,
Dolgoplova T.V., Sevryukov F.E.

Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Проанализирован опыт использования препаратов нутритивной поддержки пациентов в предоперационном периоде при выраженной интоксикации вследствие массивного опухолевого поражения, а также в послеоперационном периоде при обширных оперативных вмешательствах. Применение нутритивной поддержки позволяет адекватно сбалансировать обменные процессы в организме онкологических больных, уменьшить токсическое действие опухолевых метаболитов, подготовить больных к обширной операции, а в послеоперационном периоде в кратчайшие сроки восстановить нормальную функцию желудочно-кишечного тракта и снизить последствия токсического воздействия медикаментозных препаратов.

Ключевые слова: энтеральное питание, нутритивная поддержка, гастростома.

ВВЕДЕНИЕ

Нутритивная недостаточность (НН) является частым осложнением онкологического процесса, а также причиной других осложнений, возникающих на этапах развития и лечения болезни.

По данным разных исследований, НН наблюдается у 45-86% онкологических больных, степень ее выраженности зависит от локализации, стадии основного процесса, проводимого противоопухолевого лечения, а также индивидуальной реакции организма в ответ на рост опухоли.

Общие для всех онкологических больных причины развития НН на фоне роста опухоли и противоопухолевого лечения – интоксикация, нарушение аппетита и вкусовых ощущений, психологический стресс, депрессия, нередко тошнота, рвота, болевой синдром. Всё это приводит к ограничению приёма пищи и нарастающей нутритивной недостаточности с нарушениями в различных видах обмена веществ – энергетическом, белковом, липидном, углеводном, витаминном, обмене микро- и макроэлементов [1]. Некорригированная НН у онкологического больного на этапах диагностики и лечения опасна серьёзными последствиями:

- падением энергетического субстрата и иммунитета;

The experience of drugs nutritional support of patients in the preoperative period with marked intoxication as a consequence of a massive tumor destruction, as well as in the postoperative period with extensive surgical intervention. The use of nutritional support can adequately balance the metabolic processes of cancer patients, reduce the toxic effect of tumor metabolites, prepare patients for the upcoming extensive surgery, and in the postoperative period as soon as possible to restore normal digestive function of the gastrointestinal tract, and reduce the effects of the toxic effects of various medicinal preparations.

Key words: enteral nutrition, nutritional support, gastrostomy.

- обострением хронических заболеваний;
- развитием гнойно-септических и других осложнений;
- ухудшением репаративных процессов;
- увеличением сроков госпитализации;
- ухудшением анатомо-физиологического результата хирургического лечения;
- увеличением летальности.

Темпы и степень НН резко возрастают в тех случаях, когда к рассмотренным общим причинам присоединяются факторы, препятствующие питанию больных естественным путём. С этой точки зрения особого внимания заслуживают больные опухолями головы и шеи, у значительной части которых нормальный приём пищи ограничен или совсем невозможен, учитывая локализацию опухоли, осложнения опухолевого процесса и противоопухолевого лечения. Ежегодно в России регистрируется 23000 новых случаев заболевания злокачественными опухолями головы и шеи (ОГШ) (рис.1), причем преобладают местнораспространенные опухоли III-IV стадии (рис. 2, 3), требующие выполнения обширных калечащих операций с последующим пластическим этапом.

На основании опыта работы отделений ОГШ и реконструктивно-пластической хирургии (РПХ),



Рис.1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта, глотки, гортани и пищевода в РФ.



Рис.2. Внешний вид больных с местно-распространенным опухолевым поражением.



Рис.3. Внешний вид больных после обширных деструктивных операций на орофарингеальной зоне.

а также отделения анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена факторы, определяющие ограничение или невозможность естественного питания, можно представить следующим образом (табл.).

Таблица	
Факторы, препятствующие естественному питанию больных на этапах лечения	Характер и локализация процесса
Механический сдавление/обструкция верхнего отдела пищеварительного тракта	Опухоли гортаноглотки, шейного отдела пищевода, постлучевой фиброз
Нарушение акта глотания поперхивание, аспирация	Опухоли с вовлечением нервно-мышечного аппарата гортаноглотки
Боль при приеме пищи, опасность кровотечения	Язвенное поражение ротоглотки, пищевода (опухолевое, постлучевое)
Анорексия, астения, потеря массы тела	Обширные опухоли с распадом, интоксикацией
Психоневрологические расстройства	Краниоорбитофациальные опухоли

Для поддержания адекватного нутритивного статуса и восполнения энергетических потребностей онкологических больных на этапах диагностики и лечения необходима правильная организация лечебного питания, вид которого избирается в зависимости от локализации, стадии

онкологического процесса, проводимого лечения, степени выраженности НН [2, 3, 5, 6, 8].

Именно энтеральному питанию или оптимизации обычного естественного питания следует отдавать предпочтение при выборе способа НП, так как они являются наиболее физиологичными, дают меньшее число осложнений и более эффективны по сравнению с парентеральным питанием [1-4, 6, 7].

Данный контингент больных был выбран нами не случайно: именно у больных с ОГШ имеются все перечисленные выше причины развития НН, в первую очередь – выраженный болевой синдром и психологический стресс, связанный с невозможностью адаптации в обществе в результате выраженных косметических дефектов. Совместно с хирургами мы стараемся улучшить отдаленные результаты лечения и возможность проведения отсроченных реконструктивных операций, что напрямую зависит от репаративных и пластических свойств организма.

Цель нашего исследования – определить потребность в энтеральной нутритивной поддержке (ЭНП) и рациональную тактику ее проведения у больных с ОГШ на этапах хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ проведен у 605 больных в возрасте 17-75 лет (308 мужчин, 297 женщин), оперированных в отделении ОГШ в течение 2009 года. Среди них 136 (22,5%) составили больные с опухолями орофарингеальной зоны и шейного отдела пищевода III-IV стадии, 317 (52,4%) – больные с рецидивными опухолями другой локализации, т. е. преобладали пациенты с местно-распространенным опухолевым процессом (74,9%). Это определило необходимость как можно более быстрого выполнения операции. Однако 93 пациента не могли быть прооперированы в связи с выраженной НН, значительной потерей массы тела (10-30% за последние 3 месяца) на фоне резкого нарушения естественного процесса питания, обусловленного локализацией опухолевого процесса и/или последствиями противоопухолевого лечения (дисфагия, нарушение акта глотания, постлучевой эпителиит ротогортаноглотки, эзофагит). Этим пациентам была проведена предоперационная ЭНП. Для этого по индивидуальным показаниям осуществляли установку назогастрального полиуретанового зонда мануальным или эндоскопическим способом либо пункционную эндоскопическую гастростомию. Для энтерального питания использовали смесь Нутризон в изокалорическом разведении в объеме 1-1,5 литров в сутки в качестве единственного или дополнительного источника питания в зависимости от индивидуальной потребности пациентов, при необходимости – в сочетании с инфузионной и дезинтоксикационной терапией. Учитывали осложнения и побочные эффекты ЭНП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рутинную предоперационную ЭНП проводили в течение 1–2 недель, что позволило значительно улучшить показатели нутритивного статуса пациентов: во всех наблюдениях прекращалась потеря массы тела, в ряде случаев удалось увеличить массу тела на 2–8 кг. Улучшалось общее состояние, нормализовались гематологические и биохимические показатели. Всё это дало возможность успешно выполнить все запланированные операции. После проведенных обширных операций ЭНП начинали с первых суток всем пациентам за исключением больных, у которых вмешательство сопровождалось лапаротомией и забором висцерального аутоотрансплантата. Послеоперационную ЭНП осуществляли до момента выписки больного с последующими рекомендациями приема энтеральных смесей в домашних условиях. Осложнений ЭНП отмечено не было. У 9,1% больных начало ЭНП сопровождалось развитием диареи, которая прекращалась после коррекции концентрации, скорости введения или объема питательной смеси.

Клиническое наблюдение

Б-ая У, 52 лет. Диагноз: рак верхней трети пищевода (T3N0M0) с переходом на гортань и правую долю щитовидной железы. Состояние после лучевой терапии СОД – 44 Гр. Алиментарная дистрофия. Поступила в МНИОИ им.П.А. Герцена для хирургического лечения 12.01.2010. Масса тела (МТ) – 51 кг, рост – 158 см. Индекс МТ (ИМТ) – 20,4 кг/м², формально соответствует норме. Однако до болезни МТ была 70–72 кг, ИМТ – 28,4 кг/м² (избыток), потеря МТ за последние 2 месяца составила 20 кг на фоне нарастающего стеноза пищевода, дисфагии 3 ст., анорексии.

Объем приема жидкостей через рот в течение суток не более 1 л. В исходном статусе преобладали: резкая астения, анемия, лейкопения (2,5Х10⁹/л), лимфоцитопения (5Х10⁹/л), тромбоцитопения (38–60Х10⁹/л), выраженная иммуносупрессия, активация окислительных процессов, дефицит антиоксидантной защиты, отсутствие нормального стула. В пунктате костного мозга – снижение гемопоэза без признаков злокачественности. Биохимические показатели крови без резких нарушений (вероятно, на фоне дегидратации).

Пациентке начата комплексная предоперационная подготовка: ЭНП «Нутризон» (сиппинг) 600 мл/сут. в качестве дополнения к основному питанию, оликлиномель 1200 мл/сут. внутривенно (7 дней), плазбумин 29% – 50 мл/сут. (7 дней); коррекция анемии (феррум Лек) и тромбоцитопении (тромбоцитарная масса 14 доз за 2 дня до операции). В течение 2 недель терапии достигнуто увеличение массы тела на 8 кг (с 51 до 59), улучшение иммунного, окислительно-антиокислительного, гематологического статуса, общего тонуса, психологического состояния. Выполнена операция (18.02.2010): ларингфарингэктомия, резекция шейного отдела пищевода, гемитиреоидэктомия справа; пластическое оформление орофарингостомы, эзофагостомы, трахеостомы; диагностическая верхнесрединная лапаротомия (без опухолевой патологии). Через двое суток после операции начато зондовое питание («Нутризон» 1000 мл/сут.). Тече-

ние послеоперационного периода без осложнений. Выписана на 15-е сутки после операции. Планируется дальнейшее восстановительное хирургическое лечение.

Данное наблюдение демонстрирует тяжелые последствия быстро нарастающей нутритивной недостаточности, а также необходимость использования индивидуальной тактики ее коррекции для оптимизации физического, психологического состояния и всех основных показателей гомеостаза, что позволяет успешно выполнить хирургическое лечение онкологическому больному высокого риска. Внедрение в рутинную практику отделения ОГШ и анестезиологии-реанимации ЭНП позволило улучшить ближайшие результаты хирургического лечения больных по сравнению с периодом, когда ЭНП регулярно не применялась (2005 г. и ранее). В 2009 г. по сравнению с 2005 г. общая частота послеоперационных осложнений снизилась в 3 раза, а средний койко-день уменьшился на 2,4, что соответствует сокращению сроков госпитализации оперированных больных ОГШ в среднем на 1452 койко-дня в год (рис. 4).

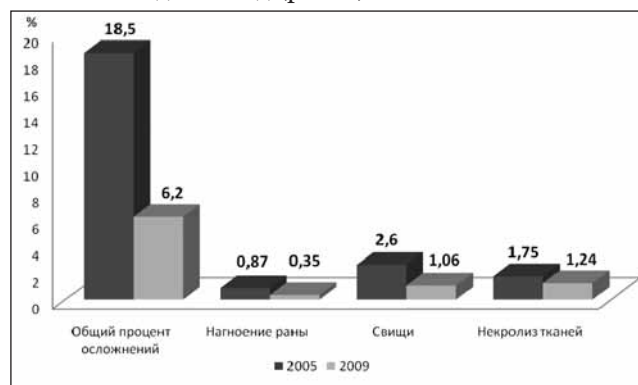


Рис.4. Послеоперационные осложнения у больных с опухолями головы и шеи в 2005 и 2009 годах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭНП питательными смесями является необходимым компонентом тактики периоперационного ведения больных с ОГШ. По данным проведенного исследования, в предоперационной ЭНП нуждаются не менее 15% общего контингента отделения ОГШ и 68% больных с опухолями ротогортаноглотки и шейного отдела пищевода ввиду нарастающей потери массы тела. В условиях напряженной лечебной работы, прогрессирования опухоли и связанных с ней расстройств, простыми и информативными критериями для быстрого обеспечения ЭНП и ускорения оперативного вмешательства являются темпы и степень потери массы тела больного за последние 1–3 мес. и текущие лабораторные показатели. Проведение ЭНП на этапах хирургического лечения больных с ОГШ, согласно данным анализа, способствовало значительному снижению послеоперационных осложнений и среднего койко-дня по сравнению с периодом до внедрения ЭНП в рутинную практику работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вретлинд А., Суджян А. Клиническое питание. Стокгольм–Москва. 1990.
2. Вологжанин Д.А., Хорошилов И.Е., Струков Е.Ю. Справочные материалы по оценке статуса питания и проведению нутритивной поддержки. СПб. 2009.
3. Лейдерман И.Н., Руднов В.А. Нутритивная поддержка в многопрофильном стационаре. М., 2001.
4. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной медицине. СПб–Екатеринбург. 2003.
5. Малышев В.Д., Савин Ю.Н. Нутритивная поддержка. В кн. «Интенсивная терапия». Ред. В.Д. Малышев. М.: Медицина. 2002; 410–418.
6. Парентеральное и энтеральное питание. 10-й Международный конгресс. Тезисы докладов. М.: 2006.
7. Попова Т.С., Тамазишвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии. М.: 1996.
8. Салтанов А.И., Обухова О.А., Кадырова Э.Г. Оценка питательного статуса в анестезиологии и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии. 1996; 4: 42–49.
9. Шадиев И.А., Свиридов С.В., Исмаилова З.З., Кумахова А.Х. и др. Сиппинг как способ коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов в ОРИТ. Анестезиология и реаниматология. 2008; 4: 31–34.

Адрес для корреспонденции:
Филушин М.М.
ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий,
2-й Боткинский проезд д.3,
125284, Москва, Россия
Тел.: 945–8853
E-mail: filushin_m@mail.ru

Correspondence to:
Filushin M.M.
Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
2-nd Botkinsky proezd 3,
125284, Moscow, Russia
Tel.: 945–8853
E-mail: filushin_m@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВРоманчишен А.Ф., Гостимский А.В.,
Привалов В.А., Демидчик Ю.Е.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Центр эндокринной хирургии и онкологии,
Санкт-Петербург, Россия
Челябинская государственная медицинская академия,
Челябинск, Россия
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Белоруссия

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT
FOR THYROID CARCINOMA
IN CHILDREN AND ADOLESCENTSRomanchishen A.F., Gostimsky A.V.,
Privalov V.A., Demidchik Yu.E.

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Saint Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology,
Saint Petersburg
Chelyabinsk State Medical Academy,
Chelyabinsk, Russia
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus

Десятилетняя выживаемость у детей с радиоиндуцированным, sporadическим, эндемическим раком ЩЖ составила более 95%. Визуализация возвратного гортанного нерва и околощитовидных желез в ходе операции уменьшает уровень специфических послеоперационных осложнений. Для выявления рецидива заболевания необходимо определять уровень тиреоглобулина и антител к нему как маркеров наличия папиллярного и фолликулярного рака ЩЖ. Показаниями к радиоiodотерапии является выявление отдаленных метастазов, вовлечение в процесс окружающих тканей, двусторонние регионарные метастазы рака ЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, дети и подростки, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое течение рака щитовидной железы (РЩЖ) у детей и подростков отличается агрессивностью, проявляющейся высокой частотой (24,1-52,0%) прорастания капсулы железы [13]. Мультицентрический рост новообразований выявляется в более чем половине наблюдений [18]. Регионарные метастазы к моменту первой операции обнаруживают у 36,8-93,0% детей [5, 9, 11, 13]. Частота отдаленных метастазов может достигать 12-50% наблюдений [13, 18].

Несмотря на агрессивное течение РЩЖ в детском и подростковом возрастах, характеризующееся распространенным местным ростом, многофокусностью опухолей, обширным регионарным и отдаленным метастазированием, большинство исследователей отмечают благоприятное течение «детских» карцином. Пяти- и десятилетняя выживаемость больных составляет свыше 95% [1, 14].

В послеоперационном периоде пациенты получают ТТГ-супрессивную терапию с целью профилактики рецидивов и метастазов опухоли. Наиболее часто используется L-тироксин в дозе 2,5-3 мкг/кг [2, 9].

В ряде случаев при назначении высоких доз тиреоидных гормонов возможно появление неже-

Ten-year survival rate of children with radio-induced, sporadic and endemic carcinomas, were more 95%, after operations. Visualization of recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands during surgery reduces the level of specific postoperative complications. To detect recurrent disease is necessary to study serum thyroglobulin and antibodies as markers of the presence of thyroid cancer. The indication for radioiodine therapy is the detection of distant metastases, involvement in the pathological process of surrounding organs, bilateral regional metastasis.

Key words: thyroid carcinoma, children and adolescents, surgery, survival.

лательных побочных эффектов вследствие ятрогенного тиреотоксикоза в виде кардиальной патологии, остеопороза [8]. Чтобы избежать нежелательных эффектов терапии следует проводить ее под контролем как уровня ТТГ, так уровней T_3 и T_4 .

Послеоперационное лучевое лечение больных дифференцированным РЩЖ включает терапию ^{131}I . Единой точки зрения на показания к лечению детей и подростков радиоiodом в литературе нет. Сторонники агрессивного подхода в лечении детского РЩЖ считают необходимым проведение радиоiodабляции всем пациентам после операции [7, 10, 17]. Выполнение такой методики позволяет, с одной стороны, добиться гибели резидуальной ткани железы, с другой, – выявить отдаленные микрометастазы и провести их лечение. Вместе с тем, лечение ^{131}I эффективно не у всех больных. У части пациентов (до 27% наблюдений) метастазы опухоли являются радионегативными [6].

Назначая всем больным терапию радиоактивным йодом, следует помнить о возможных лучевых осложнениях и нежелательных эффектах. По различным данным, у пациентов, леченных ^{131}I возможно развитие диспептического синдрома, лучевого паротита, бесплодия, возникновения

лейкозов и опухолей других локализаций. D. Green и соавт. (1995) обследуя женщин, леченых в подростковом возрасте ^{131}I по поводу РЩЖ, выявили, что частота рака молочной железы у них выше в 2 раза, чем в общей популяции.

Таким образом, рациональной представляется точка зрения назначения радиойодтерапии в послеоперационном периоде индивидуально, основываясь на показаниях: наличие отдаленных метастазов рака, невозможность полностью удалить опухоль (T_4), высокий уровень ТГ при условии выполненной раннее тиреоидэктомии [3, 4, 16, 18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе представлен анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения 1575 больных РЩЖ детского и подросткового возрастов, проживающих в различных регионах Российской Федерации и Республики Беларусь. Все пациенты распределены на три клинические группы.

Первую группу составили 95 больных спорадическими карциномами щитовидной железы. Это дети и подростки, находившиеся на лечении в клинике госпитальной хирургии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

Во вторую группу объединены 149 детей и подростков, проживающих в двух йододефицитных регионах Российской Федерации (Челябинская и Архангельская области), оперированных в клинике общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии на базе Челябинского областного центра хирургической эндокринологии. Еще 30 больных находились на лечении в клинике онкологии Северного государственного медицинского университета на базе Архангельского областного клинического онкологического диспансера. Всего было проведено 179 наблюдений.

Третью группу составили 1301 больной детского и подросткового возрастов, проживающие в Республике Беларусь и подвергшиеся лучевому воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Все больные радиоиндуцированной карциномой щитовидной железы находились на лечении в Республиканском центре опухолей щитовидной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде после 1575 первичных и 252 повторных оперативных вмешательств у детей и подростков по поводу РЩЖ летальных исходов не было.

Послеоперационные осложнения (специфические и неспецифические) были во всех рассматриваемых группах.

К неспецифическим осложнениям относятся нагноение послеоперационной раны и кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

Специфические осложнения – повреждение возвратных гортанных нервов, гипопаратиреоз после вмешательств на ЩЖ, повреждение добавочных, подъязычных нервов, лимфорея после выполнения боковой лимфаденэктомии (ЛАЭ), случайные повреждения анатомических структур.

В случаях, когда анатомические структуры вовлечены в опухолевый процесс, их повреждение носит не случайный характер, а является необходимостью, связанной с радикальным удалением злокачественного новообразования. Вростание опухоли в возвратные гортанные нервы выявлено в ходе 17 (1,1%) операций.

В группе больных спорадическим РЩЖ у 3 (3,2%) детей выявлено прорастание возвратных нервов опухолью: у двух (2,1%) нервы пересечены с одной стороны – у пациентки с медуллярной карциномой $T_4N_{1b}M_0$ и у больной папиллярным РЩЖ в стадии $T_4N_{1b}M_0$.

В одном случае (1,1%) у пациентки с папиллярным РЩЖ в стадии $T_4N_{1b}M_1$ возвратные гортанные нервы пересечены с обеих сторон в связи с невозможностью их выделения из опухоли, что потребовало наложения трахеостомы.

У больных эндемическим РЩЖ возвратные гортанные нервы были вовлечены в опухолевый процесс в 4 (2,2%) наблюдениях. Это 2 (1,1%) пациента с медуллярной карциномой в стадии T_4 и 2 (1,1%) больных папиллярным раком в стадии T_4 .

У 6 (0,5%) больных радиоиндуцированным РЩЖ в ходе оперативных вмешательств выявлено вростание опухоли в возвратные гортанные нервы, что потребовало их резекции.

Во всех перечисленных наблюдениях диагноз злокачественной опухоли установлен поздно. Дети поступили в клинику для хирургического лечения с карциномами в запущенной стадии. Таким образом, единственной мерой профилактики повреждения важных анатомических структур, связанного с распространенным злокачественным процессом, является своевременная диагностика РЩЖ и раннее хирургическое лечение.

Специфические послеоперационные осложнения отмечены у 106 (6,7%) больных (табл.).

В первой рассматриваемой группе в 1 (1,1%) случае выявлено повреждение возвратного нерва, у 2 (2,1%) пациентов развился временный гипопаратиреоз. Случаев постоянного гипопаратиреоза в данной группе не было. В одном наблюдении после выполнения левосторонней боковой ЛАЭ по поводу медуллярного РЩЖ в стадии $T_4N_{1b}M_0$ в послеоперационном периоде развилась лимфорея, связанная с повреждением грудного лимфатического протока. Прекращение выделения лимфы мы наблюдали к 15 суткам послеоперационного периода. Случаев повреждения добавочных нервов в ходе выполнения боковой ЛАЭ и повреждения ветвей верхнего гортанного нерва в ходе операций на ЩЖ в наших наблюдениях не отмечено. Всего

Частота специфических осложнений после оперативных вмешательств по поводу РЩЖ у детей и подростков (%)

Таблица

Осложнение	Спорадический РЩЖ (n=95)	Эндемический РЩЖ (n=179)	Радиоиндуцированный РЩЖ (n=1301)	Всего (n=1575)
Односторонний парез мышц гортани	1,1	1,7	4,8	4,2
Временный гипопаратиреоз	2,1	1,1	2,2	2,1
Постоянный гипопаратиреоз	-	0,6	0,4	0,4
Лимфорея	1,1	-	-	0,06
Всего	4,3	3,4	7,4	6,7

специфические осложнения оперативных вмешательств у больных спорадическим РЩЖ были в 4 (4,3%) наблюдениях.

У больных эндемическим РЩЖ специфические осложнения диагностированы в 6 (3,4%) случаях. Односторонний парез мышц гортани встретился у 3 (1,7%) детей и подростков. Гипопаратиреоз развился после операций у 3 (1,7%) больных. В 2 (1,1%) наблюдениях он носил временный характер, у 1 (0,6%) пациента возник постоянный гипопаратиреоз.

У больных радиоиндуцированными карциномами специфические осложнения выявлены в 96 (7,4%) случаях. У 62 (4,8%) пациентов выявлено одностороннее повреждение возвратных нервов, в 34 (2,6%) случаях развился гипопаратиреоз. В большинстве наблюдений гипопаратиреоз носил временный характер – у 29 (2,2%) больных. Постоянный гипопаратиреоз выявлен у 5 (0,4%) пациентов. Частота специфических осложнений в данной группе была несколько выше. Большая часть пациентов с осложнениями наблюдалась в конце 80 – начале 90 годов. В дальнейшем с накоплением опыта количество осложнений практически не отличается от таковых в первой и второй клинических группах.

Частота неспецифических осложнений низка. В целом они отмечены после 7 (2,2 %) операций.

В группе больных спорадическим РЩЖ было 3 (3,3%) неспецифических осложнений. Нагноение послеоперационной раны отмечено у 2 (2,1%) детей: у одного нагноение возникло после гемитиреоидэктомии по поводу папиллярного РЩЖ в стадии $T_1N_0M_0$, у другой пациентки произошло нагноение раны после боковой ЛАЭ, выполненной по поводу папиллярного рака в стадии $T_3N_{1b}M_0$. Адекватное дренирование ран и применение антибиотикотерапии позволили справиться с осложнением в течение 7 и 11 дней соответственно.

Кровотечение у больной фолликулярным РЩЖ в стадии $T_2N_0M_0$ возникло сразу после зашивания раны на операционном столе. Разведение краев раны позволило выявить источник кровотечения (ветвь нижней щитовидной артерии) и осуществить остановку кровотечения путем ее перевязки.

Неспецифические осложнения в послеоперационном периоде были у 2 (1,1%) больных эндемическим РЩЖ. У обоих отмечены кровотечения в ложе ЩЖ в раннем послеоперационном периоде. Пациенты оперированы повторно: произведена

ревизия раны и остановка кровотечения. Источником кровотечения были ветви нижней щитовидной артерии.

У пациентов третьей группы неспецифические осложнения выявлены в 12 (0,9%) наблюдениях. У 4 (0,3%) детей отмечено нагноение послеоперационной раны. После 8 (0,6%) оперативных вмешательств развилось послеоперационное кровотечение в ложе удаленной ЩЖ, что потребовало повторных операций и остановки кровотечения.

Низкий уровень специфических осложнений связан с разработанными в клинике госпитальной хирургии техническими приемами оперативных вмешательств (Романчишен Ф.А., 2007). Мы выделяем три этапа профилактики специфических осложнений.

В ходе первого этапа рассекали боковую щитовидно-гортанную связку для латерального отведения пальцем хирурга верхнего полюса доли ЩЖ и надежного лигирования ветвей верхней щитовидной артерии, а также сохранения наружной ветви верхнего гортанного нерва.

Второй этап включал в себя мобилизацию ЩЖ с последующей индикацией возвратного гортанного нерва в трех контрольных точках (рис. 1). Завершение удаления доли ЩЖ производили только под визуальным контролем терминального отдела возвратного гортанного нерва в месте разветвления его и вхождения в мышцы гортани (контрольная точка 3).

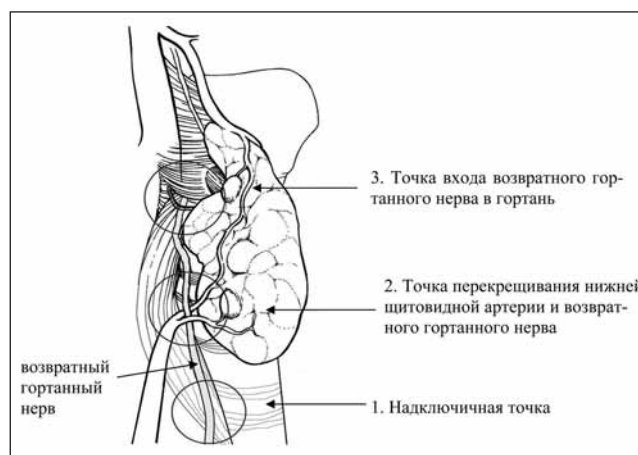


Рис. 1. Контрольные точки выделения возвратного гортанного нерва.

Для того, чтобы достичь точку 3, возвратный гортанный нерв преимущественно тупым путем выделяли на уровне ключицы (контрольная точка 1).

Однако доступным нерв становится только после пересечения и лигирования нижних щитовидных вен, мобилизации нижнего полюса доли ЩЖ и медиальном его смещении.

Под нерв подводили резиновую держалку, ткани над нервом рассекали до его перекреста со стволом или ветвями нижней щитовидной артерии (контрольная точка 2).

При этом сохраняли ветки возвратного гортанного нерва, идущие к трахее и пищеводу, а также кровоснабжение нижних околощитовидных желез. Ветви нижней щитовидной артерии перевязывали и пересекали в месте их вхождения в ЩЖ. Если околощитовидные железы располагались высоко или низко по отношению к ветвям нижней щитовидной артерии, последние пересекали над возвратным гортанным нервом. Кроме того, при возникновении кровотечения из ветвей нижней щитовидной артерии, ее ствол лигировали.

Третий этап профилактики осложнений использовали в случаях затруднений с идентификацией анатомических структур. Верификацию возвратного гортанного нерва производили с помощью аппарата «Nerve Integrity Monitor-2 TM» «Xomed-Treace». Данный метод основан на регистрации потенциала действия в области голосовых мышц, вызванного электростимуляцией возвратного нерва.

Комплекс аппаратуры состоит из следующих элементов: электромиографического монитора NIM-2TM; коннекторного (соединительного) блока; специальной эндотрахеальной трубки; стимуляционного электрода; аккумуляторных батарей питания.

Специальная эндотрахеальная трубка представляет собой мягкую силиконовую трубку с раздувающейся манжетой. В стенку трубки по ее длиннику впаяны 4 тонких стальных электрода (по 2 с каждой стороны). Тотчас за манжетой электроды оголены на протяжении 30 мм. Этот участок предназначен для контакта с голосовыми связками. Это позволяет производить регистрацию сокращений щито-черпаловидных мышц в ходе операции. Коннекторный блок предназначен для связи между пациентом и всеми элементами системы.

После интубации больного и правильной установки трубки в трахее на экране монитора регистрировалась кривая пассивной миографии голосовых связок – потенциал покоя. При стимуляции нерва электродом на экране монитора появлялась характерная кривая, отражающая колебания потенциала действия. Электростимуляция осуществлялась путем непосредственного контакта стимуляционного электрода со стволом искомого нерва.

Выражаем благодарность Г.В. Рандолфу – профессору кафедры отоларингологии, хирургии головы и шеи Гарвардского университета за предоставление аппарата «Nerve Integrity Monitor-2 TM» «Xomed-Treace» с технической документацией к нему.

У всех пациентов проводили оценку подвижности голосовых связок до и после хирургического лечения (на 3 сутки послеоперационного периода перед выпиской) путем непрямой или прямой ларингоскопии. Применение описанной методики профилактики повреждений возвратных гортанных нервов на протяжении последних 12 лет позволило избежать их случайных повреждений у детей и подростков.

Отдаленные результаты прослежены у 1509 (95,8%) пациентов. Судьба 66 (4,2%) детей неизвестна.

После хирургического лечения все больные РЩЖ находились на диспансерном наблюдении в клиниках. Пациенты осматривались каждые три месяца на протяжении первых двух лет после операции, в течение трех последующих один раз в полгода, в дальнейшем ежегодно.

В ходе каждого осмотра оценивали состояние остатка ЩЖ (в случае выполненной ранее органосберегательной операции) или ложа удаленной ЩЖ и регионарных лимфатических узлов. УЗИ шеи проводили один раз в год. Ежегодно выполняли рентгеновское исследование органов грудной клетки.

Всем пациентам после операции назначали препараты тиреоидных гормонов (L-тироксин) в ТТГ-супрессивной дозе. Для контроля проводимой терапии определяли уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в периферической крови. Исследование проводили в первый год один раз в три месяца с целью подбора дозы препарата. В дальнейшем один раз в полгода определяли уровень ТТГ. Доза препарата варьировала от 100 до 200 мкг/сут. в зависимости от веса и возраста пациента в группе больных, которым выполнена тиреоидэктомия. Средняя доза L-тироксина составила $135 \pm 7,5$ мкг/сут. В группе пациентов, которым ранее выполнены органосберегательные операции суточная доза L-тироксина была меньше, составив в среднем $70 \pm 3,5$ мкг (50–100 мкг/сут.). Таким образом, ТТГ-супрессивная доза L-тироксина зависела от сохраненной функционирующей ткани ЩЖ.

В ходе наблюдения за больными при отсутствии признаков рецидива заболевания через 5 лет после начала лечения доза L-тироксина снижали до заместительной либо отменяли при условии достаточной функции остатка ЩЖ.

На протяжении последних 5 лет и в соответствии с Европейским Консенсусом о лечении больных РЩЖ появилась возможность исследования сывороточного тиреоглобулина (ТГ) у пациентов после хирургического лечения по поводу дифференцированного РЩЖ. ТГ продуцируется тиреоцитами, а также клетками опухоли.

Проведен анализ данных определения ТГ у больных первой рассматриваемой группы. Определение уровня ТГ проведено у 10 (10,5%) больных папиллярным и фолликулярным спорадическим РЩЖ. Определение ТГ проводили после четырех-

недельной отмены тиреоидных препаратов. Наряду с исследованием ТГ определяли уровни антител к ТГ и ТТГ. Непременным условием применения метода было выполнение ранее тиреоидэктомии.

Из 10 обследованных больных у одной с фолликулярным РЩЖ отмечено нарастание титра ТГ в ходе наблюдения через 6 лет после операции. Ежегодный уровень маркера составил 1,2–1,4 нг/мл, а на шестом году наблюдения уровень ТГ составил 6,5 нг/мл. Проведенные в последующем диагностическое сканирование тела с ^{131}I и УЗИ шеи позволили выявить регионарный метастаз опухоли на стороне поражения и выполнить боковую ЛАЭ.

В двух наблюдениях папиллярных карцином уровень ТГ был высоким (14,3 и 21,6 нг/мл), выявлены отдаленные метастазы в легких: до хирургического лечения и сразу после операции. Дети получают терапию радиоiodом.

У остальных пациентов (7 наблюдений) уровень ТГ сохранялся в пределах от $<0,05$ нг/мл до 2,0 нг/мл, составив в среднем $0,3 \pm 0,12$ нг/мл. При этом отсутствовали антитела к тиреоглобулину, и уровень ТТГ после отмены тиреоидных препаратов составил более 50 МЕ/мл.

Учитывая недавнее применение методики определения ТГ как маркера рецидивов и метастазов дифференцированных опухолей ЩЖ, окончательные выводы делать рано. Однако предварительные суждения позволяют отметить эффективность методики в диагностике регионарных и отдаленных метастазов фолликулярного и папиллярного РЩЖ, и необходимость ее использования в наблюдении за больными в послеоперационном периоде.

Во всех рассматриваемых группах общая выживаемость больных выше 95% (рис. 2).

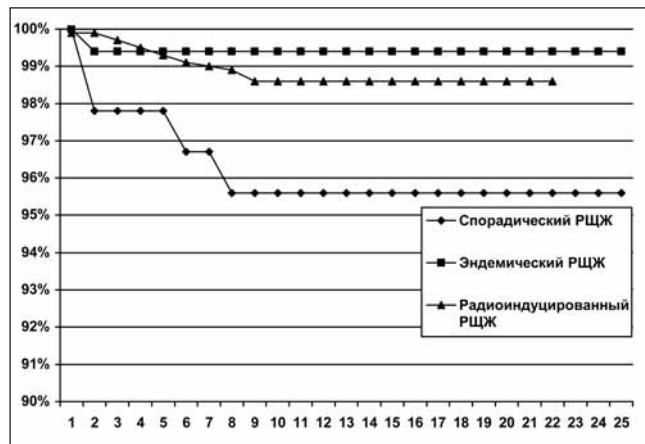


Рис. 2. Общая выживаемость больных РЩЖ.

У больных спорадическим РЩЖ отдаленные результаты известны в 91 (95,8%) наблюдении. Сроки наблюдения составили от 1 до 36 лет после хирургического лечения. Средний срок наблюдения — $12,1 \pm 3,23$ лет.

Умерли 4 (4,2%) пациента. Из них двое детей с медуллярным РЩЖ погибли от метастазов в головной мозг через 2 и 6 лет после начала лечения,

одна больная с папиллярной карциномой ЩЖ умерла от метастазов в легкие через 2 года после операции, вторая с фолликулярной карциномой — через 8 лет после операции.

У всех умерших пациентов опухоль в момент постановки диагноза была запущенной: фолликулярный РЩЖ — $\text{T}_3\text{N}_{1\text{b}}\text{M}_0$, папиллярная карцинома — $\text{T}_4\text{N}_{1\text{b}}\text{M}_1$, медуллярный РЩЖ — $\text{T}_3\text{N}_{1\text{b}}\text{M}_0$, $\text{T}_4\text{N}_{1\text{b}}\text{M}_0$. Кроме того, больные папиллярным и фолликулярным РЩЖ получали лечение в 60-е годы, когда не было возможности проведения радиоiodтерапии. Общим пациентам проводили наружное послеоперационное облучение.

Общая пятилетняя выживаемость больных спорадическим РЩЖ составила 98,8%, десятилетняя выживаемость — 95,6%. В дальнейшем гибели наблюдаемых больных пока не отмечено.

Во второй группе отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 170 (95,0 %) детей и подростков с эндемическим РЩЖ. Сроки наблюдения составили от 1 до 25 лет после хирургического лечения. Средний срок наблюдения — $8,4 \pm 1,71$ лет.

Умерли 2 (1,2) пациента. У обоих был медуллярный РЩЖ, стадия заболевания — $\text{T}_4\text{N}_{1\text{b}}\text{M}_0$. Смерть этих больных наступила в первый год после хирургического вмешательства от генерализации опухолевого процесса с отдаленными метастазами в головном мозге.

Случаев смерти больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ зафиксировано не было.

Общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных эндемическим РЩЖ составила 99,4%.

В группе больных радиоиндуцированным раком отдаленные результаты прослежены у 1248 (95,9%) пациентов. Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 22 лет после операции. Среднее время наблюдения — $12,2 \pm 2,44$ лет.

В ходе наблюдения умерли 17 (1,3%) больных. Во всех наблюдениях это были дети с распространенными карциномами к моменту диагностики заболевания.

Общая пятилетняя выживаемость составила 99,3 %, десятилетняя — 98,6%.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения детей и подростков с карциномами ЩЖ показал, что выживаемость больных во всех рассматриваемых группах составила более 95%. При этом агрессивный рост новообразований не ухудшал результаты лечения при условии адекватного хирургического лечения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Отдаленные результаты хирургического лечения больных спорадическим, эндемическим и радиоиндуцированным раком щитовидной железы в детском и подростковом возрасте хорошие. Пяти- и десятилетняя выживаемость пациентов превысила уровень 95%.

2. Техника оперативных вмешательств на щитовидной железе, при которой выполняется визуализация возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез, позволяет добиться низкого уровня специфических послеоперационных осложнений.

3. В послеоперационном периоде дети и подростки должны находиться на диспансерном учете, получать ТТГ-супрессивную терапию препаратами гормонов щитовидной железы. Для выявления рецидивов заболевания необходимо исследование сывороточного тиреоглобулина и антител к нему как маркеров наличия и функции опухолевой ткани. Терапия радиоiodом показана в случаях обнаружения отдаленных метастазов, вовлечения в патологический процесс окружающих органов, массивного, двустороннего регионарного метастазирования со стимулированным повышением уровня маркеров клеток рака щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амирова Н.М. Тактика и объем операций у больных с узловыми образованиями щитовидной железы: Дис. ... докт. мед. Наук. Саратов. 1996; 292.
2. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я. Современные аспекты в наблюдении за больными раком щитовидной железы. Актуальные проблемы современной эндокринологии: Тез. IV Всерос. конгресса эндокринологов. СПб. 2001; 286.
3. Демидчик Ю.Е., Гедревич З.Э., Барановский О.А. Результаты радиоiodтерапии у детей с отдаленными метастазами дифференцированного рака щитовидной железы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск. 2004; 2: 34.
4. Осипов С.В., Привалов В.А., Яйцев С.В. и др. Особенности клинического течения и отдаленные результаты хирургического лечения рака щитовидной железы у детей и подростков. Детская хирургия. 2002; 4: 33–36.
5. Романчишен А.Ф., Демидчик Ю.Е., Поляков В.Г. и др. Первичные и повторные хирургические вмешательства при патогенетически разным раке щитовидной железы (РЩЖ) у детей и подростков. Рак щитовидной железы и эндемический зоб. Екатеринбург. 2007; 114.
6. Подольхова Н.В., Родичев А.А., Дроздовский Б.Я. Эффективность радиоiodтерапии у больных дифференцированным раком щитовидной железы с метастазами в легкие. Материалы IV Всероссийского тиреоидологического конгресса. М.: 2007; 137.
7. Коваленко А.Е., Омельчук А.В., Таращенко Ю.Н. и др. Хирургическое лечение папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков. Материалы IV Всероссийского тиреоидологического конгресса. М.: 2007; 80.
8. Черенько С.М., Горобейко М.Б., Паламарчук В.А. Развитие современных медицинских технологий как аргумент в пользу широкого внедрения радикального комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы. Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симп. с международным участием по хир. эндокр. СПб. 2003; 1: 233–236.
9. Angerpointer T.A., Britsh E., Knorr D. et al. Surgery for benign and malignant diseases of the thyroid gland in childhood. Prog. Pediatr. Surg. 1991; 26: 21–27.
10. Sawka A.M., Thephamongkhon K., Brouwers M. et al. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J. Clin. Endocr. Metab. 2004; 89: 8: 2859–2866.
11. Alfahaily M., Kebebew E., Duh Q.Y. et al. Differentiated thyroid cancer in patients younger than 21 years and older: A case-matched outcome analysis. Conference of the International Association of Endocrine Surgeons. Uppsala. 2004; 40.
12. Green D., Edge S., Penetrente R. et al. In situ breast carcinoma after treatment during adolescent for thyroid cancer with radioiodine. Med. Pediatr. Oncol. 1995; 24: 2: 82–86.
13. Massimo M., Collini P. Conservative approach for pediatric differentiated thyroid tumors. 2nd Milan thyroid cancer conference. Milan. 2006; 15.
14. Perinetti H.A., Borremans C.G., Glatstein T.B. Thyroid differentiated cancer in patients younger than 19 years old. Thyroid. 2005; 15: 1: 11–112.
15. Noguchi S., Yamashita H., Uchino S. et al. Recurrent rates and prognosis of papillary thyroid cancer in children, adolescents and young adults. 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons. Hong Kong. 2006; 102.
16. Schlumberger M., Pacini F. Thyroid tumors. Nucléon. Paris. 1999; 317.
17. Janoušek P., Kabelka Z., Betka J. et al. Surgery treatment of malignant tumours of thyroid gland in children. Otorinolaryngologie a foniatrie. 2006; 55: 3: 168–173.
18. Dzodić R., Marković I., Inić M. et al. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons. Hong Kong. 2006; 116.

Адрес для корреспонденции:

Романчишен А.Ф.
С-Пб Государственная педиатрическая мед. академия,
Центр эндокринной хирургии и онкологии, С-Пб, др.)
afromanchishen@mail.ru

Correspondence to:

Romanchishen A.F.
Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Saint Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology
afromanchishen@mail.ru

УЩЕМЛЕННЫЕ ВЕНТРАЛЬНЫЕ ГРЫЖИ
НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Зимин Ю.И.

Пензенский областной онкологический диспансер
Пенза, Россия

Вентральные ущемленные грыжи являются общехирургической проблемой. На протяжении многих десятилетий разрабатываются вопросы диагностики, хирургической тактики и послеоперационного ведения больных. Однако результаты лечения больных с ущемленными наружными брюшными грыжами до сих пор остаются неудовлетворительными. Послеоперационная летальность составляет от 8 до 12%, а среди больных старше 60 лет – от 16 до 20%.

Химиотерапия замедляет фазу воспаления, что ведет к торможению процессов заживления ран. Замедленный раневой процесс, угнетение ростковых факторов, ведущих к формированию полноценной соединительной ткани, способствуют формированию рецидивной грыжи.

Ключевые слова: вентральные ущемленные грыжи, ущемленные наружные брюшные грыжи. полихимиотерапия.

Имеется достаточное количество работ, посвященных вентральным ущемленным грыжам. Учитывая, что данная проблема является общехирургической, на протяжении многих десятилетий изучаются вопросы диагностики, хирургической тактики и послеоперационного ведения больных. Однако результаты лечения больных с ущемленными наружными брюшными грыжами до сих пор остаются неудовлетворительными. Послеоперационная летальность, по данным различных авторов, составляет от 8 до 12%, а среди больных старше 60 лет она возрастает до 16–20% [1].

Известно, что для лечения больных со злокачественными новообразованиями для замедления развития или необратимого повреждения опухолевых клеток используется химиотерапия, что тормозит фазу воспаления [3] и процессы заживления раны. Отсюда следует, что замедленный раневой процесс, угнетение ростковых факторов, обеспечивающих формирование полноценной соединительной ткани, способствуют формированию рецидивной грыжи.

Одним из наиболее важных факторов, predisposing к развитию инфекции, является нейтропения – один из индикаторов депрессии костно-мозгового кроветворения. Снижение чис-

POLYCHEMOTHERAPY-INDUCED
VENTRAL STRANGULATED
HERNIAS IN PATIENTS
WITH MALIGNANT TUMORS

Zimin Yu.E.

Penza Regional Oncological Dispensary,
Penza, Russia

Ventral restrained hernias is a general surgical problem. Diagnostics, surgical tactics and postoperative conducting patients with ventral restrained hernias are being developed during many decades. However results of treatment of patients with the restrained external belly hernias remain unsatisfactory till now. According to various authors, postoperative lethal outcome makes from 8 up to 12%, and among patients older than 60 years it increases up to 16–20%.

It is known, that medical products are applied to treatment of patients with malignant tumors with objective of delay of progress or irreversible damage of tumor cells (chemotherapy). However they slow down a phase of an inflammation that conducts to braking process of healing of wounds.

Slowed down wound process, oppression of growth factors leading to formation of an adequate connective tissue, help to formate a recurrent hernia.

Keywords: ventral restrained hernias, restrained external belly hernias, polychemotherapy.

ла циркулирующих нейтрофилов, нарушение их основных функций ведут при недостаточно эффективном лечении к высокой летальности. Кроме того, само оперативное вмешательство на фоне химиотерапии (как с нейтропенией, так и без нее) увеличивает риск инфекционных осложнений.

На базе Пензенского онкологического диспансера развернуто 120 коек для химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований. За 12 лет наблюдалось только три случая ущемления вентральных грыж на фоне проводимой полихимиотерапии, описание которых представлено ниже.

Клинические наблюдения:

Б-ая М., 48 лет, поступила в отделение гематологии 01.12.96 для проведения второго курса полихимиотерапии с диагнозом: лимфобластная лимфома с лейкоемизацией 4 ст., сахарный диабет II тип, гипертоническая болезнь 2 ст., ожирение 2 ст. В анамнезе курс лечения по схеме СОР (циклофосфан, винкристин, преднизолон). Анализ крови: Нв – 81 г/л, эритроциты – 2,89•10¹², лейкоциты – 6,0•10¹², палочкоядерные – 3%; сегментоядерные – 9%, лимфоциты – 85%, моноциты – 1%, СОЭ – 52 мм/ч. В процессе лечения по схеме СОР на 9 сутки с момента поступления и 3 сутки с момента введения цитостатиков развилась клиническая картина ущемленной вентральной грыжи (в анамнезе – холецистэктомия, экстирпация матки

с придатками по поводу миомы и кист яичников). Экстренное оперативное вмешательство. Выполнена герниолапаротомия с пластикой по методу К.М. Сапежко в модификации Н.А. Баулина [2]. Грыжевой дефект 15х5 см. В грыжевом мешке – пряди сальника и две жизнеспособные петли тонкой кишки. Послеоперационный период без раневых осложнений. В последующем проведено 8 курсов химиотерапии по аналогичной схеме. Рецидива не отмечено. Летальный исход вследствие прогрессирования основного заболевания спустя 24 месяца.

Б-ая К., 61 год, поступила в отделение гематологии 11.03.97 с диагнозом: хронический лимфолейкоз, опухолевая форма, обострение. Из анамнеза: больна с 1993 года, проведено 14 курсов полихимиотерапии (винкристин, циклофосфан, вепезид, преднизолон). Анализ крови: Нв – 132 г/л, эритроциты – $4,64 \cdot 10^{12}$, лейкоциты – $2,3 \cdot 10^{12}$, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 23%, лимфоциты – 59%; моноциты – 9%, СОЭ – 4 мм/ч. В процессе лечения на 7-е сутки с момента начала полихимиотерапии наступило ущемление пупочной грыжи, петли тонкой кишки жизнеспособны. Проведена пластика тем же методом, что и у больной К. На 5-е сутки клиническая картина нейтропении с падением лейкоцитов до $0,5 \cdot 10^{12}$. Летальный исход на 9-е сутки от сепсиса.

Б-ая Р., 59 лет, поступила в отделение химиотерапии 03.12.07 на 3 курс полихимиотерапии с диагнозом: рак желудка, рТ2N1M0 (IIA ст.), спленогастрэктомия 21.08.07. Гистологическое исследование удаленного препарата (№5956/07 от 27.08.07): низкодифференцированная аденокарцинома с прорастанием до 1/2 мышечного слоя. В 4 регионарных лимфатических узлах – метастазы рака. Предшествующие два курса полихимиотерапии проведены по схеме: вепезид, лейковорин, 5-фторурацил. Анализ крови: Нв – 100 г/л, эритроци-

ты – $3,3 \cdot 10^{12}$, лейкоциты – $3,4 \cdot 10^{12}$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 46%, лимфоциты – 49%, моноциты – 1%, СОЭ – 4 мм/ч. На вторые сутки после поступления наступило ущемление правосторонней косой паховой грыжи без нарушения жизнеспособности петли тонкой кишки. Пластика комбинированным способом по общепризнанным методам. Заживление раны первичным натяжением. В последующем проведены 3 курса полихимиотерапии по указанной схеме.

Приведенные наблюдения показывают нестандартность клинических ситуаций, когда в процессе лечения химиотерапия оказывает негативное влияние на течение раневого процесса, а оперативное вмешательство – на общий статус организма. Кроме того, у данной категории больных невозможно контролировать течение раневого процесса по количественным характеристикам элементов формулы крови. Лечение данной категории больных должно осуществляться хирургами и химиотерапевтами совместно. Из всех видов пластических пособий следует выбирать мышечно-апоневротические, обеспечивающие создание достаточного удерживающего компонента до полного восстановления системы гемопоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антонов А.М., Григорьева М.В., Лебедев Е.Г. и др. Результаты хирургического лечения больных с наружными брюшными грыжами. Вестник хирургии 2001; 3: 92-96.
2. Баулин Н.А., Ивачева Н.А., Нестеров А.В. и др. Выбор метода пластики брюшной стенки при вентральных грыжах. Хирургия 1990; 7: 102-104.
3. Hunt TK. Disorders of wound healing. World J Surg 1980; 4: 271-277.

Адрес для корреспонденции:

Зимин Ю.И.
Пензенский областной онкологический диспансер
(8412) 41-30-55, 41-54-51

Correspondence to:

Zimin A.F.
Penza Regional Oncological Dispensary
(8412) 41 30 55, 41 54 51

**БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА
С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В СРЕДОСТЕНИИ
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

Пикин О.В., Франк Г.А., Вурсол Д.А., Казакевич В.И.,
Королев А.В., Картовещенко А.С.

ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
Москва, Россия

**A RARE CASE OF LOCALIZED
MEDIASTINAL CASTLEMAN DISEASE
(CASE REPORT)**

Pikin O.V., Frank G.A., Vursol D.A., Kazakevich V.I.,
Korolev A.V., Kartoveschenko A.S.

Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Представлено редкое клиническое наблюдение локализованной медиастинальной формы болезни Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатического узла). При гиалино-васкулярном варианте основным методом лечения является хирургический с хорошим прогнозом. Показаны особенности морфологической диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, средостение, хирургическое лечение.

Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатического узла) – редкое неопухольное заболевание лимфоидной ткани неизвестной этиологии, проявляющееся локальным или мультицентрическим увеличением лимфатического узла/узлов. Заболевание впервые описано доктором В. Castleman в 1954 году [1]. При болезни Кастлемана наиболее часто поражаются лимфатические узлы шеи (42,0%), средостения (31,0%), брюшной полости (18,0%) и забрюшинного пространства (5,0%). Клинически заболевание протекает в виде опухолевого узла с четкими, ровными контурами, характеризующегося медленным ростом.

Выделяют две формы заболевания: 1) локализованная (гиалино-васкулярный тип); 2) мультицентрическая или системная (плазмноклеточный тип). Гиалино-васкулярный тип встречается у 85,0–90,0% больных болезнью Кастлемана протекает чаще всего бессимптомно, редко наблюдают гипохромную анемию, тромбоцитопению. При плазмноклеточном типе больные часто отмечают слабость (81,0%), лихорадку (71,0%), потерю веса (56,0%), анорексию и тошноту (42,0%) [2–4]. Так же у них выявляют гепато- и спленомегалию, неврологические проявления, повышение СОЭ, анемию, гипергаммаглобулинемию и увеличение лимфатических узлов в нескольких анатомических областях. Плазмноклеточный тип болезни Кастлемана сочетается с рецидивирующим плевральным выпотом, миастенией, иммунодефицитом, саркомой Капоши, неходжкинской лимфомой, опухолью толстой кишки, почки и щитовидной железы [3].

Диагностика болезни Кастлемана при отсутствии симптоматики трудна. При ультразвуковом

A rare case of localized mediastinal Castleman disease is presented. Surgery is a method of choice in treatment of hyaline-vascular type of Castleman disease with good outcome. The peculiarities of morphology diagnoses are described.

Key words: Castleman disease, mediastinum, surgical treatment.

исследовании выявляют картину характерную для лимфомы. При компьютерной томографии определяется округлое образование с ровными контурами, хорошо отграниченное от окружающих органов и структур. В литературе описаны случаи болезни Кастлемана с поражением периферических лимфатических узлов, имитирующих метастазы рака молочной железы [4].

Выбор метода лечения болезни Кастлемана зависит от морфологического типа. Так, при локализованной форме (гиалино-васкулярный вариант) предпочтение отдают хирургическому методу. Полное удаление образования независимо от его локализации предопределяет хороший прогноз. При плазмноклеточном варианте применяют терапию кортикостероидами, а в случае ее неэффективности назначают химиотерапию. Прогноз при плазмноклеточном варианте заболевания плохой – медиана выживаемости варьирует от 6 до 36 мес. Наиболее частая причина смерти у этих больных – инфекционные осложнения [3, 5].

Приводим собственное клиническое наблюдение одноузлового варианта болезни Кастлемана (гиалино-васкулярный тип) с локализацией в средостении.

Клиническое наблюдение

Б-ая Н., 15 лет, и.б. № УА-9609, поступила в отделение торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена 29.12.2009 г.

При очередном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлено образование в передне-верхнем средостении (рис. 1). Больная направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена.

Компьютерная томография органов грудной клетки (18.12.2009): на представленных томограммах в средостении



Рис.1. Рентгенограмма органов грудной клетки 6-ой Н. в прямой проекции.

определяется опухолевое образование, линейными размерами 5,0X5,5 см, неправильной формы, плотно прилежащее к магистральным сосудам (сдавливает верхнюю полую вену, плотно прилежит к правой легочной артерии, плечеголовному стволу), отдавливает верхнюю долю правого легкого, трахею влево (с большей вероятностью подрастает к стенке, но не прорастает ее). В легочной ткани очаговой патологии не выявлено. Заключение: КТ-картина опухоли средостения (лимфома?) (рис. 2).

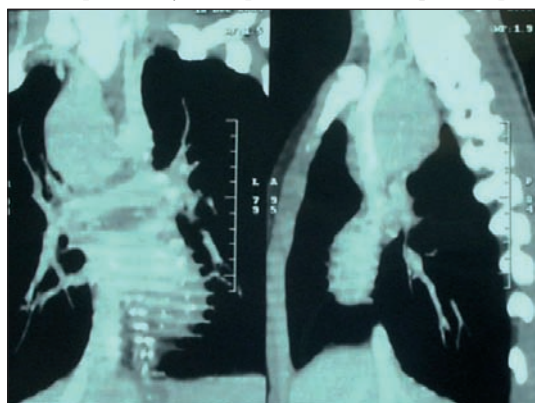


Рис.2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки той же 6-ой.

Фибробронхоскопия (11.01.10): отмечается умеренное усиление сосудистого рисунка в н/3 трахеи и в области ПГБ и в/долевого бронха справа. Бронхи осмотрены до 5-го порядка с обеих сторон: просветы не сужены, шпоры острые, слизистая гладкая, обычной окраски. Признаков инфильтрации, воспаления, сдавления и сужения трахеи и бронхов нет.

УЗИ шеи, надключичных, подмышечных, парастернальных областей, грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства (от 22.12.09): в передне-верхнем средостении справа выявляется средней эхогенности овальной формы образование 67X57X54мм. Образование расположено в правой паратрахеальной и претрахеальной областях, окружает на 1/3 восходящую аорту. Левая и правая плечеголовые вены отдалены вперед, проходимы. Начальный отдел верхней полой вены отдален вперед, далее верхняя полая вена отдалена кнаружи, сдавлена, не вовлечена в процесс, нормально проходима. Нижний полюс образования на уровне правой трахеобронхиальной области, выше правой легочной артерии. При дыхании и глотании образование подвижно относительно грудной стенки, правого легкого, трахеи. Заключение: эхографическая картина объемного образования передне-верхнего средостения, расположенного справа в паратрахеальной, трахеобронхиальной паратрахеальной областях между восходящей аортой, верхней полой веной и плечеголовными венами (тимомма?, новообра-

зование другою генеза?) без признаков вовлечения органов и структур средостения (рис. 3 а,б). В брюшной полости и забрюшинном пространстве патологии не выявлено.

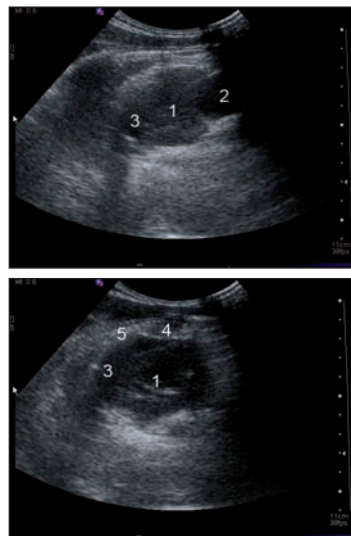


Рис.3. Трансторакальное ультразвуковое исследование, поперечное сканирование. Датчик установлен в правой парастернальной области на уровне 3-го межреберья (А), на уровне 2-го межреберья (Б). На эхограммах видно, что опухоль не вовлекает прилежащие структуры, верхняя полая вена отдалена кнаружи, левая плечеголовая вена – кпереди, вены сдавлены, проходимы. 1 – опухоль, 2 – восходящая аорта, 3 – верхняя полая вена, 4 – левая плечеголовая вена, 5 – правая плечеголовая вена.

Анализ крови на маркеры: ЛДГ – 127 ед/л (норма <250), б – ХЧГ – <1,2 мЕд/мл (норма <5), АФП – 1 ед/мл (норма 0,9–6,67)

ОПЕРАЦИЯ (18.01.2010г.): полная продольная стернотомия, удаление опухоли передне - верхнего средостения.

При ревизии в ретростернальном пространстве опухолевой патологии не выявлено, удалена клетчатка с остатками тимуса. В переднем средостении за верхней полой и плечеголовными венами, справа от восходящей дуги аорты опухолевое образование, плотной консистенции, неправильной овальной формы, размерами 6X7X6 см. Верхний полюс находится на уровне верхней апертуры выше слияния плечеголовных вен на 2 см, нижний – доходит до уровня трахеобронхиального угла, заходя за непарную вену; слева располагается восходящий отдел аорты, справа – медиастинальная плевра и верхняя доля правого легкого. Данных за вовлечения в опухолевый процесс вышеуказанных анатомических структур нет, инфильтрации окружающей тканей нет, отмечается, небольшая отечность и фиброз тканей. Мобилизованы и взяты на держалки плечеголовые и верхняя полая вены (рис. 4 а, б). Опухоль в капсуле удалена в пределах здоровых тканей (рис. 5).

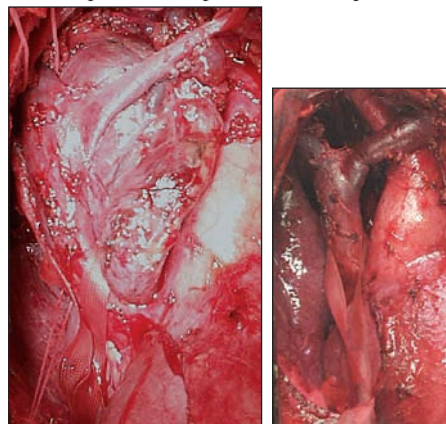


Рис.4. Операционный вид: а) полная продольная стернотомия, верхняя полая, правая и левая плечеголовые вены взяты на держалки; б) вид средостения после удаления опухоли.

Гистологическое исследование операционного материала (№С65819-31\оп, от 29.01.10): Описание макро: Узловое образование неправильной формы, в тонкой капсуле, размерами 6,5X5,5X4 см, мягко-эластической консистенции, серовато-желтого цвета на разрезе (рис. 6). Гистологическая



Рис. 5. Узловая форма болезни Кастлемана (удаленный макропрепарат).

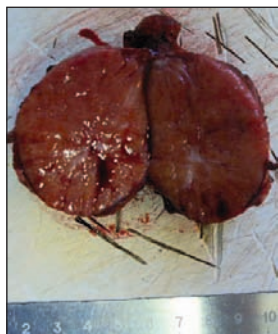


Рис. 6. Удаленный макропрепарат на разрезе.

картина вероятнее всего тимомы, необходимо иммуногистохимическое подтверждение диагноза. Проведено ИГХ исследование с антителами: ОЛА – положительная во всех клетках. CD45RO – положительная в Т-клетках, окружающих фолликулы. CD4 – отрицательная. CD8 – положительная в части Т-клеток. CD20 – положительная в В-клетках фолликулов. Ki67 – положительная в 8% клеток. CD34 – положительная в многочисленных эндотелиоцитах. Заключение: ангиофолликулярная

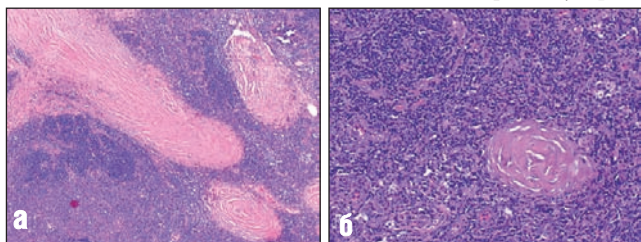


Рис. 7. Микро: ангиофолликулярная гиперплазия (болезнь Кастлемана), гиалиноваскулярный вариант (а) с наличием телец Гассалья (б), гематоксилин и эозин x100.

гиперплазия – болезнь Кастлемана, гиалиноваскулярный вариант (рис. 7а,б).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 11 сутки. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключительный диагноз: Ангиофолликулярная гиперплазия (болезнь Кастлемана) передне-верхнего средостения, гиалиноваскулярный вариант.

Данное редкое клиническое наблюдение подтверждает сложность дооперационной диагностики и необходимость активной хирургической тактики при локализованной форме болезни Кастлемана.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Castleman B., Towne V.W.* Case records of the Massachusetts General Hospital: case 40011. N. Engl. J. Med. 1954; 250: 26-30.
2. *Shahbuddin I., McKeon D.* Incidental finding of Castleman's disease in an asymptomatic young adult. BMJ. Case Reports. 2009; 10: 1136.
3. *Yeh C., Chou C., Wong L.* Castleman's Disease Mimicking Intrapulmonary Malignancy. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84: 6-7.
4. *Chang Y.W., Noh H.J., Hong S.S., Hwang J.H., Lee D.W., Moon J.H.* Castleman's disease of the axilla mimicking metastasis. Clin. Imaging. 2007; 31: 3: 425-427.
5. *Enomoto K., Nakamichi I., Hamada K. et al.* Unicentric and multicentric Castleman's disease. British Journal of Radiology. 2007; 80: 24-26.

Адрес для корреспонденции:

Вурсол Д.А.
ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий,
2-й Боткинский проезд д.3,
125284, Москва, Россия
Тел.: (495) 945-41-20 (доб. 112)
8-903-521-27-51 (моб.)
E-mail: davur2004@mail.ru

Correspondence to:

Vursol D.A.
Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
2-nd Botkinsky proezd 3,
125284, Moscow, Russia
Tel.: (495) 945-41-20 (ext. 112)
8-903-521-27-51 (mobile)
E-mail: davur2004@mail.ru

СОЛИТАРНАЯ ФИБРОЗНАЯ ОПУХОЛЬ ПЛЕВРЫ

Пикин О.В., Франк Г.А., Трахтенберг А.Х.,
Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Колбанов К.И., Глушко
В.А., Вурсол Д.А., Рудаков Р.В.,
Багров В.А., Картовещенко А.С.

ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
Москва, Россия

SOLITARY FIBROUS TUMOR OF THE PLEURA

Pikin O.V., Frank G.A., Trakhtenberg A.Kh.,
Belous T.A., Zavalishina L.E., Kolbanov K.I., Glushko V.A.,
Vursol D.A., Rudakov R.V.,
Bagrov V.A., Kartoveschenko A.S.

Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Представлен обзор литературы по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению солитарной фиброзной опухоли (СФО) плевры. СФО – редкая мезенхимальная опухоль фибробластической природы, протекающая как по доброкачественному, так и злокачественному вариантам. Описано около 800 клинических наблюдений. Основным методом лечения является хирургический. Нами оперированы 8 больных с СФО (доброкачественный вариант – 7, злокачественный – 1). Представлены особенности клинической картины, компьютерно-томографической семиотики, сложности морфологической диагностики и иммуногистохимические критерии СФО. При опухоли до 5 см в диаметре методом выбора считаем торакоскопическое ее удаление. Прогноз при доброкачественном варианте СФО хороший, при злокачественном зависит от особенностей роста опухоли и радикальности выполненной операции.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль, клиника, диагностики, лечение.

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) – редкая мезенхимальная опухоль фибробластической природы. Солитарная фиброзная опухоль не является собственно опухолью плевры в отличие от диффузной мезотелиомы.

Впервые СФО описал Е. Wagner в 1870 г. [1]. Р. Klemperer и С. Rabin (1931) подразделили опухоли плевры на диффузный тип, развивающийся из мезотелия, и локализованный, источником которого является фиброзная субмезотелиальная ткань [2]. О. Clagett и соавт. (1952) предложили использовать термин «локализованная мезотелиома плевры», подчеркивая доброкачественное течение в отличие от злокачественной диффузной мезотелиомы, имеющей неблагоприятный прогноз [3]. В литературе существует множество названий данной патологии: локализованная мезотелиома, доброкачественная фиброзная мезотелиома, доброкачественная локализованная фиброма, субмезотелиальная фиброма. Для устранения указанных разночтений был предложен термин «солитарная фиброзная опухоль».

The review of the literature on diagnosis, differential diagnosis and treatment of solitary fibrous tumor (SFT) of the pleura is given. SFT is a rare mesenchymal tumor of fibroblastic origin that could have benign or malignant variants. About 800 cases have been described in the literature till our days. Surgical resection is a main treatment method in patients with SFT. We surgically treated 8 patients with SFO (benign variant – 7, malignant – 1). Peculiarities of clinical features, symptoms, CT diagnosis, pathology and immunohistochemistry criteria are presented. Thoracoscopic resection is indicated in cases of the tumor less than 5 cm in diameter. Patients with benign type of SFT have good prognosis, while in case of malignant variant it depends on the type of growth and whether the surgical resection is complete or not.

Key words: solitary fibrous tumor, symptoms, diagnosis, treatment

По данным литературы, СФО диагностируют в 5% случаев опухолевого поражения плевры. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин, приблизительно у 2,8 человек на 100 000 обследованных, в 67% опухоль исходит из висцеральной, а в 33% – из париетальной плевры, нередко на ножке [4]. Опухоль встречается в различном возрасте, но пик заболеваемости приходится на лиц старше 50 лет [4, 5].

Общепринятой классификации СФО не существует. Наиболее часто встречается доброкачественный вариант опухоли, реже – злокачественный [4]. При последнем варианте опухоль обычно более 10 см в диаметре с признаками инвазии в субплевральные слои легкого, грудной стенки, диафрагмы. При длительном существовании может наблюдаться трансформация доброкачественного варианта в злокачественный с диссеминацией по плевре [6]. Макроскопически, как доброкачественный, так и злокачественный варианты опухоли, имеют гладкую, реже слегка бугристую поверхность, плотной консистенции. Встречаются фиброзные сраще-

ния между поверхностью опухоли, париетальной и висцеральной плеврой. На разрезе поверхность опухоли обычно белесоватого цвета, при больших размерах – с участками кровоизлияний и некроза, которые чаще наблюдают при злокачественном варианте. Морфологическими признаками злокачественности процесса являются: высокая митотическая активность опухоли, некроз, полиморфизм клеток [4-7].

Для дифференциальной диагностики СФО широко используют иммуногистохимический метод, определяя экспрессию виментина и отсутствие экспрессии цитокератина. Патогномоничным признаком СФО является экспрессия маркера CD34, и протоонкогена bcl-2, отсутствующая при мезотелиоме и саркоме. При злокачественном варианте СФО у некоторых больных может отсутствовать экспрессия CD34, что затрудняет диагностику. В последнее время появились сведения об экспрессии CD99 и фактора XIIIa при солидарной фиброзной опухоли, однако эти данные подтверждают не все авторы. Дифференциальный диагноз обычно проводят с мезотелиомой, синовиальной, нейрогенной и фибросаркомой, а также злокачественной фиброзной гистиоцитомой [7, 8].

Клинические проявления заболевания различные. Чаще опухоль протекает бессимптомно, и ее выявляют случайно при плановом рентгенологическом исследовании [4-6]. Симптомы зависят от размера опухоли и степени давления на смежные органы и структуры. Наиболее часты жалобы на дискомфорт в грудной клетке, кашель, одышку, реже – кровохарканье, лихорадку, потерю веса, анорексию. Менее чем у 5% больных в клинической картине на первый план выходят явления стойкой гипогликемии вследствие продукции опухолью инсулиноподобного фактора роста II (синдром Додж-Поттера), которые сопровождаются вечерними (ночными) потами, усталостью, эпизодами неустойчивой походки и дизартрии. Высокий уровень инсулиноподобного фактора роста II обычно сочетается с низким уровнем инсулина и инсулиноподобного фактора роста I, который возвращается к норме на 3-4 день после удаления опухоли [5, 6, 9]. У 10-20% больных заболевание сопровождается гипертрофической остеоартропатией (утолщение концевых фаланг пальцев рук – синдром Пьер-Мари-Бамбергера) вследствие гиперпродукции опухолью гепатоцитарного фактора роста или гиалуриновой кислоты [6]. При рентгенологическом исследовании, компьютерной томографии органов грудной клетки выявляют гомогенную, округлую тень с четкими, ровными контурами, реже, по достижении опухоли больших размеров встречаются участки неоднородности за счет зон кровоизлияний и некроза. Небольшая опухоль, исходящая из париетальной плевры, формирует на компьютерных томограммах тупой угол между опухолью и грудной стенкой. При больших размерах новообразо-

вания на ножке указанный угол может быть острым, что ошибочно может навести на мысль о внутрилегочной локализации образования. Отличить доброкачественный и злокачественный вариант СФО по данным компьютерной томографии невозможно. У небольшого числа больных при рентгенологическом исследовании диагностируют плеврит, компрессию прилежащих отделов легкого и органов средостения. При ультразвуковом исследовании органов грудной клетки опухоль, исходящая из легкого, обычно подвижна относительно грудной стенки при дыхании. Фибробронхоскопия является дополнительным методом, предназначенным для исключения другой патологии при выраженной деформации бронхиального дерева. Для морфологической верификации диагноза применяют трансторакальную биопсию, позволяющую установить диагноз до операции не более чем в 40%. [6, 9, 10]

Основным методом лечения больных с СФО является хирургический. Чаще всего прибегают к торакотомии, однако в последние годы при опухолях небольшого размера (до 5 см) стали широко использовать торакоскопические операции [9, 11, 12]. При опухолях на ножке, исходящих из висцеральной плевры, достаточно атипичной резекции легкого с захватом 1-2 см прилежащей паренхимы. Если опухоль исходит из париетальной плевры, то необходимо ее экстраплевральное удаление. Примерно у 3% больных наблюдают так называемый «инвертированный» вариант СФО, растущей в паренхиму легкого по направлению к корню, что может потребовать выполнения лобэктомии.

Рецидив заболевания возникает в 2-14% наблюдений, чаще при злокачественной форме СФО и обусловлен нерадикально выполненной операцией [5]. При возникновении рецидива целесообразно повторное оперативное вмешательство, поскольку эффективность лучевой и химиотерапии низка. При нерезектабельном рецидиве СФО некоторые авторы достигли эффекта от химиотерапии ифосфамидом и адриомицином [5]. Также имеются сведения об использовании лучевой и фотодинамической терапии, эффективность которых не доказана [5, 6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

МНИОИ им. П.А. Герцена располагает опытом лечения 8 больных с СФО плевры в возрасте от 46 до 74 лет (мужчин – 4, женщин – 4). У 6 больных опухоль исходила из висцеральной плевры и представляла собой узловое образование на ножке, у 2 – из париетальной плевры, из них у одного – на широком основании в области купола правой плевральной полости, а у другого – на ножке в 7 межреберье по лопаточной линии. Левосторонняя и правосторонняя локализация опухоли отмечена одинаково часто.

Заболевание протекало бессимптомно у 3 (37,5%) больных, остальные при первичном обращении предъявляли жалобы на сухой кашель

(37,5%), чувство дискомфорта (37,5%), боли в грудной клетке, одышку и слабость (по 12,5%). В лабораторных исследованиях анемия выявлена у 1 и гипогликемия с соответствующей симптоматикой – у одного больного.

При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлялось образование с четкими, ровными, иногда слегка бугристыми контурами, прилежащее широким основанием к грудной стенке. Наличие тупого или острого угла между образованием и грудной стенкой по данным КТ, не всегда позволяло правильно высказаться о месте фиксации опухоли (висцеральная или париетальная плевра) (рис. 1а,б). У одного больного СФО трактовалась как образование средостения, а у другого – как осумкованный плеврит (рис. 2 а,б).

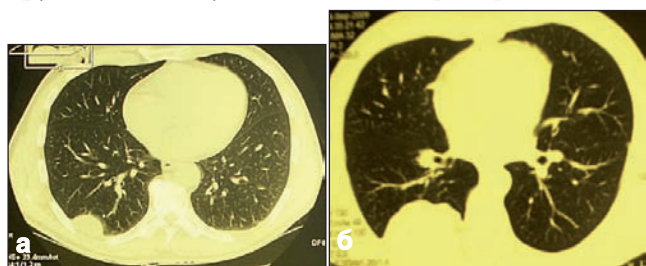


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (СФО): тупой (а) и острый (б) угол между опухолью и грудной стенкой. В обоих случаях опухоль исходит из висцеральной плевры.

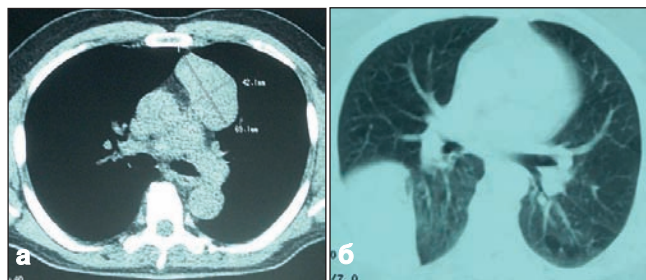


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: СФО, имитирующая опухоль средостения (а); СФО, имитирующая осумкованный плеврит (б).

При ретроспективном анализе компьютерных томограмм нами отмечена одна закономерность: если опухоль исходила из висцеральной плевры на ножке, то между образованием и тканью легкого при КТ определялась нечеткость границ, что, по-нашему мнению, является отображением места фиксации (ножки) опухоли к висцеральной плевре (рис. 3).

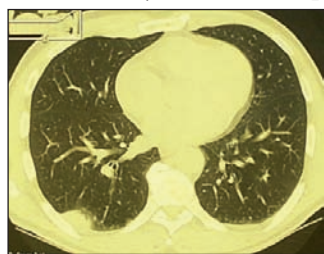


Рис.3. Компьютерная томография органов грудной клетки (СФО): неровность контуров между опухолью и тканью легкого у места фиксации новообразования.

Этот симптом мы наблюдали у всех больных с данной локализацией опухоли. У 5 больных при ультразвуковом исследовании грудной клетки отмечена подвижность опухоли относительно грудной стен-

ки при дыхании, что свидетельствовало в пользу висцерального ее происхождения. Попытка морфологической верификации диагноза путем трансторакальной пункционной биопсии под контролем УЗИ предпринята у 5 больных. Ни у одного из них до операции диагноз СФО установлен не был (фиброзная мезотелиома – у 2, злокачественное веретенноклеточное новообразование – у 2, неэпителиальная опухоль неясного гистогенеза – у одного больного).

Торакотомный доступ применен у 5, торакоскопия – у 3 больных. При опухоли до 5 см в диаметре торакоскопическое удаление считаем методом выбора (рис. 4а,б). Если опухоль исходила из висцеральной плевры на ножке, то выполняли атипичную резекцию легкого для последующего морфологического исследования прилежащей к основанию опухоли легочной ткани. В том случае, если опухоль исходила из париетальной плевры, то прибегали к экстраплевральному ее удалению. Размеры удаленной опухоли варьировали от 4 до 16 см в диаметре. У одного больного со злокачественным вариантом СФО были выявлены множественные метастазы по париетальной плевре. После максимальной циторедукции ему проведена интраоперационная фотодинамическая терапия.

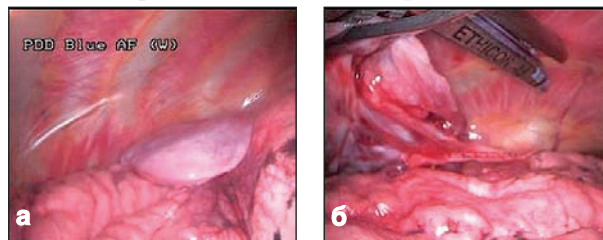


Рис.4. Торакоскопическое удаление СФО: (а) – внешний вид опухоли; (б) – атипичная резекция легкого.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационных осложнений и летальности не было. Явления гипогликемии, наблюдавшиеся у одного больного, самостоятельно купировались к 3 суткам после удаления опухоли.

Макроскопически были представлены узловыми образованиями с четкими границами, плотной консистенции, волокнистого вида, белесоватого цвета на разрезе (рис. 5). При микроскопическом исследовании фрагменты ткани опухоли заливали

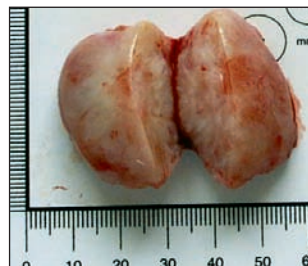


Рис.5. Макпрепарат. Солитарная фиброзная опухоль (доброкачественный вариант).

в парафин по общепринятой методике, срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При иммуногистохимическом исследовании использовали антитела CD99, CD34, S-100 (фирма DАСО); bcl-2, актин гладкомышечный, NSE, ЭМА,

мезотелин (фирма Thermo Scientific). Реакции проведены с использованием иммуноавтостейнера (DACO), демаскировка антигенов – с помощью РТ модуля (DACO). Доброкачественный вариант СФО диагностирован у 7 (87,5%), злокачественный – у одного больного (12,5%). Доброкачественный вариант СФО при микроскопическом исследовании был представлен пучками веретенообразных клеток с очагами фиброза в виде грубых пучков коллагена, интенсивность которого варьировала (рис. 6 а,б), имелись зоны периваскулярного и межклеточного гиалиноза (рис. 6 в, г). Выявлялись участки клеточного строения с плотным расположением опухолевых клеток, однако фигуры митоза отсутствовали, а в одном наблюдении были единичными в редких полях зрения. Определялись структуры, напоминающие гемангиоперицитому (рис. 6г). Иммуногистохимическое исследование выявило характерный иммунофенотип опухолевых клеток: обнаружена положительная реакция с антителами к CD99, bcl-2, Cd34 (рис. 7 а-в), виментину. В некоторых случаях в части кле-

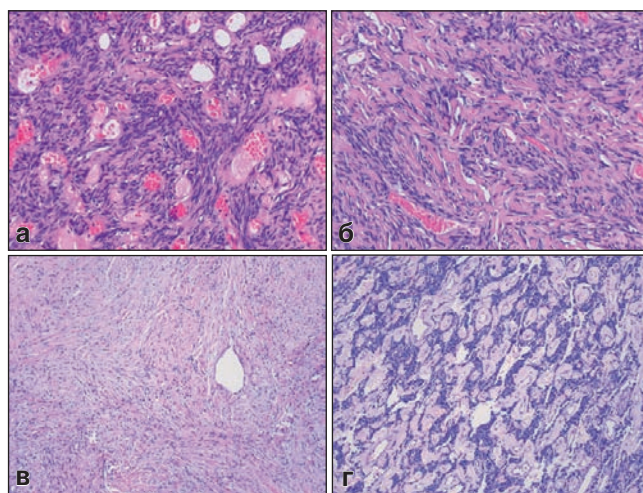


Рис.6. Микрофото, гистологическое исследование. Солидарная фиброзная опухоль плевры (доброкачественный вариант), окрашена гематоксилином и эозином: (а) – пучки веретенообразных клеток, большое число сосудистых щелей, ув. x200; (б) – зона менее выраженной клеточности с очагами межклеточного гиалиноза, ув. x200; (в) – участки фиброза, ув. x100; (г) – перичитарные структуры, очаги периваскулярного гиалиноза, ув. x100.

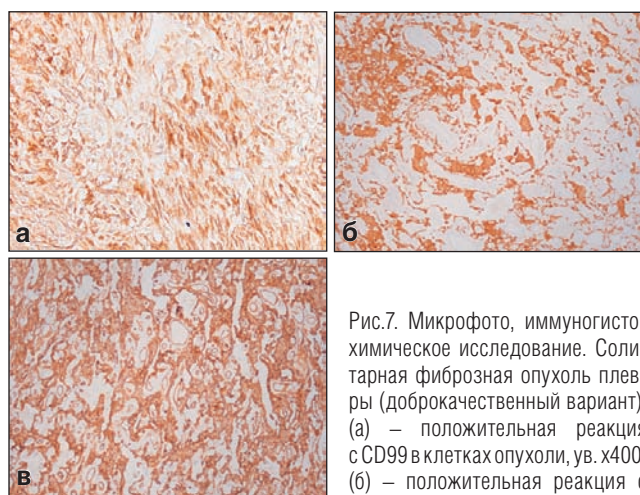


Рис.7. Микрофото, иммуногистохимическое исследование. Солидарная фиброзная опухоль плевры (доброкачественный вариант): (а) – положительная реакция с CD99 в клетках опухоли, ув. x400; (б) – положительная реакция с

bcl-2 в клетках опухоли, ув. x100; (в) – положительная реакция с CD34 в клетках опухоли и эндотелиальных клетках, ув. x100.

точных элементов имелась положительная реакция с антителами к гладкомышечному актину и NSE. Реакции с антителами к ЭМА и мезотелину – отрицательные (табл.). Макроскопически злокачественная СФО выглядела как многоузловое образование размерами 16х16х7 см, на разрезе с очагами некроза и кровоизлияний (рис. 8 а,б). При злокачествен-

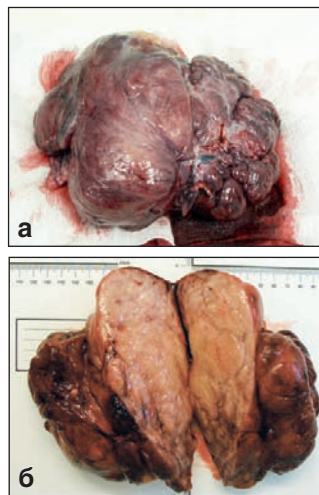


Рис.8. Макропрепарат. Злокачественный вариант солидарной фиброзной опухоли: общий вид (а) и на разрезе (б) – видны зоны некроза и кровоизлияний.

ном варианте СФО наряду с участками типичного строения были выявлены очаги выраженной клеточности с укрупнением и слабым полиморфизмом ядер, наличием фигур митоза (до 15 в 10 полях зрения), зонами некроза. В прилежащей к опухолевому узлу ткани легкого субплеврально имелись единичные мелкие «отсевы» опухоли аналогичного строения (рис. 9 а-в). Все больные с доброкачественным вариантом СФО живы без признаков местного рецидива: максимальный срок наблюдения – 14 лет. Больной после удаления злокачественной СФО наблюдается в течение 6 месяцев после операции также без признаков рецидива заболевания.

Результаты иммуногистохимического исследования СФО

Таблица

№	Пол, возраст	Размеры опухоли, см	Маркеры								
			CD34	CD99	Bcl2	Гладкомыш. актин	S100	Виментин	NSE	ЭМА	Мезотелин
1	М, 46	7X6X3	+++	+++	+++	+	-	+++	-	-	-
2	Ж, 58	5X4X2,2	+++	+++	+++	-	-	+++	-	-	-
3	Ж, 70	5X3X3	+++	+++	+++	-	-	+++	+	-	-
4	М, 68	4X3,5X3	+++	+++	+++	+	-	+++	-	-	-
5	Ж, 74	14X7X5	+++	+++	+++	-	-	+++	-	-	-
6	М, 51	16x16x7	+++	+++	+++	-	-	+++	+	-	-
7	М, 49	4X3X3	+++	+++	+++	-	-	+++	-	-	-
8	Ж, 67	4X3X3	+++	+++	+++	-	-	+++	-	-	-

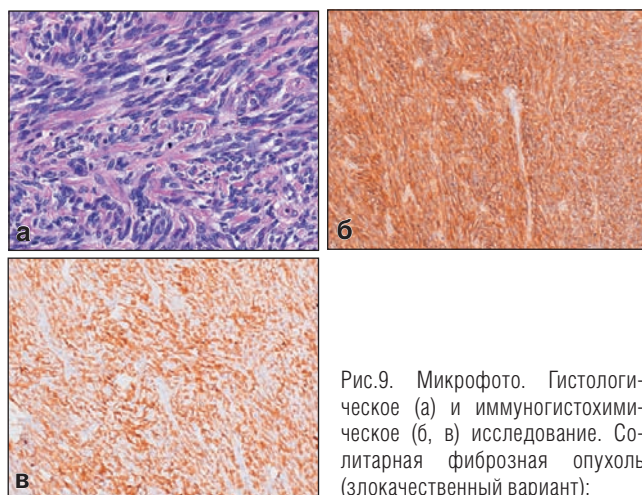


Рис.9. Микрофото. Гистологическое (а) и иммуногистохимическое (б, в) исследование. Солитарная фиброзная опухоль (злокачественный вариант):

(а) – пучки веретенообразных клеток с наличием фигур митоза, окраска гематоксилином и эозином, ув. x400; (б) – положительная реакция с CD99, ув. x200; (в) – положительная реакция с bcl-2, ув. x200.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Солитарная фиброзная опухоль является относительно редким новообразованием мезенхимальной природы, характеризующаяся как доброкачественным, так и злокачественным течением. К настоящему времени в литературе имеются описания примерно 800 наблюдений СФО [6]. Число наблюдений у одного автора редко превышает 20. Так, Р. Magdeleinat и соавт. (2002) прооперировали 60 больных с СФО в двух учреждениях, из них злокачественный вариант был диагностирован у 22 (36,7%) [9]. Частота встречаемости злокачественного типа СФО варьирует в широких пределах – от 12 до 36,7%, по нашим данным – 12,5% [5, 9, 12]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что злокачественный вариант СФО имеет плохой прогноз. Прогрессирование болезни в виде местного рецидива или появлении отдаленных метастазов констатируют у 14–63% больных [5]. Местный рецидив возможен также после удаления доброкачественной СФО, его частота не превышает 8% и зависит от типа роста опухоли (на ножке или на широком основании) [5]. Основным методом лечения больных с СФО является радикальное оперативное вмешательство, объем кото-

рого зависит от степени вовлечения окружающих органов и структур. Некоторые авторы выполняли пневмонэктомию, резекцию грудной стенки, диафрагмы, главным образом, при злокачественном варианте СФО. Основным тип операции – удаление опухоли с атипичной резекцией легкого у основания ножки. В последние годы при опухоли до 5 см в диаметре широко применяют торакоскопические вмешательства [11]. Учитывая высокую частоту рецидивирования, больным рекомендуют длительное динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wagner E. Das tuberkelähnliche lymphadenom (Der cytogene oder reticulite Tuberkel). Arch. Heilk. (Leipzig). 1870; 11: 497.
2. Klemperer P, Rabin C.B. Pulmonary neoplasms of the pleura: a report of five cases. Arch. Pathol. 1931; 11: 385–412.
3. Clagett O.T., McDonald J.R., Schmidt H.W. Localized fibrous mesothelioma of the pleura. J. Thorac. Surg. 1952; 24: 213–230.
4. Rena O., Filosso P., Papalia E. et al. Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001; 19: 185–189.
5. de Perrot M., Fischer S., Bründler M. et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. Ann. Thorac. Surg. 2002; 74: 285–293.
6. Kohler M., Clarenbach C.F., Kestenholz P. et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of solitary fibrous tumours of the pleura. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007; 32: 403–408.
7. Hiraoka K., Morikawa T., Ohbuchi T., Katoh H. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinicopathological and immunohistochemical examination. Interact. Cardiovasc. Thoracic Surg. 2003; 2: 61–64.
8. Леенман Е.Е., Попов С.Д., Двораковская И.В., Арсеньев А.И., Пожариский К.М. Солитарная фиброзная опухоль: клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ. Вопросы онкологии. 2006; 52: 624–632.
9. Magdeleinat P., Alifano M., Petino A. et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002; 21: 1087–1093.
10. Sung S.H., Chang J.W., Kim J. et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: Surgical outcome and clinical course. Ann. Thorac. Surg. 2005; 79: 303–307.
11. Takahama M., Kushibe K., Kimura M. et al. Thoracoscopic surgery is a promising treatment for solitary fibrous tumor of the pleura. Chest. 2004; 125: 1144–1147.
12. Cardillo G., Facciolo F., Cavazzana A. et al. Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients. Ann. Thorac. Surg. 2000; 70: 1808–1812.

Адрес для корреспонденции:

Пикин О.В.
ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий,
2-й Боткинский проезд д.3,
125284, Москва, Россия
Tel.: (495) 945-41-20 (ext. 112)
E-mail: pikin_ov@mail.ru

Correspondence to:

Pikin O.V.
Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
2-nd Botkinsky proezd 3,
125284, Moscow, Russia
Tel.: (495) 945-41-20 (ext. 112)
E-mail: pikin_ov@mail.ru

НЕЗРЕЛАЯ ТЕРАТОМА ШЕИ
У НОВОРОЖДЕННОГО

Караваева С.А., Гараев В.Р., Сорокина И.С.,
Удалова А.Н., Шишканова О.Ю., Степанова Г.В.

Центр патологии новорожденных Детской городской больницы №1,
Кафедра детской хирургии СПбМАПО,
Санкт-Петербург, Россия

В 2009 году в Центре патологии новорожденных Санкт-Петербурга находился ребенок с редкой локализацией тератомы и редким типом гистологической картины.

Ребенок Д. родился на 29 неделе беременности с массой 1050 г, длиной 36 см, оценкой по шкале Аpgar 3/6 баллов. В области передней поверхности шеи новорожденного располагалось плотно-эластическое, трудно смещаемое образование, состоявшее из множества узлов и кист, размерами 8X5X3 см и объемом около 60 мл. Опухоль деформировала трахею, нарушая функцию внешнего дыхания, что потребовало интубации малыша с первых минут жизни.

На КТ - опухоль шеи больших размеров, проникающая в переднее средостение, прорастающая в щитовидную железу с диффузным увеличением ее объема и сдавлением и смещением трахеи вправо. Ребенок был консультирован эндокринологом в первые сутки жизни и определен уровень гормонов щитовидной железы, гипофиза и АФП.

Опухоль удалена на 9 сутки жизни. В структуре опухоли обнаружена измененная ткань щитовидной железы.

В возрасте 2,5 мес. мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии. Масса при выписке 2066 г. На фоне назначения расчетной дозы эутирокса достигнуто эутиреоидное состояние.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, тератома шеи, гипотиреоз.

Тератома представляет собой многокомпонентную опухоль, источником которой являются мигрирующие эмбриональные клетки с высокими и многообразными потенциальными возможностями. Она содержит ткани, чужеродные для данной анатомической области и не являющиеся результатом метаплазии клеток этой анатомической зоны, а также вовлеченные в опухолевый рост окружающие ткани. Наиболее часто в тератомах обнаруживаются кожа, нервная ткань, слизистая кишки, желудка, бронхов, хрящи, зубы, железы внутренней секреции.

Термин «тератома» предложил в 1869 году Р. Вирхов, который описал микроскопическую картину опухоли. Нет ни одной анатомической зоны, где бы не встречались тератомы. Наиболее частая локализация тератом – гонады и крестцово-копчиковая область (75%).

RARE LOCALIZATION OF TERATOMA
WITH RARE HISTOLOGICAL TYPE

Karavaeva S.A., Garaev V.R., Sorokina I.S.,
Udalova A.N., Shishkanova O.Yu., Stepanova G.V.

Saint Petersburg City Children's Hospital No.1, Center of Neonatal pathology,
Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies,
department of pediatric surgery,
Saint Petersburg, Russia

In 2009, the Center Pathology newborns St. Petersburg was a child with a rare localization of teratoma with rare type of histology.

A 1-day-old immature male infant was admitted to the neonatal intensive care unit of this hospital because he has close-elastic, it is difficult to displace the formation in front of the neck. The patient D. was born at another hospital at 29 weeks gestation, weighed 1050 g at birth, and the Apgar scores were 3 at 1 minute and 6 at 5 minutes.

This swell composed of many nodes and cysts, the size 8X5X3 cm and a volume of 60 ml and was distorted trachea, disrupting the function of external respiration

CT scanning of the neck – large swelling, penetrating into the anterior mediastinum, invading the thyroid with diffuse increase of its volume and compression and displacement of the trachea to the right. The child was endocrinologist is advised in the first day of life and reflect the level of thyroid, pituitary hormones and aFP.

The swell was removed at 9 days of life. The tumor tissue was represented to altered thyroid gland.

Boy was discharged home at 2.5 months age.

Key words: premature baby, teratoma of the neck, hypothyreosis.

По степени дифференциации тканей выделены:
- зрелая тератома (84%)
- незрелая тератома (15%)
- тератобластома, состоящая из клеток эмбриональной карциномы, семиномы, хорионкарциномы, опухолей желточного мешка или их сочетания (1%).

Дети, имеющие два последних гистологических типа опухоли, нуждаются в тщательном и скрупулезном наблюдении и лечении в онкологическом диспансере.

В 2009 году в Центре патологии новорожденных Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга находился ребенок с редкой локализацией тератомы и редким типом гистологической картины.

Ребенок Д. родился от IV беременности. Первые 3 беременности закончились медицинскими абортами. Данная беременность протекала на фоне угрозы прерывания на 29 неделе. При ультрасоно-

графии, выполненной при поступлении женщины в родоразделительное отделение, в проекции передней поверхности шеи плода выявлено опухолевое образование полиморфной структуры, деформирующее трахею. Роды на 30 неделе путем экстренного кесарева сечения из-за преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Мальчик родился с массой 1050 г, длиной 36 см, оценкой по шкале Apgar 3/6 баллов. В области передней поверхности шеи новорожденного располагалось плотно-эластическое, трудно смещаемое образование, состоявшее из множества узлов и кист, размерами 8X5X3 см и объемом около 60 мл. Опухоль деформировала трахею, нарушая функцию дыхания, что потребовало интубации малыша с первых минут жизни (рис. 1).



Рис.1. Внешний вид больного в первые сутки после рождения.

Мальчик переведен в Центр патологии новорожденных в возрасте 6 часов. При осмотре и ультразвуковом исследовании обнаружена опухоль, занимающая переднюю поверхность шеи от правого до левого сосудистого пучка размерами 8X6X3 см. Опухоль представлена кистами различных размеров, заполненными коллоидным раствором, а также солидными включениями без четких границ. Магистральные сосуды несколько смещены латерально. Ткань щитовидной железы не визуализируется. Трахея смещена вправо.

На компьютерных томограммах определяется опухоль шеи больших размеров, проникающая в переднее средостение, прорастающая в щитовидную железу с диффузным увеличением ее объема, сдавлением и смещением трахеи вправо.

Консультация эндокринолога в первые сутки жизни; определен уровень гормонов щитовидной железы гипофиза и АФП. Выявлено умеренное повышение ТТГ и небольшое снижение Т3 и Т4 (табл.). Уровень АФП повышен до 6000 ед.

В связи с глубокой незрелостью у ребенка в раннем постнатальном периоде развился тяжелый синдром дыхательных расстройств, потребовавший повторного введения курорсурфа и высококачественной вентиляции легких. Кроме того, у малыша

обнаружены внутрижелудочковые кровоизлияния II степени с обеих сторон. Наблюдался и лечился неврологом.

Таблица

Динамика уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ до и после операции на фоне зутирокса					
	ТТГ	Т ₄	Т ₄ своб.	Т ₃	Т ₃ связ.
8.05.09 до операции	8,42	63,79	13,85	2,47	
22.05.09 после операции	77,9	43,25	2,49	1,01	2,58
11.06.09	10,6		14,09		3,66
2.07.09	6,44		19,11		

На 9 сутки жизни после подготовки проведено хирургическое лечение. Опухоль состояла из множества кистозных и солидных образований размером 8X6 см, кисты были заполнены вязким секретом. Ткань щитовидной и паращитовидных желез четко не определялась. В структуре опухоли был участок солидной ткани желтоватого цвета, который напоминал ткань измененной щитовидной железы, но этот участок был практически лишен кровоснабжения и находился в структуре опухолевого узла. Опухоль сдавливала трахею. По боковым поверхностям к ней прилегали сосуды шеи, но они оставались интактными. Опухоль остро и тупо выделена из окружающих тканей, при этом обнаружено, что под ней справа от трахеи имеется участок ткани щитовидной железы 0,5X0,5 см, макроскопически неизмененный и лежащий вне опухолевых узлов. Этот участок решено сохранить. Сосудистое питание опухоли обеднено, крупных питающих сосудов нет. Опухоль удалена полностью. Трахея структурна, трахеомалиции нет. Область переднего средостения свободна. Рана шеи послойно ушита наглухо. Заживление первичным натяжением.

Гистологическое заключение (№ 685) – незрелая тератома с преобладанием незрелого нейроэктодермального компонента с элементами желточного мешка и вовлечением в опухолевый процесс щитовидной железы (рис. 2).

Послеоперационный период протекал тяжело за счет соматического статуса. Экстубирован на 4 сутки после операции (13 сутки жизни).

Повторная консультация эндокринолога: по клинико-лабораторным данным недостаточности гормонов паращитовидных желез не выявлено. Гормоны щитовидной железы и ТТГ демонстрировали недостаточность функции щитовидной же-

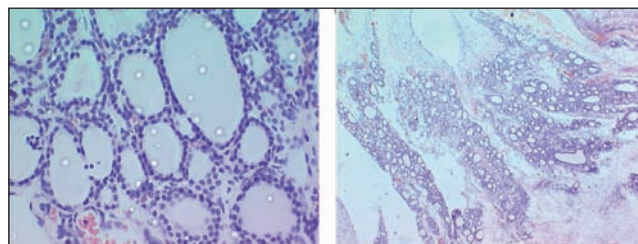


Рис.2. Участки незрелой тератомы с тканью щитовидной железы (окраска гематоксилином-эозином).

лезы, что потребовало заместительной терапии эутироксом в дозе 6,25 мкг (табл.). Подобрана доза витамина Д и препаратов Ca^{2+} под контролем паратгормона и пробы Сулковича.

В возрасте 2,5 мес. мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии. Масса при выписке 2066 г. На фоне назначения расчетной дозы эутирокса достигнуто эутиреоидное состояние. АФП снизился до нормальных цифр (47 ед.).

В настоящее время ребенку 11 мес. Растет и развивается нормально, наблюдается педиатром, эндокринологом, неврологом, хирургом и онкологом. Доза эутирокса снижена до минимума.

АФП сохраняется на нормальных цифрах. Паратгормон также в пределах нормы. Масса ребенка 8700 г. Психо-моторное развитие соответствует возрасту. Контрольные УЗИ, компьютерная томография и гормональный фон – данных за рецидив опухоли нет.

Таким образом, комплексное обследование и лечение ребенка с редкой формой незрелой тератомы шеи с вовлечением в процесс щитовидной железы позволяет надеяться на благополучный исход заболевания, несмотря на тяжесть патологии и крайне неблагоприятный преморбидный фон, обусловленный глубокой незрелостью малыша.

Адрес для корреспонденции:

Караваева С.А.

Детская городская больница №1, Центр патологии новорожденных,
СПбМАПО, кафедра детской хирургии,
ivkaravaev@yandex.ru

Correspondence to:

Karavaeva S.A.

Saint Petersburg City Children's Hospital No.1,
Center of Neonatal pathology, chief
Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies,
department of pediatric surgery,
ivkaravaev@yandex.ru

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ
ГОЛОВНОГО МОЗГАКуржупов М.И.¹, Зайцев А.М.²,
Лошаков В.А.¹, Филоненко Е.В.²¹ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН,² Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена,
Москва, Россия

Внутричерепные метастазы – одно из наиболее частых осложнений у онкологических больных. С развитием нейрохирургии и стереотаксической радиохирургии (СРХ) изменилась тактика лечения и увеличилась продолжительность жизни данной группы пациентов. В статье проводится анализ различных методов лечения с целью определения оптимальной тактики лечения онкологических больных.

Ключевые слова: внутричерепные метастазы, хирургическое лечение, стереотаксическая радиохирургия, облучение всего головного мозга

ВЕДЕНИЕ

С каждым годом число онкологических больных неуклонно увеличивается, при этом уровень смертности от злокачественных новообразований занимает второе место, уступая только смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из наиболее сложных для лечения локализаций является метастатическое поражение головного мозга. В РФ четкой статистики по метастатическому поражению головного мозга нет, но считается, что в среднем ежегодно выявляется 14-16 новых случаев на 100000 населения [2], в США, выявляется от 98000 до 170000 новых случаев метастатического поражения головного мозга в год [36, 47, 49]. Процентное соотношение встречаемости метастазов в головной мозг в зависимости от первичного очага разное, однако, по данным многих авторов, на первом месте стоит рак легкого, далее по мере убывания – рак молочной железы, меланома, рак почки, колоректальный рак и другие локализации [34, 45]. У мужчин первое место занимают метастазы рака легкого, у женщин – рака молочной железы; 60% случаев метастатического поражения головного мозга приходится на возраст 50-70 лет [27]. Частота встречаемости одиночных и множественных метастазов колеблется в пределах 49-53 и 47-51% соответственно [2, 17, 43]. При меланоме наблюдается тенденция к образованию множественных внутричерепных метастазов [50], раке почки – одиночных [14, 20]. Новые данные показывают, что заболеваемость внутричерепными

TREATMENT OF PATIENTS
WITH BRAIN METASTASESKurzhepov M.I.¹, Zaitsev A.M.²,
Loshakov V.A.¹, Filonenko E.V.²¹ Burdenko N.N. Research State Institute of Neurosurgery of RAMS6² Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Brain metastasis is a common complication of systemic cancer. In the past, treatments were limited to corticosteroids and whole brain radiotherapy (WBRT). With advances in surgery and stereotactic radiosurgery (SRS), therapeutic options have increased and long-term survival has become a reasonable goal. However, considerable debate has now arisen over the most appropriate use of the available treatments. This chapter reviews the therapeutic options and attempts to provide a rational basis for their appropriate application.

Key words: brain metastasis, surgical resection, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery.

метастазами увеличивается в результате более длительного выживания больных раком вследствие повышения качества лечения, старения населения, лучшей осведомленности о заболеваниях и более точной диагностики [48].

По данным аутопсий, большинство метастазов имеют сферическую форму, хорошо отграничены от окружающих мозговых тканей, однако на микроскопическом уровне отчасти инфильтрируют мозговое вещество [25]. Гистологически внутричерепные метастазы идентичны первичному очагу. Наиболее часто они локализуются на границе между белым и серым веществом мозга, где опухолевый эмбол оседает в церебральных сосудах. У 80-85% больных внутричерепные метастазы локализуются в больших полушариях, у 10-15% – в мозжечке, у 3-5% – в стволе мозга [17, 23, 27].

До двух третей всех метастатических поражений головного мозга проявляются при жизни онкологических больных. Симптоматика связана с развитием сдавления вещества головного мозга [8, 26]. В опубликованных исследованиях показано, что у 89-93% больных раком выявленные интракраниальные образования являются внутричерепными метастазами [48].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением – наиболее информативная методика оценки анатомических особенностей и распространенности опухолей головного мозга, структурных изменений в ткани опухоли и окружающем мозговом веществе [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Первым этапом лечения пациентов с клиническими проявлениями метастатического поражения головного мозга является кортикостероидная терапия, что приводит к уменьшению отека окружающего метастаз вещества головного мозга и к регрессу неврологической симптоматики. Клиницисты выбирают один из двух способов лечения, заключающихся в сочетании облучения всего головного мозга (ОВГМ) с хирургическим удалением или стереотаксической радиохирургией (СРХ). Выбор метода лечения зависит от: количества, размера, локализации очагов, состояния здоровья и неврологического статуса пациента, радиочувствительности и химиочувствительности метастаза(ов). Распространенность опухолевого процесса (состояние первичной опухоли и наличие внеозговых метастазов) очень важна для выбора тактики лечения. Как правило, пациенты с контролируемой первичной опухолью и несколькими (1-3) внеозговыми метастазами (или без них), имеют благоприятный прогноз, и у них оправдана попытка радикального лечения. Паллиативная терапия показана больным с прогрессирующей первичной опухолью и множественными метастазами [34].

ОБЛУЧЕНИЕМ ВСЕГО ГОЛОВНОГО МОЗГА

Первым об использовании ОВГМ для лечения метастатического поражения головного мозга сообщили Чао и соавт. в 1954 году [10], изучившие роль облучения всего головного мозга в лечении внутримозговых метастазов [33, 50]. Плюсы данного метода заключаются в том, что он прост и неинвазивен. В отличие от хирургии или радиохирургии, ОВГМ можно контролировать метастазы во всех отделах головного мозга, поэтому этот метод лечения предпочтительнее для пациентов с множественным поражением головного мозга. Эффективность ОВГМ зависит от гистологической структуры первичной опухоли: рак молочной железы и рак легкого являются радиочувствительными опухолями, в отличие от меланомы и рака почки.

Минусы ОВГМ заключаются в том, что здоровые ткани мозга также подвергаются воздействию ионизирующего облучения, в результате чего развиваются нежелательные осложнения, зависящие от суммарной очаговой дозы (СОД), разовой очаговой дозы (РОД), интервала между РОД. Побочными эффектами облучения всего головного мозга могут быть десквамация, аллопеция, головная боль, тошнота, сонливость, средний отит, отек вещества головного мозга. «Синдром сомноленции» в виде нарастающей усталости может длиться до 4 мес. после лечения. Отдаленные эффекты могут быть более грозными и проявляются радионекрозом, атрофией, лейкоэнцефалопатией и деменцией [15, 16, 37, 56, 57]. Большие РОД повышают риск развития нейрокогнитивных расстройств [16, 30]. У пациентов, проживших более 1 года [29, 51], луче-

вое поражение нервной системы может оказаться основной проблемой, поэтому применение ОВГМ должно быть обосновано [32].

Многие исследования показывают, что выживаемость после ОВГМ составляет от 3 до 6 мес. и зависит от количества, радиочувствительности метастазов и состояния экстракраниального поражения. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) проанализировала эффективность различных методов лечения [7, 21, 31]. Исследование показало, что облучение всего головного мозга в СОД 30 Гр, подведенное за 10 фракций в течение двух недель эквивалентно более длительному и более высокодозному ОВГМ. Однако риск радиоиндуцированной лейкоэнцефалопатии как результата повреждения капилляров повышается при РОД >2 Гр [54]. В итоге было рекомендовано сохранить СОД 30 Гр, однако снизить РОД с 3 Гр до 2 Гр и подводить СОД за 15 фракций, а также использовать ОВГМ как адъювантную терапию после хирургического лечения или СРХ. Как первичное лечение ОВГМ должно применяться всем пациентам с множественным метастатическим поражением головного мозга и с радиочувствительными опухолями. Для больных с одиночными внутримозговыми метастазами предпочтительны хирургия или СРХ, исключая пациентов с высокорadiочувствительными опухолями (метастазы мелкоклеточного рака легкого или герментативно-клеточных опухолей), а также больных с высоким риском хирургического или радиохирургического вмешательства, для которых ОВГМ является оптимальным выбором.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Впервые о хирургическом удалении внутримозговых метастазов сообщил в 1926 году Grant [22]. Тогда это было расценено как неадекватное лечение, однако с развитием нейрохирургии оно стало важной составляющей в лечении метастатического поражения головного мозга. Хирургическое лечение имеет ряд преимуществ по сравнению с ОВГМ или СРХ:

- только хирургия может дать материал для гистологического исследования. Это важно потому, что у 5-11% онкологических пациентов одиночное поражение головного мозга не является метастазом [46];
- хирургическое лечение быстро купирует мозговую симптоматику, так как устраняет субстрат болезни, что приводит к уменьшению внутричерепного давления (ВЧД) и отека окружающего вещества мозга. Оно не требует длительного применения кортикостероидов, что необходимо при ОВГМ и СРХ;
- в отличие от СРХ, хирургическому лечению подлежат также опухоли больших размеров (>3 см в диаметре).

Минусы хирургии заключаются в том, что это инвазивная методика с возможностью развития грозных осложнений.

Медиана выживаемости после хирургического удаления одиночного внутримозгового метастаза составляет от 8 до 16 мес., продолженный рост опухоли отмечается в 7–15% [35]. Современная техника микрохирургии, компьютерная навигация, интраоперационная ультразвуковая диагностика, картирование коры мозга, оптимизация хирургических доступов позволяют оперировать опухоли глубинных локализаций [35]. Усугубление неврологического дефицита наступает у 10% оперированных, смертность же не превышает 5% [34].

Ретроспективные исследования показывают, что сочетание хирургического лечения с ОБГМ по сравнению только с ОБГМ увеличивает медиану выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Так, Patchell и соавт. в 1990 году [46] сообщили о том, что сочетание хирургии с ОБГМ по сравнению с только ОБГМ в лечении одиночных внутримозговых метастазов более эффективно, так как медиана выживаемости составила 40 и 15 недель, 1-летняя выживаемость – 45 и 5% соответственно. В исследовании Vecht 1993 года [58] выводы схожи: медиана выживаемости составила 43 и 26 недель, 1-летняя выживаемость 41 и 23% соответственно.

Bindal и соавт. [5] провели оценку лечения 56 пациентов с множественным метастатическим поражением головного мозга, которым было проведено хирургическое лечение. Пациенты были разделены на группу А (30 пациентов, которым были удалены не все метастазы) и группу Б (26 пациентов, которым были удалены все метастазы). Максимально удаленное количество метастазов у одного пациента составило 3 (5 пациентов). Эти группы пациентов сравнивались с больными группы В, у которых был удален одиночный метастаз. Смертность в группах составила 3, 4 и 0%, неврологический дефицит вырос у 8, 9 и 8% соответственно. Тем не менее, у пациентов с множественными внутримозговыми метастазами в группе Б медиана выживаемости оказалась больше, чем в группе А, и такой же, как в группе В, составив 14, 6 и 14 месяцев соответственно. Данное исследование показывает обоснованность хирургического лечения больных с множественными внутримозговыми метастазами.

Это подтвердили в своем исследовании в 2000 году Iwade и соавт. [28]. У 61 пациента, которым были удалены множественные метастазы, медиана выживаемости составила 9,2 мес., что практически не отличалось от медианы выживаемости пациентов с одиночным внутримозговым метастазом (8,7 мес.); пациентам в обеих группах после хирургического лечения было проведено ОБГМ. Однако отмечено, что у пациентов с индексом по шкале Карновского (KPS) 60 и меньше, прогноз хуже, чем у пациентов с KPS 70 и более.

В работе Paek и соавт. [45] проанализированы результаты хирургического лечения 208 пациентов с одиночными (191 человек) и множественными

метастазами (76 человек). Медиана выживаемости у пациентов с одиночным метастазом (8 мес.) не отличалась от этого показателя у пациентов с 2 или 3 метастазами (9 мес.).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что если возможно хирургическое удаление метастазов (одиночного или множественных), соматический статус пациента удовлетворителен, а ожидаемая продолжительность его жизни составляет 3 месяца и более, следует проводить операцию. Если пациент не подходит под эти критерии, то рекомендуется только облучение всего головного мозга.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ

Впервые о СРХ сообщил Leksell в 1951 году [38]. В настоящее время эта радиохирургическая система известна как «Гамма-нож», являясь модификацией стандартного линейного ускорителя (Линекс). Для СРХ используются малые, хорошо коллимированные дозы ионизированного излучения, разрушающие интракраниальные образования. Используется трехмерная стереотаксическая система навигации, источник ионизирующего излучения Со60, 201 коллиматор. Подводимая через каждый коллиматор доза минимальна, в результате навигации пучки ионизирующего излучения концентрируются на мишени, которая получает большую дозу излучения. При этом окружающие ткани страдают минимально.

В отличие от хирургии при СРХ нет возможности гистологической верификации опухоли.

Mehta и соавт. [40] показали, что при опухолях диаметром до 1,5 см (объем 2 см³) эффективность составляет 78%, при опухолях объемом 10 см³ – 50%. В другом исследовании были проанализированы результаты лечения 153 пациентов с внутримозговыми метастазами меланомы, которые были подвергнуты СРХ. Локальный контроль при опухолях малых размеров (объем ≤ 2 см³) достигнут в 75,2%, при опухолях больших размеров – в 42,3%. Опубликованы также результаты лечения метастатического поражения головного мозга разной гистологической структуры с использованием СРХ [9]: 1- и 2-летний локальный контроль опухолей размером до 1 см в диаметре (0,5 см³) составил 86 и 78%, а при опухолях большего размера – 56 и 24% соответственно. Было показано, что СРХ не эффективна при опухолях размером более 3 см в диаметре. Наибольшая эффективность СРХ продемонстрирована при опухолях размером до 1,5 см в диаметре. Пациентам с большим множественным метастатическим поражением головного мозга (>7) СРХ не показана. Отек, развивающийся в результате СРХ, купируется стероидами [41].

После СРХ может развиваться радионекроз и отек вещества головного мозга. Если они не регрессируют в течение длительного времени и создают неврологический дефицит, требуется хирургическое лечение [59].

В ряде исследований показано [3, 4, 13, 19, 24, 39, 53, 55], что медиана выживаемости пациентов после СРХ превышает 11 месяцев, что схоже с результатами хирургического лечения, однако размер опухолей, подвергшихся СРХ, меньше размера опухолей, лечение которых осуществлялось хирургически.

Сравнение результатов хирургического и радиохирurgicalического лечения, сочетающихся с облучением всего головного мозга

Auchter и соавт. [4] сравнили результаты лечения 122 пациентов с одиночным внутримозговым метастазом с данными Patchell [46] и Noordjik [42]. Медиана выживаемости составила после радиохирurgicalического лечения в сочетании с ОБГМ 54 недели [4], после хирургического лечения в сочетании с ОБГМ – 40 [46] и 43 [42] недели. Появление новых внутримозговых метастазов отмечено у 25, 29 и 35% пациентов соответственно. Неврологическая стабилизация составила 38, 38 и 33 недели. Продолженный рост опухоли в группе СРХ+ОБГМ отмечен у 14%, в группах хирургического лечения + ОБГМ – у 20% больных. Был сделан вывод, что СРХ в сочетании с ОБГМ предпочтительнее использовать для лечения пациентов с одиночными внутримозговыми метастазами, чем хирургическое лечение в сочетании с ОБГМ.

Bindal и соавт. [6] сообщили о ретроспективном анализе двух групп пациентов: в группе А (31 пациент) проводилась СРХ в сочетании с ОБГМ, в группе В (62 пациента) – хирургическое лечение с последующей ОБГМ. 81% пациентов из группы А имел хирургически удаляемые метастазы. Медиана выживаемости составила 7,5 месяцев в группе А и 16,4 месяца в группе В. 1-летняя выживаемость в группе А оказалась на уровне 27%, в группе В – 58%. 50% пациентов из группы А умерли из-за неврологических проблем (в группе В – 19%). У 83% пациентов из группы В в течение года не отмечено развития неврологического дефицита, в группе А – только у 40%. Продолженный рост опухоли у пациентов после СРХ в сочетании с ОБГМ (группа А) отмечен в 39% случаев, а в группе хирургического лечения с последующей ОБГМ – в 13%. Осложнения развились у 23% пациентов из группы А и у 5% в группе В. Был сделан вывод о том, что хирургическое лечение с последующей ОБГМ более предпочтительный метод лечения пациентов с одиночными внутримозговыми метастазами, чем СРХ в сочетании с ОБГМ.

Cho и соавт. [11] подвели итоги лечения 225 одиночных внутримозговых метастазов путем использования только ОБГМ, хирургического лечения в сочетании с ОБГМ, СРХ в сочетании с ОБГМ. Медиана выживаемости в двух последних группах практически не различалась и была существенно выше, чем в первой группе.

O'Neill и соавт. [44] сравнили результаты лечения пациентов с одиночными внутримозговыми

метастазами. У 74 пациентов было проведено хирургическое лечение с последующим ОБГМ, у 23 пациентов – СРХ в сочетании с ОБГМ. Рецидив составил 58 и 0%, 1-летняя выживаемость – 62 и 56% соответственно.

ВЫВОДЫ:

- у пациентов с одиночным метастазом размером более 3 см всегда показано хирургическое лечение;
- если опухоль не превышает 1,5 см в диаметре и (или) имеет глубинную локализацию, показано радиохирurgicalическое лечение;
- если опухоль от 1,5 до 3 см в диаметре, то тактика лечения зависит от симптоматики заболевания;
- эта тактика может меняться в зависимости от состояния пациента и стадии заболевания. Так, например, для пациентов, которым показано хирургическое удаление опухоли, но есть противопоказания к оперативному лечению, может быть использована СРХ, а при отсутствии такой возможности, но наличии химиочувствительности опухоли оправдано проведение химиотерапии.

Таким образом, тактика лечения больных с метастатическими опухолями головного мозга должна определяться в каждом конкретном случае совместно онкологами, нейрохирургами, радиологами и химиотерапевтами.

В настоящее время медиана продолжительности жизни пациентов без лечения составляет приблизительно 1 мес., при добавлении кортикостероидов – 2 мес., после ОБГМ – 3-6 мес., при использовании хирургических методов или радиохирurgicalии в сочетании с ОБГМ – 12-16 мес. [18].

Все изложенное выше актуализирует поиск новых методик, способных улучшить результаты лечения данной категории пациентов без ухудшения качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долгушин М.Б. Комплексная лучевая диагностика вторичного опухолевого поражения головного мозга: Дис. ... кан. мед. наук. Москва. 2006; 131.
2. Лошаков В.А. Интракраниальные метастатические опухоли: Клиническая неврология. Под ред. А.Н. Коновалова. М.: 2005; III: 1: глава 20.2. 402-408.
3. Adler J.R., Cox R.S., Kaplan I., Martin D.P. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. J. Neurosurg. 1992; 76: 444-449.
4. Auchter R.M., Lamond J.P., Alexander E. et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996; 35: 27-35.
5. Bindal R.K., Sawaya R., Leavens M.E., Lee J.J. Surgical treatment of multiple brain metastases. J. Neurosurg. 1993; 79: 210-216.
6. Bindal A.K., Bindal R.K., Hess K.R. et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. J. Neurosurg. 1996; 84: 748-754.
7. Borgelt B., Gelber R., Kramer S. et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980; 6: 1-9.

8. Cairncross J.G., Kim J.H., Posner J.B. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980; 7: 529-541.
9. Chang E.L., Hassenbusch S.J. III, Shiu A.S. et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery*. 2003; 53: 272-280
10. Chao J.H., Phillips R., Nickson J. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*. 1954; 7: 682-689.
11. Cho K.H., Hall W.A., Lee A.K. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with single brain metastasis. *J. Radiosurgol.* 1998; 40: 73-86.
12. Choi K.N., Withers H.R., Rotman M. Metastatic melanoma in brain: rapid treatment or large dose fractions. *Cancer*. 1985; 56: 10-15.
13. Coffey R.J., Flickinger J.C., Lunsford L.D., Bissonette D.J. Solitary brain metastasis: radiosurgery in lieu of microsurgery in 32 patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 52: 90-92.
14. Decker D.A., Decker V.L., Herskovic A., Cummings G.D. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J. Clin Oncol.* 1984; 2: 169-173.
15. DeAngelis L.M., Mandell L.R., Thaler H.T. et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery*. 1989; 24: 798-805.
16. DeAngelis L.M., Delattre J.Y., Posner J.B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*. 1989; 39: 789-796.
17. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T., Posner J.B. Distribution of brain metastases. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 741-744.
18. Ewen M.G. et al.: Current management of brain metastases; *J. Neurosurgery*. 2005; 57: 5, 11: 4-66-4-77.
19. Flickinger J.C., Kondziolka D. Radiosurgery instead of resection for solitary brain metastasis: the gold standard redefined. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 185-186
20. Gay P.C., Litchy W.J., Cascino T.L. Brain metastasis in hypernephroma. *J. Neurooncol.* 1987; 5: 51-56.
21. Gelber R.D., Larson M., Borgelt B.B., Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer*. 1981; 48: 1749-1753.
22. Grant F.C. Concerning intracranial malignant metastases: their frequency and the value of surgery in their treatment. *Ann. Surg.* 1926; 84: 635-646.
23. Haar F., Patterson R.H.J. Surgery for metastatic intracranial neoplasms. *Cancer* 1972; 30: 1241-1245.
24. Hasegawa T., Kondziolka D., Flickinger J.C., Germanwala A., Lunsford L.D. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery*. 2003; 52: 1318-1326, discussion 1326.
25. Henson R.A., Urich H. *Cancer and the Nervous System*. London: Blackwell Scientific. 1982.
26. Hirsch E.R., Paulson O.B., Hansen H.H., Vraa-Jensen J. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. *Cancer*. 1982; 50: 2433-2437.
27. Hojo S., Hirano A. Pathology of metastases affecting the central nervous system. In: Takakura K., Sano K., Hojo S., Hirano A. eds. *Metastatic Tumors of the Nervous System*. Tokyo: Igaku-Shoin. 1982; 5-111.
28. Iwade Y., Namba H., Yamaura A. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res.* 2000; 20: 573-577.
29. Kelly K., Bunn P.A. Jr. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung. Cancer*. 1998; 20: 85-91.
30. Klein M., Taphoorn M.J., Heimans J.J. et al. Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 4037-4047.
31. Kurtz J.M., Gelber R., Brady L.W., Carella R.J., Cooper J.S. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 891-895.
32. Laack N.N., Brown P.D. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin. Oncol.* 2004; 31: 702-713.
33. Lang F.F., Abi-Said D., Chang E.L., Wildrick D.M., Sawaya R. *Metastatic brain tumors*. In: Winn H.R., ed. *Youmans Neurological Surgery*. 5th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders. 2004; 1077-1097.
34. Lang F.F., Sawaya R. *Metastatic Brain Tumor*. Neuro-oncology Second edition. 2008; Thieme. 367-369
35. Lang F.F., Sawaya R. Surgical management of cerebral metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1996; 7: 459-484.
36. Larson D., Rubenstein J., McDermott M. Treatment of metastatic cancer, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2004; 2323-2398.
37. Lee Y.Y., Nauert C., Glass J.P. Treatment-related white matter changes in cancer patients. *Cancer*. 1986; 57: 1473-1482.
38. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta. Chir. Scand.* 1951; 102: 316-319.
39. Lutterbach J., Cyron D., Henne K., Ostertag C.B. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery*. 2003; 52: 1066-1073.
40. Mehta M.P., Rozental J.M., Levin A.B. et al. Defining the role of radio-surgery in the management of brain metastases. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 24: 619-625.
41. Nakamura J.L., Verhey L.J., Smith V. et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51: 1313-1319.
42. Noordijk E.M., Vecht C.J., Haaxma-Reiche H. et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 711-717.
43. Nussbaum E.S., Djalilian H.R., Cho K.H., Hall W.A. «Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery and survival» *Cancer*. 1996; 78: 1781-1788.
44. O'Neill B.P., Iturria N.J., Link M.J., Pollock B.E., Ballman K.V., O'Fallon J.R. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55: 1169-1176.
45. Paek S.H., Audu P.B., Sperling M.R., Cho J., Andrews D.W. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*. 2005; 56: 1021-1034.
46. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 494-500.
47. Pollock B.E., Brown P.D., Foote R.L., Stafford S.L., Schomberg P.J. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J. Neurooncol.* 2003; 61: 73-80.
48. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv. Neurol.* 1978; 19: 579-592.
49. Posner J.B. «Management of brain metastases». *Rev. Neurol. (Paris)*. 1992; 148: 477: 87.
50. Sawaya R., Bindal R.K. Metastatic brain tumors. In: Kaye A.H., Laws E.R., eds. *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1995; 923-946.
51. Smalley S.R., Laws E.R. Jr., O'Fallon J.R., Shaw E.G., Schray M.F. Resection for solitary brain metastasis: role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J. Neurosurg.* 1992; 77: 531-540.
52. Smalley S.R., Schray M.F., Laws E.R. Jr., O'Fallon J.R. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13: 1611-1616.
53. Sneed P.K., Suh J.H., Goetsch S.J. et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 53: 519-526.

54. *Soffietti R, Ruda R, Mutani R.* Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249: 1357-1369
55. *Sturm V, Kimmig B, Engenhardt R.* et al. Radiosurgical treatment of cerebral metastases: method, indications and results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57: 7-10.
56. *Sundaresan N., Galicich J.H., Deck M.D., Tomita T.* Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. *Neurosurgery*. 1981; 8: 329-333.
57. *Sundaresan N., Galicich J.H.* Surgical treatment of brain metastases: clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer*. 1985; 55: 1382-1388.
58. *Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M.* et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neuro-surgery? *Ann. Neurol.* 1993; 33: 583-590.
59. *Vecil G.G., Suki D., Maldaun M.V., Lang F.F., Sawaya R.* Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2005; 102: 209-215.

Адрес для корреспонденции:

Куржупов М.И.
ГУ НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН,
MKurzupov@nsi.ru
kmim@mail.ru

Зайцев А.М.
Отделение микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена,
Тел.: 8-905-579-7129

Correspondence to:

Kurzupov M.I.
Burdenko N.N. Research State Institute of Neurosurgery of RAMS,
MKurzupov@nsi.ru
kmim@mail.ru

Zaitsev A.M.
Scientist of microsurgical department of Herzen P.A.
Moscow Cancer Research Institute
Tel.: 8-905-579-7129

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

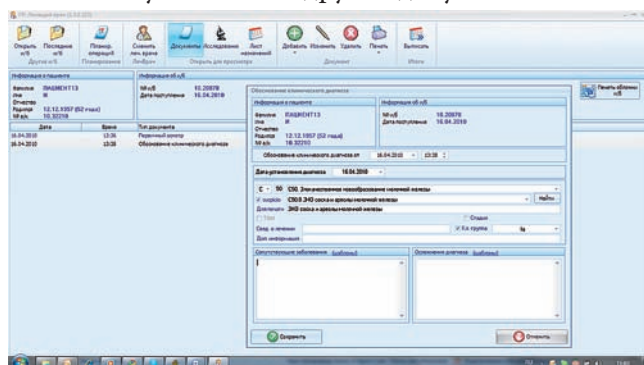
Литвиненко Н.А.

Практически все медицинские организации сталкиваются в своей работе с проблемами, связанными с нерациональным использованием времени сотрудников из-за необходимости многократного переписывания медперсоналом повторяющихся данных (паспортная часть, диагноз, анамнез и пр.); с наличием очередей в поликлинике из-за невозможности предварительно планировать время посещения пациентом врача; с утратой документов на бумажном носителе и потерей времени на повторные обследования пациента; с отсутствием оперативной и достоверной информации о работе подразделений и учреждения в целом; с финансовыми потерями из-за штрафных санкций медицинских страховых компаний и нерационального расхода медикаментов и расходных материалов и т. д.

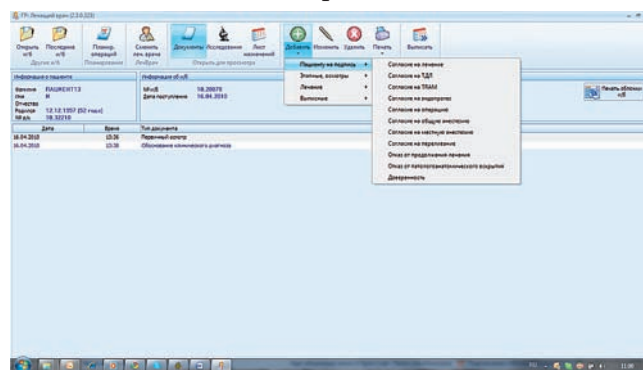
Из-за специфики онкологии эти проблемы проявляются в онкологических диспансерах ярче и рельефнее, а их последствия напрямую влияют на качество лечения больных злокачественными новообразованиями.

Решением проблемы может стать внедрение медицинских информационных систем (МИС). Сегодня уже есть программные комплексы, учитывающие все тонкости конкретной специализации (в частности, онкологии) и «узко заточенные» под специфику работы онкологического учреждения любого уровня (город/область/республика) и вида деятельности (поликлиника, стационар).

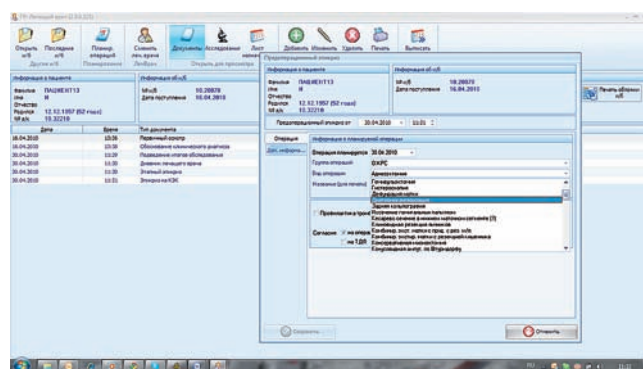
В первую очередь, внедрение программных комплексов может помочь врачам стационара, т. к. ведение электронной истории болезни (ЭИБ) занимает в 1,5-2 раза меньше времени, чем заполнение бумажной. Все документы в ЭИБ формируются автоматически на основании данных, один раз внесенных в систему, и автоматически вставляются в нужные поля других документов.



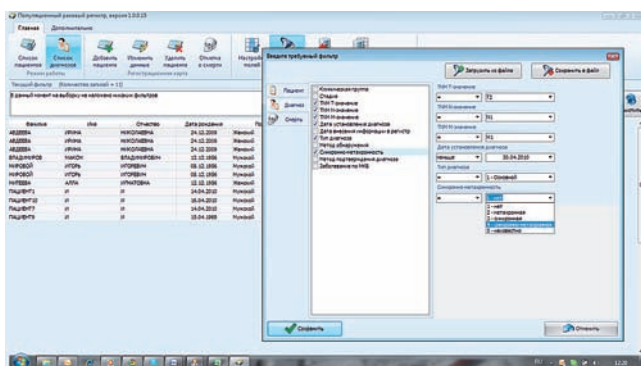
Так же автоматически формируются бланки, подтверждающие согласие и отказ пациента (на лечение, все виды анестезии, операцию, переливание крови, эндопротезирование и т. п.); этапные документы (эпикризы, дневники, обоснование клинического диагноза и т. д.); документы по лечению (предоперационный эпикриз, протокол операции, курсы химиотерапевтического и/или лучевого лечения, их особенности и результаты, назначение дорогостоящих препаратов, направления на исследования и пр.).



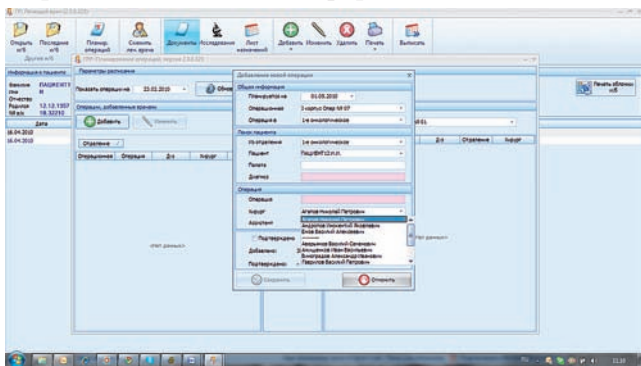
Система формирует полный пакет выписных документов (итоговый эпикриз, выписка, карта выбывшего и пр.). Кроме того, использование легко изменяемых шаблонов делает оформление истории болезни еще более удобной и быстрой, а возможность просмотреть амбулаторную карту пациента с имеющимися результатами обследований, не выходя из ординаторской, позволяет не дублировать исследования и экономить время.



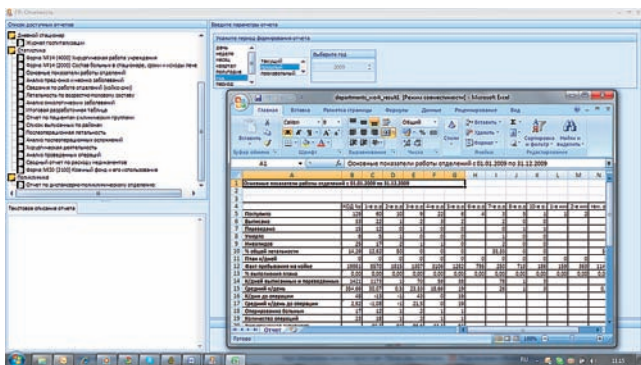
Программное обеспечение особенно необходимо врачам, ведущим активную научную работу, т. к. оно позволяет формировать сложные выборки пациентов.



Система заметно разгрузит заместителя главного врача по хирургической работе, т. к. составление графика операций на предстоящий день происходит автоматически на основании данных, введенных врачами отделений стационара. Таким образом отпадает необходимость сводить воедино информацию из всех отделений – надо просто утвердить или подкорректировать график, сформированный системой в формате Excel.

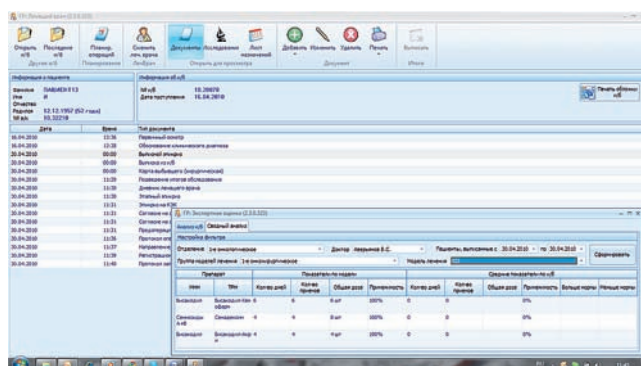


В программном комплексе нуждаются все службы, работающие с отчетной и статистической документацией. Все отчеты формируются в форматизованном или произвольном, удобном для анализа виде.



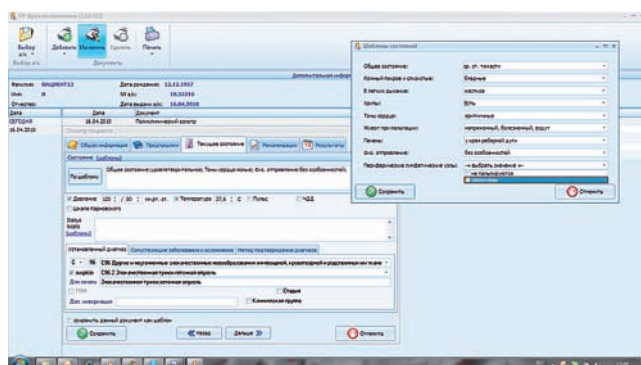
Система позволяет быстро провести экспертную оценку соответствия проведенного лечения и модели лечения.

Главный врач в любой момент времени может легко получить интересующую его информацию (актуальную и достоверную) для принятия правильных управленческих решений. Онкодиспансер становится полностью защищенным от риска утраты историй болезни и амбулаторных карт на бу-



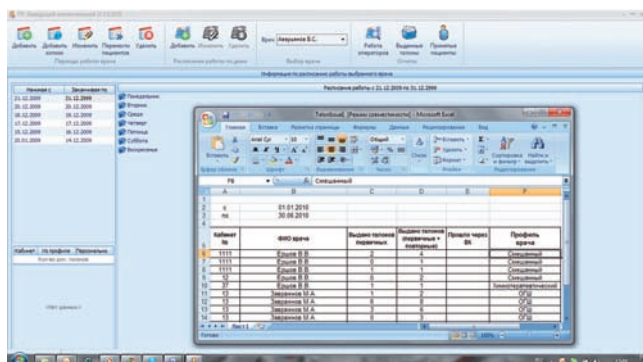
мажном носителе, всех связанных с этим проблем и финансовых издержек (назначения повторных дорогостоящих исследований и др.). Контролируется фактический расход медикаментов и расход реагентов в лаборатории, оптимизируются закупки лекарственных средств и расходных материалов. На сэкономленные 13-25% годового бюджета учреждения можно закупать более эффективные и дорогостоящие препараты, необходимые расходные материалы.

Программное обеспечение поможет и врачам поликлиники, т. к. работа с электронной амбулаторной картой происходит намного быстрее, чем с бумажной. Кроме того, вся паспортная часть уже введена работником регистратуры, и врачу остается лишь за 3,5-4 минуты заполнить раздел «Поликлинический осмотр» с помощью шаблонов и встроенных справочников. Все остальные документы (эпикризы, направление на МСЭ, регистрационная карта, протокол запушенности, направления и т. п.) формируются автоматически.



Заведующего амбулаторно-поликлиническим отделением программа обеспечит документами, отражающими оперативную работу регистратуры и конкретных врачей, а также отчетом о работе подразделения. Он сможет легко корректировать расписание работы врачей при внезапных больничных и отпусках, «передать» пациентов, записанных на прием к другому врачу, организовать планирование посещений для сокращения очередей к специалистам поликлиники.

Перечислим основные моменты, к которым нужно быть готовым руководителю, решившему автоматизировать свое учреждение.



Во-первых, внедрение любого программного обеспечения – мероприятие достаточно затратное: кроме покупки и установки самой системы, а также обучения и технической поддержки медперсонала нужно построить в учреждении локальную сеть, закупить серверное и коммутационное оборудование, компьютеры, принтеры, организовать доступ к сети Интернет, обеспечить техническое обслуживание оборудования.

Главный врач должен использовать все возможности для оптимизации затрат, вести переговоры с компанией-разработчиком, обсуждая возможности поэтапного внедрения системы, рассрочку по оплате и т. д. Чтобы получить от программы все обещанные разработчиком выгоды и преимущества, необходимо обучить персонал. Именно качественное обучение – залог быстрого и легкого освоения сотрудниками информационных технологий и оборудования.

Не следует забывать, что внедрение МИС всегда вскрывает «больные» места и часто требует кардинального изменения организации работы некоторых служб.

Период внедрения всегда сопровождается как скрытым, так и явным сопротивлением персонала – это естественное нежелание людей менять привычный стиль работы, непонимание выгод автоматизации, боязнь компьютера, страх увольнения («Компьютеры будут делать всю работу, а мы станем не нужны!»).

К сожалению, полностью избежать этого невозможно, однако вполне реально минимизировать, заранее подготовив сотрудников к компьютеризации и создав у них четкое понимание того, что автоматизация неизбежна. При этом следует объяснить, что компьютер не может заменить человека, помогая ему обработать большие объемы информации. Ввести данные в компьютер и потом задать параметры их обработки может только человек. Необходимо потребовать от разработчика не только организации качественного обучения, но и предоставления хорошей документации к программному продукту (в частности, кроме описания системы для технического специалиста обязательно должно быть руководство для пользователя, написанное понятным для медика языком и снабженное иллюстрациями).

Кроме того, существует прямая зависимость достоверности отчетов от качества внесенных в систему данных и умения работы в системе работника, отвечающего за предоставление отчетности. Поэтому неумение сотрудника задать параметры запроса может привести к предоставлению некорректной отчетности.

Опыт показывает, что при наличии у руководителя группы единомышленников, внедрение происходит намного быстрее и безболезненнее для остального персонала.

Главные вопросы, которые возникают у любого руководителя, решившего автоматизировать работу своего учреждения, – что для этого нужно и сколько это может стоить.

Общая стоимость внедрения любой складывается из следующих затрат:

- на серверное оборудование для размещения базы данных (сервер, источник бесперебойного питания для сервера, коммутационное оборудование);
- на проектирование и строительство локальной сети в учреждении (для организации доступа пользователей к базе данных);
- на организацию и ежемесячную оплату доступа к сети Интернет (для удаленного администрирования и обновления программы);
- на организацию и сопровождение автоматизированных рабочих мест, подключенных к локальной сети (компьютеры, сетевые принтеры);
- на закупку самой медицинской информационной системы;
- на внедрение медицинской информационной системы (установка, настройка, обучение персонала работе в системе);
- на текущее техническое сопровождение МИС (поставка обновлений с новым функционалом, с изменениями в соответствии с требованиями медицинского законодательства).

Руководитель должен реально оценить свои потребности и грамотно распланировать все мероприятия по автоматизации. Быстрее проходит внедрение в учреждениях, где уже построена локальная сеть и приобретены компьютеры для пользователей. Однако серверное оборудование лучше закупать уже после того, как руководитель онкоучреждения определился с системой и запросил у разработчика требования к серверу – это убережет руководителя от ситуации, когда закупленное им оборудование окажется неподходящим для выбранной системы. Идеальным, но более дорогим вариантом является работа «под ключ», когда разработчик проводит предпроектные изыскания, проектирует сеть, составляет требования к компьютерной технике, к серверному и коммутационному оборудованию. В этом случае гарантированы качество и быстрота внедрения, надежность дальнейшей эксплуатации системы. Онкоучреждение получает действительно то, что ему нужно.

В заключение отметим, что на сегодняшний день можно автоматизировать любое учреждение. Главное – действовать: искать финансирование, рассматривать варианты поэтапной автоматизации, оговаривать рассрочку по оплате, скидки и т. п., тем более что компании-разработчики готовы идти навстречу, понимая все сложности, с которыми приходится сталкиваться онкодиспансерам в период кризиса.

Неравнодушие руководителя медицинской организации к судьбе своих пациентов, забота о комфортных условиях труда для своих подчиненных, личная энергия являются теми уникальными факторами, благодаря которым улучшаются условия труда сотрудников, оптимизируются расходы, поднимается статус онкологического учреждения и обеспечивается достойный уровень оказания медицинской помощи онкологическим больным.

ПАМЯТНАЯ ДАТА

Сто лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора
АЛЕКСАНДРА КАЛИСТРАТОВИЧА ПАНКОВА

«Я сын трудового народа – я врач, я хирург» – писал он о себе 25 ноября 2010 года исполнилось сто лет со дня рождения и 20 лет со дня смерти великого хирурга, крупного ученого, организатора медицинской науки и здравоохранения, заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Александра Калистратовича Панкова.

Александр Калистратович родился в г. Дмитровске Орловской губернии в семье фельдшера. Семья была большая и дружная, родители воспитывали трех сыновей. Когда Александру было 8 лет, умер отец, через три года не стало матери. Родственники взяли детей в село Кочетовка, где 11-летний Александр прожил семь трудных лет.

В 18-летнем возрасте Александр Панков начал самостоятельную жизнь: два года работал бетонщиком в совхозе «Гигант» и три года кузнецом на заводе «Ростсельмаш». Одновременно он учился на вечернем отделении медицинского рабфака. В 1933 году поступил в Ростовский медицинский институт. Жил в общежитии на студенческую стипендию. Здесь встретил свою любовь Иту Цубис. На последнем курсе они поженились, прожив в любви 52 года.

В 1938 году после окончания института Александр Калистратович поступил в аспирантуру, но судьба распорядилась по-своему. Он был призван в ряды Красной Армии и стал офицером медицинской службы 101-й стрелковой горной дивизии на Дальнем Востоке, а затем – ведущим хирургом отдельного медико-санитарного батальона, который участвовал в освобождении Курил.

После демобилизации в 1946 году Александр Калистратович с семьей вернулся в Ростов-на-Дону, где был назначен начальником отдела госпиталей Ростовского облздравотдела и ведущим хирургом Ростовского областного госпиталя инвалидов Великой Отечественной войны. С 1954 по 1962 год он занимает должность ассистента кафедры общей хирургии Ростовского медицинского института.

Уже в эти годы ярко проявился многогранный талант А.К. Панкова – талант хирурга, педагога, ученого, профессиональные интересы которого определила сама жизнь – он занялся поиском эффективных методов восстановления здоровья людей, вернувшихся с войны с последствиями тяжелых ранений конечностей. Целеустремленность и высокая работоспособность позволили Александру Калистратовичу решить эту сложную государственную и социальную проблему. Положительные результаты были достигнуты у 94% инвалидов Великой Отечественной войны.

В 1955 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Оперативное лечение ложных суставов», а в 1966 году стал доктором медицинских наук, защитив диссертацию «Остеосинтез гипсовой повязкой при пе-

реломах трубчатых костей».

В эти годы в Министерстве здравоохранения РСФСР обсуждался вопрос о закрытии слабого и плохо оборудованного Ростовского онкологического института. Клинический фонд института составлял 80 коек, в поликлинике функционировал один кабинет, в одной комнате размещались по 2-3 лаборатории, научный коллектив включал одного доктора и 9 кандидатов наук. Лучевая диагностика осуществлялась на одном рентгеновском, а лучевая терапия – на двух рентгенотерапевтических аппаратах, операции выполнялись под местной анестезией.

Успешная научно-практическая деятельность, организаторские способности и предложенные Александром Калистратовичем хирургические методы оздоровления и реабилитации инвалидов войны были по достоинству оценены администрацией Ростова, и в 1962 году Министерство здравоохранения РСФСР предложило ему возглавить Ростовский онкологический институт.

Результатом деятельности А.К. Панкова на посту директора (1962–1982 гг.) стало создание на юге России мощного научно-исследовательского онкологического центра. Под его руководством были построены клинический, радиологический и экспериментальный корпусы, восстановлен из руин второй клинический корпус. Кочечный фонд института вырос до 520 коек. Были созданы профильные клинические отделения: торакальное, общей онкологии, онкогинекологии, ЛОР-онкологии, онкоурологии, химиотерапии, открыты новые научные лаборатории: гормональная, радиоизотопная, магнитотерапии рака, экспериментальной гормонотерапии, а также отдел медицинской информации и патентоведения. В поликлинике начали работать специализированные кабинеты по всем локализациям онкологических заболеваний.

Умение Александра Калистратовича выделить ключевые проблемы способствовало укреплению материально-технической базы института и росту научного потенциала коллектива. Только для института А.К. Панков подготовил 39 докторов и кандидатов медицинских наук.

В 1974 году Александр Калистратович организовал и возглавил кафедру онкологии Ростовского государственного медицинского института с обучением на базе онкологического института. Созданная им научно-практическая школа плодотворно решала проблемы профилактики, своевременного выявления, ранней диагностики, хирургического, комбинированного и комплексного лечения раковых заболеваний. Институт стал организатором республиканских съездов онкологов, многочисленных конференций и симпозиумов с международным участием.

А.К. Панков усовершенствовал существующие и разработал новые радикальные онкологические операции при опухолях различных локализаций. Он был хирургом широкого профиля, много оперировал сам, щедро делился своим хирургическим опытом. В институте не было ни одной онколокализации, где бы Александр Калистратович не приложил свой ум, знания и руки. Он научно обосновал новый способ выполнения гастрэктомии с сохранением пассажа пищи по 12-перстной кишке. Доклад А.К. Панкова о технике этой операции и её

результатах в октябре 1966 года был представлен на IX Международном противораковом конгрессе в Токио.

Многие предложенные Александром Калистратовичем методики оперативных вмешательств в онкологии признаны пионерскими. Неоценим его научный вклад в торакальную онкохирургию. Он предложил оригинальный способ комбинированной обработки элементов корня легкого, разработал методологию лоскутной медиастинотомии и расширенной медиастинальной лимфаденэктомии при раке легкого, что позволило увеличить пятилетнюю выживаемость больных почти в два раза, и был сторонником комбинированного лечения (операция с адъювантной химиотерапией) больных мелкоклеточным раком легкого I-II стадии вопреки общепринятой тогда в мире концепции «терапевтического» лечения этого морфологического типа рака. Его монография «Рак легкого. Улучшение диагностики и лечения», к сожалению, вышла в свет только в 1991 году.

Научное творчество А.К. Панкова отличалось широтой диапазона исследований, вышедших за рамки собственно хирургии. Александр Калистратович создал модель оригинального популяционного скрининга рака, основанного на феномене самоформирования групп повышенного риска. Первым в стране он предложил анкетный метод скрининга для раннего выявления рака легкого, флюорографическую диагностику рака желудка. Используя в качестве растворителя противоопухолевых препаратов центральную лимфу, Александр Калистратович экспериментально доказал эффективность нового метода лечения рака – эндолимфатической химиотерапии.

В 1968 году институт стал центром организационно-методической и лечебно-консультативной помощи онкологическим больным Северного Кавказа и Нижнего Поволжья. Открытие в 1969–1972 гг. во всех больницах Ростовской области онкологических кабинетов и совершенствование работы смотровых кабинетов позволили выявить и оздоровить тысячи женщин с предраковыми заболеваниями, добиться значительного снижения заболеваемости раком молочной железы, шейки матки и смертности от них.

Александр Калистратович предложил новое направление онкоэпидемиологических комплексных исследований населения, и в 1978 году на базе института был создан Центр эпидемиологии рака легкого в странах-членах СЭВ.

А.К. Панкова являлся бессменным председателем областного научного онкологического общества. Для повышения уровня профессиональных знаний онкологов и врачей других специальностей по его инициативе в институте был организован «День онколога».

С 1982 года и до последних дней жизни Александр Калистратович продолжал трудиться в созданном им институте руководителем отделения опухолей молочной железы, костей и мягких тканей. За это время им был разработан ряд хирургических приемов при выполнении радикальной мастэктомии (бездренажное ведение раны, резекция подключичной вены и др.), что суще-

ственно улучшило ближайшие результаты вмешательства. Он разработал метод комбинированного лечения рака молочной железы, сарком костей и мягких тканей с использованием эндолимфатической химиотерапии и магнитотерапии. Внутриопухолевое введение цитостатиков при опухолях кожи, молочной железы, саркомах, широко применяемое А.К. Панковым, расширило объем и повысило эффективность специализированной помощи. Его богатый опыт военного хирурга позволил выполнять самые травматичные в онкологии операции с вычленением верхних и нижних конечностей.

А.К. Панкову была свойственная безграничная преданность своему делу. Годы были не властны над ним. Казалось, своим пытливым умом он охватывает все разделы онкологии. А знаний и идей у него хватало на весь объединившийся вокруг него коллектив, который относился к нему с искренним уважением и любовью.

Александр Калистратович стал автор 260 научных работ, в том числе книги, 11 сборников, 26 методических рекомендаций для врачей. Он получил 30 патентов и авторских свидетельств на изобретения и рационализаторские предложения, был удостоен звания «Лучший рационализатор Дона».

За заслуги в годы Великой Отечественной войны, вклад в развитие медицинской науки Александр Калистратович Панков был награжден орденами Красной Звезды, Трудового Красного Знамени, Знак Почета и пятью медалями. В 1978 году он был удостоен высокого звания «Заслуженный деятель науки РФ».

В размышлениях о жизни Александр Калистратович писал: «Наверное, когда я умру, обо мне вспомнят. Это важно, потому что я кого-то учил, кому-то был нужен, полезен, спасал здоровье, жизнь. Приходил на помощь в нужную критическую или тяжелую минуту. Коллективы сотрудников, с которыми мне пришлось работать, всегда уважали меня. Правительство оценило мою деятельность наградами. Ученые присвоили ученые звания».

Александр Калистратович ушел из жизни 23 ноября 1990 года – за день до 80-летия. Все онкологи, друзья, коллеги, ученики и пациенты вспоминают о нем как о великом хирурге-онкологе и ученом, добросовестном, трудолюбивом, требовательном руководителе, человеке необычайной душевной щедрости и порядочности.

Душа его и память о нем живут в сердцах его потомков – дочери, внуков и правнуков, учеников и последователей. И сегодня нереализованные планы и дела, мысли его и надежды продолжают жить и претворяться в созданном им детище – Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте.

*Ассоциация онкологов России
Редколлегия журнала «Онкохирургия»*

*Коллективы сотрудников
Ростовского НИИ онкологии и
Московского научно-исследовательского
онкологического института им. П.А. Герцена*

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Обеспокоенность и повышенное внимание со стороны руководства страны и Министерства здравоохранения и социального развития к проблеме злокачественных новообразований (ЗНО) характерны для российского здравоохранения так же, как и для всех развитых стран, что обусловлено устойчивой тенденцией к росту онкологической заболеваемости.

В последние годы в Российской Федерации ежегодно впервые выявляют около 490 тыс. случаев ЗНО. В 2007 г. удельный вес смертности от ЗНО составил 13,8%, что является второй причиной смертности сердечно-сосудистых заболеваний.

Вместе с тем, внедрение эффективных методов профилактики, диагностики и лечения ЗНО в ряде стран за последние 20 лет позволило снизить смертность при онкологических заболеваниях.

Важная роль отводится первичному звену. Я хочу обратить на это особое внимание. Проведение первичной диагностики специалистами первичного звена участковыми врачами общей практики (семейными), а также профильными специалистами (гинекологами, урологами, отоларингологами, дерматовенерологами и т.д.) в выявлении онкологических заболеваний на ранних стадиях повышает ответственность не только врачей-специалистов, но и руководителей учреждений первичного медико-санитарного звена.

Значимость раннего выявления онкологических заболеваний трудно переоценить, поскольку именно оно определяет продолжительность жизни больного, успех проводимого лечения и материальные затраты на его осуществление. Выявление ранних стадий опухоли – главная задача национальной онкологической программы. Во многих высокоразвитых странах созданы специальные структуры, занимающиеся разработкой, организацией и подведением медицинских и экономических итогов скрининговых исследований. Так, по данным Международного Агентства по изучению рака, стоимость выявления одного случая рака молочной железы при маммографии через 5-7 лет после широкомасштабного внедрения метода сокращается в 4 раза, т.к. лечение на ранних стадиях менее затратно а больные возвращаются к нормальной повседневной жизни.

Показатели активного выявления (2008 г. – 12,2%, 2007 г. – 12,1%) нас не удовлетворяют. Они имеют значительные резервы для улучшения.

Из 56 тыс. больных, выявленных активно в 2008 г. в ходе профосмотров, периодических медицинских осмотров, дополнительной диспансериза-

ции только 61% имел I–II стадию заболевания, что только на 10% выше по сравнению с 2000 г. Именно поэтому значительный раздел национальной программы посвящен проблеме улучшения активного выявления, т.е. ранней диагностике.

Несмотря на стабильность уровня активной выявляемости, нас тревожат показатели однодневной летальности в течение первого года после установления диагноза.

Цифры свидетельствуют о недостаточно эффективной профилактической работе, низкой онкологической настороженности врачей, особенно первичного звена, недостаточных знаниях онкологии, отсутствии четкой маршрутизации диагностического и лечебного пути больного, нечетко регламентированной связи между различными диагностическими звеньями как внутри учреждений амбулаторно-поликлинической сети» так и со специализированными онкологическими учреждениями, здесь мы должны отметить, что онкологическая служба эффективнее работает, когда находится под прямым контролем органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации (в первую очередь губернаторов и руководителей органов управления здравоохранением).

Например в Челябинской области налажено выявление опухолей визуальных локализаций I–II стадии заболевания, контроль после лечения, отлажен механизм передачи экстренных извещений от лечебного учреждения до онкологических диспансеров.

Процесс выявления онкологических заболеваний, учитывая их многообразие, должен носить комплексный характер, необходимо использовать все структуры лечебно-профилактической сети.

Сегодня одной из важных структурных составляющих в профилактических обследованиях являются смотровые кабинеты. Возлагаем надежды на проводимую дополнительную диспансеризацию работающего населения.

Необходимо подробнее остановиться на опухолях так называемых визуальных локализаций (меланома, рак кожи, губы, полости рта). Нет необходимости иметь специальное оборудование, чтобы заподозрить заболевание. Оно порой бросается в глаза, но для этого необходима настороженность врача общей практики и своевременное направление на дообследование.

Аналогичная ситуация складывается для рака молочной железы, яичка и рака прямой кишки. Сюда же можно причислить и рак предстательной железы. Для того чтобы заподозрить рак вульвы,

влагалища, шейки матки, гортани, ротоглотки, не нужна уникальная аппаратура. осмотр шейки в зеркалах со взятием материала для цитологического исследования – это должны делать даже в смотровых кабинетах, в женских консультациях, гинекологи поликлиник. Вот вам колоссальный резерв. А рак полости рта – ведь сколько пациентов пребывает у стоматолога, оториноларинголога – нужен простой осмотр или ларинго-фарингоскопия – совершенно несложные, но эффективные процедуры при онкологической настороженности специалистов АПУ.

Следующая проблема связана с установлением реальной маршрутизации движения пациентов из районных ЛПУ общего профиля в онкологические учреждения для проведения скрининга и установления или подтверждения диагноза и назначения своевременного лечения.

Немаловажную роль играет возможность приближения лекарственного лечения к месту жительства онкологических больных.

Это не простой вопрос, так как лечение должен проводить врач, имеющий соответствующий сертификат, а учреждение должно иметь лицензию на данный вид деятельности. Требуется улучшение материальнотехнической базы учреждения, подготовка квалифицированных специалистов-онкологов, имеющих опыт работы с данной категорией больных, химиотерапия часто отличается токсичностью и различными побочными эффектами. Наша задача определить, наряду с другими условиями, какие схемы лечения можно разрешить выполнять на местах.

Мы часто являемся свидетелями, а порой и непосредственными участниками нездорового ажиотажа, разворачивающегося по мере появления новых химиопрепаратов и целесообразности их введения в список жизненно важных или льготных лекарств. Коллективно мы подготовили стандарты, которые при необходимости будем дополнять, а что-то исключать. Но мы должны руководствоваться понятиями доказательной медицины и фармаэкономик. Фирмам не надо спонсировать ассоциации больных, которые выступят за продвижение того или иного препарата. Мнение должно высказать сообщество профессионалов, а Минздравсоцразвития – принять решение.

Отслеживание каждого конкретного пациента заложено во взаимодействии общей лечебной сети (первичные онкологические кабинеты) и специализированной службы.

Окончательное обследование, постановка диагноза и лечение лиц со злокачественными новообразованиями являются компетенцией врачей онкологического диспансера, Увеличение коечного фонда службы дает возможность оказания лечебно-диагностической помощи онкологическим больным в специализированных учреждениях с учетом многокомпонентности и многоэтапности лечения.

Проведенные выборочные исследования показывают, что эффективность хирургического лечения больных в специализированных онкологических учреждениях выше по сравнению с результатами работы хирургических стационаров общей лечебной сети. Например, пятилетняя выживаемость при раке пищевода выше на 35,6%, раке желудка – на 19,2%, ободочной кишки – на 34,6%, прямой кишки – на 37,0%. Поэтому должна концепция проведения уточняющей диагностики и лечения в специализированных онкологических учреждениях с укреплением их кадровой и материально-технической базы.

Особо хочется отметить важность выстраивания идеологии на основе порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным, поступившим в стационары общей лечебной сети по экстренным показаниям (непроходимость, кровотечение, перфорация), где в процессе лечения на основании морфологического исследования диагностирую, злокачественное новообразование. На таких больных при выявлении указанного заболевания должна быть заполнена учетная форма №090/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного образования» (приказ Минздрава России от 19.04.199 №135.), которое в установленном порядке должно направляться в онкодиспансер, а больной в дальнейшем должен быть направлен в специализированное онкологическое учреждение для определения тактики ведения.

Большая ответственность ложится на оргметодкабинеты (оргметодотделы) диспансеров, которые должны вести необходимую документацию и за подписью руководителя органа управления здравоохранением субъекта РФ в установленные сроки ежегодно отправлять ее в Минздравсоцразвития России.

Для решения этих задач потребуется изменение программ подготовки врачей по онкологии, начиная со студенческой скамьи, переоснащение материально-технической базы, улучшение обеспечения лекарственными средствами, осуществление единой кадровой политики, внедрение информационных систем, разработка стандартов и порядка организации медицинской помощи онкологическим больным.

Нами разработан Порядок оказания медицинской помощи, направленный на выстраивание четкой системы учета больных злокачественными образованиями, организации инфраструктуры онкологической службы, лечение онкологических заболеваний различной локализации, ведение региональных и федерального регистров больных, определение пошагового алгоритма действий врачей первичного медико-санитарного звена, врачей-специалистов и врачей-онкологов, работающих в специализированных учреждениях (онкологических диспансерах).

Совершенствование учета и оценки эффективности функционирования службы во многом зависит от оперативности получения и обработки информации, что возможно только в системе единого автоматизированного территориально-популяционного ракового регистра который можно дополнять показателями, специфичными для той или иной территории.

В настоящее время в 78 регионах в автоматическом режиме работают регистры, осуществляют сбор информации в полном объеме 71 территория, в 7 регионах работают на устаревших программно-компьютерных комплексах.

Нельзя говорить о полноте существующих регистров, пока будет создана единая система сбора унифицированной информации от всех министерств и ведомств разрозненно собирающих сведения о контингенте своих онкологических больных. Кроме того, учреждения частного сектора также должны влиться в систему канцер-регистра. Мы предполагаем провести совместную работу с МАИР по оптимизации регистра и интеграции его с европейским.

Наряду с совершенствованием порядка ведения регистра новой программой предусмотрены обеспечение онкологических учреждений современной техникой.

Не останавливаясь на отдельных методах диагностики и лечения, следует подчеркнуть важность развития (радиотерапии), включая брахитерапию и радионуклидную терапию, которые являются одними из основных методов лечения злокачественных новообразований. Сегодня в России в составе онкологических учреждений функционируют более 130 таких отделений.

К сожалению, следует констатировать, что в большинстве регионов эффективность использования радиотерапии отличается более чем на порядок, в основном из-за недостаточного технического оснащения учреждений и ошибок в определении показаний к использованию лучевого метода.

Первостепенной задачей новой программы является создание условий для квалифицированной радиотерапии, вне зависимости от места проживания больного. Это означает, прежде всего, поэтапное материально-техническое и кадровое укрепление онкологических учреждений.

Оказание качественной медицинской помощи онкологическим больным потребует пересмотра системы профессиональной подготовки врачей, включая:

- Доведение часов преподавания до 200;
- использование в системе непрерывной профессиональной подготовки дистанционного обучения, телеинформационных технологий компьютерных систем тестирования и др.;
- системы модульного обучения (по частным узкоспециализированным разделам);
- введение элективов по смежным специальностям;
- введение циклов онкологии при прохождении ординатуры врачами терапевтических, хирургических и других специальностей;
- организационные меры при крупных медицинских вузах, на факультетах медицинского последипломного образования единых кафедр онкологии и радиотерапии с клиническими базами в мощных территориальных онкологических учреждениях.

Общими усилиями мы сможем изменить сложившуюся годами неблагоприятную ситуацию и выйти на достойный российский уровень оказания онкологической помощи.

В.И. Чиссов
Академик РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

Международный научно-образовательный форум
«ОНКОХИРУРГИЯ-2010»
«В БУДУЩЕЕ ЧЕРЕЗ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

С 31 мая по 2 июня 2010 года в Москве прошел Международный научно-образовательный форум «ОНКОХИРУРГИЯ-2010» «В будущее через новые технологии».

Организаторами Форума выступили Всемирная федерация обществ хирургов-онкологов (World Federation of Surgical Oncology Societies – WFSOS), Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА), Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна (ФМБЦ) ФМБА, Институт повышения квалификации ФМБА, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (МНИОИ), портал ONCOLOGY.ru®, редакция журнала «Онкохирургия», Российское партнерство специалистов по опухолям головы и шеи. Форум проводился при содействии Ассоциации онкологов России.

Цель Форума – обобщение накопленного опыта работы и результатов научных исследований в области хирургического лечения и профилактики онкологических заболеваний. Одной из его главных задач стало информирование врачей различных специальностей о современных достижениях медицинской науки и практики в онкохирургии, а также обсуждение проблем совершенствования образовательной деятельности в подготовке медицинских работников по вопросам оказания онкологической помощи.

Свидетельством несомненного успеха Форума является тот факт, что во время работы его посетили 350 специалистов-онкологов и врачей смежных специальностей. Следует отметить, что наряду с московскими врачами в работе Форума приняло участие большое количество специалистов практически из всех городов Российской Федерации и стран СНГ.

Онкология как никакая другая наука подтверждает тезис о том, что любая научная разработка является междисциплинарной, поэтому в программу Форума были включены разные аспекты проблематики, уделено особое внимание применению новых технологий в онкологии.

В научной программе обсуждался ряд актуальных направлений: использование эндовидеоробототехники и физических методов лечения в онкохирургии; вопросы лучевой диагностики (КТ, МРТ, УЗИ); виртуальная хирургия и телемедицина; проблемы лечения опухолей головы и шеи; интенсивная терапия в онкохирургии; хирургические технологии в онкогинекологии; реконструктивная, восстановительная хирургия и ортопедия; проблемы хирургического и комбинированного лечения рака легкого; современные проблемы онкоурологии; лечение первичного и метастатического рака

печени; вопросы абдоминальной онкохирургии; технологии комбинированного лечения в онкологии, вопросы его безопасности и качества и многие другие.

Программа Форума включала 1 пленарное заседание, 14 научных сессий, сестринскую сессию, рассмотревшую роль медицинской сестры в повышении качества жизни пациента после реконструктивных операций, а также возможности современных технологий в уходе за онкохирургическими больными и преодолении сложностей, возникающих при прохождении лечения и реабилитации, 3 мастер-класса, 40 лекций ведущих российских и зарубежных ученых. Состоялась стендовая сессия, на которой было представлено более 30 докладов.

В мероприятии приняли участие и выступили с докладами мировые лидеры в области онкохирургии – профессора Valerio Parisi (Италия), Hari Shukla (Индия), Michael Smola (Австрия), Janusz Jaskiewicz (Польша), Andrei Holodny (США), Muchlis Ramli (Индонезия), Karl von Smitten (Финляндия), Marek Dobke (США), Roy de Vita (Италия), Joo Ha Hwang (США) и другие.

На Форуме были рассмотрены конструктивные теоретические, экспериментальные и практические подходы к решению современных проблем в различных областях онкохирургии. В целом на пленарном заседании и научных сессиях были заслушаны и обсуждены 152 доклада по самым актуальным проблемам онкологии.

Программа мастер-классов, обучающих семинаров и дискуссий была составлена с учетом основного направления развития современной онкологической науки – комплексного подхода к внедрению инновационных технологий в лечение онкологических больных. Проведение мастер-класса по оптимизации внутригоспитального менеджмента на основе автоматизации процессов управления оказанием медицинской помощи на уровне крупной медицинской организации, а также мастер-классов по двух- и одноэтапной реконструкции молочной железы, сопровождавшихся видеопрезентацией, вызвало живой интерес как практических врачей, так и организаторов здравоохранения.

И это вполне объяснимо, поскольку последующий прогресс в хирургической онкологии невозможно представить без тесного сотрудничества онкологов и хирургов, а также специалистов в других областях медицины на основе современных знаний и общих подходов к лечению больных со злокачественными опухолями различных локализаций.

Подготовка кадров, способных на современном уровне решать проблемы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных, является одним из приоритетных направлений развития отечественного здравоохранения. Исходя из этого, на Форуме «ОНКОХИРУРГИЯ–2010» были использованы новые возможности для повышения профессионального уровня врачей практического здравоохранения.

Так, на Форуме была проведена сессия WFSOS «Глобализация мировых стандартов в онкохирургии: научно-образовательные программы», на которой обсуждались перспективы научного и образовательного сотрудничества в области онкохирургии на международном уровне. Особое внимание на сессии было уделено вопросам информационного обеспечения этой деятельности и необходимости продвижения журнала «Онкохирургия» в лидеры международных научных периодических изданий. На сессии было решено развивать международное сотрудничество в сфере науки и образования, шире использовать такие методы обучения, как проведение международных мастер-классов и обучающих семинаров, активнее привлекать зарубежных авторов и иностранных ученых к сотрудничеству в журнале «Онкохирургия», сделав его официальным печатным органом WFSOS с миссией распространения научной онкологической информации по всему миру при содействии международного научного сообщества.

В рамках Форума состоялось также заседание редколлегии журнала «Онкохирургия», темой которого стало обсуждение перспектив развития журнала «Онкохирургия», в том числе на основе взаимовыгодного объединения усилий науки и бизнеса и расширения международных связей. Для того, чтобы сделать журнал заметным и авторитетным в мире, было принято решение в будущем издавать его английскую версию. На первом этапе должна быть обеспечена публикация развернутых англоязычных рефератов всех статей и полных переводов статей, представляющих, по мнению редколлегии, интерес для международного сообщества хирургов-онкологов и врачей других специальностей. Эти планы были поддержаны членами WFSOS, выдающимися онкохирургами V. Parisi, M. Smola, J. Jaskiewicz, H. Shukla, M. Ramli, готовыми оказать содействие в международном рецензировании материалов журнала и размещении его электронной версии на своих сайтах наряду с другими научными изданиями.

Сегодня журнал «Онкохирургия» представлен на портале Ассоциации онкологов России

Oncology.ru, поддерживаемым издательством «Инфомедиа Паблишерз». Принято решение в ближайшее время открыть англоязычную версию сайта.

Среди других событий Форума следует отметить награждение академика В.И. Чиссова медалью WFSOS, присужденной ему за выдающийся вклад в развитие новых направлений в онкохирургии и создание российской научной школы онкохирургов. Медаль была передана профессором Muchlis Ramli из Индонезии.

Участникам Форума были вручены дипломы, свидетельствующие о том, что в ходе пленарного заседания и научных сессий ими были прослушаны 30 лекций лидеров мировой онкохирургии.

Интересной оказалась и культурная программа Форума, которая включала посещение балетного спектакля Большого театра, теплоходную прогулку по Москве-реке и встречи с творческой интеллигенцией Москвы.

В заключение была выражена особая благодарность двум организаторам Форума – директору Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, главному внештатному специалисту онкологу Минздравсоцразвития РФ, академику РАМН, доктору медицинских наук, профессору Валерию Ивановичу Чиссову и ректору Института повышения квалификации ФМБА, на базе которого проводился Форум, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Дмитриевичу Реве.

Форум достаточно широко освещался в средствах массовой информации: на телевизионных каналах, на ведущих медицинских интернет-ресурсах – портале Ассоциации онкологов России Oncology.ru, сайтах Федерального медико-биологического агентства <http://www.fmba.ru/2498/2499/item/761>, Национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова <http://www.pirogov-center.ru/news/121/>, Объединения брахиотерапевтов <http://www.accbr.ru/news/detail/21/>, на радиостанции «Маяк», в газетах «Фармвестник», «Медицинский вестник» и других печатных периодических изданиях.

Можно с уверенностью утверждать, что инициативы и материалы Международного онкологического научно-образовательного форума «ОНКОХИРУРГИЯ–2010» будут востребованы широкой медицинской общественностью и послужат мощным стимулом в деле объединения усилий врачей различных специальностей в борьбе со злокачественными новообразованиями.

КОНФЕРЕНЦИЯ «НАНОТЕХНОЛОГИИ В ОНКОЛОГИИ 2010» ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

30 ОКТЯБРЯ 2010,
МОСКВА, РОССИИ

БИОСОВМЕСТИМЫЕ НАНОМАТЕРИАЛЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА НА СВОЙСТВА МАТЕРИАЛОВ В СИСТЕМЕ ГИДРОКСИАПАТИТ – КАРБОНАТ КАЛЬЦИЯ

Гольдберг М.А.¹, Смирнов В.В.¹, Куцев С.В.¹, Меледин А.А.¹,
Баринов С.М.¹, Сергеева Н.С.², Свиридова И.К.²,
Кирсанова В.А.², Ахмедова С.А.²

¹ Учреждение Российской академии наук
Институт металлургии и материаловедения
им. А.А. Байкова РАН
E-mail: naiv.super@gmail.com

² ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический
институт
им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
E-mail: prognos.06@mail.ru

Поиск и разработка новых биосовместимых биорезорбируемых материалов для замещения костных дефектов различного генеза (травмы, опухолевые заболевания, остеопороз), а также направленной регенерации и восстановления функций поврежденных тканей является актуальной проблемой современного биоматериаловедения. Один из подходов в решении проблемы поиска биорезорбируемых материалов основан на применении материалов на основе гидроксиапатита (ГА) и второй более резорбируемой фазы – карбонат кальция (КК) [1]. Известно, что материалы природного происхождения, а именно натуральные кораллы ряда семейств (Acroporidae, Porites, Gonioporidae и др.), состоящие из КК, являются биосовместимыми и биорезорбируемыми материалами [2].

Согласно испытаниям *in vitro*, все исследуемые образцы были не токсичны для клеток, поддерживали адгезию, расщепление и пролиферацию фибробластов человека.

В результате методом осаждения из водных растворов с последующим старением в течение 1 и 21 суток были получены композиционные порошки в системе гидроксиапатит – карбонат кальция, содержащие 12-50 масс. % CO_3^{2-} групп. Площадь удельной поверхности порошков достигала 238 $\text{м}^2/\text{г}$. Нанодисперсный размер порошков, использование низкоплавкой добавки, содержащей карбонат-ионы способствовало снижению температуры спекания до 680°C и предотвращало термическое разложение материалов. Была получена керамика с размером частиц от 100 до 500 нм. Разработанные материалы по своим характеристикам растворимости и отсутствия токсической реакции перспективны для инженерии костной ткани.

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА, СОДЕРЖАЩИХ ТИТАН

А.А. Егоров, В.В. Смирнов, А.С. Лысенков,
Н.В. Бакунова, С.В. Куцев, С.М. Баринов

Учреждение Российской Академии наук
Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
E-mail: barinov@imet.ac.ru

В работе были проведены исследования взаимодействия титана с гидроксиапатитом и фторгидроксиапатитом до 1200°C в различных газовых средах. Исследовано влияние пассивации частиц титана на процесс окисления при 700-900°C. В результате отработки режимов спекания методом горячего прессования были получены плотные композиционные образцы при температуре ниже 650°C с сохранением металлического титана и прочностью при изгибе до 90-110 МПа, трещиностойкостью до 3,2-3,8 МПа • м^{1/2}.

Таким образом, были отработаны методы пассивации частиц титана с получением защитных слоев, получаемых при механическом покрытии кремнием и нитридами титана при азотировании в результате высокотемпературной обработки. Однако при введении в нанодисперсный порошок ФГА пассивированных частиц титана, покрытых кремнием, процессы окисления металлической составляющей предотвратить не удалось. Поэтому в дальнейшем также проводили исследования получения композитов с использованием метода горячего прессования. Процесс проводили при 550-620°C в среде аргона при давлении 20-30 МПа, композиционные материалы на основе ГА содержали до 40 масс. % титана с размером частиц от 1 до 400 мкм (рис.).

В результате использования нанодисперсного порошка ГА и отработки режимов обжига удалось сохранить металлический титан и получить плотность материала близкой, к теоретической. Наиболее высокие механические свойства показали образцы, содержавшие 40 масс. % титана: прочность при изгибе до 90-110 МПа, трещиностойкость до 3,2-3,8 МПа • м^{1/2}.

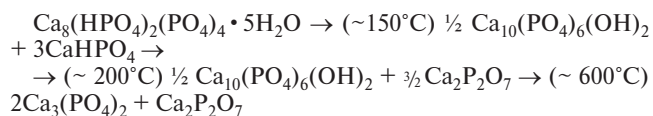
БИФАЗНАЯ РЕЗОРБИРУЕМАЯ КЕРАМИКА ТКФ/ПФК, ПОЛУЧЕННАЯ ИЗ ПРОДУКТОВ РАЗЛОЖЕНИЯ ОКТАКАЛЬЦИЕВОГО ФОСФАТА

Кукуева Е.В.¹, Путляев В.И.¹, Сафронова Т.В.²

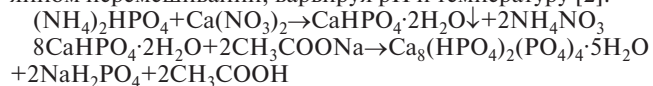
¹ МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет наук о материалах
² МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет
E-mail: ku-kunder@mail.ru

Основным принципом при создании биоматериалов для костных имплантатов первого поколения было соблюдение идентичности химического и фазового состава таких материалов костной ткани или ее неорганической составляющей. В качестве основы для создания биоматериалов для костных имплантатов долгое время рассматривали гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА).

Нами предложен метод получения порошков различного состава для создания бифазной керамики на основе ТКФ и ПФК, с использованием реакции разложения октакальциевого фосфата [4]:



ОКФ синтезировали гидролизом брусита $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ацетатном буферном растворе при постоянном перемешивании, варьируя pH и температуру [2].



Показано, что ОКФ образуется в ацетатном буферном растворе при температуре 40°C ; pH=6,5 при температуре 60°C ; pH=5,75 и при температуре 90°C ; pH=4,5. Эти условия являются оптимальными. При уменьшении pH в первых двух случаях или температуры — в третьем скорость гидролиза резко падает. По данным РЭМ кристаллы ОКФ пластинчатые, около 10 мкм в длину, форма сильно зависит от условий синтеза. Получившиеся порошки и исходный ОКФ были исследованы методами растровой электронной микроскопии (РЭМ), ИК-спектроскопии и методом рентгенофазового анализа (РФА).

Температурную обработку ОКФ проводили при температурах 450° , 600° и 700°C , время выдержки 1 час для каждой температуры [4,5]. Качественный состав получившихся при термообработке порошков был проведен методом РФА. По данным РФА можно сделать вывод, что при температуре 450°C продуктами термического разложения ОКФ являются ГА и γ -ПФК; при температуре 600°C продукт состоит из преимущественно ГА и γ -ПФК и β -ПФК, но присутствуют пики ТКФ; а при температуре 700°C фазы ГА не наблюдается, а продукт представляет собой смесь ТКФ и β -ПФК. Полученные продукты частично сохраняют пластинчатую структуру исходного ОКФ, однако, средний размер частиц полученных порошков колеблется от 100 до 500 нм, в зависимости от температуры разложения исходного ОКФ. Наименьший размер частиц зафиксирован у порошков, подвергшихся термолузу при 450°C .

Порошки, полученные при температурах 450° , 600° и 700°C , спрессовали в таблетки и провели спекание при температурах 1000° , 1050° и 1100°C . Полученные керамические материалы имеют плотность не менее 60% от теоретической. Рентгенофазовый анализ образцов полученной керамики показал, что все образцы состоят из ТКФ и ПФК (рис. 1).

Порошки, полученные разложением при 700°C , спекаются преимущественно по диффузионному механизму. Спекание порошков, полученных разложением при 450° и 600°C , может проходить не только по диффузионному механизму, но и сопровождаться химической реакцией, что может благоприятно сказаться на их механических характеристиках.

Микроструктура полученной керамики приведена на рис. 2. Средний размер зерна не превышает 2 мкм. При этом у образцов, спеченных при температуре 1000°C размер средний размер зерна и плотность меньше, чем у образцов, полученных при более высокой температуре.

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ БИОСОВМЕСТИМОСТИ И БИОРЕЗОРБЦИИ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ БИОЛАКТИДОВ ПРИ ПОДКОЖНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЖИВОТНЫМ

Решетов И.В.*, Филлюшин М.М.*, Ратушный М.В.*,
Васильев В.А.*, Сухарев С.С.*, Попов В.К. **, Кротова Л.И. **

* Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена»,

** Учреждение Российской Академии Наук Институт проблем лазерных
и информационных технологий РАН, г. Троицк, Московской области

В рамках выполненной работы проведено исследование процессов межмолекулярного взаимодействия различных полимерных систем с sk-CO_2 , приводящих к направленным трансформациям их микро- и макро-структуры, а также изменениям их механических свойств. На основе полученных результатов методом сверхкритической флюидной пластификации поли(D,L)-лактида марки Medisorb IV Low (молекулярная масса $M_w=80\div 100$ kDa, производство Alkermes, MA, USA), с его последующим вспениванием и экстракцией следов токсических технологических примесей, были изготовлены пористые (до 85%) биорезорбируемые минерал-полимерные матрицы трех типов заданной формы и размера, не содержащих следов каких бы то ни было органических растворителей. Выбор этого полимера (широко используемого сегодня как в биомедицинских исследованиях, так и в клинической практике) был обусловлен его высокими физико-механическими характеристиками, а также подходящим для целей замещения костных дефектов временем биорезорбции в организме человека (6-9 месяцев). Полученные матрицы представляли собой диски диаметром 5 мм и толщиной 2 мм следующего состава: 1). чистый (контрольные образцы); 2). поли(D,L)-лактид/ГАП в соотношении 70/30 вес.% и 3) поли(D,L)-лактид/нано-ГАП в соотношении 95/5 вес.%.

Эксперимент выполнялся на крысах-самках линии Вистар весом 180-200 г (питомник ГУ «Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Столбовая, Московская область»). Животные на протяжении эксперимента находились на стандартном пищевом и питьевом рационах. Для исследования биосовместимости представленных образцов в экспериментах *in vivo* использовали модель подкожной трансплантации. Для этого крысам-самкам линии Вистар (20 голов) под наркозом смесью 1:1 0,5% раствора реланиума и 0,5% раствора кетамина, производили кожный надрез в области грудного отдела позвоночника (паравертебрально). Тупым концом скальпеля кожу осторожно отделяли от прилежающего слоя подкожной клетчатки и крысы в образованный «карман» трансплантировали предварительно отмытый и простерилизованный образец керамики. На область раны накладывали 2 операционных шва, после чего животных оставляли под наблюдением. Крыс забивали под эфирным наркозом через 4, 6, недель. Макроскопически в указанные сроки явных признаков остатков имплантированного материала не определялось, в зоне вмешательства определялся сформированный рубец. Исследуемый материал извлекали, осуществляли их фиксацию в 10% растворе формалина. Перед заливкой материала в парафин проводили предварительную декальцинацию керамики (7,5% раствор HNO_3 , 1,5 часа). Окраску препаратов осуществляли гематоксилин-эозином.

Установлено, что на изученных сроках наблюдения исследованные биокерамические материалы не вызвали реакции воспаления, макро- и микропризнаков отторжения, что свидетельствует об их биосовместимости. Так, при микроскопическом исследовании препаратов, полученных от животных с подкожной трансплантацией образцов, уже через 4 недели после операции в зоне имплантации выявлялась тонкая соединительнотканная капсула, обнаружены разрастания фиброзно-грануляционной соединительной ткани, в промежутках между которыми определялась зрелая соединительная ткань. Через 6 недель после трансплантации данных биокерамических образцов морфологическая картина практически не менялась. Можно лишь отметить нарастание соединительнотканной капсулы вокруг остатков имплантированного

материала.

ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ОТ ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Каплун А.П., Безруков Д.А., Швеиц В.И.

Московская государственная академия тонкой химической технологии
имени им. М.В.Ломоносова.
alex.kaplun@mail.ru

Средства доставки лекарственных субстанций в виде наночастиц — особая лекарственная форма, которая позволяет существенным образом изменить фармакокинетику субстанции. Размер, форма и свойства поверхности имеют определяющее значение. Наиболее широко известный эффект наночастиц — пассивное нацеливание в области с увеличенными порами в капиллярах (раковые опухоли). Форма наночастиц оказывает влияние на их взаимодействие с клетками. Модификация поверхности полярными полимерами увеличивает время циркуляции. Преодоление физиологических барьеров, таких как гематоэнцефалический, требует специальных свойств поверхности. Нацеливание на определенный вид клеток достижимо с помощью молекулярного адреса на поверхности.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОСТНЫХ ИМПЛАНТОВ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И СТЕКОЛ В СИСТЕМЕ $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$

Кузнецов А.В.¹, Сафронова Т.В.², Путляев В.И.³

¹ Первый московский медицинский университет имени И.М. Сеченова,

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
факультет наук о материалах,

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет,
E-mail: ant2121kuz@rambler.ru

Для исправления и лечения костных травм и дефектов в последнее время разрабатываются материалы на основе минерала костной ткани гидроксиапатита (ГАП , $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и других фосфатов кальция. Их преимущества основаны на химической схожести с неорганической составляющей кости и заключаются в нетоксичности, биосовместимости и биоактивности.

Целью работы было исследование взаимодействия ГАП и ПФК с фосфатными стеклами при получении резорбируемого керамического материала. Взаимодействие ГАП и ПФК со стеклами в системе $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ может благоприятно влиять на снижение температуры спекания, уплотнение и повышение прочности материала, содержащего только ГАП или ПФК . Для ГАП взаимодействие с фосфатными стеклами приведет также к повышению резорбируемости конечного материала. Отдельно фосфатные стекла обладают быстрой скоростью резорбции и невысокой прочностью, что препятствует их использованию в качестве материала для костного имплантата.

Для образцов, содержащих изначально ГАП получены следующие данные. По результатам РФА полученные образцы содержали фазы ГАП и ТКФ в качестве основных после обжига. Изученные фосфатные стекла незначительно влияли на уплотнение и линейную усадку полученных композитов.

Для образцов, содержащих изначально ПФК , показано следующее. По данным РФА полученные образцы содержали фазы ПФК , а также фазу CaP_2O_6 в качестве основных после обжига в зависимости от исходного состава.

Данные составы стекол благоприятно влияли на уплотнение и линейную усадку полученных композитов. Полученные керамические образцы могут рассматриваться в дальнейшем как биосовместимые резорбируемые материалы для костных имплантатов.

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРА НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ МАТЕРИАЛОВ И ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ С АУТОЛОГИЧНЫМИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

Свиридова И.К.¹, Сергеева Н.С.¹, Баринев С.М.², Кирсанова В.А.¹, Ахмедова С.А.¹, Комлев В.С.², Фадеева И.В.², Смирнов В.В.², Шанский Я.Д.², Мыслевцев И.В.¹

¹ — ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»;
prognoz.06@mail.ru

² — Учреждение Российской академии наук Институт металлургии и материаловедения
им. А.А. Байкова РАН

Традиционно, внимание материаловедов в этом аспекте обращено на кальцийфосфатную биокерамику, которая содержит основные компоненты минеральной составляющей костной ткани. В ИМЕТ РАН разработан целый спектр импортзамещающих аналогов и оригинальных материалов на основе фосфатов кальция с разным соотношением Ca/P , структурой кристаллической решетки, в том числе двухкомпонентные материалы в системе ГА-ТКФ (бифазная керамика) и различные материалы на основе ГА с катионными и анионными изоморфными замещениями, существенно влияющими на свойства керамики. Варьируя технологию формирования керамических материалов на основе фосфатов кальция, их химическую и кристаллическую структуру, мы пытаемся создать материал, максимальным образом отвечающий вышеперечисленным условиям. Параллельно в ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» разработана схема скрининга и медико-биологических доклинических испытаний новых биоматериалов, включающая исследование их цитотоксичности, матриксных (для адгезивных культур) свойств, т.е. способности поддерживать пролиферацию/дифференцировку клеток, оценку биосовместимости и остеозамещающих потенциалов на модели костных дефектов у мелких и крупных лабораторных животных.

Было установлено, что при заполнении костных дефектов, в том числе превышающих критические, у мелких и крупных лабораторных животных искусственными керамическими (КГА), биокомпозиционными высокопористыми матриксами (хитозан, армированный гранулами КГА) или натуральными (скелет кораллов сем. *Асгорога*), гранулированными или монолитными имплантатами происходит активация периостального остеогенеза, что приводит к постепенному замещению дефекта костной тканью. При использовании ТИК на основе указанных материалов и аутологичных ММСК (в этих же условиях) скорость замещения дефекта костной тканью существенно возрастает за счет того, что к периостальному остеогенезу добавляется энхондральный — по всему объему дефекта. Таким образом, использование ТИК на основе подходящих синтетических и натуральных материалов и аутологичных ММСК

позволяет достичь восстановления структурной и функциональной целостности костной ткани.

ОЦЕНКА СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ БИОИНЖЕНЕРНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

*Решетов И.В.**, *Васильев А.В.***,
*Батухтина Е.В.***, *Киселева Е.С.***

*МНИОИ им. П.А.Герцена МЗ РФ г. Москва**
*Институт Биологии Развития им. Н.К. Кольцова РАН***
*кафедра онкологии ГОУ ИПК ФМБА****

Цель исследования: сформулировать требования к биологическим свойствам носителя для многокомпонентного клеточного трансплантата используемого для реконструкции трахеи.

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование на 40 лабораторных животных — кроликах. Предметом экспериментальных исследований было изучение механизмов взаимодействия биоматериалов с компонентами многокомпонентного клеточного трансплантата. Особый интерес представляла оценка поведения хондроцитов на подложках-носителях и *in vivo*. В работе были использованы следующие полимерные и биологические носители: биодеградируемая пористая губка «ЭластоПОБ-3D» изготовленная на основе бактериального сополимера полиоксибутирата с валератом и полиэтиленгликолем; «Биоматрикс», являющийся декальцинированной кортикальной костью; гранулы гидроксиапатита; полимер из солей молочной кислоты; аллогенная надкостница, аллогенная кость.

Предварительно производилось культивирование хондроцитов на поверхности подложки-носителя. Затем производилась имплантация клеточного трансплантата в сальник на 2 недели. Контрольную группу составляли животные с имплантированным клеточным эквивалентом (хондроциты в коллагеновом геле) в сальник. Через две недели животные выводились из эксперимента, производилась визуальная и морфологическая оценка трансплантата.

Результаты. Суммарно оценивая результаты имплантации хондроцитов на различных носителях в сальник, при гистологическом исследовании, во всех группах животных было выявлено наличие воспалительной инфильтрации с продуктами биодеградации подложки-носителя без наличия хрящевой ткани. В контрольной группе животных и у одного животного при имплантации на «Биоматрикс» выявлено сохранение аллогенных хондроцитов. Необходимо отметить, что при имплантации на «Биоматрикс» отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация и наличие некробиотических масс вокруг трансплантата. Можно предположить, что наличие некробиотических масс в виде волокон является продуктом резорбции «биоматрикса». Кроме того, очаги гранулематозного воспаления имелись и в контрольной группе животных, связанных скорей всего с наличием шовного материала.

Выводы. Проведенные морфологические исследования показали, что наличие любой, даже незначительной воспалительной реакции организма на подложку-носитель является губительной для хондроцитов, препятствует формированию многослойной структуры-хряща и приводит к его лизису. Представленные результаты исследования позволили сформулировать основные свойства, которым должен отвечать носитель.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИБРИДНЫХ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀

И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Файнгольд И.И., Котельникова Р.А.,
Котельников А.И., Коновалова Н.П.,
Мищенко Д.В., Полетаева Д.А.,
*Богданов Г.Н., *Романова В.С.*

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка,
ifaingold@mail.ru

**Институт элементоорганических соединений*
им. А.Н. Несмеянова РАН,

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме создания гибридных наноструктур на основе фуллерена C₆₀ (ГНФ). Согласно многочисленным публикациям, посвященным производным фуллерена C₆₀, перспектива их использования в биологической и фармакологической практике заслуживает особого внимания. Интерес к производным фуллерена C₆₀ обусловлен уникальной структурой углеродного сфероиды, наличием липофильных и мембранотропных свойств [1], его способностью переводить кислород в синглетное состояние, проявлять антирадикальные свойства [2], противовирусную активность [3] и цитотоксическое действие на опухолевые клетки при фотодинамической терапии [4]. Именно по этой причине фуллерен C₆₀ рассматривается в химической фармакологии как весьма перспективный носитель функциональных группировок, обладающих фармакологической активностью. К их числу относятся алкилирующие группировки цитотоксического действия, антрациклины, группировки, обеспечивающие антиоксидантную активность, а также доноры монооксида азота (NO).

В полной мере это относится к теме, цели и задачам настоящей работы, посвященной изучению биологической активности ГНФ и их применению в экспериментальной химиотерапии.

В качестве исследуемых соединений в работе использовались впервые синтезированные ГНФ [5]: фуллерилпролин (ФП), фуллерилпролинмононитрат (ФПМН) и фуллерилпролиндинитрат (ФПДН).

В работе были изучены антиокислительные свойства ГНФ по их способности к ингибированию пероксидного окисления липидов (ПОЛ) на модели клеточных гепатоцитов. Было показано, что все изученные ГНФ являются биоантиоксидантами.

Способность водорастворимых гибридных соединений на основе фуллерена C₆₀ проникать через липидный бислой фосфатидилхолиновых липосом позволяет предположить, что они могут вызывать изменения каталитической активности мембраносвязанных ферментов. В качестве примеров таких ферментов в работе были выбраны моноаминоксидазы митохондрий головного мозга А (МАО-А) и В (МАО-В), осуществляющие реакцию окислительного дезаминирования биогенных аминов. Показано, что все исследованные ГНФ в концентрации 10⁻⁴М значительно (до 2-х раз) увеличивали каталитическую активность МАО-А и несколько менее значительно (в 1,2-1,3 раза) снижали каталитическую активность МАО-В.

Антиметастатическую активность ГНФ и их комбинаций с адриамицином (АДР) исследовали на мышах BDF1 со спонтанно метастазирующей опухолью — карциномой легких Льюис. Обнаружено повышение антиметастатической эффективности АДР при его комбинированном применении с ГНФ. Величина индекса ингибирования метастазов в легких мышей с карциномой Льюис при восьмикратном введении АДР в дозе 1мг/кг была ниже величины индекса ингибирования метастазов при комбинированном введении ГНФ с АДР. Усиление антиметастатического действия адриамицина при его комбинации с ФПМН и ФПДН в данном случае обусловлено содержанием ONO₂-групп в структуре производных фуллерена

C₆₀. Максимальный ингибирующий эффект отмечен при совместном применении адриамицина и ФПДН, индекс ингибирования метастазов при этом составил 40%. Один из возможных механизмов усиления антиметастатического действия АДР при его комбинации с ФПМН и ФПДН, по-видимому, связан с действием оксида азота на тромбоциты.

Полученные в работе данные, свидетельствуют о возможности применения гибридных наноструктур на основе фуллерена C₆₀ в качестве хемосенсибилизаторов, повышающих противоопухолевую и антиметастатическую эффективность цитостатиков при комбинированной химиотерапии

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕЙ СТРУКТУРЫ КЛЕТОК МЕТОДАМИ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ

Роскошная А.С., Багров Д.В., Онищенко Г.Е., Шайтан К.В.

*Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
annarosk@gmail.com*

Для исследования клеточных структур микроскопические методы являются основополагающими в гистологии и клеточной биологии. Главными из них являются оптическая микроскопия и — для получения высокого разрешения — просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ). Атомно-силовая микроскопия применяется для исследования гистологических препаратов чрезвычайно редко: стандартные способы подготовки образцов для АСМ позволяют исследовать поверхность образца, но не его внутреннюю структуру.

В работе было показано, что АСМ применима для изучения поверхности ультратонких срезов и блоков эпоксидной смолы, при этом обнаруживаются рельеф и неоднородность свойств на поверхности, которые соответствуют структуре биологического материала.

Предлагаемые методики визуализации были опробованы на образцах тканей животных (препараты печени и селезенки крыс), и растений (меристема корешка риса), а также на культуре (A549). Исследуемые объекты фиксировались, проходили процедуру обезжизивания, заливки в смолу и приготовления ультратонких срезов. После этого осуществлялось сканирование блоков или срезов на АСМ. На поверхности блоков эпоксидной смолы с залитыми образцами с использованием различных режимов работы атомно-силового микроскопа были получены изображения субклеточных структур.

Одним из других объектов исследования являлся препарат меристемы корешка риса

При заливке препарата в эпоксидную смолу растительная ткань пропитывается хуже, чем животная, ввиду особенностей анатомического строения (наличия толстых клеточных стенок). На изображении видны клетки меристемы и хорошо различимые клеточные стенки, а так же ядра, располагающиеся по середине клеток.

Измерения, проведенные на нескольких блоках, показывают, что наиболее заметными объектами всегда являются ядра и ядрышки: на топографических изображениях они выглядят как углубления до 100 нм, которые очень заметны на фоне относительно гладкой цитоплазмы.

На полученных изображениях видна структура клеток: ядерная оболочка и хроматин ядер, плазматическая мембрана, мембраны вакуолярной системы (аппарат Гольджи, везикулы), митохондрии и другие органеллы. Было показано, что при использовании алмазного ножа поверхность для исследования получается более ровной, а рельеф —

более информативным, чем при резке стеклянным ножом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ЭТАПА АПРОБАЦИИ МИНИТИТАНОВЫХ ПЛАСТИН С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМИ ПОКРЫТИЯМИ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА

И.В. Решетов, Д.В. Штанский, М.В. Ратушный, М.М. Филошин, С.С. Сухарев

МНИОИ им.П.А.Герцена.

*Государственный институт Стали и Сплавов
(Технологический Университет).*

На базе МНИОИ им.П.А.Герцена проведены экспериментальные работы по имплантации в область костного дефекта титановых пластин с различными вариантами биокерамического напыления. На первом этапе использовались две группы крыс, каждая из которых включала четыре животных. Животным выполнялась трепанация теменной кости размером до 3–4 мм, с замещением костного дефекта титановой пластиной соответствующего размера с наноструктурным биокерамическим напылением и титаном без напыления. Животные обеих групп выводились из эксперимента на 15 и 30 сутки с предварительным рентгенологическим исследованием и последующим морфологическим исследованием области хирургического воздействия. Данные рентгенологического исследования показали отсутствие патологической периостальной реакции, вокруг имплантации титана в обеих группах, и восстановление опорной функции резецированного костного фрагмента. При гистологическом исследовании и электронной микроскопии имплантированных образцов титана (без напыления и с биокерамическим напылением) выявлено плотное заселение пористого биокерамического покрытия остеобластами с началом неоостеогенеза, подобной картины на поверхности титана без биокерамического покрытия не отмечено.

На втором этапе экспериментальной работы использованы крупные лабораторные животных, близких по своим массо-габаритным характеристикам к человеку. Для оценки остеоиндуктивных и механико-несущих потенциалов наноструктурированных покрытий титановых имплантов при остеосинтезе в области костного дефекта баранам выполняли остеотомию скуловой и локтевой костей. В послеоперационном периоде животные находились на стандартном пищевом и питьевом рационах. Положение титановых пластин в области остеосинтеза контролировалось непосредственно в день имплантации посредством рентгенологического исследования, контроль положения имплантов, а также окружающих тканей, проводился в сроки 4 и 6 недель после операции. При рентгенологическом исследовании отмечается отсутствие признаков воспаления, периостальных реакций, патологической подвижности соединяемых фрагментов костей, формирование полноценной костной мозоли. Через 4 и 6 недель после операции фрагменты опорных конструкций (скуловой и локтевой костей животного) хирургически удалялись и подвергались гистологическому исследованию. При сравнении с контрольной группой у животных с имплантированными титановыми наноструктурированными пластинами, через 4 недели в области перелома отмечается формирование костной мозоли с созреванием зрелой костной ткани, через 6 недель в области перелома отмечается выраженное формирование зрелой костной ткани без признаков нарушения целостности кости.

Таким образом нами разработана оптимальная экспериментальная модель для исследования механизмов остео-

интеграции и остеогенеза в области интеграции титановых имплантатов. Исследования средствами световой микроскопии показали тенденцию к ускорению остеогенеза в окрестности имплантов, имеющих наноструктурные покрытия. Электронная микроскопия и иммуногистохимические исследования позволяют определить количественные характеристики остеогенеза и доказать преимущества имплантов с наноструктурными покрытиями. Полученные в эксперименте данные позволили перейти к ограниченным клиническим испытаниям титановых наноструктурированных пластин при остеосинтезе костных структур челюстно-лицевой зоны у онкологических больных. На базе отделения микрохирургии МНИОИ им.П.А.Герцена проведены ограниченные клинические испытания перфорированных титановых пластин для остеосинтеза в челюстно-лицевой хирургии производства ООО «Конмет» (ТУ 9438-003-11458417-2004) с использованием композиционных СВС мишеней $\text{TiC}0.5+10\%\text{CaO}$ (ТУ 1984-015-11301236-2003) и $\text{TiC}0.5+10\%\text{Ca}10(\text{PO}_4)6(\text{OH})_2$ (ТУ 1984-019-11301236-2005) производства ЗАО НПО «Металл». Испытания проведены на 20 пациентах находящихся на различных этапах специального лечения. Операции по остеосинтезу посредством перфорированных титановых пластин производства ООО «Конмет» осуществлялись по комбинированной анестезией в асептических условиях операционного блока МНИОИ им.П.А.Герцена. Предварительно все образцы подвергались стерилизации в аппарате холодной плазменной обработки в парах перекиси водорода в течении 50 мин. после предварительной упаковки в контейнер «stericlin». Послеоперационный период оценивали: по клиническому течению раневого процесса (наличию отека и гиперемии слизистой оболочки в области хирургического вмешательства, состоятельности швов, общей температурной реакции организма), клинико-лабораторными показателями (общий анализ крови, биохимический анализ крови), рентгенологически - картина состояния области пластики костного дефекта и окружающих тканей). Во всех 20 случаях отмечено заживление операционной раны первичным натяжением; швы сняты на 10-14 сутки. Контрольный осмотр и рентгенологический контроль осуществляли согласно требованиям к срокам динамического наблюдения онкологических больных.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЛОЖНОГО ОКСИДА ЖЕЛЕЗА (МАГНЕТИТА) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Акопджанов А.Г., Науменко В.Ю.,
Сергеев А.И., Шимановский Н.Л.*

*Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова*

Наночастицы магнитных материалов, а также системы в которых магнитные наночастицы распределены в немагнитной среде представляют огромный интерес для современной медицины и фармакологии при разработке методов лечения и диагностики различных заболеваний, в

том числе онкологических. Данные методики, основаны на использовании специфических свойств материалов в наноразмерном состоянии, которые в свою очередь объясняются соизмеримостью геометрических параметров материала с основным корреляционным размером выбранного эффекта и возрастающей ролью поверхностных атомов и взаимодействий. Например, соизмеримость размера наночастицы и магнитного домена магнетита приводит к появлению явления суперпарамагнетизма.[1]

Магнетит Fe_3O_4 ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) относится к классу веществ называемых ферритами, ионы кислорода которого образуют кубическую гранецентрированную решетку, где на один двухвалентный ион приходится два трехвалентных иона железа. В результате образуются две магнитных подрешетки — одна из которых состоит из половины трехвалентных ионов железа, а вторую составляют вторая половина трехвалентных и двухвалентные. Магнитные моменты подрешеток направлены антипараллельно, поэтому магнитные моменты трехвалентных ионов компенсируются, а моменты двухвалентных образуют спонтанную намагниченность. Материалы с некомпенсированным антиферромагнетизмом относят к классу ферримагнетиков. Магнитный домен магнетита обычно составляет 8 элементарных молекул, суммарный магнитный момент которого близок к суммарному моменту отдельных ионов. Магнетит характеризуется достаточно высокой температурой Кюри — 850 К и в результате изменения кристаллической структуры испытывает переход Вервея (переход металл-изолятор) при температуре 123 К.

Проведенные исследования показали, что у наночастиц магнетита происходит существенное изменение магнитных свойств с уменьшением размера частиц. Водные растворы магнетита со средним размером 20-50 нм обладают ферримагнитными свойствами, а при размерах соизмеримых с размером магнитного домена — 5-12 нм суперпарамагнитными. Суперпарамагнетизм — квазипарамагнитное поведение веществ во внешнем магнитном поле, состоящих из очень малых ферро- или ферримагнитных частиц, слабо взаимодействующих друг с другом, и ведущих себя во внешнем магнитном поле как отдельные атомы. Гистерезис в таких структурах отсутствует. Внешнее поле ориентирует магнитные моменты частиц по полю без изменения направления самих частиц, в то время как у парамагнитных газов магнитные моменты переориентируются вместе с их носителями — молекулами.

Ферримагнитные наночастицы магнетита возможно использовать для адресной доставки лекарственных средств, путем локализации с помощью внешнего магнитного поля, а также для магнитной гипертермии. Суперпарамагнитные наночастицы магнетита могут стать оптимальной субстанцией магнитно-резонансного контрастного средства, позволяющего визуализировать очаги опухолевых заболеваний по обоим релаксационным параметрам, в отличие от традиционно применяемых гадолиний содержащих препаратов. Преимуществом контрастных средств на основе оксида железа является их химическая безопасность, соединения гадолиния разлагаются в почках и могут провоцировать системный фиброз

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЛИПОСОМЫ С ЛИПОФИЛЬНЫМИ ПРОЛЕКАРСТВАМИ И УГЛЕВОДНЫМ ЛИГАНДОМ СЕЛЕКТИНОВ

*Водовозова Е.Л.¹, Кузнецова Н.Р.¹,
Моисеева Е.В.¹, Бовин Н.В.¹,
Сингин А.С.², Гранфис К.³*

*¹ Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;*

elvod@ibch.ru

² НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,³ Центр исследования биоматериалов,

Университет г. Льеж, Бельгия

Накопление наноразмерных систем доставки лекарств в опухолях и очагах воспаления осуществляется благодаря дефектной архитектуре формирующейся *de novo* сосудистой системы и повышенной проницаемости ее эндотелия (эффект *enhanced permeability and retention*) [1]. Оптимальный размер носителей, обеспечивающий пассивный транспорт лекарств, попадает в интервал 50–50 нм. Липосомы — самоорганизующиеся везикулы, построенные из фосфолипидных мембран, — наряду с липидными наносферами относятся к наиболее био- и гемосовместимым носителям и пригодны для системного введения в организм. Липосомы более 30 лет назад привлекли внимание в качестве систем доставки лекарств. Исследования получили новый импульс после разработки технологии получения Stealth®-липосом [2], поверхность которых защищена от опсонизации и преждевременного вывода из кровотока клетками РЭС благодаря экранированию привитыми остатками полиэтиленгликоля (ПЭГ). Препараты на основе Stealth-липосом применяются в клинике уже более 10 лет, в том числе, липосомы с доксорубицином (Doxil, Caelix и др. производства США, стран ЕС) — для лечения саркомы Капоши и рака яичников [3]. Однако создание подобных конструкций для широкого спектра препаратов оказалось невозможным, так как метод активной загрузки, применяемый при их производстве, пригоден лишь для ограниченного числа лекарств, имеющих природу слабых амфифильных кислот или оснований (антибиотики антрациклинового ряда типа доксорубицина). Альтернативный способ — формирование липосом в водно-солевом растворе лекарства с последующим отделением от невключившегося агента — нетехнологичен.

Мы предлагаем включать лекарства в бислой липосом в виде липидных производных — липофильных пролекарств, которые расщепляются внутриклеточными ферментами с высвобождением исходного препарата. Такой подход упрощает технологию получения лекарственных липосом и улучшает фармакологические свойства системы доставки в целом, благодаря уменьшению потерь лекарства в кровотоке и при взаимодействии с клеткой. Кроме того, липидные производные способны к прямому трансмембранному переносу, что кардинально меняет механизм эндоцитоза и внутриклеточного трафика препарата и облегчает разгрузку липосом. Низкая эффективность внутриклеточной разгрузки, обусловленная жесткостью липидного бислоя (температура его фазового перехода превышает 60°C) и затрудненным слиянием с клеточными мембранами — один из существенных недостатков Stealth-липосом.

Результаты исследований физико-химической стабильности, стабильности пролекарств в плазме, противоопухолевой активности и гемосовместимости показывают, что липосомы с липофильными пролекарствами — перспективные препараты для наномедицины. Оснащение липосом углеводным лигандом селективно приводит к усилению терапевтического эффекта. Необходимы исследования фармакокинетики и биораспределения лекарственных липосом

ХИМИОТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПОМОЩЬЮ НАНОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА

Гельперина С.Э.¹, Халанский А.С.², Швец В.И.³¹ ООО «НПК «Наносистема», ² НИИ морфологии человека РАМН,³ Московская государственная академия тонкой химической технологии

им. М.В. Ломоносова

Мозг является одним из наименее доступных объектов для фармакотерапии из-за наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который регулирует обмен веществ между кровью и нервной тканью (мозгом). В частности потенциал системной терапии при лечении глиобластом остается нереализованным, поскольку большинство из-за неэффективного проникновения большинства ЛВ через ГЭБ. Радикальное удаление таких опухолей невозможно, а результативность локальной химиотерапии ограничена ввиду незначительной диффузии лекарственных веществ из места введения в окружающую ткань мозга. Разработка неинвазивного метода, позволяющего доставлять в мозг различные противоопухолевые вещества, значительно расширило бы возможности химиотерапии, позволив использовать потенциально активные, но неспособные проникнуть через ГЭБ препараты.

Исследование механизма доставки доксорубицина в мозг с помощью наночастиц. Результаты проведенных экспериментов показали, что: 1) внутривенное введение ПБЦА НЧ, покрытых полисорбатом 80, не приводит к повышению проницаемости ГЭБ, достаточному для проникновения через него субстратов Р-гр; 2) субстраты Р-гр проникают в мозг, только будучи связанными с НЧ, покрытыми полисорбатом 80.

Наиболее вероятным является рецептор-опосредованный транспорт доксорубицина в мозг. Исследование состава белков плазмы (метод 2-D PAGE), адсорбирующихся на поверхности ПБЦА НЧ, нагруженных доксорубицином и модифицированных полисорбатом или полуксамером 188, показало, что, несмотря на различное химическое строение полуксамера 188 и полисорбата 80, состав белков на поверхности частиц, покрытые этими ПАВ, обнаруживал как количественное, так и качественное сходство; при этом на поверхности обоих типов НЧ оказалось значительное количество аполипопротеина ApoA-I (24 % от общего количества) [4]. Сопоставление этих результатов с данными о сходстве противоопухолевого эффекта Докс-ПБЦА+Пс и Докс-ПБЦА+F68 в отношении интракраниальной опухоли, подразумевающими если не проникновение этих частиц в мозг, то их взаимодействие с ГЭБ, позволяет предположить, что аполипопротеин ApoA-I играет важную роль в этом взаимодействии. Так возможно, что доставка веществ в мозг осуществляется путем взаимодействия ApoA-I, адсорбированного на поверхности НЧ, со сквенджер-рецептором BI (SR-BI), экспрессированным на поверхности эндотелиальных клеток, формирующих ГЭБ.

Исследование токсичности. Как известно, доксорубин проявляет кардиотоксичность, выраженность которой зависит от его пиковой концентрации в тканях сердца. Изучение биораспределения наносомального доксорубицина показало, что ПБЦА наночастицы обеспечивают повышение концентрации антибиотика в плазме крови, в то время как в сердце он практически не поступает [1]. Соответственно, снижается и кардиотоксичность наносомальной формы [7]. Наночастицы позволяют также значительно снизить тестикулярную токсичность доксорубицина. Таким образом, в случае доксорубицина применение наносомальной формы позволяет существенно повысить безопасность препарата.

Вывод. Применение наночастиц открывает новые возможности для неинвазивного лечения опухолей мозга.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНОВ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СРЕДСТВА ДИАГНОСТИКИ

Котельников А.И., Котельникова Р.А., Богданов Г.Н., Мищенко Д.В., Горячев Н.С., Баринев А.В., Рыбкин А.Ю., Смолина А.В., Полетаева Д.А., *Романова В.С.
Институт проблем химической физики РАН, 142432, Черноголовка,
kotel@icp.ac.ru
* Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
РАН, Москва

Актуальной проблемой развития современных нанотехнологий является создание новых материалов для медицины, основанных на создании гибридных наноструктур. Значительное место среди современных наноматериалов занимают нанотрубки, в том числе фуллерены. Активно развиваются работы по созданию водорастворимых производных фуллеренов, которые обладают высокой биосовместимостью и проявляют широкий спектр биологической активности: антиоксидантной, антивирусной, в том числе против ВИЧ и цитомегаловирусной инфекции, кардиопротекторным и нейротропным действием. Отличительной особенностью фуллеренов и большинства производных на их основе является способность накапливаться в организме, особенно в печени, что обуславливает их замедленное токсическое действие на организм. Авторами разработана уникальная методика синтеза водорастворимых гибридных биологически активных структур на основе фуллеренов и эндометаллофуллеренов путем селективного присоединения к фуллереновому ядру двух аддендов. Одним из аддендов является аминокислота или пептид, обуславливающие водорастворимость производных фуллерена, а вторым — биологически активные группировки, обладающие антиоксидантным, фотосенсибилизирующим действием, которые создают возможность донировать оксид азота или ингибировать ключевые ферменты. Период полувыведения данных соединений из организма составляет 72 часа, они обладают низкой токсичностью. Разработана методика ковалентного присоединения фуллеренов к белкам и полинуклеотидам, что важно для исследования иммунологических свойств гибридных структур и их фотодинамического действия. В стадии оформления находится международный патент WO 2009/002203 A1.

Для придания фотосенсибилизирующих свойств к аминокислотным производным фуллерена присоединены различные люминесцентные красители, что позволяет использовать их в исследовании фармакокинетики гибридных структур, а также в фотодинамической терапии опухолей. Определена стабильность данных структур в экспериментальных условиях.

Исследованы антиоксидантные свойства производных фуллеренов и их действие на ряд ключевых ферментативных систем.

Разработаны методы синтеза водорастворимых эндометаллофуллеренов, что позволяет проводить исследования нового класса биологически активных соединений, перспективных для применения в качестве контрастирующих веществ для ЯМР-томографии, рентгензахватной и нейтронзахватной диагностики и терапии.

МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ БЕЛКОВОГО МОДУЛЯ БАРНАЗА-БАРСТАР

Никитин М.П.^{1,2}, Здобнова Т.А.², Лукаш С.В.², Стрёмовский О.А.², Деев С.М.²

¹ Московский физико-технический институт (ГУ);

² Институт Биоорганической Химии им. ак. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
Email: max.nikitin@gmail.com

В последнее время наблюдается неуклонный рост использования нанотехнологий в биологии и медицине. Наночастицы представляют большой интерес для медицины XXI века из-за принципиально новых возможностей по сравнению с существующими лекарствами в молекулярной форме. Особый интерес вызывает применение различных наночастиц для лечения и диагностики таких заболеваний, как рак, инсульт, атеросклероз, а также инфекционных заболеваний. На данный момент существует несколько основных типов наночастиц, обладающих различными физико-химическими свойствами: полимерные, золотые и магнитные частицы (МЧ), квантовые точки, наноплазмы и некоторые другие. В то время как некоторые наночастицы уже допущены для введения человеку в диагностических целях (Feridex®), а другие проходят клинические испытания, большая часть разработанных наночастиц еще только изучается в научных лабораториях. Большинство применений *in vitro*, например иммуноанализ, требуют «узкоспециализированных частиц», оптимизированных по таким параметрам как размер, максимальный специфический и минимальный неспецифический сигналы и т.п. Применения *in vivo*, наоборот, требуют в первую очередь большей функциональности частиц, например, одновременную способность к диагностике заболевания и его терапии. Для подобных применений сейчас разрабатываются различные подходы получения многофункциональных структур, содержащих в себе различные вышеперечисленные наночастицы [1].

Разработанный метод получения многофункциональных наноконструкций перспективен для исследований в области диагностики и терапии различных заболеваний, в т.ч. онкозаболеваний, на ранних стадиях.

НАНОСТРУКТУРНЫЕ КОМПОЗИТЫ ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ: РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Панкратов А.А., Андреева Т.Н., Якубовская Р.И., Коган Б.Я., Бутенин А.В., Феизулова Р.А., Рудой В.М.

ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»,
ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН
e-mail: andreimnoi@yandex.ru

Целью настоящей работы являлось разработка подходов к изучению механизма противоопухолевого действия и безопасности импульсной лазерной гипертермии (ИЛГ) с наноконструктами в качестве сенсибилизаторов (Тс).

Метод ИЛГ основан на введении в организм животного сенсибилизатора (наноконструктов) с последующим облучением патологического очага высокоэнергетическими лазерными импульсами с длиной волны генерации в области поглощения Тс. В качестве Тс нами были исследованы более 15 различных наноструктур отличающихся природой, структурой, формой и размером: наночастицы на основе сульфированного углерода (C_{SO3}), коллоидного золота (Au_к) и серебра (Ag_к), а также наночастиц на основе различных производных фталоцианина.

На экспериментальных моделях опухолевого роста *in vivo* установлено, что противоопухолевая эффективность ИЛГ с наночастицами ZnPc повышается при увеличении дозы наноконструктов с 3 мг/кг до 30 мг/кг, плотности энергии в импульсе с 0,15 Дж/см² до 0,60 Дж/см², суммарной плотности энергии за сеанс ИЛГ с 15 Дж/см² до 60 Дж/см² и уменьшении временного интервала между введением наноконструктов и импульсным облучением. В то время как ИЛГ

с серебряными наночастицами также повышалась при увеличении дозы Тс и, в отличие от фталоцианиновых частиц, снижалась при уменьшении временного интервала между введением Тс и облучением.

Таким образом:

1. ИЛГ с наночастицами в качестве сенсibilизаторов оказывает противоопухолевое действие, приводя к длительному ингибированию роста опухолей различного гистогенеза на 100% - 68% и полной излеченности 10-70% животных;

2. В основе механизма действия метода ИЛГ лежит повреждение (разрушение и окклюзия) кровеносных сосудов патологического очага;

3. При изучении безвредности нанокомпозитов показана их низкая токсичность: максимально-переносимая доза наночастиц на основе ZnPc превышала минимальную терапевтическую дозу более, чем в 35 раз;

- нанокомпозиты ZnPc в 0,2% концентрации и ниже совместимы с кровью;

- органами-мишенями, в которых происходит накопление наночастиц на основе ZnPc и Ag₂S являются печень и селезенка;

- наночастицы на основе ZnPc в широком диапазоне доз (от ТД до 70 ТД) не приводили к развитию дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и стромах легких, печени, селезенке и почках, которые являются потенциальными мишенями к токсическому действию этих наноструктур.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТА ДНК-ДОКСОРУБИЦИН У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ

Пятаев Н.А., Плотникова Н.А., Минаева О.В., Скопин П.И., Щукин С.А., Коровина Е.Ю.

ГОУВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Саранск, Россия
E-mail: pyataevna@mail.ru

Цель работы. Изучить характер тканевого распределения доксорубина при его введении в форме конъюгата с нативной ДНК и исследовать эффективность комплекса ДНК-доксорубин у крыс с перевитой холангиоцеллюлярной карциномой РС-1.

Материалы и методы. Выполнены эксперименты на 72 лабораторных нелинейных крысах. Животным по достижении массы 80-100 г под кожу передней брюшной стенки перевивали штамм холангиоцеллюлярной карциномы РС-1. Животные были разделены на 6 групп (1 контрольную и 5 опытных), по 12 особей в каждой. В контрольной группе животные лечения не получали. В опытных группах на 7-й день после перевивки начинали лечение. В 1-й опытной вводили доксорубин («Тева», Израиль) в дозе 1 мг/кг внутривенно; во 2, 3 и 4-й опытных группах — конъюгат доксорубина с ДНК из расчета соответственно 1, 2 и 4 мг/кг конъюгированного доксорубина, в 6-й — ДНК в дозе 7,5 мг/кг (доза, соответствующая дозе ДНК во 2 - 4-й опытных группах. В качестве источника ДНК использовали препарат «Деринат» (ЗАО «Техномедсервис», Россия)). Инъекции производились 1 раз в 3 дня. На 21-е сутки после начала лечения животных забивали. Приготовление конъюгата дерината с доксорубином осуществляли по методике [3] в собственной модификации. Степень конъюгации доксорубина составляла 60-70%.

Выводы

1. У крыс с перевитой карциномой РС-1 введение доксорубина в форме конъюгата с нативной ДНК изме-

няет характер распределения препарата. Регистрируется преимущественное накопление доксорубина в тканях с высокой митотической активностью (опухолевой и лимфоидной ткани) на фоне снижения плазменной концентрации и концентрации в паренхиматозных органах.

2. Конъюгированная с ДНК форма доксорубина обладает меньшей антибластной активностью по сравнению с изолированным препаратом. Эквивалентная по противоопухолевой активности доза конъюгированного доксорубина в два раза выше, чем доза «чистого» препарата.

3. Эквивалентная по противоопухолевой активности доза конъюгированного доксорубина оказывает меньшее токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт и миокард по сравнению с изолированным препаратом.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПОСОМ ПО СПОСОБАМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Сейфулла Р.Д.

Институт неврологии РАМН

Липосомы по своей структуре и функции подразделяются на несколько групп, которые предназначены в клинической медицине для оптимального транспорта и воздействия на клеточные мембраны в зависимости от пораженного органа, на который направленно их действие (Е.Г. Лобанова, Н.В. Чекалина, 2006; N.A. Kshirsagar, 2000; A. Kozubek et al., 2000; Mozafari M., Mortazavi M, 2005; V.R Torchilin, 2006; A. Samad et al. 2007; А.В. Дудниченко, Ю.М., Краснопольский В.И. Швеи, 2001). Это, прежде всего, касается систем доставки лекарств при онкологических, кардиологических, нервных, инфекционных, иммунодефицитных, кожных и других болезнях (Drug delivery systems), особенно в тех случаях, когда классическая медицина констатирует высокую токсичность традиционных лекарств (антиметаболитов, алкилирующих соединений, антибиотиков и других). Современная клиническая медицина практически не обращается к системам пассивной диффузии при транспорте лекарств липосомами, так как они не снабжены молекулярным компасом, указывающим направление движения в кровотоке при поиске поврежденных органов.

Разработка систем адресной доставки лекарств дала возможность не только преодолеть загруженными липосомами гистогематические барьеры и клеточные мембраны, но и сделать их невидимыми для фагоцитов (steth liposomes). С другой стороны в последние годы новые липосомы снабжены системами поиска больных клеток организма (антителами, покрытие мембран полиэтиленгликолем (ПЭГ), магнитоуправляемостью, pH - и термочувствительностью и другими механизмами).

Таким образом, магнитоуправляемые липосомы представляют определенный интерес для экспериментального исследования и практического применения в клинике.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЛАЗМИДНОГО ВЕКТОРА, СОДЕРЖАЩЕГО КДНК Т-КАДГЕРИНА, ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ КЛЕТОК МЫШИНОЙ МЕЛАНОМЫ B16F10

Юрлова Е.И., Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Ткачук В.А.

Факультет Фундаментальной медицины Московского Государственного Университета имени М.В.Ломоносова
katerina-u48@mail.ru

В данной работе было исследовано влияние введения плазмидного вектора, содержащего кДНК Т-кадгерина, на экспрессию клетками мышинной меланомы генов, отвечающих за рост и инвазивность опухолей. В ходе исследования было обнаружено, что при гиперэкспрессии Т-кадгерина значительно увеличивается уровень экспрессии клетками мышинной меланомы VEGF, p27 и c-Met, а также снижается уровень экспрессии uPaR. Также нами была обнаружена обратная зависимость между уровнем экспрессии Т-кадгерина клетками мышинной меланомы и уровнем экспрессии TGF β . Полученные нами данные свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия Т-кадгерина в клетках мышинной меланомы приводит к изменению профиля экспрессии этих клеток и возможно, к снижению их пролиферативной активности и инвазивности.

Полученные нами результаты позволяют предполагать, что при гиперэкспрессии Т-кадгерина изменяется профиль экспрессии клеток мышинной меланомы. Известно, что VEGF является фактором, запускающим ангиогенез, и увеличение его экспрессии является неблагоприятным прогностическим фактором при канцерогенезе. При развитии злокачественных новообразований c-Met также способствует росту и инвазии опухоли. Однако в нашем исследовании в клоне клеток мышинной меланомы с гиперэкспрессией Т-кадгерина помимо увеличения уровня экспрессии VEGF и c-Met одновременно наблюдается увеличение уровня экспрессии p27, который приводит к торможению деления клеток за счёт задержки их в G1 фазе клеточного цикла. Нами было обнаружено снижение уровня экспрессии uPaR при гиперэкспрессии Т-кадгерина, что свидетельствует об уменьшении в таких клетках инвазивной способности. Кроме того нами была обнаружена чёткая обратная зависимость между количеством Т-кадгерина в клетках мышинной меланомы и уровнем экспрессии в них TGF β . В норме TGF β способен подавлять рост нетрансформированных клеток, однако при развитии опухолей он поддерживает их рост, способствует инвазии и метастазированию, а также подавляет иммунный ответ со стороны клеток иммунной системы хозяина [6]. То есть, можно предположить, что снижение экспрессии TGF β будет сопровождаться понижением инвазивных характеристик и иммунотолерантности опухоли. Изменений в уровне экспрессии uPa, MMP2 и PDGF β в зависимости от количества Т-кадгерина в клетках мышинной меланомы не было обнаружено.

Итак, полученные нами результаты подтвердили, что при гиперэкспрессии Т-кадгерина в клетках меланомы изменяется профиль экспрессии генов, отвечающих за рост и инвазивные характеристики опухоли и может способствовать их снижению.

КОЛЛОИДНЫЕ ЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА КАК СРЕДСТВО НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЦИТОСТАТИКОВ: ПРОСПИДИНА И ЦИСПЛАТИНА

Соломевич С.О.¹, Бычковский П.М.¹, Кладиев А.А.², Щеголев С.Ю.³,
Богатырев В.А.³, Юркинович Т.Л.¹, Капуцкий Ф.Н.¹, Беляев С.А.¹,
Красный С.А.⁴, Истомин Ю.П.⁴, Александрова Е.Н.⁴

¹ - Учреждение БГУ «НИИ физико-химических проблем», Минск

² - ООО «Биотехнологическая компания ТНК», Москва, Россия

³ - Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов, Россия

⁴ - ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Минск

Многочисленные опухолевые патологии остаются одними из самых коварных и непредсказуемых заболеваний, вносящих большой вклад в смертность населения планеты. Для большинства видов опухолей до сих пор не предложено эффективных схем терапевтического воздействия. Существующие лекарственные формы обладают низким терапевтическим эффектом, воздействуют не только на опухолевые клетки, но и на здоровые, вызывая тем самым огромное количество различных побочных эффектов. К таким препаратам можно отнести цитостатические препараты проспидин (N,N''-бис-(γ -хлор- β -оксипропил)-N''N''-диспиротрипиперазиния дихлорид) и цисплатин (цис-диамминдихлорплатина (II)) (табл.1). Для оптимизации действия цитостатиков необходимо обеспечить целенаправленную доставку к пораженному органу, уменьшить вводимую дозу и повысить эффективность цитостатиков. Перспективной представляется доставка лекарственных веществ с помощью биологически совместимых наночастиц. Из всего многообразия наночастиц, используемых в медицине, отдельного внимания заслуживают золотые наночастицы, как одни из наиболее перспективных носителей для адресной доставки лекарственных веществ [1,2]. Цель работы — разработка противоопухолевых препаратов с использованием коллоидного золота (КЗ) в качестве носителя для адресной доставки цитостатиков.

Были исследованы водные растворы КЗ со средним диаметром частиц 25 нм, приготовленные по методике [3], стабилизированные полиэтиленгликолем. Сорбцию противоопухолевых препаратов цисплатина и проспидина КЗ проводили из их водных растворов с концентрациями $8,33 \cdot 10^{-5}$ – $3,33 \cdot 10^{-3}$ и $1 \cdot 10^{-1}$ – $4 \cdot 10^{-1}$ ммоль/мл соответственно при T=293 К. Показано, что максимальное количество иммобилизованного проспидина составляет около 0,36 моль на 1 г используемого раствора коллоидного золота (в пересчете на золото). Максимальное содержание цисплатина в фазе КЗ составляет 36,3 ммоль/г при его концентрации в исходном растворе $3,3 \cdot 10^{-3}$ ммоль/мл (рис.1).

Исследование цитостатической активности проведено на монослойной культуре опухолевых клеток HeLa (эпителиоидная карцинома шейки матки человека, клон М). Культуру клеток выращивали в питательной среде 199 с добавлением 10% сыворотки крови плодородной коровы и 50 мкг/мл канамицина. Для оценки цитостатического и цитотоксического эффектов препаратов количество выживших клеток сравнивали с числом клеток в контроле и с исходным числом клеток, до воздействия препарата. Снижение числа клеток после воздействия ниже исходного уровня свидетельствует о преобладании цитотоксического действия, а выше исходного, но ниже контроля — о преобладании цитостатического действия [4].

Перед анализом несвязанные цитостатики удалялись с раствором после центрифугирования, осадок КЗ с иммобилизованными цитостатиками ресуспендировался. Отдельно оценивалась цитостатическая активность КЗ (табл.2).

Противоопухолевая активность проспидина, иммобилизованного на КЗ, практически соответствует активности водного раствора проспидина при значительном уменьшении его содержания. Противоопухолевая активность цисплатина, иммобилизованного на КЗ, изучена для концентраций, соответствующих терапевтической дозе цитостатика. Активность образцов иммобилизованного КЗ цисплатина оказалась ниже, чем в случае его водного раствора.

Таким образом, была изучена иммобилизация цисплатина и проспидина для концентраций, соответствующих их терапевтической дозе. Показано, что подавление клеток HeLa иммобилизованным КЗ проспидином соответствует подавлению клеток HeLa раствором проспидина, при существенном уменьшении концентрации проспидина. Для

иммобилизованного КЗ цисплатина подавление клеток HeLa также значительно, но меньше, чем для его водных растворов. Было показано проявление цитостатической активности КЗ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВОГО КОМПЛЕКСА ФТАЛОЦИАНИНА КОБАЛЬТА

*Р.И.Якубовская, А.А.Панкратов, Ю.Б.Венедиктова,
О.А.Безбородова, Е.Р.Немцова, А.Н.Калиниченко,
В.И.Чиссов, Г.Н.Ворожцов*
ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», ФГУП «ГНЦ
«НИОПИК»
e-mail: raisayakub@yandex.ru

В начале девяностых годов впервые в России в качестве потенциальных противоопухолевых средств были предложены бинарные каталитические системы (БКС) на основе катализатора (комплексы переходных металлов) и субстрата окисления (различные биогенные соединения и, в частности, аскорбиновая кислота; Ак), обладающие выраженным противоопухолевым, химио- и радиомодифицирующими свойствами. При каталитическом окислении Ак происходит образование высокорекреационных активных форм кислорода и других свободных радикалов органического и неорганического характера, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом [1-4, 8, 10, 11].

В первой бинарной каталитической системе (БКС), дошедшей до клинических испытаний, используется натриевая соль октакарбокисфталоцианина кобальта (препарат «Терафтал-лио»; Тф-лио [6, 7, 9]). При создании препаратов второго поколения это соединение, имеющее свойства комплексона металлов, заменено на его производное - тетра[метилпента(гекса)этиленгликолевый] эфир терафталата (ЭТФ), обладающий значительно менее выраженной токсичностью. Однако, существенным недостатком ЭТФ является его низкая растворимость в воде. Поэтому, с целью улучшения растворимости этого соединения в водных растворах была создана наноструктура, представляющая собой комплекс включения ЭТФ с поли-О-(1-гидрокси-2-пропил)циклопентадекстрином. На основе этой субстанции разработан лекарственный препарат «Эфитер».

Настоящее исследование направлено на доклиническое изучение фармакологических эффектов БКС «Эфитер + Аскорбиновая кислота» *in vivo*.

Противоопухолевая эффективность БКС «Эфитер+Ак» изучена на мышах с перевиваемыми опухолями различного гистогенеза (карцинома, саркома, лейкоз) и различной формой роста (асцитные и солидные опухоли). Установлено, что терапевтическая эффективность этой БКС зависит от дозы металлокомплекса, молярного соотношения катализатор: восстановитель, временного интервала между их введением, а также от схемы лечения.

В ходе изучения терапевтической эффективности комбинированного применения БКС на основе препарата «Эфитер» и официальных противоопухолевых препаратов (цисплатин, доксорубин, циклофосфан, фторурацил, таксол) наибольшая терапевтическая эффективность лечения была достигнута при комбинированном применении этой БКС и препарата «Цисплатин». Так, БКС «Эфитер+Ак» в схемах комбинированного применения с цисплатином, позволила уменьшить дозу высокотоксичного цитостатика в 2 – 4 раза без снижения эффективности лечения.

Таким образом:

- противоопухолевая эффективность БКС на основе препарата «Эфитер» сопоставима с эффективностью

БКС на основе своего предшественника – препарата «Терафтал-лио»;

- БКС «Эфитер+Ак» имеет широкий спектр противоопухолевого действия, характеризуется средней противоопухолевой эффективностью и является эффективным химио-, радио- и термомодификатором.

- БКС на основе препарата «Эфитер» оказывала значительно менее выраженное токсическое действие, чем БКС на основе аналога – препарата «Терафтал-лио».

НАНОТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ХИРУРГИИ РОБОТОТЕХНИКЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛ АЛЬБУМИНА С НАНОЧАСТИЦАМИ ЗОЛОТА И КРЕМНИЯ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ФОТОННО-КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Аненкова К.А., Гибизова В.В., Федорова К.В.

*Физический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова
vika2000-05@mail.ru*

В современной медицине для диагностики и лечения различных заболеваний в организме человека, в том числе и онкологических, используются наночастицы кремния и золота.

В связи с этим особенно важным представляется исследование механизма взаимодействия наночастиц кремния и золота с основными белками сыворотки крови (альбумина и γ -глобулина). [1, 2]

Метод динамического рассеяния света позволяет определить молекулярную подвижность и размеры рассеивающих частиц в водных растворах. В этом методе исследуется корреляционная функция флуктуаций интенсивности рассеянного света, обусловленных броуновским движением частиц раствора. При этом могут быть определены коэффициенты трансляционной диффузии и гидродинамические радиусы рассеивающих частиц. [3, 4]

В данной работе были получены концентрационные зависимости коэффициента трансляционной диффузии и гидродинамического радиуса в водных растворах белка альбумина с добавлением наночастиц золота и кремния при различных значениях pH (pH 5.5 – изоэлектрическая точка для белка альбумина, pH 7.4 – средний водородный показатель крови человека).

На основе полученных результатов были сделаны выводы об отсутствии взаимодействия между исследуемыми наночастицами и молекулами белка альбумина.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ПРОЦЕССА РАЗЛОЖЕНИЯ ПЛЕНОК ИЗ ПОЛИ-3- ГИДРОКСИБУТИРАТА И ЕГО КОМПОЗИТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

*Багров Д.В.¹, Бонарцев А.П.¹, Босхмоджиев А.П.²,
Махина Т.К.², Мышкина В.Л.²,
Филатова Е.В.², Яковлев С.Г.², Воинова В.В.¹,
Бонарцева Г.А.², Шайтан К.В.¹*

¹ Биологический факультет Московского государственного

университета имени М.В. Ломоносова, кафедра биоинженерии
² Институт биохимии имени А.Н. Баха РАН,
 dbagrav@gmail.com

Поли-3-гидроксibuтират (ПГБ) и другие полимеры из класса полигидроксиалканоев являются перспективными материалами в современной медицине и фармакологии. В данной работе были исследованы пленки из ПГБ и композитные пленки из ПГБ с лекарственными веществами (ЛВ). Методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) было показано, что при ферментативном разложении пленки *in vitro* происходит увеличение ее шероховатости, а при ее разложении *in vivo* происходит дополнительное структурирование поверхности. Были приготовлены пленки из ПГБ, содержащие различные ЛВ (левофлоксацин, индометацин, флурбипрофен). При хорошей совместимости ЛВ с полимером, как в случае индометацина, добавление лекарства слабо влияет на шероховатость и особенности структуры поверхности. Быстрый выход ЛВ из полимера не всегда является следствием его кристаллизации на поверхности пленки.

Описанные эксперименты позволяют сделать следующие выводы: при ферментативном разложении *in vitro* кристалличность поверхности пленки ПГБ уменьшается, а при разложении *in vivo* она может сохраняться. При разложении пленки *in vivo* наблюдается структурирование поверхности, а рост ее шероховатости не является необходимым условием процесса разложения.

Композиты из ПГБ с лекарственными препаратами были приготовлены с использованием ПГБ молекулярной массы 510 ± 15 кДа. Из трех исследованных лекарственных веществ левофлоксацин и флурбипрофен быстро высвобождаются из пленки (приблизительно за 2 суток — наблюдается «взрывной эффект» высвобождения), а индометацин высвобождается медленно (на протяжении 22–28 суток). Пленки ПГБ/индометацин и ПГБ/флурбипрофен имели морфологию поверхности, аналогичную морфологии контрольной пленки ПГБ. В то же время, на поверхности пленки ПГБ/левофлоксацин наблюдались микрокристаллы, которые легко удалялись при отмывке водой — они были интерпретированы как кристаллы левофлоксацина (рисунок 4). Таким образом, было показано, что при низкой совместимости лекарственного вещества с полимером оно кристаллизуется на его поверхности, однако в общем случае это не является необходимым условием быстрого высвобождения лекарства из пленки.

НАНОСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНХРОТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

А.А. Вазина^{1,3}, А.А. Васильева¹, А.В. Забелин³, Н.Ф. Ланина¹,
 Е.И. Маевский¹, В.Н. Корнеев², Г.Н. Кулипанов⁴,
 Т.А. Куприянова⁵, В.П. Летягин⁶,
 В.Г. Станкевич³, А.Л. Черняев⁷

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пуцино

² Институт биофизики клетки РАН, Пуцино

³ РНЦ «Курчатовский институт», Москва

⁴ Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск

⁵ Институт общей и неорганической химии РАН, Москва

⁶ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

⁷ Институт пульмонологии МЗ РФ, Москва
 vazina@iteb.ru

Выяснение структурного механизма функциональной

активности биологических систем является центральным вопросом современной биофизики. Медицинская диагностика — одна из главных задач современной структурной биологии, основывается на изучении характера отклонений от нормы различных биологических структур при заболеваниях и врожденных патологиях. Несмотря на громадные успехи современной молекулярной и клеточной биологии, структурная биология живых тканей выпала из поля зрения исследователей прошлого века, не имевших в своем арсенале экспериментальных подходов. Клетки ткани погружены в межклеточный матрикс, состоящий из тканеспецифичных фибриллярных белков (коллаген и эластин) и основного вещества протеогликановой природы, в котором полисахаридные цепи ковалентно связаны с белковым кором. Гигантские молекулы протеогликанов формируют наноструктурный каркас, являющийся пластическим барьером, экранирующим клетки ткани от внешних воздействий, обеспечивая тем самым структурные основы гомеостаза. Гетерогенность полисахаридов по составу, длине, величине электрического заряда и степени разветвленности усложняет применение многих физических методов, созданных для работы с гомогенными системами, таких как седиментация, электрофорез, хроматография, светорассеяние и др. Мощный арсенал генетических методов в случае полисахаридов не столь полезен, как в исследовании белков и нуклеиновых кислот, т.к. зависимость структуры полисахаридов от генов не является прямой. Из-за малой концентрации (менее 1%) протеогликанов в межклеточном матриксе неадекватными оказались также традиционные малоугловые рентгенодифракционные методы, успешно использованные для исследования некоторых биологических тканей, таких, как мышца, нервные волокна, волосы и др., высокая упорядоченность которых регистрируется в нанометровом диапазоне 1–100 нм.

Проведены исследования эпителиальных тканей молочной железы и респираторного тракта при онкологической трансформации. На обширном экспериментальном материале тканей молочной железы на разных стадиях патологии выявлены значительные изменения элементного содержания, обнаружено многократное, до 200 раз, увеличение концентрации кальция. Минерализация ткани приводит к существенным изменениям дифракционной картины. Интенсивность диффузного рассеяния и дифракционного кольца 4.5 нм варьирует в широком интервале и коррелирует с изменением содержания кальция в пораженных тканях. Финальная стадия патологического процесса характеризуется значительными изменениями рентгеновской картины тканей: все дифракционные кольца исчезают, а малоугловое диффузное рассеяние значительно увеличивается. Обработка ткани хелатирующими агентами, такими как ЭГТА и ЭДТА, в этом случае оказалась неэффективной. Необратимость этого процесса свидетельствует о необратимости структурной трансформации протеогликановых структур, сопряженной с нарушением клеточных взаимодействий, вызванных процессами как эндогенной, так и экзогенной природы, что, по-видимому, является основой патологических явлений в тканях.

Обсуждается роль минерализации протеогликанового каркаса межклеточного матрикса ткани в процессах нарушения структурного гомеостаза ткани, в частности, при инвазии и метастазировании. Деструкция межклеточного матрикса ткани может быть причиной ослабления клеточной адгезии, что повышает вероятность того, что мутантные клетки выйдут из тканевого плена и будут свободно мигрировать в организме. Проникновение канцерогенно-трансформированных клеток в другие ткани вызывает взрыв метастазирования.

Мы полагаем, что стабильность структуры протеогликанового каркаса может быть интерпретирована в терминах физики полимерных сеток. Температура плавления

статистически связанных полимеров гораздо более чувствительна к незначительному изменению плотности поперечных швов, чем к их химической природе. Протеогликановые системы, по-видимому, можно рассматривать, как полидентантные лиганды, обеспечивающие хелатирующий эффект: их комплексы с Са характеризуются высоким коэффициентом устойчивости. Таким образом, катионы Са могут формировать статистические поперечные швы с отрицательно заряженными карбоксильными и сульфатными группами, вызывая изменения в конформации полисахаридных цепей и вовлекая их в формирование трехмерной сетки.

Взаимодействие протеогликанов с катионами можно рассматривать как фактор, обеспечивающий модификационную адаптацию организма к широкому диапазону экзогенных и эндогенных воздействий. Спектр элементного содержания и дифракционная картина ткани могут служить биомаркерами и использоваться для диагностических и терапевтических целей.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

*Коновалова Н.П., Котельникова Р.А., Гончарова С.А.,
Файнгольд И.И., Мищенко Д.В., Раевская Т.А.,
Берсенева Е.Н., Сашенкова Т.Е., Блохина С.В.,
Богданов Г.Н., Трошин П.А., Хакина Е.А.,
Романова В.С., Котельников А.И.

*Институт проблем химической физики РАН, 142432, Черноголовка,
kotel@icp.ac.ru*

**Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
РАН, Москва*

В настоящее время фуллерены рассматриваются, как одна из систем доставки лекарственных препаратов к мишеням, наряду с липосомами, нанотрубками и др.

В представляемой работе на моделях экспериментальных опухолей исследовано действие ряда производных фуллеренов различной структуры.

Показано, что фуллерены при совместном введении с противоопухолевыми препаратами, усиливают активность последних. Это, по-видимому, объясняется повышенной доставкой препарата в опухоль и хемосенсибилизирующей активностью фуллерена, за счет его антиоксидантных свойств и способности инициировать апоптоз.

Интересные данные были получены при изучении противоопухолевой активности смеси водорастворимых производных фуллерена и препарата Рубоксил (нитроксильного производного даунорубидина). В этом случае также был отмечен эффект повышения противоопухолевой эффективности.

Исследованы также гибридные соединения фуллеренов с противоопухолевыми препаратами. Показано снижение токсичности и повышение активности последних.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е.**, Швец В.И.***

** НТУ «Харьковский политехнический институт», кафедра биотехнологии и аналитической химии, г. Харьков, Украина;
volchik@mail.ru*

*** ГОУ ВПО «Московская государственная академия тонкой*

*химической технологии
имени М.В.Ломоносова» (МИТХТ),
aestepanov@yandex.ru*

В докладе обсуждаются принципы создания и особенности технологических условий производства наноразмерных противоопухолевых липосомальных препаратов, позволяющих повысить эффективность лечения онкологических больных и снизить токсическое действие цитостатиков. Для получения наноразмерных форм препаратов используются природные фосфолипиды, противоопухолевые лекарственные субстанции и криопротекторы. Рассмотрены вопросы контроля качества липосомальных противоопухолевых препаратов с использованием физико-химических, фармакологических и микробиологических методов. Показана перспективность применения липосомальных форм противоопухолевых препаратов в онкологии.

Приведенные данные доказывают перспективность получения ЛС форм лекарственных препаратов. В каждом конкретном случае необходимо решать поставленные задачи, исходя из конечной цели: подбор липидных компонентов, источник их выделения и содержание; физико-химические свойства вводимого в ЛС вещества; способ получения ЛС; состав консервантов и стабилизаторов; режимы лиофилизации и хранения и ряд других факторов, определяющих качество и биологическую активность ЛС-формы лекарственного средства. Критические стадии технологического процесса получения ЛС препаратов и аналитические методы контроля нами были валидированы.

Нами разработаны и внедрены лекарственные формы ЛС препаратов: «Липин», «Липодокс», «Липофлакон», «Лиолив», «Липоплат». Указанные препараты прошли необходимый объем доклинических и клинических исследований. На различных стадиях исследования находятся ЛС формы ряда препаратов: «Липоэф», «Липотакс», и ряд других. Срок разработки технологии, проведения обязательных исследований и регистрации препаратов такого типа составляет в среднем 5-8 лет.

КРЕМНИЕВЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ СОНОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКА

*Осминкина Л.А.^а, Гонгальский М.Б.^а, Тимошенко В.Ю.^а,
Кудрявцев А.А.^б*

^а Физический факультет Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Россия, smile1111@mail.ru

^б Институт Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН, 142290, Пущино, Россия

Известно, что высокое проникающее и направленное действие ультразвука (УЗ) широко используется в диагностике и лечении различных заболеваний. Использование УЗ для лечения онкологических заболеваний, в частности, разрушения массивных опухолей и отдельных клеток, ограничено недостаточной селективностью УЗ-воздействия при мощностях, требуемых для достижения лечебного эффекта. Применение наночастиц кремния при диагностике и лечении онкологических заболеваний открывает ряд неоспоримых преимуществ перед используемыми в настоящее время методами. Так, в [1-3] доказано свойство биосовместимости и биодegradируемости кремниевых наночастиц. В частности, в работе [1] представлены данные, согласно которым наночастицы пористого кремния постепенно деградируют в живом организме, образуя кремниевые кислоты. В [2] с помощью in-vivo экспериментов продемонстриро-

вана биосовместимость термически окисленных пленок пористого кремния с тканями глаза, что может быть использовано для совершенствования существующих терапевтических методов у больных с дисфункцией роговицы эпителиальных клеток и болезнями глазной поверхности. Согласно данным работы [3] общее содержание кремния в теле здорового взрослого человека весом 70 кг в норме составляет 0,5–1,0 г, что делает кремний одним из наиболее распространенных микроэлементов в организме человека. Известно, что кремниевые наночастицы могут выступать как активаторы (сенситизаторы) кислорода [4] при фотодинамической терапии рака. Однако данный способ лечения рака имеет существенные ограничения, ввиду малой глубины проникновения света в биологических тканях.

Целью настоящей работы являлось разработать метод создания кремниевых наночастиц с помощью механического измельчения пластин кристаллического и пористого кремния, исследовать структурные свойства и свойства биосовместимости получаемых наночастиц, а также изучить новый способ уничтожения раковых клеток при сочетанном действии кремниевых наночастиц и ультразвука в экспериментах *in vitro*.

Таким образом, обнаружено, что сочетанное действие кремниевых наночастиц и ультразвука приводит к уничтожению раковых клеток. Данный эффект можно объяснить следующим образом: 1) раковые клетки гибнут вследствие их локального разогрева колеблющимися под УЗ-воздействием кремниевыми наночастицами, т.е. вследствие гипертермии; 2) наночастицы выступают в роли наноскальпеля и разрезают раковые клетки; 3) наночастицы могут служить центрами возникновения кавитирующих пузырьков внутри раковых клеток, что приводит к уничтожению последних. Дальнейшие эксперименты необходимы для уточнения механизмов и усиления наблюдаемого эффекта, а также проведения *in vivo* исследований.

Представленные результаты работы направлены на применение в новых технологиях лечения онкологических заболеваний.

НОВЫЙ КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГЛИОМ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОБИОТЕХНОЛОГИЙ

Грачёв Ю.Н.

Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии,
г. Минск, Республика Беларусь.
E-mail: lukas55@yandex.ru

Основной метод лечения нейроонкологических больных хирургическое удаление новообразования. При первичных опухолях головного мозга это единственный способ предупредить возникновение необратимых витальных дисфункций и улучшить качество жизни пациента.

Применение дополнительного интраоперационного местного воздействия (локальная химиотерапия, брахитерапия) незначительно увеличили длительность безрецидивного периода и выживаемость пациентов. В наших наблюдениях (80 пациентов с супратенториальными глиомами) имплантация цитостатика (цисплатина) в ложе удаленной опухоли для уничтожения возможно оставшихся неопластических клеток блокировала локальный продолженный рост (полный или частичный ответ). Однако возникновение новых очагов опухолевого роста и клинический рецидив заболевания были отмечены у всех пациентов. Данный

факт объяснялся тем, что инвазивные опухолевые клетки перифокальной зоны активно не пролиферировали, находились вне гематоэнцефалического барьера и поэтому не отвечали на проапоптотическое (антипролиферативное) воздействие используемого химиопрепарата. При этом они сохраняли способность к инвазии и миграции, что подтверждалось световой микроскопией с обнаружением «сателлитоза» в периваскулярных пространствах и вдоль аксональных миелиновых трактов. Эти микроскопления опухолевых клеток долгое время оставались не доступными для интраоперационной визуализации [2].

В настоящее время для обнаружения и удаления отдельных опухолевых клеток имеются соответствующие биотехнологии. В частности предлагаются материалы, устройства и конструкции на молекулярном или даже атомарном уровне (1–100 нм), которые могут «вылавливать» в организме даже единичные опухолевые клетки и определять пути их «прицельной» миграции.

Многофункциональные наночастицы полиакриламида (40 нм) с молекулами окиси железа и фотосенсибилизатором усиливают отображение глиомы на МРТ, а при лазерном освещении разрушают опухолевые клетки в больших полушариях головного мозга [3]. Наночастицы золота, селективно захваченные неопластическими клетками, усиливают в несколько раз термоэффект лазерного воздействия [4]. Другие наночастицы с магнитными свойствами и способностью к флуоресцентному окрашиванию клеток делают видимыми границы опухоли в инфракрасной части спектра [5]. Квантовые точки (QDs) «высвечивают» отдельные молекулы и визуализируют инвазивные клетки глиом в биоптатах, а также в головном мозге во время проведения операции. [6].

Таким образом, возможность элиминации инвазивных мигрирующих опухолевых клеток, прежде чем они вызовут клинический рецидив заболевания, открывает перспективное ультрамикрочирургическое направление и новый концептуальный подход к оптимизации хирургического лечения глиом больших полушарий головного мозга.

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА НАНОЧАСТИЦ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ *IN VIVO*

Т.А. Савельева, С.Ю. Васильченко,
А.В. Рябова, В.Б. Лощенов

Учреждение Российской академии наук Институт общей физики им.
А.М. Прохорова РАН (ИОФ РАН)
savelevat@gmail.com

Задачи исследования

Разработка методов неинвазивной оценки концентрации наночастиц в биологических тканях *in vivo* с целью создания научного задела по диагностике и лечению злокачественных новообразований и ряда других заболеваний.

Материалы и методы

Исследование проведено на модельных растворах с оптическими свойствами, аналогичными свойствам биологических тканей, и на экспериментальных животных (мыши с привитой карциномой Эрлиха).

Для характеристики коллоидных растворов наночастиц, приготовленных для системного введения экспериментальным животным, использовали спектрометр динамического рассеяния света Photocor Complex (определение гидродинамического радиуса наночастиц), спектрофотометр Hitachi U-3400 с интегрирующей сферой и волоконно-оптический спектрометр Lesa-01-Biospec с набором твердотельных лазеров для возбуждения флуоресценции (оптические свойства).

Исследование биологических тканей экспериментальных животных, содержащих наночастицы, осуществлялось методами люминесцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения с применением волоконно-оптического спектрометра. Для оценки концентрации наночастиц в биологических тканях был разработан специальный алгоритм анализа получаемых спектральных данных.

Результаты и выводы

Показано, что опико-спектральные методы могут эффективно использоваться для высокоточного неинвазивного количественного анализа накопления наночастиц в биологических тканях.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЗЭ-СОДЕРЖАЩИХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В МРТ И ИК-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И НЗТ ОПУХОЛЕЙ

К.В. Родионов¹, А.В. Рябова¹, А.В. Попов¹, В.А. Крутько², О.Б. Петрова³, Ю.К. Воронько¹, В.Б. Лощенков¹

¹ – Учреждение Российской академии наук Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН

² – Учреждение Российской академии наук Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН

³ – Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева?

nastya.ryabova@gmail.com

Поликристаллические боратогерманаты $Gd_{14}(BO_3)_6(GeO_4)_2O_8:Nd_3^+(Nd_3^+: 0.5, 3.0, 7.0 \text{ ат\%})$ получали при 1520K методом твердофазного синтеза. Водные коллоиды наночастиц получали из приготовленных поликристаллов и стекол путем последовательного измельчения сначала в агатовой ступке, затем при ультразвуковом (мощность ультразвукового генератора 10 Вт) диспергировании в воде. Размер гидродинамического радиуса наночастиц оценивался с помощью спектрометра динамического рассеяния света Photocor Complex.

Для регистрации спектров люминесценции ионов Nd^{3+} в частицах использовался волоконно-оптический спектрометр ЛЭСА-01-Биоспек (в том числе для регистрации люминесценции *in-vivo*). Модификация ЛЭСА-01-Биоспек заключалась в дополнительном использовании непрерывного ИК лазера с длиной волны 810 нм, изготовлением и заменой оптических фильтров.

Нами проведено предварительное исследование фармакокинетики наночастиц поликристаллов $Gd_{14}(BO_3)_6(GeO_4)_2O_8:Nd_3^+$ на лабораторных мышах с перевитыми опухолями карциномы Эрлиха в мышечную ткань задней лапы. Водный коллоид наночастиц вводили внутривенно. Доза введенного препарата в расчете на массу животного составила 16 мг/кг. С помощью флуоресцентной спектроскопии установлено распределение этих наночастиц по органам и тканям мыши спустя час после введения.

Распределение по органам существенно зависит от нескольких факторов: от размеров наночастиц, от поверхностного заряда наночастиц, от типа используемого полимерного покрытия наночастиц. Для развития этого направления представляется важным провести исследование по влиянию этих параметров на распределение наночастиц по тканям и органам в норме и при некоторых патологиях, в частности при злокачественных опухолях и атеросклеротических изменениях сосудов.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ТРАНСПОРТНОГО МОДУЛЯ ВНУТРИСОСУДИСТОГО МИКРОРОБОТА

Саврасов Г.В., Копылов А.В., Баилай А.П.
МГТУ им. Н.Э.Баумана

В рамках разработки внутрисосудистого микроробота (ВМР) проводились предварительные испытания одной из модификаций транспортного модуля ВМР, направленные на изучение передвижения транспортного модуля ВМР в беспульсовом потоке жидкости, кроме того, проводились испытания, направленные на изучение поведения робота и моделирование реальной ситуации страгивания робота (отрыва его от стенок сосуда).

Для предварительной проверки работоспособности транспортного модуля внутрисосудистого микроробота (ВМР) использовался комплекс для испытаний ВМР в беспульсовом потоке жидкости в трубках различного диаметра, имитирующих различные участки сосудистого русла организма человека.

На первом этапе испытаний проверялась работоспособность конструкции ВМР, выявлялись ее недостатки, такие как негерметичность сильфона, сильное влияние жесткого фала на движение ВМР и др., отрабатывались способы прокачки ТМ ВМР, способы укладки фала в переходной камере. Изучалось влияние циклической нагрузки на опорные элементы. Подбирались значения управляющих параметров в программе microbot. Параллельно отлаживалась сама программа microbot, анализировалась и расширялась ее функциональность.

На втором этапе работы проводились испытания, целью которых было определение максимальной скорости движения ВМР при параметрах потока равных усредненным физиологическим параметрам кровотока. При давлении 120-140 мм рт.ст. и объемной скорости потока 18-20 мл/с максимальная скорость ТМ ВМР (усредненная за несколько циклов) составила 1,3 мм/с.

На третьем этапе работы проводились испытания, целью которых было определение критических параметров потока, при которых происходит срыв ВМР при его фиксации на всех опорных элементах или в различные фазы движения. Установлено, что ВМР пригоден для работы при параметрах потока соответствующих средним параметрам кровотока в подвздошной артерии.

На четвертом этапе работы проводились испытания, целью которых было изучение влияния технологической головки ВМР на скорость движения и критические параметры потока. Не выявлено существенного влияния технологической головки на движение ВМР.

НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Н.И. Сеницын, В.А. Ёлкин, О.В. Бецкий, В.А. Молочков*, А.П. Суворов, С.А. Суворов**, Г.И. Гуревич***.**

Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН,

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,

**Саратовский областной кожно-венерологический диспансер,

***Саратовский онкологический диспансер.

info@soire.renet.ru zet2004@mail.ru

В данной работе речь идёт об обнаружении и дифференциальной диагностике новообразований кожи, в том

числе и злокачественных новообразований, методах такой диагностики и важнейших принципах разработки соответствующей диагностической аппаратуры, включая стационарные электронные комплексы и портативные диагностические устройства.

Разработанный авторами ИК спектрометр обратного рассеянных излучений, образующихся при просвечивании тканей тела широкополосным ИК излучением (в полосе длин волн 1–25 мкм) от источника излучения аппликаторной конструкции, позволяет решать задачи по раннему обнаружению рака эпителия человека. Высокая способность ИК спектрометра обратного рассеяния (ИК СОР) к обнаружению слабо выраженных патологий связана с тем, что характерные черты всех типов предрака и раннего рака выражаются в увеличении размеров, скоплении и гиперхроматичности ядер эпителиальных клеток. А это сильно влияет на величину коэффициента обратного рассеяния, на разных частотах зондирующего ИК излучения. Причём на разных частотах интенсивность обратного рассеяния проявляется в этом случае в разной степени. Сказанное касается диагностики новообразований поверхностной локализации с глубины до 5 мм. В сочетании с оптоволоконным зондом ИК СОР может быть использован для обнаружения ранних предраковых изменений стенок полых органов. Для глубоко расположенных опухолей диагностику можно проводить инвазивно, вводя в мягкие ткани на необходимую глубину зонд до контакта с новообразованием.

Ткани активно рассеивают ближнее и среднее ИК излучение (1–20 мкм) потому, что размеры клеточных ядер достигают 7–10 мкм, а типичные размеры клеток колеблются от 20 до 60 мкм и превышают длины волн указанного диапазона. Это приводит к сложным волновым процессам рэлеевского рассеяния такими частицами. Оно характеризуется широким угловым распределением и зависимостью коэффициента рассеяния от линейных размеров частиц в 6 степени, а от длины волны кратно λ^{-4} . Данный факт обеспечивает сверхвысокую чувствительность развиваемого авторами метода ранней диагностики. Особенно это относится к диагностике кожных заболеваний.

Фотоны, которые после однократного рассеяния уходят в обратном направлении или близком к нему, формируют компоненту отражённого излучения. Фотоны, возвращаемые обратно после множественных актов рассеяния, формируют диффузное отражение. Спектры обоих сигналов содержат насыщенную и ценную информацию о свойствах тканей. Но характер информации различен. Спектроскопические особенности отражённого излучения связаны с микроархитектурой эпителиальных клеток, размерами, формой и показателем преломления их органелл, клеточных включений и суборганельных структур. Очевидно, анализ этой компоненты полезен для диагностики заболеваний органических эпидерм (преинвазивные стадии эпителиального рака, дисплазии, карциномы).

Диффузно рассеянная компонента наиболее важна для получения информации о глубоко лежащих тканях. Кроме того эта компонента позволяет проводить исследования динамики клеток тканей на коротких временных интервалах сравнимых с периодом электромагнитных колебаний зондирующего излучения. Такая возможность позволяет создавать высокоточные приборы для мониторинга микроциркуляции крови в тканях организма, в том числе и опухолевых. Получаемая при этом индивидуальная диагностическая информация отражает стадии развития онкологического процесса конкретного пациента.

Использование специально подобранных природных кристаллов, натуральных минералов или синтезированных искусственных материалов, полученных по Know-how технологиям, для внесения в живую ткань дополнительной степени структуризации водосодержащей компоненты тканей в сочетании с КВЧ или ТГЧ излучением позволяет

принципиально расширить возможности развиваемых диагностических подходов. Внешние материалы, вызывающие дополнительную структуризацию, могут доставляться в живые ткани и в виде наночастиц или управляемыми наноконтейнерами. Важно отметить, что развиваемые методы и технические решения впервые открывают путь также и к построению принципиально новых высокоэффективных терапевтических нанотехнологий.

Таким образом, развиваемые методы и разрабатываемая аппаратура, опирающиеся на обнаруженное авторами явление структуризации водосодержащей среды в живых тканях и особенности взаимодействия живых тканей с ЭМИ, открывают возможности построения сверхвысокочувствительной неинвазивной диагностики кожных заболеваний, включая онкологические.

ВЛИЯНИЕ МЕХАНОМАГНЕТОХИМИЧЕСКИ СИНТЕЗИРОВАННОГО МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО НАНОКОМПЛЕКСА И НЕОДНОРОДНОГО ЛЕКТРОМАГНИТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА КИНЕТИКУ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

*В. Э. Орел¹, А. Д. Шевченко², А. В. Романов¹,
И. И. Дзятковская¹, Н. А. Николов¹,
Н. Н. Дзятковская¹, В. Н. Уваров², И. Б. Щепотин¹*

*¹Национальный институт рака,
Киев, МЗ Украины*

v-orel@i.com.ua

*²Институт металлофизики им. Г.В. Курдюмова НАН Украины, Киев
admir@imp.kiev.ua*

Введение. Экспериментальные исследования, проведенные за последнее десятилетие свидетельствуют, о перспективе использования в качестве противоопухолевых препаратов магниточувствительного наноконцентра (МНК) на основе наночастиц оксида железа (Fe_3O_4) и противоопухолевого антибиотика антрациклинового ряда доксорубина (ДР). Одной из проблем, которая тормозит внедрение в клиническую практику комплексного лечения онкологических больных с использованием МНК при радиочастотной гипертермии (ГТ) злокачественных опухолей, является наличие высоких температурных градиентов, сопровождающихся формированием термотолерантности и терморезистентности на клеточном уровне синтеза белков теплового шока [1].

Исходя из вышеупомянутого, целью данной работы было экспериментальное исследование возможности увеличения эффективности противоопухолевого действия МНК на основе наночастиц Fe_3O_4 , KCl и ДР после сухого механо- и/или магнетохимического синтеза и электромагнитного облучения (ЭО) животных-опухоленосителей при умеренной ГТ.

Материалы и методы. В работе исследовали МНК на основе наночастиц Fe_3O_4 со средним диаметром 20–40 нм, KCl, полученные с применением технологии электронно-лучевого испарения и конденсации в вакууме неорганических материалов производства Института электросварки им. Е. О. Патона и ДР производства Пфайзер, Италия.

Магнитные характеристики препарата исследовали методом магнитометрии на вибрационном магнитометре «Vibrating Magnetometer 7404 VSM» (фирма «Lake Shore Cryotronics, Inc.», США) в магнитных полях с напряженностью до 13000 эрстед. Чувствительность магнитометра составляет $\approx 10^{-7}$ эме, что позволяет выполнять измерения маг-

нитного момента на образцах весом единицы миллиграмм.

Исследование влияния механо- и/или магнетохимически синтезированного МНК и последующего ЭО животных на противоопухолевую активность комплекса было проведено на 56 неинbredных крысах — самках весом (100 ± 15) г разводки вивария Национального института рака с подкожно перевитой карциномой Герена. Трансплантацию опухолевых клеток карциномы Герена осуществляли введением крысам в правое бедро 30 % суспензии клеток в объеме 0,4 мл в среде 199.

1. Механо- и/или магнетохимический синтез увеличивают удельный магнитный момент доксорубина и магниточувствительного наноконструкта на основе Fe_3O_4 , КСЛ и доксорубина.

2. Использование механомагнетохимически синтезированного магниточувствительного наноконструкта и последующее локальное неоднородное электромагнитное облучение перевитой опухоли карциномы Герена при умеренной гипертермии позволяют повысить противоопухолевый эффект доксорубина.

АТОМНО-СИЛОВАЯ МИКРОСКОПИЯ В ЗАДАЧАХ ИССЛЕДОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

В.И. Чиссов, С.С. Сухарев, И.В. Решетов, Е.Н. Славнова

ФГОУ ИПК ФМБА России,
ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава

Задачи исследования. Представляемые опыты явились частью научно-исследовательской работы, посвященной изучению свойств разрабатываемой терапевтической наноконструкции (ТНК). В состав её входят антитела к эпидермальному фактору второго типа (HER2/Neu), белковая комплексирующая часть и ионы — прообразы будущей эффекторной части. Была поставлена задача изучения сохранности функций ТНК после воздействия на них плазмы крови, физраствора и кровезаменителей. Такие опыты — необходимая часть характеристики устойчивости ТНК к воздействию внутренней среды организма.

Материалы и методы. Ожидаемая концентрация ионов — прообразов эффекторной части ТНК существенно меньше распознаваемой современными методами качественного элементного анализа. Поэтому было решено оценивать сохранность тропности ТНК к HER2-положительным клеткам рака молочной железы (РМЖ) по степени ингибирования иммуноцитохимической реакции (ИЦХ) после инкубации с растворами, содержащим ТНК, а сохранность функции доставки эффекторной части — косвенно, сравнением шероховатости поверхности ядер клеток с шероховатостью ядер клеток, инкубированных с раствором ТНК, не претерпевших воздействия физиологических жидкостей или их заменителей. Использовался клеточный материал от пациенток, страдающих РМЖ с интенсивной продукцией HER2/Neu. Цитологические препараты после проведения обработки растворами, содержащими ТНК, подвергали ИЦХ и получали сканы их поверхностей средствами атомно-силовой микроскопии.

Результаты и выводы. И в результате ИЦХ, и в результате обработки растворами ТНК по периферии клеток средствами АСМ визуализировались «бортики». Ингибирование ИЦХ выражалось в легко документируемом уменьшении высоты и ширины этих «бортиков» на отдельных участках вплоть до исчезновения.

Те клетки, на которых рецепторы HER2 должны были быть заняты ТНК, характеризуются высокими значениями шероховатостей поверхностей (от 64 до 83 нм) в отличие

от тех, на которых не должно было быть ТНК (например, после обычной ИЦХ шероховатость поверхностей клеток составляет от 20 до 30 нм).

Таким образом, хотя АСМ не позволяет визуализировать ТНК или иммунокомплексы, метод дает возможность по косвенным признакам мониторировать свойства тропности ТНК к опухоли-ассоциированным антигенам и их способность к доставке эффекторных частей в опухолевый очаг.

ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

В.И. Чиссов¹, В.Я. Панченко², И.В. Решетов¹, С.М. Деев³, В.А. Головаченко⁴, Д.Ю. Чувилин², Е.Н. Славнова¹, В.А. Загрядский², А.В. Шатров², Е.А. Иванова⁵, С.С. Сухарев⁵

¹ ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»

² РНЦ «Курчатовский институт»

³ Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

⁴ ООО «ТМП»

⁵ ФГОУ ИПК ФМБА России

Цель исследования — Изучение устойчивости в физиологических жидкостях и биораспределения в организме лабораторного животного терапевтических наночастиц — олигомерных наноконструкций (ОГНК), предназначенных для лечения опухолей, характеризующихся гиперэкспрессией антигена HER-2/neu.

СРЕДНИЕ ПРИВЕДЕННЫЕ УДЕЛЬНЫЕ АКТИВНОСТИ В ОРГАНАХ ЖИВОТНЫХ				Таблица
	Инъекции ОГНК		Инъекции неконъюгированных изотопов	
Анатомическая область	Опытные животные	Контроль ¹		
Препарат опухоли или костно-кожный лоскут (Контроль ¹)	5,13	0,47	Ниже предела чувствительности детектора	
Почки	8,14	9,08	7,67	
Печень	0,53	0,44	0,44	
Костно-мышечный препарат	0,25	0,39	0,44	
Взвесь ОГНК перед инъекцией	2,46	2,46	5,62	

Материалы и методы

Строение ОГНК

Изучаемые ОГНК [1] имеют три части:

- адресная часть — гуманизированные [2] противоопухолевые анти-HER2/neu-мини-антитела 4D5;
- эффекторная часть — радиоизотопы, продуцирующие α - и γ -излучение.
- хелатор, способный связывать радиоизотопы.

Биологическая модель

Используется оригинальная двухбарьерная методика противодействия тканевому иммунитету: иммунодепрессивным лабораторным животным (мыши — «нуды») имплантируется образец человеческой опухоли с гиперэкспрессией HER2/neu. Поскольку регион под твердой мозговой оболочкой представляет собой иммунопривилегированную зону, получается, что создан второй (наряду с общей скомпрометированностью иммунитета) барьер, препятствующий возникновению иммунного ответа у лабораторного животного в отношении подсаженных опухолевых клеток человека.

• ОГНК находятся под влиянием физиологических процессов, в частности почки их активно концентрируют. Это видно из того, что почки являются (кроме опухоли) единственным органом, где приведенная удельная активность превосходит таковую для инъектируемой суспензии.

• Считая, что после эвтаназии все физиологические про-

ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Международной федерации обществ
по изучению опухолей головы и шеи
IFHNOS 2010.

Современные аспекты хирургии и онкологии головы и шеи

После удачного Всемирного турне, проведенного в 2008 г., Международная федерация обществ по изучению опухолей головы и шеи (IFHNOS) вновь предложила глобальную программу повышения квалификации специалистов, в которой приняли участие признанные авторитеты в области лечения опухолей головы и шеи. Программой Всемирного турне было предусмотрено посещение разных регионов мира в определенной последовательности. В рамках следующих турне лекторы посетили другие страны. Каждый регион объединил несколько стран для участия в акции как можно большего числа слушателей. В лекциях были представлены современные сведения по проблемам диагностики и лечения злокачественных опухолей головы и шеи. Программа предоставила возможности для активной дискуссии между лекторами, региональными экспертами и участниками в ходе секционных видеопрезентаций, демонстрирующих подходы к выполнению доступных оперативных вмешательств. Для обеспечения более широкого обсуждения вопросов диагностики и лечения местными оргкомитетами совместно с региональными специалистами были представлены клинические случаи по всем рассматриваемым разделам.



Руководитель глобальной программы и основатель IFHNOS, профессор
J. Shah



Председатель местного научного комитета, профессор
А.Ф. Романчишен



Председатель местного оргкомитета, директор Евразийской онкологической программы
С. Субраманиан

Jatin Shah, MD

Нью-Йорк, США

Randal S. Weber, MD

Дорогие друзья!

30 октября была успешно завершена программа Всемирного турне IFHNOS 2010 г. Руководители и участники проекта вернулись домой с чувством удовлетворения от того, что миссия IFHNOS достигла своих целей в реализации глобальных программ обучения, касающихся актуальных вопросов оперативного лечения онкологических заболеваний головы и шеи. Поддержка и участие в программе мирового сообщества стала гарантом этого успеха. Мы благодарим Вас за Ваши усилия и сотрудничество.

Лекции профессоров Совета проекта и региональных преподавателей посетили почти 3 000 слушателей в разных регионах мира. В странах пребывания в программе смогли принять участие от 220 до 835 специалистов.

Мы убеждены, что эти встречи были интеллектуально полезны. Они дали возможность возобновить прежнее сотрудничество и установить новые связи. Кроме того, благодаря большому количеству зарегистрировавшихся и поддержке компаний-спонсоров конференции, программа оказалась успешной и в финансовом отношении.

Обращаемся к Вам с призывом консолидировать усилия, направленные на поддержку образования и обучения хирургов-онкологов, специалистов по операциям на голове и шее, в Вашем регионе.

Поздравляем с наступающим Новым годом и желаем всего наилучшего.

