

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

РЕКОМЕНДОВАН ВАК МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Председатель редакционного совета

акад. РАН М.Д. Алиев

Главный редактор

проф. В.А. Горбунова

Научный редактор

д.м.н. А.А. Феденко

Заместители главного редактора

к.м.н. Б.Ю. Бохян, к.м.н. Е.А. Сушенцов

Ответственный секретарь

к.м.н. Д.И. Софронов

Редакционная коллегия

д.м.н. Г.И. Гафтон (С.-Петербург)	М.Ю. Щупак (Москва)
д.м.н. А.К. Аллавердиев (Москва)	к.м.н. А.А. Курильчик (Обнинск)
к.м.н. О.А. Анурова (Москва)	к.м.н. Г.А. Серикбаев (Алматы)
д.м.н. О.П. Близнюков (Москва)	к.м.н. А.С. Неред (Москва)
д.м.н. И.В. Булычева (Москва)	к.м.н. Д.В. Нисиченко (Москва)
д.м.н. М.Б. Долгушин (Москва)	д.м.н. Д.Ш. Полатова (Ташкент)
к.м.н. А.З. Дзампаев (Москва)	к.м.н. И.Р. Сафин (Казань)
проф. Э.Р. Мусаев (Москва)	проф. В.А. Соболевский (Москва)
к.м.н. Я.А. Шипахина (Москва)	д.м.н. В.А. Соколовский (Москва)
д.м.н. Л.Г. Жукова (Москва)	к.м.н. Д.Л. Строяковский (Москва)
к.м.н. А.В. Назаренко (Москва)	проф. В.В. Тепляков (Москва)
А.Б. Кожевников (Иркутск)	проф. С.А. Тюлядин (Москва)
к.м.н. А.А. Жеравин (Новосибирск)	проф. Т.К. Харатишвили (Москва)
к.м.н. В.В. Егоренков (С.-Петербург)	к.м.н. А.В. Богоутдинова (Томск)
к.м.н. А.А. Бабалаев (Бишкек)	

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	А.Н. Махсон (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	В.М. Моисеенко (С.-Петербург)
С.Х. Атаев (Туркмения)	И.В. Поддубная (Москва)
Ю.М. Богдаев (Минск)	В.Г. Поляков (Москва)
А.М. Галстян (Армения)	Б.Б. Султангазиева (Киргизия)
Г.И. Гафтон (С.-Петербург)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
М.А. Гафур-Ахунов (Узбекистан)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
М.М. Давыдов (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
В.В. Дворниченко (Иркутск)	Ю.В. Шишкин (Москва)
А.Г. Дедков (Украина)	А.М. Гарин (Москва)
Л.В. Демидов (Москва)	А.Н. Махсон (Москва)
Д.З. Закирходжаев (Таджикистан)	И.Б. Зборовская (Москва)
Н.Е. Кушлинский (Москва)	З.Г. Кадагидзе (Москва)
А.Ф. Лазарев (Барнаул)	Д. Р. Кайдарова (Казахстан)
А.М. Беляев (С.-Петербург)	М.Н. Тиллайшайхов (Узбекистан)
Г.М. Манихас (С.-Петербург)	М.Р. Личиницер (Москва)

Содержание

■ От редакции

- Д.А. Буров, Б.Ю. Бохян, Н.С. Петроченко, Т.К. Харатишвили, Д.К. Агаев
Разработка системы индивидуального прогнозирования появления рецидива сарком мягких тканей..... 3

■ Саркомы костей

- М.А. Кропотов, Г.О. Агабекян, Л.П. Яковлева
Радиоиндуцированная остеогенная саркома нижней челюсти 8
- Е.А. Сушенцов, Э.Р. Мусаев, Д.И. Софронов, А.В. Федорова, А.М. Степанова, О.С. Ефименко, Г.Е. Дженджер, М.Д. Алиев
Индивидуальное эндопротезирование на основе 3D-технологий после резекции костей таза..... 14
- А.Т. Алымкулов, А.А. Бабалаев, К.К. Джунушалиев, Т.А. Абдылдаев, А.М. Бейшембаев
Опыт лечения опухолей костей в Национальном Центре Онкологии и Гематологии (г. Бишкек, Киргизская Республика)..... 21

■ Саркомы мягких тканей

- А.И. Коновалов, Ж.А. Старцева, Ю.И. Тюкалов, А.В. Богоутдинова, О.В. Котова, П.К. Ситников
Результаты комбинированного лечения первичных и рецидивных местнораспространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии..... 28
- А.Н. Николаенко
Оценка пролиферативной активности дермальных фибробластов в присутствии композиционных материалов на основе силицидов титана в условиях *in vitro* 32

■ Реабилитация

- Г.А. Ткаченко, А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова
Психологическая коррекция фантомной боли у онкологических больных..... 38

■ Кунсткамера

- А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, Р.Н. Бадыров, М.Д. Алиев
Первый опыт диафизсохраняющего тотального эндопротезирования бедренной кости. Клинический случай 43

■ Хроника научной жизни

- Академик РАН М.И. Давыдов (к 70-летию со дня рождения) 50
- Конгрессы, конференции, форумы 54

■ Для авторов

- Требования к оформлению рукописей..... 56

Учредители

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

Издательство ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Зарегистрирован в Министерстве
Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций

Регистрационный номер
ПИ № ФС 77–37915 от 03.012.2009

Выходит 4 раза в год

Все материалы издания подлежат обязательному
рецензированию ведущими российскими
специалистами

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов

Использование материалов журнала допускается
только по согласованию с редакцией

При перепечатке материалов ссылка на журнал
обязательна

Издательство ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Генеральный директор
Екатерина Родникова

Художественно-технический редактор
Лидия Вязьмина

Литературный редактор
Мария Козлова

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Отдел рекламы:
Тел. +7 (977) 469-24-40
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел реализации и подписки:
Тел. +7 (977) 469-24-40
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Адрес редакции:
117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, офис 6
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

© ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

© Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

© ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Подписка на 1-е полугодие 2018 г.

Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 13157

Отпечатано в типографии
ООО «Арт-реклама»
117587, г. Москва, ул. Кировоградская,
д. 14, корп. 1, офис 101

Тираж 4500 экз.
Цена свободная

Contents

■ Editorial

<i>Burov D.A., Bokhyan B.U., Petrochenko N.S., Kharatishvili T.K., Agaev D.K.</i> Individual prognostic system for prediction of soft tissue sarcoma recurrence	3
--	---

■ Bone Tumors

<i>Kropotov M.A., Agabekyan G.O., Yakovleva L.P.</i> Radiation-induced osteosarcoma of the mandible	8
<i>Sushentsov E.A., Musaev E.R., Sofronov D.I., Fedorova A.V., Stepanova A.M., Efimenko O.S., Dzhenzhera G.E., Aliev M.D.</i> Custom-made endoprosthetics based on 3D-technology after resection of pelvic bones	14
<i>Alymkulov A.T., Babalaev A.A., Djunushaliev K.K., Abdylbaev T.A., Beyshe-mbaev A.M.</i> Experience of bone tumors treatment in the Kyrgyz National Center of Oncology and Hematology	21

■ Soft tissue sarcomas

<i>Konovalov A.I., Startseva Zh.A., Tyukalov Yu.I., Bogoutdinova A.V., Koto-va O.V., Sinikov P.K.</i> Results of combined treatment of primary and recurrent locally advanced soft tissue sarcoma with the use of local hyperthermia	28
<i>Nikolaenko A.N.</i> Evaluation of the proliferative activity of dermal fibroblasts in the presence of composite materials based on titanium silicides <i>in vitro</i>	32

■ Rehabilitation

<i>Tkachenko G.A., Stepanova A.M., Merzlyakova A.M.</i> Psychological correction of phantom pain in cancer patients	38
--	----

■ Rear clinical cases

<i>Sokolovskii A.V., Sokolovskii V.A., Badyrov R.N., Aliev M.D.</i> The first experience of diaphysis-preserving total hip arthroplasty. Case report	43
---	----

■ Chronicles

70 years anniversary – academician Mikhail Davidov	50
Congresses, Conferences	54

■ For Authors

Instructions for Authors	56
--------------------------------	----

УДК 616-006.6

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВА САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Д.А. Буров, Б.Ю. Бохян, Н.С. Петроченко, Т.К. Харатишвили, Д.К. Агаев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, рецидивы, факторы прогноза, прогностический коэффициент, индивидуализированная тактика лечения

Цель. Исследование факторов риска развития рецидивов сарком мягких тканей.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 168 больных (86 мужчин и 82 женщины, возраст — от 22 до 85 лет, средний возраст составил 41 год) с первичными саркомами мягких тканей (СМТ) конечностей и туловища. Всем больным СМТ было проведено хирургическое лечение, преимущественно фасциально-фуллярные и широкие иссечения, выполнено 17 ампутаций. Рецидивы развились у 39 пациентов.

Для поиска прогностических факторов возникновения рецидива СМТ проведен многофакторный анализ, в ходе которого учитывали совместное влияние выбранных факторов на появление рецидива. Для учета совместного влияния выбранных факторов риска на рецидив разработана прогностическая шкала, которая позволяет получить интегральную оценку возможности возникновения рецидива у больного с учетом всех исследованных параметров.

Результаты. На основании собственных и литературных данных был отобран ряд факторов, для которых рассчитаны прогностические коэффициенты (ПК), при этом максимальная сумма ПК составила 56, минимальная — 26, размах шкалы — 82 балла. На основании номограмм Е.В. Гублера (1973) были выбраны верхний (14) и нижний (–9) пороги, разбивающие всю шкалу на 3 зоны распределения прогнозов в соответствии с величинами ПК.

Анализ показал, что из 39 случаев рецидивов СМТ только у 2 (5%) больных прогноз, осуществленный с помощью этой шкалы, был квалифицирован как «неясный», в остальных 37 случаях подтвердилось развитие рецидива. У 129 больных без рецидива опухоли прогноз был оценен как «неясный» у 12 больных, в остальных случаях прогноз был верным.

Заключение. Проведенные исследования показали эффективность разработанного подхода к прогнозированию рецидива саркомы. Предложен алгоритм выбора индивидуализированной тактики послеоперационного наблюдения, реализация которого позволяет обеспечить раннее выявление рецидива у больных СМТ.

Введение. Частота сарком мягких тканей (СМТ) составляет 0,7–2,5% в общей структуре злокачественных новообразований, отмечается увеличение заболеваемости опухолями этой группы в последние годы [1]. Заболеваемость СМТ в РФ составляет 2,4 случая на 100 000 взрослого населения [2], при этом заболеваемость среди детей значительно выше, на долю этих опухолей приходится около 6–8% злокачественных новообразований детского возраста [1]. У 60% больных СМТ поражают конечности, из них более чем у двух третей пациентов опухоль локализуется на нижних конечностях [4]. Особенностью СМТ является также частое гематогенное метастазирование, значительно реже — лимфогенное [3, 5, 6]. Определяющими общепринятыми факторами,

влияющими на 5-летнюю выживаемость больных, являются гистологический вариант опухоли и степень ее злокачественности [7, 8].

Лечение больных СМТ постоянно требует новых разработок, в последние годы широкое применение комбинированного подхода к лечению этих опухолей способствовало увеличению 5-летней выживаемости больных. Актуальным является поиск направлений повышения эффективности противоопухолевой лекарственной терапии и применения методов лучевой терапии. Увеличение эффективности терапии безусловно улучшает ближайшие и отдаленные результаты. В то же время прогноз и течение заболевания во многом зависят от ранней диагностики и выбора адекватного объема лечения.

Стандарты лечения СМТ подразумевают дифференцированный подход к лечению, основанный на учете гистологической формы, подтипа, размера и степени злокачественности опухоли. Однако до

Адрес для корреспонденции

Буров Д.А.

E-mail: denisburov@yandex.ru

настоящего времени остаются нерешенными вопросы прогноза рецидивов СМТ. В основном прогноз определяется наличием или отсутствием небольшой группы факторов, в частности это:

- гистологический подтип, определяемый на основании данных световой микроскопии и иммуногистохимического исследования;
- степень злокачественности, основанная на изучении гистологических критериев дифференцировки опухоли, митотической активности и скорости деления клеток;
- размер и глубина расположения первичной опухоли, определяемые при магнитно-резонансной томографии;
- радикальность хирургического пособия путем изучения микроскопических краев резекции;
- клинический эффект проведенной терапии (лекарственной и/или радиотерапии), оцененный на основании критериев RECIST и Choi;
- лечебный патоморфоз, изучение степени повреждения опухоли на клеточном уровне.

Однако эти сведения дают неполноценную картину. Они значимы для определения метастатического потенциала опухоли, но не позволяют прогнозировать частоту появления локального рецидива. Получив более подробную информацию о возможном локальном прогрессировании, можно персонализировать терапию. Также эти факторы для прогноза рецидивов СМТ отличаются друг от друга по степени прогностической информативности. Все это свидетельствует о необходимости проведения исследований, посвященных выявлению дополнительных факторов, влияющих на развитие рецидивов опухоли, а также оценке степени их влияния на процесс рецидивирования. Это в свою очередь позволит выделить некую группу с плохим прогнозом, интенсификация терапии позволит повысить результаты лечения и прогноза у этой категории больных.

Цель — исследование факторов риска развития рецидивов сарком мягких тканей.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 168 больных с первичными СМТ, получавших лечение в отделе общей онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 2002 по 2013 г.

Среди обследованных пациентов было 86 (51,2%) мужчин и 82 (48,9%) женщины, возраст больных варьировал от 22 до 85 лет, средний возраст составил 41 год.

У большинства (68,5%) пациентов опухоль располагалась на нижней конечности (115 случаев), опухоли на верхней конечности и туловище наблюдались соответственно в 29 и 28 случаях.

У 154 (91,7%) больных размер опухоли был более 5 см с глубоким расположением, что существенно повлияло в дальнейшем на результаты хирургиче-

ского, химиотерапевтического и лучевого лечения. В связи с тем, что СМТ представляет собой редкую патологию, на первичном этапе диагностики (до обращения в РОНЦ) только в 71 (42%) случае был поставлен правильный диагноз — саркома. В остальных случаях первичным диагнозом являлись воспаление, гематома, липома, тромбоз вен, грыжа и др. Вследствие этого на первичном этапе (до обращения в РОНЦ) больные получали неадекватное лечение — симптоматическое, физиотерапию, массаж и т. п.

Больным СМТ было проведено хирургическое лечение, преимущественно сохранные вмешательства: фасциально-фуллярные и широкие иссечения. Из 168 пациентов только в 17 (10%) случаях были произведены ампутации.

У одной трети больных, включенных в исследование, при выполнении вмешательства развились интраоперационные осложнения:

- массивные кровотечения (18 случаев; 10,7%);
- незапланированное пересечение сосудов 10,7% (вены — 15 случаев, артерии — 3 случая).

У одной четверти пациентов были отмечены послеоперационные осложнения:

- нагноения (10 случаев; 5,9%);
- некроз (7 случаев; 4,2%);
- кровотечения (8 случаев; 4,8%);
- тромбоз вен (9 случаев; 5,4%);
- тромбофлебит (5 случаев; 2,9%).

Осложнения, развившиеся в интра- и послеоперационном периоде, потребовали коррекции в виде дополнительного лечения — хирургического, консервативного или комбинированного. Эти осложнения способствовали задержкам с выполнением дальнейшего специфического послеоперационного лечения.

Во всей выборке обследованных рецидивы развились у 39 (23,2%) пациентов.

Для поиска прогностических факторов возникновения рецидива СМТ был проведен факторный анализ с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Известно, что в основе анализа факторной структуры лежит уменьшение объема информации, то есть содержательное описание исходных признаков через внутренние факторы, количество которых значительно меньше числа признаков. Для учета совместного влияния выбранных факторов на появление рецидива применена методика неоднородной последовательной процедуры, основанная на методе последовательного статистического анализа Вальда [12].

При этом создан перечень наиболее изученных факторов риска на основании литературных данных и по результатам исследований, проведенных ранее в отделе общей онкологии РОНЦ. Для учета совместного влияния выбранных факторов риска на рецидив разработана прогностическая шкала баллов, которая позволяет получить интегральную

оценку возможности возникновения рецидива у больного с учетом всех исследованных факторов.

Результаты

Для отобранных нами факторов, имеющих влияние на рецидив, были рассчитаны прогностические коэффициенты (ПК), которые представлены в таблице.

Максимальная сумма ПК составила 56, минимальная – 26, размах шкалы – 82 балла.

Используя эти значения, на основании номограмм Е.В. Гублера (1973) [12] были выбраны верх-

ний (14) и нижний (–9) пороги, разбивающие всю шкалу на 3 зоны распределения прогнозов в соответствии с величинами ПК, результат представлен на рис. 1.

Анализ возможных прогнозов рецидивов у больных СМТ с помощью представленной шкалы показал следующее. При наличии у пациента факторов, попадающих в группы 1 (очень сильное влияние) и 2 (сильное влияние) при одновременном отсутствии факторов 3-й и 4-й групп, сумма баллов составит:

$$S_{\text{пр}} = 13 + 22 - 7 - 4 = 24 \quad (1).$$

Таблица. Группы факторов прогноза саркомы мягких тканей

Группа факторов	Степень влияния	Наименование фактора	Наличие фактора	Рецидив		ПК	
				есть	нет		
		Степень злокачественности	Есть	24	8	7	max
1	Очень		Нет	15	121	–3	13
	сильная	Край резекции (+)	Есть	20	10	6	min
			Нет	19	119	–2	–5
		Размер опухоли	Есть	22	17	4	
			Нет	17	112	–2	
		Связь с сосудами	Есть	21	15	4	
2	Сильная		Нет	18	114	–2	max
		Взаимоотношение с костью	Есть	18	11	5	22
			Нет	21	118	–2	min
		Поражение мышечных футляров	Есть	19	13	4	–10
			Нет	20	116	–2	
		Патоморфоз	Есть	17	10	5	
			Нет	22	119	–2	
		Гематома для дренирования	Есть	17	17	3	
			Нет	22	112	–2	
		Плотность опухоли	Есть	22	29	2	
			Нет	17	100	–2	max
3	Средняя	Расположение опухоли	Есть	15	15	3	16
			Нет	24	114	–1	min
		Нагноение раны	Есть	6	4	4	–7
			Нет	33	125	–1	
		Зоны некроза	Есть	4	3	4	
			Нет	35	126	–1	
		Пересечение сосудов вне плана	Есть	11	14	2	
			Нет	28	115	–1	
4	Слабая	Тип операции	Есть	22	40	1	max
			Нет	17	89	–2	5
		Существенная кровопотеря на операции	Есть	10	15	2	min
			Нет	29	114	–1	–4

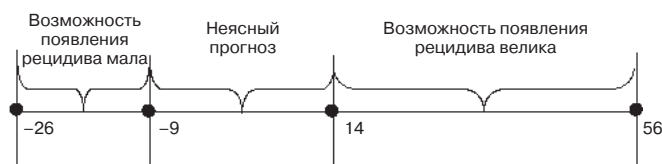


Рис. 1. Распределение прогнозов рецидивов СМТ

Полученное значение выше верхнего порога неясного прогноза (14) по шкале распределения прогнозов СМТ, следовательно, прогноз у такого больного является неблагоприятным.

При отсутствии у пациента факторов из групп 1 и 3, а также 2 и 4 значение величины шкалы составит:

$$S_{\text{пр}} = 22 + 16 - 10 - 4 = 24 \quad (2).$$

Следовательно, прогноз вновь неблагоприятный.

При наличии факторов групп 2 и 3 при отсутствии факторов из групп 1 и 4 значение шкалы составляет:

$$S_{\text{пр}} = 13 + 16 - 5 - 4 = 20 \quad (3).$$

Таким образом, прогноз вновь неблагоприятный.

Еще одним вариантом прогноза является случай наличия факторов группы 1 (очень сильное влияние) и 4-й группы (слабое влияние):

$$S_{\text{пр}} = 13 + 5 - 10 - 7 = 1 \quad (4).$$

Полученное значение свидетельствует о неясном прогнозе в этом случае.

В случае наличия у больного только факторов 3-й группы (среднее влияние) и 4-й группы (слабое влияние) значение составит:

$$S_{\text{пр}} = 16 + 5 - 5 - 10 = 6 \quad (5).$$

Как видно, в этом случае прогноз также неясный.

Проведенный анализ показал, что из 39 случаев больных с рецидивом СМТ только у 2 (5%) больных прогноз был квалифицирован как «неясный», в остальных 37 случаях подтвердилось развитие рецидива.

В то же время у 129 больных из этой выборки без рецидива опухоли неясный прогноз был установлен у 12 больных, то есть менее чем в 10 % случаев, остальные были спрогнозированы верно.

На основании использования подобного прогноза нами предложен алгоритм выбора индивидуализированной тактики послеоперационного наблюдения, реализация которого позволяет обеспечить раннее выявление рецидива у больных СМТ. В группе больных с неблагоприятным и неясным прогнозом оправдана интенсификация послеоперационного лечения с включением химиотерапии и радиотерапии.

На рис. 2 представлен индивидуализированный план наблюдения больного СМТ, который может быть составлен на основании результатов выполненного прогнозирования.

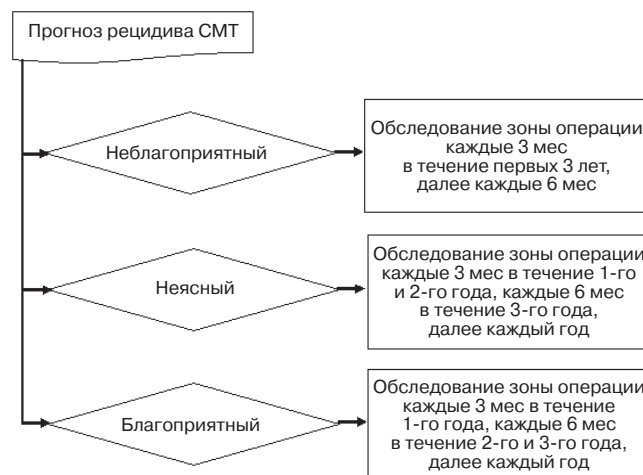


Рис. 2. Индивидуализированный план наблюдения пациента с саркомой мягких тканей с учетом выполненного прогноза рецидивирования опухоли

Заключение

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к одному из наименее изученных видов опухолей человека, а клиническое течение этих опухолей отличается большим разнообразием. СМТ представлены большой группой разных по структуре опухолей, которые отличаются течением и прогнозом. Множество гистологических форм, разная чувствительность к химиотерапии и лучевой терапии, явные различия в прогнозе среди подтипов сарком не позволяют четко определить стандарты терапии. В специализированных учреждениях интраоперационные ошибки и осложнения наблюдаются в 35% случаев, что приводит к продлению сроков госпитализации и реабилитации у 23% больных.

Как правило, после местного иссечения опухоли, которое применяется в качестве самостоятельного метода лечения, высокой является частота локальных рецидивов опухоли: от 38,8 до 81,1% [9]. При этом показано, что удаление СМТ в пределах ее псевдокапсулы сопровождается рецидивированием опухоли приблизительно у 90% больных, тогда как при широком местном иссечении опухоли (с небольшими участками окружающих ее здоровых тканей) отмечается 40%-ная частота рецидивов [10]. Радикальное местное иссечение опухоли (удаление в пределах анатомической структуры или мышечной группы либо ампутация) сопровождается локальными рецидивами в пределах 10–15% случаев [11].

В литературе активно обсуждаются вопросы клинко-морфологических факторов прогноза рецидивов СМТ [1, 7, 9]. При этом под рецидивом мы понимаем развитие опухоли после проведенного

лечения, считающегося радикальным, то есть повторное появление опухоли в области первичного очага в период более 6 мес после оперативного вмешательства.

Проведенные нами исследования показали эффективность разработанного подхода к прогнозированию рецидива саркомы, при этом из 39 случаев больных с рецидивом по нашей базе данных лишь у 2 (5%) больных был установлен неясный прогноз, в остальных случаях прогнозирование было выявлено правильно. На основе подобного прогноза может быть определена индивидуализированная тактика послеоперационного лечения и наблюдения, направленная на снижение частоты рецидивирования и раннее выявление прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д., Бохан Б.Ю., Буров Д.А. Прогностическая роль края резекции в хирургии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013;14(2):97-100.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011;22(3):54-92.
- Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005;51(3):288-291.
- Brennan M.F., Brennan M.F., Antonescu C.R., Moraco N., Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Annals of Surgery*. 2014;260(3):416-421.
- Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А. и соавт. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017;1:32-41.
- Guerrero W.M., Deneve J.L. Local Recurrence of Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Surg Clin North Am*. 2016;96(5):1157-1174.
- Patrikidou A., Domont J., Cioffi A. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Current Treat Options in Oncology*. 2011;12(1):21-31.
- Coindre J.M. New WHO classification of tumors of soft tissue and bone. *Annual Review of Pathology*. 2012;32(5):115-116.
- Stoeckle E., Stoeckle E., Coindre J.M., Kantor G. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2006;32:1242-1248.
- Hoshi M., Ieguchi M., Takami M. et al. Clinical problems after initial unplanned resection of sarcoma. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2008;38(10):701-709.
- O'Sullivan B. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. *Cancer*. 2012;118(23):5867-5877.
- Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973, 141 с.

Статья поступила 28.09.2017 г., принята к печати 07.10.2017 г.
Рекомендована к публикации О.А. Ануровой

INDIVIDUAL PROGNOSTIC SYSTEM FOR PREDICTION OF SOFT TISSUE SARCOMA RECURRENCE

Burov D.A., Bokhyan B.U., Petrochenko N.S., Kharatishvili T.K., Agaev D.K.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: soft tissue sarcoma recurrence, prognostic factors, prognostic coefficient, personalized treatment approach

Aim. To investigate risk factors for the development of soft tissue sarcoma recurrence.

Materials and methods. We analyzed treatment results of 168 patients (86 men and 82 women, age – 22 to 85 years, average age was 41 years) with primary soft tissue sarcomas (STS) of extremities and trunk. All patients with STS underwent surgical treatment, mainly wide excisions and 17 amputations were performed. Local relapses developed 39 patients.

Multifactor analysis was performed to evaluate combined influence of the selected risk factors on the occurrence of the relapse. A prognostic scoring scale has been developed to provides an integral assessment of the possibility of the relapse taking into account all analyzed factors.

Results. On the basis of own and published data, a number of risk factors were selected to calculate prognostic factors (PF), with a maximum PC amount of 56, a minimum of 26, and a scale of 82 points. On the basis of nomographs by Gubler E.V. (1973), the upper (14) and lower (–9) thresholds were selected, dividing the entire scale into 3 distribution zones of forecasts in accordance with the values of the PF.

The analysis of 39 STS relapse cases showed that only in 2 (5%) patients the prognosis outcome with this scale was qualified as «unclear», in the remaining 37 cases relapses were confirmed. In 129 patients without tumor recurrence, the prognosis was assessed as «unclear» in 12 patients, in other cases the prognosis was correct.

Conclusion. The conducted study showed the effectiveness of the developed approach for the prediction of sarcoma recurrence. An algorithm of individualized approach of postoperative followup is proposed and its implementation in a daily practice allows early detection of early recurrence in STS patients.

УДК 616-089-06

РАДИОИНДУЦИРОВАННАЯ ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

М.А. Кропотов¹, Г.О. Агабекян², Л.П. Яковлева¹¹ ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: радиоиндуцированные саркомы, опухоли головы и шеи, вторые опухоли, плоскоклеточный рак, нижняя челюсть

В статье описана одна из наиболее дискуссионных тем онкологии — радиоиндуцированные опухоли, в частности, саркомы области головы и шеи.

Лучевая терапия является одним из важнейших методов лечения злокачественных новообразований в современной онкологии как в самостоятельном варианте (возможно в сочетании с химиотерапией), так и в качестве адъювантного лечения после операции.

На сегодняшний день, в связи с улучшением результатов лечения онкологических больных, все большее внимание уделяется побочным эффектам и осложнениям лучевой терапии. Одними из наиболее редких, поздних осложнений, но в то же время и наиболее тяжелых по своим последствиям и прогнозу являются радиоиндуцированные опухоли, которые развиваются в зоне облученных тканей после определенного латентного периода.

Как правило, вторые опухоли наиболее часто имеют гистологическое строение плоскоклеточного рака или различного вида сарком, которые составляют до 12% от общего числа радиоиндуцированных опухолей [1, 2].

По некоторым данным, предполагаемый риск развития радиоиндуцированных сарком области головы и шеи после успешного лечения первой опухоли составляет от 0,03 до 0,8% [1]. Разные авторы предполагают, что с увеличением возраста пациента риск развития радиоиндуцированной саркомы возрастает [2–4].

Хотя сообщения о радиационноиндуцированных саркомах начали появляться еще в 1922 г. у пациентов после лечения туберкулеза костей и заболеваний суставов облучением, и в последующем неоднократно продолжали описывать подобные случаи [5], необходимо отметить, что частота встречаемости радиоиндуцированных опухолей невелика

по сравнению с тем преимуществом, которое дает лучевая терапия [6].

Наиболее распространенными локализациями радиоиндуцированных сарком области головы и шеи являются придаточные пазухи и полость носа (39%), мягкие ткани шеи (16,9%), нижняя челюсть (15,3%) [7]. В регионах, для которых рак носоглотки является эндемичным заболеванием (Китай, Сингапур), 80% радиоиндуцированных сарком возникают после лучевой терапии данной нозологии, причем в преобладающем числе случаев вторые опухоли также локализуются в носоглотке и параназальных синусах [10, 11].

Общепризнанными критериями радиоиндуцированных сарком являются:

1. локализация в пределах полей облучения первой опухоли;
2. различия гистологических форм первой и второй опухоли;
3. достаточный латентный период (несколько лет) между воздействием лучевой терапии и развитием саркомы [1].

Временной промежуток, который должен учитываться между лучевой терапией и второй опухолью (саркомой) как основополагающий, остается предметом обсуждений. Считается, что 5 лет и более — тот срок, после которого реализуется индуцирующий эффект лучевой терапии. Существуют публикации, в которых описывается, что период между первой и второй опухолью может составлять от 3 до 37 лет [7].

Радиоиндуцированные саркомы могут возникать в любой облученной ткани мезенхимального

Адрес для корреспонденции

Кропотов М.А.

E-mail: drkropotov@mail.ru

происхождения [1]. Наиболее распространенными вариантами являются фибросаркомы (44,1%) и остеогенные саркомы (30,5%) [7], подавляющее большинство представлено высокодифференцированными опухолями [8].

К факторам, от которых зависит радиоиндуцирующий эффект лучевой терапии, относят дозу облучения, возраст пациента при впервые проведенном лучевом лечении, применение химиотерапевтических препаратов и индивидуальная генетическая предрасположенность (Ли–Фраумени синдром, гастроинтестинальные стромальные опухоли, ретинобластома и др.) [1]. Описаны случаи возникновения сарком при применении лучевой терапии в дозе 15 Гр [9, 10], хотя больше данных, свидетельствующих в пользу того, что вероятность возрастает с увеличением дозы облучения [1, 11]. Принято считать, что радиоиндуцированные саркомы возникают вследствие мутагенных реакций и нарушения репаративной способности нормальных клеток под воздействием определенных доз лучевой терапии [1].

Необходимо отметить отсутствие специфических клинических проявлений и патогномоничных признаков по данным лучевых методов диагностики для радиоиндуцированных сарком [1, 4]. Наличие метастазов для радиоиндуцированных сарком является редкостью, не превышает 10% и диагностируется чаще всего в легких [1].

Методом выбора в лечении радиоиндуцированной саркомы является хирургический, в некоторых ситуациях с химиотерапией в неадьювантном или адьювантном режиме, если ранее она не проводилась [1, 4].

Выживаемость больных с радиоиндуцированными саркомами области головы и шеи значительно хуже, чем пациентов с саркомами конечностей [8, 12]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость по данным литературы составляет 10–30% по сравнению с 54% для *de novo* развившихся опухолей. Это связано с проблемами диагностики опухоли на фоне облученных тканей, ограничениями в лечебных возможностях из-за интимного расположения жизненно важных структур, ограничением или зачастую невозможностью повторного применения лучевой терапии, низкой чувствительностью к химиотерапии, иммуносупрессией вследствие ранее проведенного противоопухолевого лечения [1, 13]. По данным литературы прослежена более высокая выживаемость при выполнении радикального хирургического вмешательства по сравнению с группой больных, которым проводилось консервативное лечение (медиана выживаемости соответственно 2,47 и 0,82 года) [14]. Авторы также отмечают целесообразность проведения паллиативных хирургических вмешательств, направленных на уменьшение объема опухоли и симптомов заболевания [14]. В то

же время не отмечено преимуществ при назначении адьювантного лечения, возможно, в связи с тем, что невозможно оценить его эффективность из-за небольшого количества клинических наблюдений [14].

В Онкологическом научном центре и Московском клиническом научном центре за период 20 лет было проведено лечение 5 пациентам с радиоиндуцированными саркомами нижней челюсти. Средний возраст на момент диагностики второй опухоли составил 58,8 года (от 50 до 67 лет). Распределение по полу: 3 больных были мужского и 2 – женского пола.

Ранее все пациенты получали лучевое лечение в самостоятельном плане в различных медицинских учреждениях по поводу злокачественных опухолей орофарингеальной области разных локализаций: нижняя губа – 1 больной, слизистая оболочка дна полости рта – 1 пациент, задняя треть подвижной части языка – 1, боковая стенка ротоглотки – 2. Морфологическая структура данных опухолей во всех случаях представляла собой плоскоклеточный ороговевающий рак. При анализе распространенности опухолевого процесса обращает на себя внимание, что у большинства (4 случая) больных имел место ограниченный опухолевый процесс, соответствующий стадии T2, и только у одного больного с локализацией опухоли в ротоглотке распространенность соответствовала символу T3. Ни в одном случае не было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. По всей вероятности, именно локальный характер опухолевого процесса и явился причиной того, что проведение только дистанционной лучевой терапии (в 1 случае при локализации процесса на слизистой дна полости рта применялась и внутритканевая лучевая терапия) позволило достичь полного клинического эффекта и длительной безрецидивной выживаемости.

Лучевая терапия проводилась в стандартном режиме: разовая очаговая доза 2 Гр до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр на область первичного очага и регионарные зоны. Как уже было сказано – в 1 случае после дистанционной лучевой терапии в суммарной дозе 40 Гр больному была проведена внутритканевая лучевая терапия в СОД – 30 Гр. У всех пациентов в результате проведенного лечения достигнут полный клинический эффект.

Важным представляется вопрос об интервале между окончанием лучевой терапии и появлением второй опухоли в области нижней челюсти, который в среднем составил 8,4 года (от 6 до 14 лет). Во всех случаях локализация опухоли в нижней челюсти проекционно соответствовала локализации первой опухоли на слизистой оболочке орофарингеальной области: в подбородочной области нижней челюсти при раке нижней губы, в области бокового отдела тела нижней челюсти при опухолях языка и слизистой дна полости рта и ветви нижней челюсти при

локализации первой опухоли в ротоглотке. Таким образом, вторая опухоль в нижней челюсти развивалась в зоне, подвергшейся предшествующему лучевому воздействию.

Рентгенологически в 4 случаях отмечен смешанный и в 1 — остеолитический вид костной деструкции с разрушением кортикальной пластинки и распространением опухоли в окружающие мягкие ткани. В связи с этим одним из клинических проявлений второй опухоли у пациентов являлась деформация нижней зоны лица различной степени выраженности (рис. 1, 2). Необходимо отметить,

осуществлялась одномоментно различными способами: реконструктивной пластиной с протезом суставной головки (1 больной), реконструктивной пластиной и перемещенным кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы (2 больных), реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом (2 больных) (рис. 3–10). Плановое морфологическое исследование подтвердило наличие остеогенной саркомы нижней челюсти. Послеоперационный период протекал без осложнений, в 1 случае через 6 мес потребовалась корригирующая пластика в связи с деформацией нижней зоны лица



Рис. 1. Внешний вид больной с радиоиндуцированной саркомой нижней челюсти через 8 лет после лучевого лечения рака слизистой оболочки дна полости рта. Отмечается увеличение в объеме мягких тканей подбородочной области с инфильтрацией и гиперемией кожи



Рис. 2. Полость рта. Бугристые разрастания в области альвеолярного отростка нижней челюсти, дна полости рта, переходной складки с изъязвлением, фибринозно-некротическим налетом

что, по данным компьютерной томографии, ни в одном случае не было выявлено наличия включений костной плотности в опухоли, хотя этот признак считается патогномичным для скелетогенных опухолей. Возможно, это является отличием радиоиндуцированных сарком (см. рис. 4).

С целью установления природы изменений в нижней челюсти производилась биопсия опухоли — во всех случаях выявлена остеогенная саркома.

Всем больным выполнена сегментарная резекция нижней челюсти (в 2 случаях с экзартикуляцией). Объем костной и мягкотканной резекции в каждом конкретном случае определялся на основании клинических данных и изменений, выявленных посредством различных методов лучевой диагностики. Реконструкция возникающих дефектов

вследствие избыточного количества пластического материала.

Как указывают некоторые авторы, радиоиндуцированные саркомы отличаются большей злокачественностью по сравнению с саркомами, развившимися *de novo*, что и показали наши наблюдения — в 3 случаях отмечен рецидив опухоли либо в области оставшихся фрагментов нижней челюсти, либо в области основания черепа. Только у одной пациентки было выполнено 2 оперативных вмешательства по поводу рецидива опухоли с удалением малоберцового трансплантата, что привело к локальному контролю в течение 18 мес. В последующем у больной были диагностированы метастазы в легкие, и, несмотря на активную хирургическую тактику и лекарственное лечение, больная погибла.



Рис. 3. Внешний вид больной радиоиндуцированной остеогенной саркомой нижней челюсти через 12 лет после сочетанного лучевого лечения рака подвижной части языка. Отмечается деформация нижней зоны лица

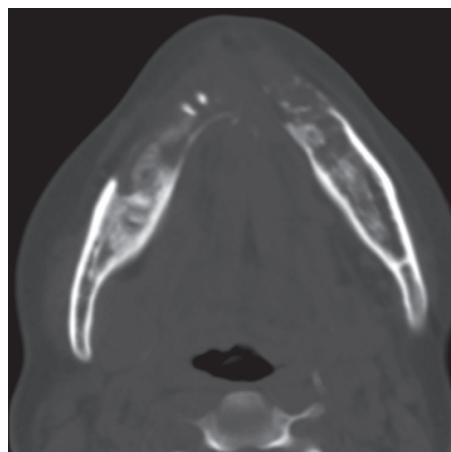


Рис. 4. Компьютерная томография. Аксиальная проекция. Опухоль тела нижней челюсти смешанной формы роста с разрушением наружной и внутренней кортикальных пластинок

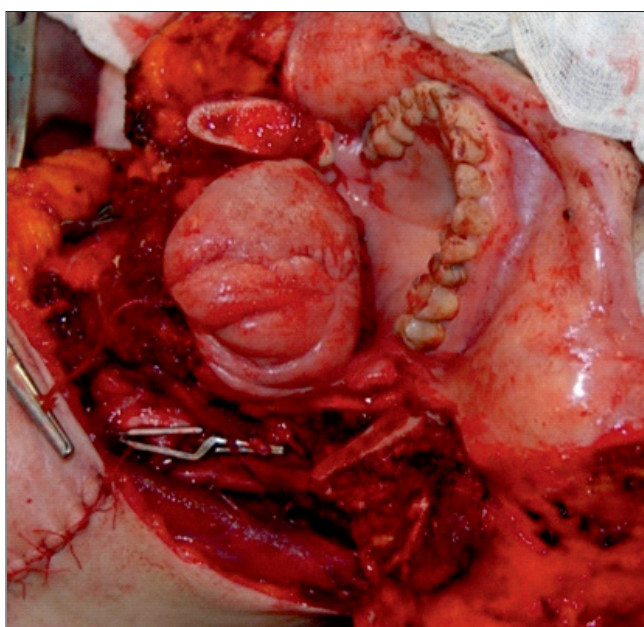


Рис. 5. Вид операционной раны после сегментарной резекции нижней челюсти



Рис. 6. Удаленный макропрепарат: фрагмент нижней челюсти с опухолью и клетчаткой шеи

Другим пациентам по поводу рецидива опухоли проводилась паллиативная химиотерапия. Таким образом, в настоящее время живы 2 (40%) из 5 пациентов без признаков заболевания в сроки 3 и 5 лет после хирургического вмешательства.

В заключение стоит отметить, что радиоиндуцированные саркомы нижней челюсти являются редким заболеванием, но о котором нужно знать

и учитывать данную патологию, особенно при динамическом наблюдении относительно молодых пациентов, излеченных по поводу ранних стадий плоскоклеточного рака орофарингеальной области. Единственным методом радикального лечения является хирургическое вмешательство в объеме сегментарной резекции с одномоментной реконструкцией.



Рис. 7. Комбинированный малоберцовый трансплантат, выкроенный согласно длине дефекта, сформирован по форме дефекта посредством 4 остеотомий и фиксирован к реконструктивной пластине отдельными винтами

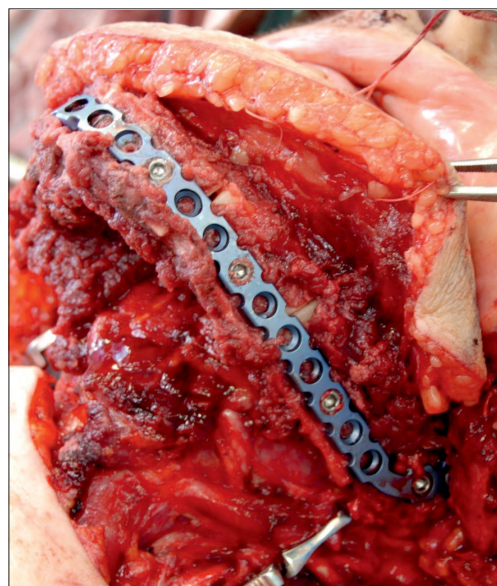
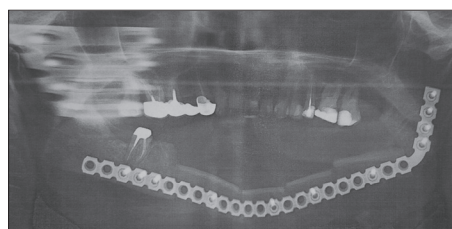


Рис. 8. Комплекс малоберцовый трансплантат – реконструктивная пластина помещен в область дефекта и фиксирован к фрагментам нижней челюсти



Рис. 9. Внешний вид больной через 1 год после операции. Достигнут удовлетворительный косметический и функциональный результат

Рис. 10. Ортопантомограмма. Дефект нижней челюсти замещен ревааскуляризированным малоберцовым трансплантатом, который фиксирован реконструктивной пластиной



ЛИТЕРАТУРА

1. Thiagarajan A., Iyer N.G. Radiation-induced sarcomas of the head and neck. 2014, v. 5 (5), p. 973-981.
2. Huvo A.G., Woodard H.Q., Cahan W.G., Higinbotham N.L., Stewart F.W. et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. Cancer. 1985, v. 15, 55 (6), p. 1244-1255.
3. King A.D., Ahuja A.T., Teo P., Tse G.M., Kew J. Radiation induced sarcomas of the head and neck following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin. Radiol. 2000, v. 55, p. 684-689.
4. Tay G.C., Iyer N.G., Ong W.S., Tai D., Ang M.K., Ha T.C. et al. Outcomes and Prognostic Factors of Radiation-Induced and *de novo* Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2016, v. 154 (5), p. 880-887.
5. William G., Cahan M.D. Radiation-induced sarcoma – 50 years later. Cancer. 1998, v. 1, p. 6-7.
6. Chan J.Y., To V.S., Wong S.T., Wei W.I. Radiation-induced squamous cell carcinoma of the nasopharynx after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Head Neck. 2014, v. 36 (6), p. 772-775.
7. Cai P.Q., Wu Y.P., Li L., Zhang R., Xie C.M., Wu P.H. et al. CT and MRI of radiation-induced sarcomas of the head and neck following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin. Radiol. 2013, v. 68 (7), p. 683-689.
8. Pellitteri P.K., Ferlito A., Bradley P.J., Shaha A.R., Rinaldo A. Management of sarcomas of the head and neck in adults. Oral. Oncol. 2003, v. 39, p. 2-12.
9. Samartzis D., Nishi N., Cologne J., Funamoto S., Hayashi M., Kodama K., Miles E.F., Suyama A., Soda M., Kasagi F. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue

- sarcomas in atomic-bomb survivors. J. Bone Joint. Surg. Am. 2013, v. 95, p. 222-229.
10. Samartzis D., Nishi N., Hayashi M., Cologne J., Cullings H.M., Kodama K. et al. Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: new insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. J. Bone Joint. Surg. Am. 2011, v. 93, p. 1008-1015.
 11. Kuttesch J.F., Wexler L.H., Marcus R.B., Fairclough D., Weaver McClure L., White M. et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J. Clin. Oncol. 1996, v. 14, p. 2818-2825.
 12. Mark R.J., Poen J., Tran L.M., Fu Y.S., Selch M.T. et al. Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. Cancer. 1994, v. 73, p. 2653-2662.
 13. Gladdy R.A., Qin L.X., Moraco N., Edgar M.A., Antonescu C.R., Alektiar K.M., Brennan M.F., Singer S. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? J. Clin. Oncol. 2010, v. 28, p. 2064-2069.
 14. Gregory S.K. Lau, Jimny Y.W. Chan, William L. Wei. Role of the surgery in treatment of radiation induced sarcomas of the head and neck. J. Sci. Ther. 2011, s. 2, p. 25-30.

Статья поступила 09.09.2017 г., принята к печати 15.09.2017 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

RADIATION-INDUCED OSTEOSARCOMA OF THE MANDIBLE

Kropotov M.A.¹, Agabekyan G.O.², Yakovleva L.P.¹

¹ Moscow Clinical Research Center. A.S.Loginova

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: radiation-induced sarcoma, tumors of head and neck, secondary tumors, squamous cell carcinoma, mandible

The article describes one of the most controversial topics of oncology – radiation-induced tumors, in particular, sarcomas of the head and neck region.

Radiation therapy is one of the most important methods of treating malignant neoplasms in modern oncology as an independent variant (possibly in combination with chemotherapy) and as adjuvant treatment after the operation. However, with the improvement of the results of treatment of cancer patients, more attention is devoted to the side effects and complications of radiotherapy. One of the most rare and late complications are radiation-induced tumors that develop in irradiated tissues after a certain latent period.

УДК 616-089-06

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ НА ОСНОВЕ 3D-ТЕХНОЛОГИЙ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ КОСТЕЙ ТАЗА

Е.А. Сушенцов¹, Э.Р. Мусаев¹, Д.И. Софронов¹, А.В. Федорова¹, А.М. Степанова¹,
О.С. Ефименко², Г.Е. Дженжера³, М.Д. Алиев¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

² Эндопринт

³ Polygon Medical Engineering

Ключевые слова: остеосаркома, эндопротез таза, 3D-принтинг, *in silico*, Concept Laser, Polygon planner

Описан случай применения 3D-технологий в создании онкологического протеза костей таза для пациента с остеосаркомой подвздошной кости. На первом этапе выполнялись компьютерное моделирование оперативного вмешательства и разработка дизайна эндопротеза на основании данных КТ пациента. Следующим этапом выполнялось изготовление протеза посредством 3D-аддитивных технологий из сплавов титана. Перед операцией пациенту было проведено 4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме AP. Индивидуальный эндопротез был анатомически имплантирован с фиксацией винтами в соответствии с предоперационным планом. В статье также описаны ход операции и ранние результаты лечения.

Введение

Первичные злокачественные опухоли костей являются редкой патологией в клинической онкологии и относятся к орфанным заболеваниям. Встречаемость сарком костей в России составляет 1,03 случая на 100 тыс. населения, при этом ежегодно регистрируется около 1,5 тыс. новых случаев [1]. Около 10–15% всех первичных злокачественных опухолей костей локализируются в костях таза, наиболее часто это хондросаркома, остеосаркома и саркома Юинга [2]. Наиболее часто данной патологией страдают люди молодого и трудоспособного возраста. Ранее основным методом лечения при злокачественных опухолях костей таза являлись калечащие операции в объеме межподвздошно-брюшного вычленения, приводящие к глубокой инвалидизации пациентов и социальной изоляции.

Внедрение новых протоколов химиотерапии, применение современных хирургических техник, развитие анестезиологии и реанимации сделало возможным проведение органосохраняющего лечения пациентам с опухолями костей таза и позволило добиться высоких показателей выживаемости [3].

Актуальным стал вопрос о реконструкции оперированных сегментов костей таза. В литературе описано большое количество эндопротезов костей таза, различных по дизайну и идеологии, например, индивидуальные, седловидные и модульные протезы костей таза [4–8].

На сегодняшний день не существует универсальной модели эндопротеза таза или его сегментов, а существующие аналоги не обеспечивают успешную реабилитацию больных, фактически излеченных от онкологического заболевания, что порой вынуждает хирургов выполнять калечащие операции. Все это указывает на отсутствие решения данной проблемы в современной клинической онкологии. Развитие компьютерных и 3D-технологий в медицине и технике позволило сделать прорыв в создании индивидуальных систем протезирования, в том числе на основе 3D-печати сплавов титана, что позволяет выполнять органосохраняющие и функциональные операции больным с опухолевым поражением костей таза [11].

В 2005 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина были впервые внедрены технологии прототипирования операций на костях таза с применением 3D-моделирования и аддитивных технологий, что позволило улучшить результаты лечения данной категории больных и показало перспективность развития данного направления [9, 10]. Широкое распространение

Адрес для корреспонденции:

Сушенцов Евгений Александрович
E-mail: crcspine@rambler.ru

прототипирование в онкологии также получило и в лечении больных с опухолями нижней челюсти при выполнении реконструктивных операций [13]. На сегодняшний день выполнение сложных реконструктивных операций на костях скелета не представляется возможным без компьютерного моделирования и 3D-технологий.

Клинические данные

Пациент, 32 года, с диагнозом остеосаркома правой подвздошной кости G3T2N0M0 (IIb стадия) проходил лечение и обследование в соответствии с протоколом лечения остеосаркомы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Тактика лечения обсуждалась на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкоортопедов, химиотерапевтов, радиологов, морфологов. При обследовании правая вертлужная впадина, а также проксимальный отдел правой бедренной кости деформированы: головка бедренной кости уплощена, шейка не определяется, вертлужная впадина также уплощена, отмечается смещение бедренной кости проксимально — дисплазия правого тазобедренного сустава. На этом фоне в переднем отделе тела правой подвздошной кости определяется опухоль неоднородной солидной структуры, с нечеткими неровными контурами, разрушающая корковый слой с формированием небольшого внекостного компонента, общими размерами 5,6×3,5×5,8 см. Опухоль имеет мягкотканную рентгенологическую плотность, в структуре выявляется интенсивная оссификация по типу хлопьевидной и крапчатой. Определяется периостальная реакция по типу частых, коротких, частично ассимилированных спикул. Данные обследований представлены на рис. 1. В предоперационном периоде пациент получил 4 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме AP с эффектом. Онкологический прогноз у пациента был оценен как благоприятный с ожидаемой продолжительностью жизни более одного года.

Компьютерное моделирование и 3D-принтинг имплантата

Персональные данные рентгенографии, КТ и МРТ пациента были использованы для компьютерного моделирования хирургического вмешательства и создания индивидуального протеза посредством 3D-технологий. Предварительное планирование хирургического вмешательства, определение границ резекции и позиционирование вертлужного компонента проводились на программном обеспечении Polygon Medical Engineering (рис. 2). В основе метода лежат персональные данные пациента, на основании которых *in silico* моделировалась 3D-модель таза и опухолевое поражение, планировались на компьютере уровни резекции костей с учетом принципов радикальности, а также моделировался

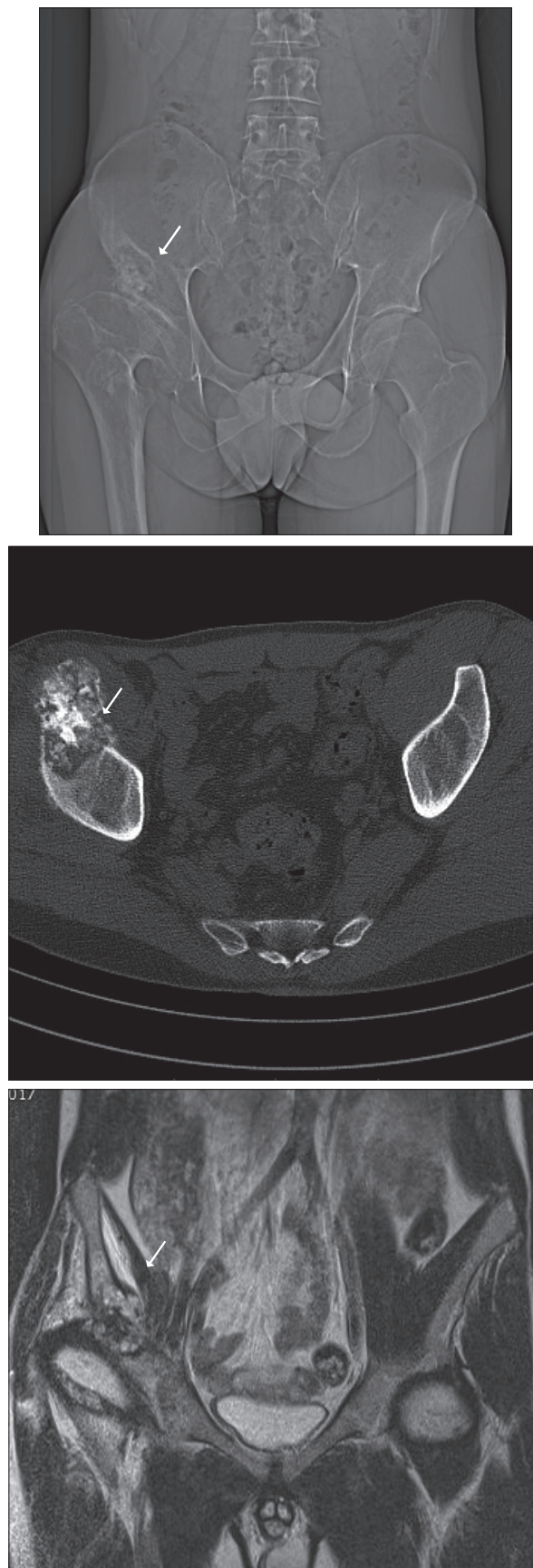


Рис. 1. Данные предоперационного обследования костей таза пациента 32 лет с остеосаркомой правой подвздошной кости (стрелками указана опухоль)

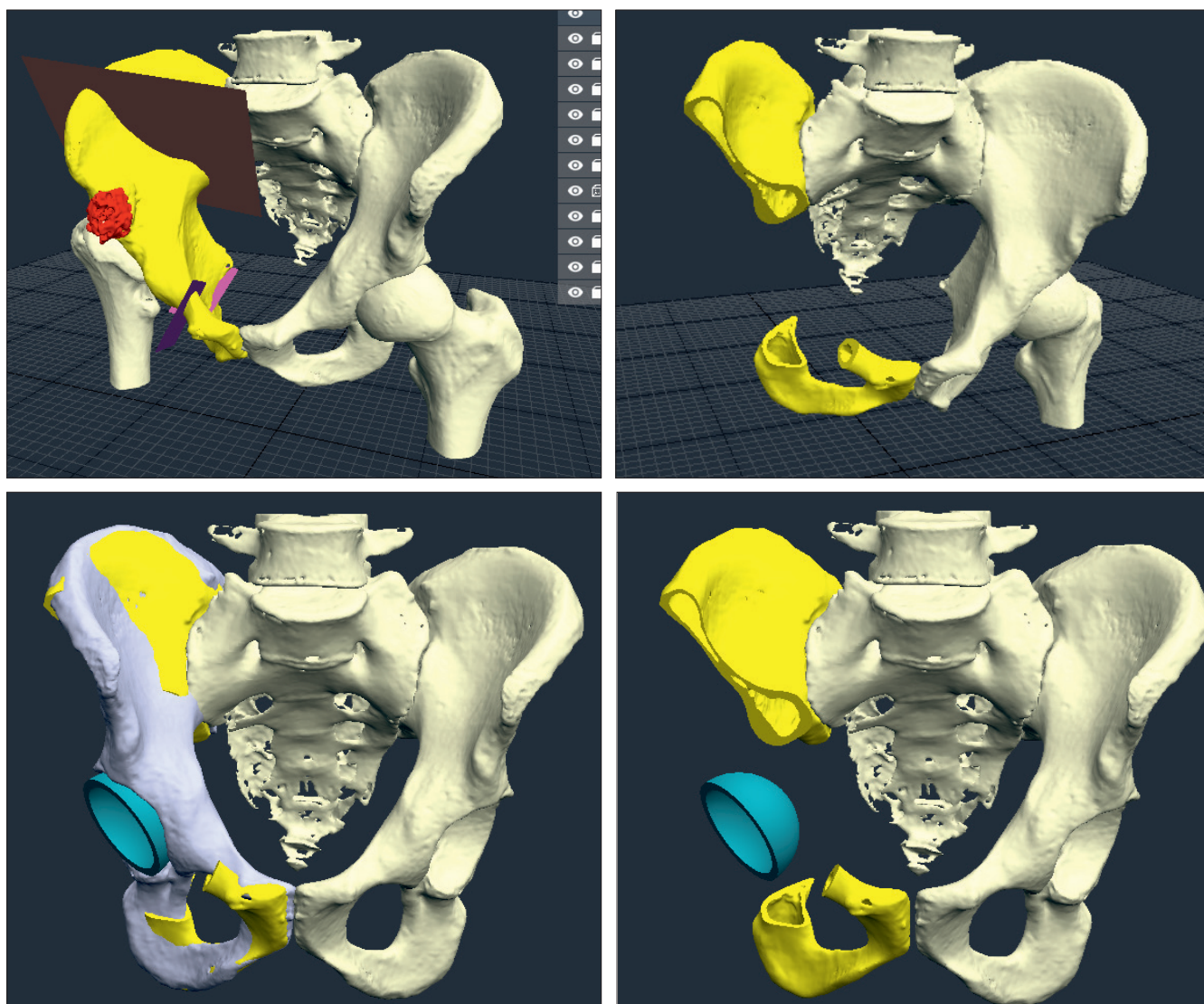


Рис. 2. Планирование оперативного вмешательства *in silico* хирургом, определение границ резекции и позиционирование вертлужного компонента на единой рабочей платформе с биоинженерами



Рис. 3. Компьютерная модель таза и прототип операции, разработанные клиницистами, радиологами и биоинженерами



эндопротез для реконструкции образовавшегося костного дефекта при помощи программного обеспечения Materialise. Следующим этапом создавался прототип области операции и эндопротеза посредством 3D-печати для оценки функциональных и биомеханических параметров реконструируемой зоны (рис. 3). После утверждения индивидуально-го дизайна эндопротеза врачами-клиницистами и инженерами-биомеханиками был изготовлен эндопротез. Имплантат был изготовлен посредством 3D-печати на принтере Concept Laser M2 Cusing из порошка титана сертифицированного для изготовления медицинских имплантатов Ti-6Al-4V в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5832-3-2014. После печати протез подвергся постобработке и контролю безопасности и качества изготовления на предмет наличия скрытых дефектов. Поверхности имплантата, прилегающие к костям, были обработаны остеоиндуктивным покрытием. Также при дизайне протеза учитывалось наличие в анамнезе дисплазии тазобедренного сустава, и была выполнена коррекция длины конечности и позиционирование центров тазобедренных суставов со здоровой и оперируемой сторонами.

Оперативное вмешательство

Оперативное вмешательство выполнялось в феврале 2017 г. В положении пациента на спине с валиком под правой половиной таза произведен разрез кожи вдоль гребня правой подвздошной кости до паховой складки. Мышцы живота отсечены от места прикрепления к подвздошной кости на всем протяжении. Брюшной мешок смещен медиально. Выделены и мобилизованы подвздошные сосуды на всем протяжении. Выделен бедренный нерв, взят на держалку. Выделена и взята на держалку поясничная мышца, подвздошная мышца отсечена и включена в препарат. Далее выполнен дополнительный разрез кожи от передней верхней ости до большого вертела правой бедренной кости. От верхней ости подвздошной кости отсечены портняжная мышца, от нижней ости сухожилие прямой мышцы бедра. Затем выделен ягодичный лоскут, малая ягодичная мышца отсечена от большого вертела и включена в препарат. Вскрыта капсула правого тазобедренного сустава. Головка бедренной кости извлечена из полости сустава и резецирована. При помощи асциляторной пилы по персонализированным шаблонам выполнена резекция правой лонной, седалищной и подвздошной костей. Препарат удален единым блоком. Выполнена реконструкция тазового кольца при помощи индивидуального эндопротеза. Имплантат фиксирован спонгиозными винтами в лонную, седалищную кости, а также в тело и гребень правой подвздошной кости. Дополнительно фиксирован 3 кортикальными винтами в крыло подвздошной кости. Канал правой бедренной кости обработан при

помощи рашпилей. На костный цемент установлена ножка эндопротеза Muller. Также на костный цемент установлена чашка № 56 в эндопротез таза. Собран узел тазобедренного эндопротеза. Выполнена пластика узла эндопротеза синтетической сеткой. Затем выполнен разрез кожи, подкожной клетчатки и фасции в проекции прямой мышцы живота справа. Прямая мышца отсечена от реберной дуги и перемещена на сосудистой ножке нижней эпигастральной артерии в зону мягкотканного дефекта в правой подвздошной области. Восстановлена мышечная архитектура. В области операции установлено 3 силиконовых дренажа, выведенных через контрапертуры в области правого бедра и правой подвздошной области. Рана послойно ушита. Этапы операции отражены на рис. 4.

Функциональные результаты лечения

На предоперационном этапе больному проводилась оценка функции на стенде Biodex Gait Trainer, которая позволяет контролировать и записывать ширину шага, скорость ходьбы и симметрию шага, сравнивая их с соответствующими половозрастными показателями (нормативными данными). Помимо этого оценивались поструральные нарушения на стабилметрической платформе ALFA, которая позволяет проводить оценку равновесия, походку, нагрузку на опорную поверхность в статичном состоянии.

По данным обследования были выявлены признаки поструральных нарушений Ib ст. (тест на контроль моторики), дискоординация мышц аксиального скелета, по данным теста распределения веса нагрузка на левую ногу — 56%, правую — 44%, снижение выносливости, незначительное (I ст.) снижение способности передвигаться (Ambulation index).

На предоперационном этапе проводилась реабилитация в объеме индивидуальных общеукрепляющих занятий с инструктором ЛФК, дыхательной гимнастики, обучения ходьбе с дополнительной опорой на костыли и навыкам вертикализации в тазобедренном ортезе.

В послеоперационном периоде реабилитация была продолжена на 1-е сутки после операции в объеме дыхательной гимнастики, статических упражнений на оперированную конечность, упражнений на пояс верхних и здоровую конечность.

На 4-е сутки реабилитация была дополнена электротерапией обеих нижних конечностей, классическим массажем нижних конечностей. На пятые сутки после операции комплекс ЛФК был расширен, начата пассивная разработка тазобедренного сустава (угол пассивного сгибания 30°). В дальнейшем угол пассивного сгибания коленного сустава составил 90°, тазобедренного — до 50°. Пациент вертикализирован на костыли на 10-е сутки после операции в тазобедренном ортезе без опоры

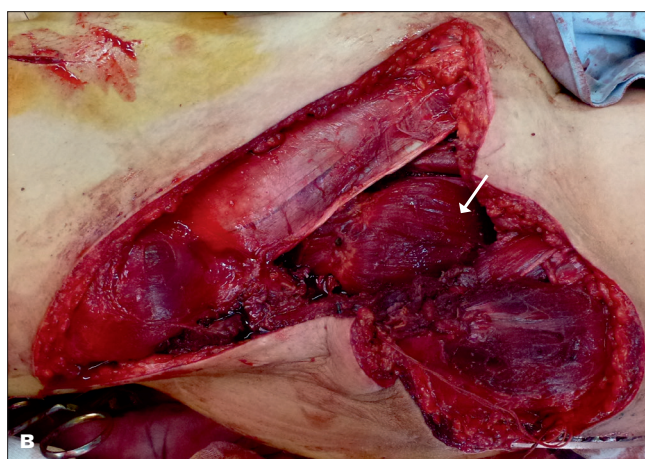
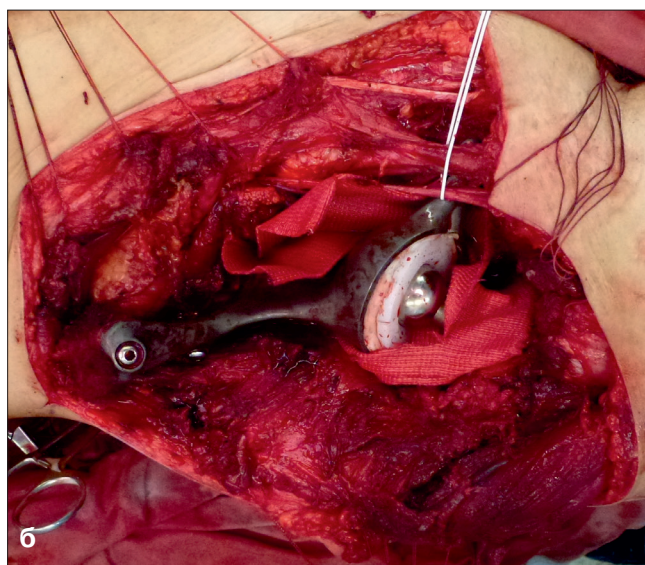
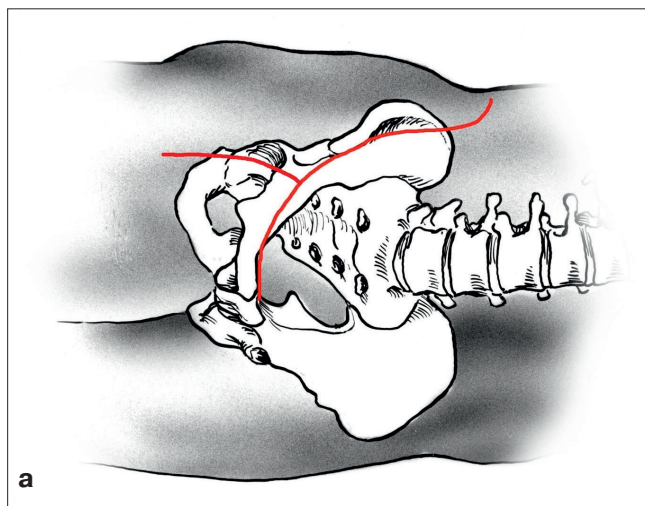


Рис. 4. а. Положение пациента на операционном столе и хирургический доступ; б. Реконструкция сегмента таза индивидуальным протезом; в. реконструкция мягкотканного дефекта с укрытием эндопротеза ректоабдоминальным лоскутом (отмечен стрелкой)

на оперированную конечность, после выполнения планового рентгенологического исследования и оценки установки имплантата (рис. 5).

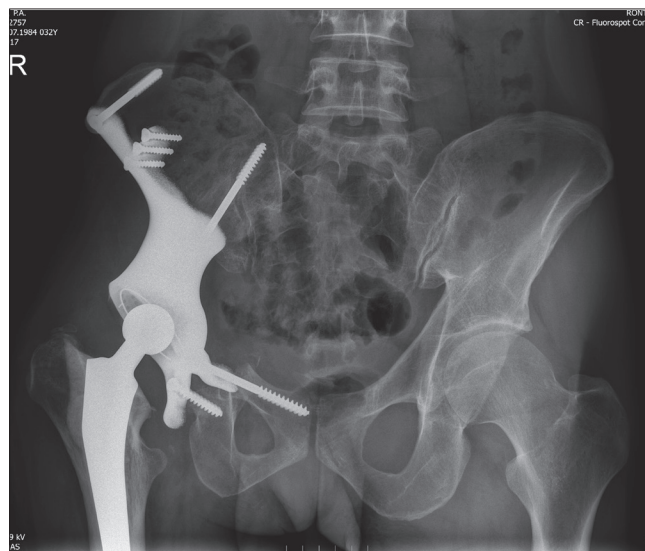


Рис. 5. Послеоперационное рентгенологическое исследование для оценки корректности установки имплантата

Через 3 мес после операции пациент передвигался с опорой на костыли. При функциональной оценке нагрузка на оперированную конечность 20%, на здоровую – 80%, значительное снижение способности передвигаться II степени. При оценке по системе MSTS 57% через 3 мес после операции.

Через 6 мес пациент передвигается с опорой на один подлоктевой костыль. Сохраняется парез малоберцового нерва, что отмечалось и сразу в послеоперационном периоде. Активное сгибание коленного сустава 110°, тазобедренного сустава – 90°.

По данным функционального обследования (оценка двигательной функции и поструральных нарушений) отмечается улучшение двигательной функции: увеличение средней нагрузки на правую нижнюю конечность на 30% (что сопоставимо с левой нижней конечностью), незначительное (I ст.) снижение способности передвигаться (Ambulation index), по системе MSTS функциональный результат равен 66% (рис. 6).

Онкологические результаты лечения

При плановом морфологическом исследовании операционного материала выявлено, что опухоль подвздошной кости представлена разрастаниями остеобластической остеосаркомы с признаками лечебного патоморфоза IIa степени (по Huvos), прорастающей в окружающие мягкие ткани. В кровеносных сосудах опухолевые эмболы. В краях резекции опухолевых клеток не обнаружено. В послеоперационном периоде проведено 4 курса химиотерапии по схеме HD-I.



Рис. 6. Пациент на компьютерном стенде Biodex Gait Trainer для оценки функционального результата

Заключение

Радикальные операции являются «золотым стандартом» лечения больных с остеосаркомой кости. Поражение костей таза не является в данном случае исключением, но представляет значительные трудности в связи со сложностью анатомической зоны [1]. Вопрос реконструкции тазового кольца после обширных резекций до сих пор остается не решенным в клинической практике. Существует большое количество методов реконструкции, которые обладают как положительными, так и отрицательными сторонами, и работы по поиску оптимальных методов реконструкции тазового кольца продолжают и сегодня [4–8]. С развитием компьютерных и 3D-технологий в медицине стало возможным создание индивидуальных имплантатов в кратчайшие сроки, что является неоспоримым преимуществом данных технологий. Замещение дефектов тазового кольца индивидуальными имплантатами требует тщательной предоперационной подготовки, компьютерного моделирования, интраоперационной навигации или применения персонализированного инструментария (шаблонов) для выполнения адекватной резекции, обеспечивающей радикальность операции и адекватную фиксацию индивидуального имплантата [9, 10, 14]. Приведенный клинический пример показывает перспективность применения данного метода для реконструкции тазового кольца у онкологических больных, но требует проведения дополнительных исследований и накопления клинического материала. Учитывая эпидемиологические данные сарком костей [1], в России ежегодно заболевает 170–200 больных первичными злокачественными опухолями костей таза, из них 70% выполняются органосохраняющие операции и около 100 пациентов

нуждаются в реконструкции тазового кольца. В результате внедрения инновационных технологий и накопления клинического материала будет снижено количество осложнений, оптимизирован дизайн и увеличен срок службы протезов, улучшены функциональные результаты лечения. В результате это позволит снизить количество осложнений, оптимизировать дизайн и увеличить срок службы протезов, улучшить функциональные результаты. Необходимо отметить, что применение компьютерных стендов, таких как Biodex Gait Trainer и стабилметрическая платформа ALFA, в корреляции с традиционным методом оценки функциональных результатов по системе MSTs позволит более корректно и детально оценивать результаты проводимых реабилитационных мероприятий для онкоортопедических больных [12]. Перспективным направлением развития аддитивных технологий в медицине представляется в создании эндопротезов из полимерных материалов, близких по своим свойствам к костной ткани. А также тропных к аутологичным клеточным культурам и биоактивным покрытиям, эргономичных для применения хирургами и более дешевыми по сравнению с аналогами из титана.

Применение новых технологий компьютерного моделирования операции и разработки имплантата в совокупности с 3D-аддитивными технологиями и применением персонализированного инструментария позволяет одноэтапно выполнить резекцию костей таза онкологическому пациенту с реконструкцией тазового кольца индивидуальным имплантатом. Сотрудничество между хирургами, радиологами и биоинженерами должно составлять единую рабочую платформу при планировании операций в онкоортопедии и хирургии сложных анатомических зон.

Декларация интересов

Авторы (Е.А. Сушенцов, Э.Р. Мусаев, Д.И. Софронов, А.В. Федорова, А.М. Степанова, М.Д. Алиев) заявляют об отсутствии конфликта интересов. О.С. Ефименко и Г.Е. Дженжера являются биоинженерами и представляют компании Эндопринт и Polygon Medical Engineering. Данные компании не являются спонсорами данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3–10.
2. Price CH, Jaffe GM. Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946–74, in relation to age, sex, tumor site and histology. Br J Cancer. 1977;36:511–22.
3. Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR, Carter SR, Sneath RS. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours. J Bone Joint Surg. 1997;79-B:5:773–779.
4. Menendez LR, Ahlmann ER, Falkinstein Y, Allison DC. Periacetabular reconstruction with a new endoprosthesis. Clin Orthop Relat Res. 2009;467(11):2831.

5. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(6):1265.
6. Falkinstein Y, Ahlmann ER, Menendez LR. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(3):371.
7. Wong KC, Kumta SM, Chiu KH et al. Computer assisted pelvic tumor resection and reconstruction with a custom-made prosthesis using an innovative adaptation and its validation. *Comput Aided Surg.* 2007;12(4):225.
8. Kitagawa Y, Ek ET, Choong PF. Pelvic reconstruction using saddle prosthesis following limb salvage operation for peri-acetabular tumour. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14(2):155.
9. Алиев М.Д., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А. Хирургическое лечение метастазов рака почки в кости таза. *Онкоурология.* 2006, № 2, с. 21-25.
10. Алиев М.Д., Поддубная И.В., Мусаев Э.Р., Щипахин С.А., Молчанов Г.В., Евсеев А.В. К вопросу о реконструкции тазового кольца при опухолях крестцово-подвздошного сочленения. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2008, № 2, с. 41-48.
11. Kim D, Lim JY, Shim KW, Han JW, Yi S, Yoon DH, Kim KN, Ha Y, Ji GY, Shin DA. Sacral Reconstruction with a 3D-Printed Implant after Hemisacrectomy in a Patient with Sacral Osteosarcoma: 1-Year Follow-Up Result. *Yonsei Med J.* 2017Mar;58(2):453-457.
12. Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Ткаченко Г.А., Кашия Ш.Р. Физиотерапия, механотерапия и психотерапия в онкологии. *Вестник восстановительной медицины.* 2016, № 5, с. 42-46.
13. Диков Ю.Ю., Соболевский В., Кропотов М., Ивашков В.Ю. Трехмерное моделирование с использованием 3D-печати при реконструктивных операциях на нижней челюсти. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2015, № 1, с. 50-54.
14. Wong KC, Kumta SM, Geel NV, Demol J. One-step reconstruction with a 3D-printed, biomechanically evaluated custom implant after complex pelvic tumor resection. *Comput Aided Surg.* 2015;20(1):14-23.

Статья поступила 19.09.2017 г., принята к печати 02.10.2017 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

CUSTOM-MADE ENDOPROSTHETICS BASED ON 3D-TECHNOLOGY AFTER RESECTION OF PELVIC BONES

Sushentsov E.A.¹, Musaev E.R.¹, Sofronov D.I.¹, Fedorova A.V.¹, Stepanova A.M.¹, Efimenko O.S.², Dzhenzhera G.E.³, Aliev M.D.¹

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Endoprint, Moscow

³ Polygon Medical Engineering, Moscow

Key words: osteosarcoma, pelvic prosthesis, 3D-printing, *in silico*, Concept Laser, Polygon planner software

The article describes case of using 3 dimensional technologies in the creation pelvic tumor endoprosthesis. At the first stage, computer simulation of surgical intervention was created and design of prosthesis was done. The next stage, titanium prosthesis was manufactured by 3D-additive technology. Four courses of neoadjuvant chemotherapy with adriamycin and cisplatin was given preoperatively. The 3D-patient specific pelvic prosthesis was implanted accordingly preoperative plan. The article contains also surgical procedure and early outcomes of treatment.

УДК 616-089-06

Опыт лечения опухолей костей в Национальном центре онкологии и гематологии (г. Бишкек, Киргизская Республика)

А.Т. Алымкулов, А.А. Бабалаев, К.К. Джунушалиев, Т.А. Абдылдаев, А.М. Бейшембаев

Национальный Центр Онкологии и Гематологии Минздрава Киргизской Республики, г. Бишкек

Ключевые слова: саркомы костей, доброкачественные опухоли костей, метастатическое поражение скелета

Опухолевое поражение скелета относительно редкий вид патологии в структуре злокачественных опухолей. Однако, поражая чаще всего лиц молодого, трудоспособного населения, опухоли скелета нередко приводят к инвалидизации больного. Таким образом, опухоли костей из плоскости чисто медицинской переходят в плоскость социальной проблемы. Поиск эффективного лечения данной категории больных остается актуальной задачей в практике онкологической ортопедии.

Актуальность темы

Саркомы костей и мягких тканей относительно редкие заболевания в структуре онкопатологии. Заболеваемость в различных регионах мира различна. Так, заболеваемость саркомами костей в среднем колеблется в пределах 0,5–2 случая на 100 тыс. населения [12]. При этом в структуре онкопатологии саркомы костей составляют 1% от всех злокачественных заболеваний [1]. Заболеваемость саркомами костей имеет половые различия. Так, среди мужчин в среднем заболеваемость составляет 1, а среди женщин этот же показатель составляет 0,6–0,7 на 100 тыс. населения. Саркома Юинга встречается в два раза чаще, чем у лиц женского пола.

Наиболее высокие показатели в России отмечались в 1997 г. в Карачаево-Черкесии и в Республике Алтай, составив при этом 5,2 случая [2]. Также высокие показатели заболеваемости в Китае, в провинции Джиафан этот показатель составляет 3,2 [3]. Наиболее часто, в 30–35% случаев, встречается остеосаркома, хондросаркома встречается в 26–28%. Саркома Юинга третья по частоте из костных сарком и составляет 17–20%. Следующими по частоте встречаются хордомы и злокачественные фиброзные гистиоцитомы. По данным некоторых исследователей, эти пять видов опухолей составляют порядка 90% всех костных сарком [4–6].

Кроме того, костные саркомы имеют возрастные особенности. Так, остеосаркома наиболее часто

встречается во втором десятилетии жизни. Второй пик развития остеосаркомы наступает после 60 лет [6].

Факторами, существенно влияющими на прогноз больных с саркомами костей, являются: размер опухоли, плохой ответ на химиотерапию, наличие в крови высоких показателей лактатдегидрогеназы, тип опухоли и возраст больного [7–11].

Целью нашей работы являлся анализ терапии опухолей скелета в Национальном Центре Онкологии и Гематологии Минздрава Киргизской Республики (НЦОиГ МЗ КР) с использованием современных методов лечения.

Материалы и методы

Саркомы костей были выявлены у 30 пациентов. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:1,5, в 73,3% случаев опухоль возникала в возрасте до 40 лет. Следует отметить, что чаще всего опухоль возникала на нижней конечности – в 86,7%. Наиболее часто среди сарком костей в 43,3% случаев была выявлена остеосаркома. В нашей работе 17 больных получили полихимиотерапию, из которых 16 больным как компонент комбинированного лечения, а 1 больной химиотерапию получил с паллиативной целью, 11 больным было выполнено только оперативное лечение, кроме того, 2 больных отказались от лечения. В данной группе 24 (80%) больных данной категории были подвергнуты оперативному вмешательству в виде ампутации в 11 случаях, 8 больным была выполнена операция эндопротезирования костей и суставов, экскохлеация выполнена 2 пациентам, также 2 пациентам выполнена резекция кости с остеосинтезом, и в одном случае был выполнен только остеосинтез (табл. 1).

Адрес для корреспонденции:

Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич
E-mail: Babalaev@mail.ru

Таблица 1. Локализация, гистологические типы и виды лечения опухолей

Параметры		n
Локализация	Верхняя конечность	4 (13,3%)
	Нижняя конечность	26 (86,7%)
Гистологические типы	Остеосаркома	13 (43,3%)
	Хондросаркома	2 (6,7%)
	Саркома Юинга	1 (3,3%)
	Фибросаркома	2 (6,7%)
	Липосаркома	1 (3,3%)
	ЗФГ	1 (3,3%)
	Злокачественная хондробластома	1 (3,3%)
	Гигантоклеточная опухоль*	8 (26,7%)
	Миеломная болезнь**	1 (3,3%)
Вид лечения	Комбинированное лечение (операция + химиотерапия)	16 (53,3%)*
	Паллиативная химиотерапия	1 (3,3%)
	Только оперативное лечение	11 (36,7%)
	Отказались от лечения	2 (6,7%)
Вид оперативного вмешательства	Ампутации конечностей	11 (36,7%)
	Эндопротезирование костей и суставов	8 (26,7%)
	Эксхолеация опухоли	2 (6,7%)
	Резекция кости с остеосинтезом	2 (6,7%)
	Остеосинтез	1 (3,3%)

Примечание: * Гигантоклеточная опухоль в нашем исследовании отнесена в группу сарком костей.

** Миеломная болезнь — это опухоль, относящая к группе гемобластозов, однако в нашей работе это единственное наблюдение, которое мы включили в группу сарком костей. *** Следует отметить, что из 16 больных, подвергнутых комбинированному лечению, в последующем после неоадьювантной химиотерапии 4 отказались от операций.

У 5 (16,7%) больных была выявлена запущенная, IV стадия заболевания. При этом у двоих это были метастазы в скелет, и у 3 метастазы были выявлены в легких.

Помимо сарком костей в работу включены 5 больных с доброкачественными заболеваниями костей. Соотношение женщин и мужчин соответствует 1,5:1 и составило 3 к 2. В основном это были лица младше 50 лет.

Чаще всего опухолевое поражение локализовалось на нижней конечности — 60%. В 60% это была фиброзная дисплазия, и по одному случаю составили миксома и остеохондрома. Все пациенты с доброкачественными опухолями костей были подвергнуты хирургическому лечению. В большинстве своем наиболее часто была выполнена операция резекция кости, а именно краевая резекция кости, хотя в одном случае была произведена сегментарная резекция малоберцовой кости. Кроме того, в одном случае была выполнена эксхолеация, и еще в одном случае была выполнена эксхолеация в сочетании с остеосинтезом (табл. 2).

В нашем исследовании описаны 3 случая метастатического поражения скелета. Все пациенты

Таблица 2. Локализация и гистологические типы опухолей

Параметры		n
Локализация	Верхняя конечность	2 (40%)
	Нижняя конечность	3 (60%)
Гистологические типы	Фиброзная дисплазия	3 (60%)
	Миксома	1 (20%)
	Остеохондрома	1 (20%)
Виды оперативного вмешательства	Резекция кости	3 (60%)
	Эксхолеация	1 (20%)
	Эксхолеация + остеосинтез	1 (20%)

были женщинами, при этом возраст составил старше 50 лет. У 2 больных это был рак почки с метастазами в скелет и в одном случае был диагностирован рак легкого. Двое больных подверглись хирургическому лечению, в одном случае — эндопротезирование сустава и в одном случае был проведен остеосинтез. Обе пациентки, подвергнутые хирургическому лечению, страдали раком почки.

Результаты

Из 38 больных с опухолевым поражением костной системы (первичные саркомы, метастатическое поражение и доброкачественные опухоли) 31 больной был подвергнут хирургическому лечению. В 11 случаях это была ампутация, 4 пациента были подвергнуты экскохлеации, причем одному была выполнена экскохлеация в сочетании с остеосинтезом. Ампутации в нашем исследовании были выполнены больным с местнораспространенной формой опухоли при полном отсутствии возможности выполнения сохранной операции. Сегментарные и краевые резекции выполнены в 5 случаях, при этом в двух случаях резекция сочеталась с остеосинтезом. У 9 больных хирургическое лечение заключалось в выполнении эндопротезирования.

Всем пациентам, которым планировалась операция резекции кости с замещением дефекта эндопротезом, проводилось предоперационное

рентгенологическое моделирование. При этом рассчитывалась длина резекции, проводились замеры костномозгового канала, намечалась предполагаемая длина внутрикостного компонента имплантата. С помощью методов лучевой диагностики проводится оптимальный подбор эндопротеза для замещения дефекта после удаления опухоли (рис. 1, 2).

Остеосинтез был выполнен у 5 больных из 38 пациентов с саркомами костей, метастатическими поражениями скелета и доброкачественными новообразованиями костной системы. Остеосинтез выполнялся после обзорной рентгенографии, поскольку методика позволяет диагностировать опухолевое поражение, определить протяженность поражения, наличие либо отсутствие патологического перелома, а также наличие признаков угрозы перелома (рис. 3–5).

Экскохлеации были подвергнуты 4 пациента, во всех случаях это были больные с доброкачественными новообразованиями (рис. 6).

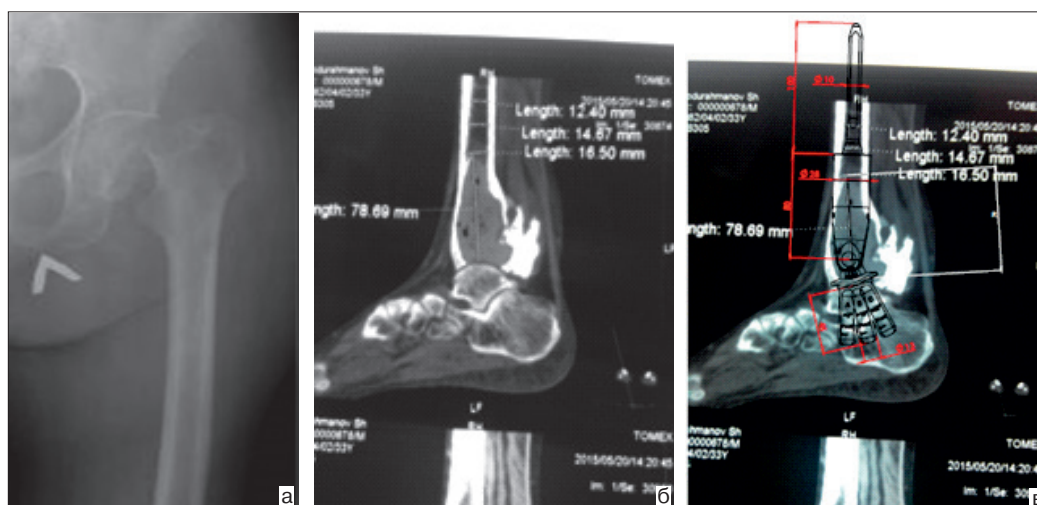


Рис. 1. Больной с гигантоклеточной опухолью п/3 большеберцовой кости Rg(1a), КТ-снимки опухоли (1б) и КТ-моделирование объема операции (1в)

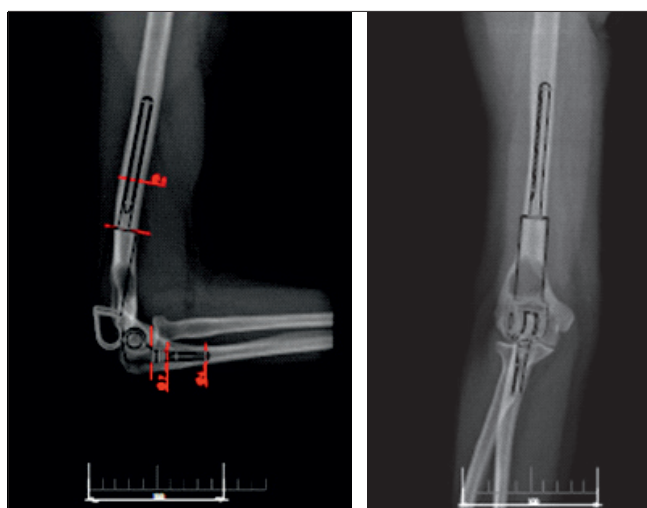


Рис. 2. Пациентка с метастазом рака почки в п/3 плечевой кости, этап предоперационного планирования эндопротезного замещения локтевого сустава

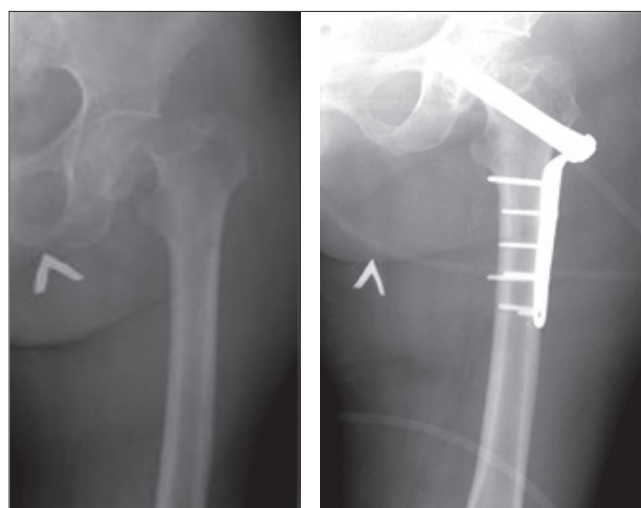


Рис. 3. Больная с метастазом рака почки в бедренную кость с патологическим переломом шейки и наличием множественных метастазов в легких. Выполнен остеосинтез

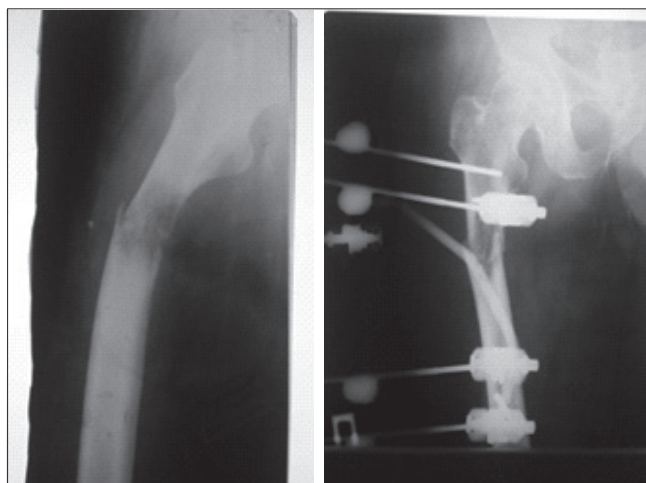


Рис. 4. Солитарная миелома бедренной кости с патологическим переломом, наложен аппарат внешней фиксации



Рис. 5. Гигантоклеточная опухоль лучевой кости, резекция кости с замещением дефекта аутотрансплантатом из головки малоберцовой кости с остеосинтезом

17 больных с саркомами костей получили полихимиотерапию, из которых 12 больным как компонент комбинированного лечения, а 1 больной химиотерапию получил с паллиативной целью, 11 больным было выполнено только оперативное лечение, кроме того, 2 больных полностью отказались от лечения, и еще 4 больных отказались от оперативного лечения после проведенного неоадьювантного лечения.

Главным критерием эффективности проводимой неоадьювантной полихимиотерапии явилось уменьшение размеров опухоли на промежуточном и предоперационном этапах. Из 12 пациентов в 7 случаях отмечается стабилизация процесса, и в 5 случаях у больных была выявлена частичная регрессия опухоли. В последующем при морфологическом исследовании операционного материала в 3 случаях у больных лечебный патоморфоз (ЛП) отсутствовал либо не оценивался, у 2 больных отмечался патоморфоз 1-й степени, лечебный патоморфоз 2-й степени был выявлен у 2 больных, у 5 больных лечебный патоморфоз был отмечен на уровне 3–4-й степени (рис. 7).

Для оценки наличия статистической связи между этими критериями был применен тест *Phi* и *Cramer's V*. Согласно таблице сопряженности, выявлено, что частота 1-й степени ЛП и 2-й степени ЛП в группе стабилизации опухолевого процесса составила по 2 случая при ожидаемой частоте 1,2. Лечебный патоморфоз 3-й степени и более в группе со стабилизацией опухолевого процесса в нашем исследовании не был выявлен при ожидаемой частоте 2,9. В группе частичной регрессии в нашем исследовании не было выявлено 1-й и 2-й степени ЛП. Лечебный патоморфоз 3–4-й степени был выявлен у 5 больных при ожидаемой частоте 2,1 (табл. 3).

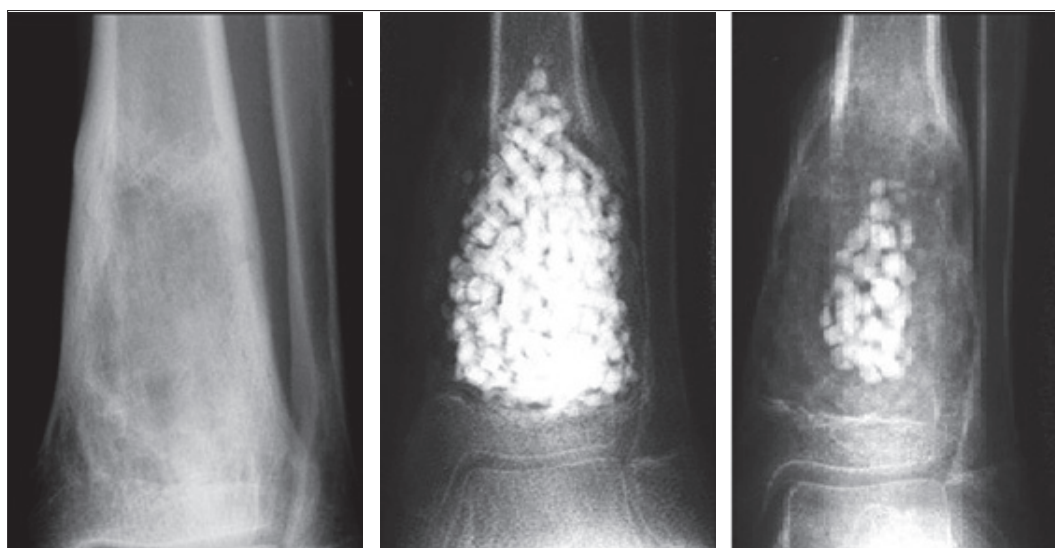


Рис. 6. Солитарная костная киста

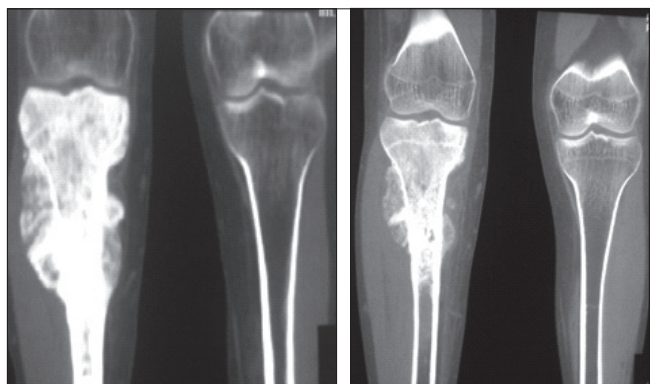


Рис. 7. Больная с остеосаркомой большеберцовой кости на этапе неoadъювантного лечения (уменьшение внекостного компонента в результате лечения)

Таким образом, следует отметить, что существует статистически достоверная сильная связь между эффектом лечения и степенью лечебного патоморфоза.

При анализе выживаемости следует отметить, что средний срок наблюдения составил 29,6 мес (доверительный интервал (ДИ) 22,2–36,9), а медиана наблюдения 29 мес (ДИ 25,4–30,6). Двухгодичная летальность составила 33,3% (табл. 5, 6, рис. 8).

При анализе выживаемости 30 больных с саркомами костей срок наблюдения составил от 9 до 52 мес. Смертность за период наблюдения составила 33,3% (табл. 7, 8).

Средний срок наблюдения составил 25,03 мес (ДИ 21,03–29,03), медиана наблюдения составила 26 мес (ДИ 23,4–28,6) (табл. 9. рис. 9).

Таблица 3. Таблица сопряженности регресс. опухоли * патоморфоз

			Патоморфоз				Total
			Нет патоморфоза или не оценивался	1-я степень патоморфоза	2-я степень патоморфоза	3-я и более степень патоморфоза	
Регрес. опухоли	Стабилиза- ция	Count	3	2	2	0	7
		Expected Count	1,8	1,2	1,2	2,9	7
	Частичная регрессия	Count	0	0	0	5	5
		Expected Count	1,2	,8	,8	2,1	5
Total		Count	3	2	2	5	12
		Expected Count	3	2	2	5	12

Непосредственно показатели *Phi* и *Cramer's V* составили по 1 соответственно (табл. 4).

Таблица 4. Симметричные меры

	Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal Phi	1,000	,007
Nominal Cramer's V	1,000	,007
N of Valid Cases	12	

Таблица 5. Таблица наблюдения

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
12	8	4	33,3%

Таблица 7. Таблица наблюдения

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
30	20	10	33.3%

Анализ больных с метастатическим поражением и доброкачественными опухолями скелета не проводился в силу малого количества больных.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что в лечении опухолей хирургический метод является основополагающим (31 случай из 38 боль-

Таблица 6. Показатели выживаемости (среднее и медиана)

Mean ^a				Median			
Estimate	Std.	95% Confidence Interval		Estimate	Std.	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper Bound			Lower	Upper Bound
29,560	3,763	22,184	36,935	28,000	1,335	25,383	30,617

Примечание: ^a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Таблица 8. Таблица выживаемости

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	9,000	Жив	,967	,033	1	29
2	9,000	Умер	.	.	1	28
3	9,000	Умер	.	.	1	27
4	12,000	Жив	.	.	2	26
5	12,000	Жив	,895	,057	3	25
6	13,000	Жив	.	.	4	24
7	13,000	Жив	,823	,072	5	23
8	14,000	Умер	.	.	5	22
9	14,000	Умер	.	.	5	21
10	15,000	Умер	.	.	5	20
11	15,000	Умер	.	.	5	19
12	15,000	Умер	.	.	5	18
13	16,000	Жив	,778	,081	6	17
14	16,000	Умер	.	.	6	16
15	18,000	Умер	.	.	6	15
16	20,000	Жив	,726	,091	7	14
17	21,000	Жив	,674	,098	8	13
18	24,000	Жив	,622	,103	9	12
19	24,000	Умер	.	.	9	11
20	25,000	Жив	,566	,108	10	10
21	26,000	Жив	.	.	11	9
22	26,000	Жив	,452	,112	12	8
23	27,000	Жив	,396	,112	13	7
24	28,000	Жив	.	.	14	6
25	28,000	Жив	.	.	15	5
26	28,000	Жив	,226	,098	16	4
27	30,000	Жив	,170	,088	17	3
28	31,000	Жив	,113	,075	18	2
29	32,000	Жив	,057	,055	19	1
30	52,000	Жив	,000	,000	20	0

Таблица 9. Показатели сроков наблюдения (средний и медиана)

Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
25,027	2,039	21,030	29,023	26,000	1,324	23,405	28,595

Примечание: ^a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

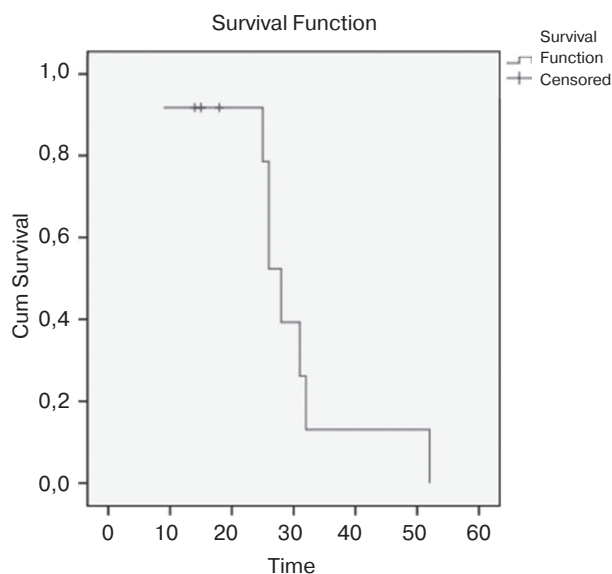


Рис. 8. Функция выживаемости больных, получивших комбинированное лечение

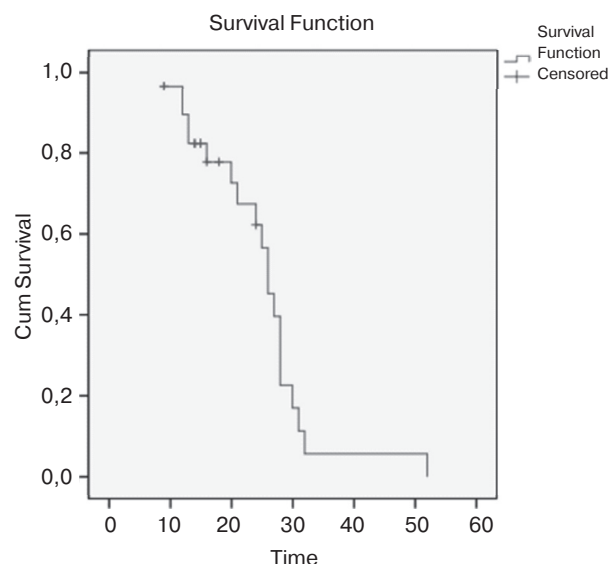


Рис. 9. Функция выживаемости больных с саркомами костей

ных), однако комбинированный подход является методом выбора в лечении больных с высокоагрессивными саркомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заридзе Д.Г. Архив патологии. 2003, № 2, с. 53-61.
2. Ганцев Ш.Х. Онкология. М., 2004, с. 433-464.
3. Давыдов М.И. Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004, с. 60-89.
4. Liu F., Zhang Q., Zhu D. et al. Performance of Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose for the Diagnosis, Staging, and Recurrence Assessment of Bone Sarcomas. *Medicine* (Baltimore). 2015, v. 94 (36), e1462.
5. NCI. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. National Cancer Institute. 2011. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
6. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W. et al. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2013.
7. Rehan N., Bieling P., Winkler P. et al. The prognostic significance of tumor volume in osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy. *Klin. Padiatr.* 1993, v. 205, p. 200-209. (In German).
8. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 776-790.
9. Ferrari S., Bertoni F., Mercuri M., Picci P., Giacomini S., Longhi A., Bacci G. Predictive factors of disease-free survival for nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann. Oncol.* 2001, v. 12, p. 1145-1150.
10. Pochanugool L., Subhadharaphandou T., Dhanachai M., Hathirat P., Sangthawan D., Pirabul R., Onsanit S., Pornpipatpong N. Prognostic factors among 130 patients with osteosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997, v. 345, p. 206-214.
11. Bacci G., Longhi A., Bertoni F., Bacchini P., Ruggeri P., Versari M., Picci P. Primary high-grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005, v. 27, p. 129-134.
12. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3-10.

Статья поступила 06.09.2017 г., принята к печати 24.09.2017 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

EXPERIENCE OF BONE TUMORS TREATMENT IN THE KYRGYZ NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY AND HEMATOLOGY

Alymkulov A.T., Babalaev A.A., Djunushaliev K.K., Abdylbaev T.A., Beyshebaev A.M.

National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

Key words: bone sarcomas, benign bone tumors, metastatic skeletal disease

Among malignant tumors, tumor lesions of the skeleton are relatively rare. However, most often disease affects young people of active age. Skeletal tumors often lead to disability of the patient. Thus, bone tumors are not just purely medical problem, but also a social one. Research of effective treatment for this group of patients remains an urgent task among orthopedic oncology.

УДК 616-006.6

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

А.И. Коновалов, Ж.А. Старцева, Ю.И. Тюкалов, А.В. Богоутдинова, О.В. Котова, П.К. Ситников

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия, локальная гипертермия

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность метода комбинированного лечения местнораспространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии в сочетании с предоперационной лучевой терапией, последующим оперативным лечением и интраоперационной лучевой терапией.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 111 пациентов с местнораспространенными СМТ. В исследуемую группу были включены 56 пациентов, прошедших курс комбинированного лечения на фоне локальной гипертермии. 55 пациентов контрольной группы получили лечение в том же объеме за исключением локальной гипертермии.

Результаты. Показатели двухлетней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости оказались выше в исследуемой группе (87,5; 91,07; 100%) в сравнении с группой контроля (76,2; 81,82; 90,91%). Не было отмечено увеличения частоты послеоперационных осложнений.

Вывод. Локальная гипертермия позволяет повысить чувствительность опухоли к воздействию лучевой терапии, хорошо переносится больными, не сопровождается выраженными лучевыми реакциями, позволяет расширить показания к выполнению органосохранных операций и не приводит к росту количества осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) в структуре онкологической заболеваемости составляют 0,5–2,6% от общего числа злокачественных опухолей человека [2, 4, 8, 14]. Общемировой показатель заболеваемости СМТ в 2012 г. составил 1,7 на 100 тыс. человек [14], тогда как в России, по данным за тот же период, заболеваемость первичными злокачественными опухолями мягких тканей составляет 1,8 случая на 100 тыс. населения, что соответствует данным по заболеваемости в других странах [1, 6]. СМТ представляют собой большую гетерогенную группу новообразований, отличающихся склонностью к частому местному рецидивированию, отдаленному гематогенному ме-

тастазирования, обладающих выраженной радио- и химиорезистентностью. В 70–80% случаев метастазирование происходит гематогенным путем [3, 7, 10, 11]. Стандартом хирургического вмешательства является широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, с учетом принципов футлярности и зональности, однако частота возникновения местных рецидивов при проведении только лишь хирургического компонента лечения остается довольно высокой, достигая 80% [12, 15]. На сегодняшний день не оставляет сомнений эффективность комплексного подхода в лечении больных СМТ, неотъемлемым компонентом которого является лучевая терапия. Оправданно применение лучевой терапии не только в послеоперационном периоде с целью предупреждения развития локальных рецидивов, имплантационных и отдаленных метастазов, но и в предоперационном режиме — с целью снижения биологической активности опухоли, уменьшения

Адрес для корреспонденции

Коновалов А.И.
E-mail: oncology-group@yandex.ru

объема опухолевой ткани и повышения абластичности хирургического этапа лечения. Несмотря на эффективность комплексного подхода, частота рецидивов опухолей остается высокой, по данным разных авторов, достигает 10–15%, что, вероятно, связано с биологическими особенностями сарком [13]. В этой связи чрезвычайно актуальной остается проблема поиска методов усиления местного воздействия с учетом современных тенденций развития клинической онкологии, основанных на принципе органосохранения и функционально-щадящего лечения. Увеличение суммарной дозы облучения способствует снижению частоты рецидивов, в свою очередь приводит к росту послеоперационных и лучевых осложнений.

Довольно актуальной проблемой является поиск дополнительных методов воздействия на опухоль, потенцирующих эффекты лучевой терапии, способствующих повышению радиочувствительности клеток, что позволяет достигать значительного терапевтического эффекта без увеличения суммарной очаговой дозы, а значит, и лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани. Локальная гипертермия опухоли является полноценным методом физической радиосенсибилизации, позволяющим достигать обозначенных эффектов при использовании ее в комбинации с лучевой или химиолучевой терапией [9].

Механизм действия данного метода основан на непосредственном термическом повреждении клеток, что способствует усилению повреждающего действия ионизирующего излучения и цитостатического действия химиопрепаратов. Происходит истощение запасов АТФ и энергипотенциала клетки, в результате чего нарушаются процессы восстановления ДНК после воздействия ионизирующего излучения. Кроме того, эффект локальной гипертермии существенно выше в гипоксических тканях, в которых дистанционная лучевая терапия как раз менее эффективна [5]. Стоит отметить, что проблема отбора контингента больных для проведения смешанной лучевой терапии и выбора оптимального объема облучения в сочетании с локальной гипертермией у больных саркомами мягких тканей остается весьма сложной и до конца не решенной. Стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей выживаемости, необходимо наряду с этим учитывать риск возможных осложнений и качество жизни больных после окончания лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 111 пациентов. Больные разделены на 2 группы: группа исследования — 56 больных с первичными и рецидивными местнораспространенными саркомами мягких тканей. Из них 28 женщин и 28 мужчин, возрастная группа

20–82 года. Контрольная группа — 55 больных с первичными и рецидивными СМТ. В группу были включены 25 женщин и 30 мужчин в возрастной группе 18–76 лет. Критерии включения для пациентов обеих групп: первичные локализованные формы сарком мягких тканей (G_{2-3}); пациенты с рецидивными локализованными формами сарком мягких тканей (G_{2-3}), прошедшие исключительно хирургическое лечение без ДЛТ в анамнезе; оптимальные условия для выполнения органосохраняющей операции с ИОЛТ; отсутствие признаков гематогенной диссеминации опухоли; наибольший диаметр опухоли не более 19 см. Критерии исключения: диссеминированные формы сарком мягких тканей; нерезектабельный процесс, распадающиеся опухоли; опухоли кистозной структуры, а также опухоли с выраженным миксоматозным компонентом; выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжелая сопутствующая патология; отказ от лечения. Для оценки распространенности опухолевого процесса использовались клинические и инструментальные методы: осмотр, клиническая оценка опухоли; УЗИ мягких тканей с возможностью доплеровского сканирования; МРТ мягких тканей с контрастным усилением; СКТ легких; УЗИ паренхиматозных органов. Всем пациентам до начала лечения выполнялась биопсия опухоли с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием для определения гистологической формы, степени злокачественности. В группе исследования на первом этапе проводилась предоперационная лучевая терапия на фоне локальной гипертермии с последующей операцией и ИОЛТ. Предоперационная лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ (Канада) в режиме среднего фракционирования дозы — РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, 10–12 сеансов. Процедура локальной гипертермии опухоли проводилась на аппарате Celsius TCS (Германия) при максимальной температуре $>43^{\circ}\text{C}$ в течение 60 мин. Площадь нагревания превышала наибольший диаметр опухоли не менее чем на 3 см, сеансы нагревания проводились 3 раза в неделю, суммарно 8–10 сеансов за курс. Облучение опухоли на радиотерапевтической установке осуществлялось после сеанса гипертермии с интервалами между воздействиями 10–15 мин. В последующем, после перерыва на 4–6 нед, всем больным выполнялось органосохраняющее хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли с цитологическим контролем краев резекции. При необходимости дефекты мягких тканей укрывались васкуляризованными лоскутами. Обязательным этапом хирургического лечения являлась интраоперационная лучевая терапия ложа удаленной опухоли, которая проводилась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э в дозе 10–15 Гр. Курсовая доза облучения составляла 60–70 изоГр. Пациентам контрольной группы на

первом этапе проводилась предоперационная ДЛТ в дозе 38–44 изоГр, без локальной гипертермии. На втором этапе, после перерыва в 7–24 дня (в среднем через 14 дней), после окончания ДЛТ выполнялось хирургическое лечение с ИОЛТ в однократной дозе 10–15 Гр. Курсовая доза смешанного облучения составила 60–70 Гр.

Результаты и обсуждение

Оценку непосредственной эффективности предоперационной лучевой терапии проводили на основании измерения размеров опухолевых узлов до лечения и по окончании курса ДЛТ. Измерения проводили клинически (визуальный осмотр), а также методами инструментальной диагностики (УЗИ, СКТ, МРТ). Критерием оценки являлась оценочная шкала RECIST. В основной группе пациентов полная регрессия была отмечена лишь у одного (1,8%) пациента, частичная регрессия определялась у 18 (32,1%) больных, у 30 (53,6%) пациентов диагностирована стабилизация процесса. За двухлетний период наблюдения у 7 (12,5%) пациентов был выявлен местный рецидив опухоли. Данные показатели значительно превосходят результаты лечения пациентов в группе сравнения (табл. 1). Морфологическим

Таблица 1. Результаты лечения сарком мягких тканей

Непосредственная эффективность	Группа исследования, n=56	Группа контроля, n=55	p
Полная регрессия	1 (1,8%)	0 (0%)	>0,05
Частичная регрессия	18 (32,1%)	5 (9,1%)	<0,01
Стабилизация	30 (53,6%)	37 (67,3%)	0,05
Прогрессирование	7 (12,5%)	13 (23,6%)	<0,05

критерием оценки непосредственной эффективности предоперационной ДЛТ было определение терапевтического патоморфоза опухоли. Патоморфоз IV степени был отмечен у 1 (1,8%) пациента, патоморфоз III степени – у 16 (28,5%) больных, II степени – у 21 (37,5%) больного, у 18 (32,2%) больных был отмечен терапевтический патоморфоз I степени (табл. 2). В качестве отдаленных результатов изучались двухлетние безрецидивная, безметастатическая и общая выживаемость, рассчитанные

Таблица 2. Результаты морфологического исследования терапевтического патоморфоза

Патоморфоз	Исследуемая группа, n=56	Группа контроля, n=55
I	18 (32,2%)	25 (45,5%)
II	21 (37,5%)	19 (34,5%)
III	16 (28,5%)	11 (20%)
IV	1 (1,8%)	0 (0%)

по методу Каплана–Майера. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости по группам составили: группа исследования – 87,5%; группа контроля – 76,2% ($p=0,05$). Показатели безметастатической выживаемости: группа исследования – 91,07%; группа контроля – 81,82% ($p=0,05$). Показатели общей выживаемости соответственно по группам: 100% группа исследования против 90,91% ($p<0,05$) в контрольной группе. Ранние лучевые реакции представлены лучевым эпидермитом I, II и III степени. По частоте наблюдений лучевого эпидермита достоверных различий в исследуемой и контрольной группах не выявлено. Поздние лучевые реакции в целом по группам были представлены атрофией и пигментацией кожи, постлучевым фиброзом. По частоте встречаемости наблюдаемых осложнений достоверных различий в группах не было отмечено. Несмотря на многокомпонентное лечение, все пациенты удовлетворительно перенесли лечение в полном объеме. Метод комбинированного лечения СМТ с использованием локальной гипертермии и предоперационной лучевой терапии позволяет повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии, хорошо переносится больными, не сопровождается выраженными лучевыми реакциями, позволяет расширить показания к выполнению органосохранных операций и не приводит к росту количества осложнений в раннем послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3–10.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2014, № 10, с. 51–77.
- Замогильная Я.А., Алиев М.Д. Оценка эффективности предоперационной терапии с помощью лучевой диагностики у больных саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013, № 2, с. 3–10.
- Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями соединительной и мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 5–12.
- Старцева Ж.А., Слонимская Е.М., Тюкалов Ю.И. Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 76–81.
- Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н. и соавт. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 1, с. 29–35.
- Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 82–89.
- Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G. et al. RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur. J. Cancer. 2011, v. 47 (17), p. 2493–2511.

9. Georg Seifert, Volker Budach, Ulrich Keilholz et al. Regional hyperthermia combined with chemotherapy in pediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives. Seifert et al. Radiation Oncology. 2016.
10. Grimer R., Judson I., Peake D., Seddon B. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma. 2010, Article ID 506182, 15 p.
11. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007, v. 57, No. 1, p. 43–66.
12. Mjsguera G.M. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous. Am. J. Surg. Pathol. 2009, v. 33, p. 1314–1321.
13. O'Sullivan B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet. 2002, v. 359, No. 9325, p. 2235–2241.
14. Stiller C.A., Trama A., Serraino D. et al. RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. Eur. J. Cancer. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.011>. Cancer in Australia: an overview, 2012. <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129542353>.
15. Stoeckle E., Coindre J.M., Rind M. et al. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. Recent Results Cancer Res. 2009, v. 179, p. 229–242.

Статья поступила 22.05.2017 г., принята к печати 10.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Г.И. Гафтоном

RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF PRIMARY AND RECURRENT LOCALLY ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMA WITH THE USE OF LOCAL HYPERTHERMIA

Konovalov A.I., Startseva Zh.A., Tyukalov Yu.I., Bogoutdinova A.V., Kotova O.V., Sitnikov P.K.

Federal State Budgetary Cancer Research Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», Tomsk

Key words: soft tissue sarcoma, combined modality treatment, intraoperative radiotherapy, local hyperthermia

Background. To estimate the effectiveness of locally advanced soft tissue sarcomas in patients treated with local hyperthermia in combination with preoperative radiation therapy and intraoperative radiotherapy.

Methods. 111 patients with locally advanced STS were analyzed. In the study group 56 patients were included, they received radiation therapy, local hyperthermia and intraoperative radiotherapy. In the control group 55 patients the treatment was carried out according the same scheme but without local hyperthermia.

Results. The locoregional recurrence free survival (LRFS), metastasis free survival and overall survival rates (87,5; 91,07; 100%) at 2 years were higher in a study group, comparing to control group (76,2; 81,82; 90,91%) respectively. Local hyperthermia didn't increase incidence of postoperative complications.

Conclusion. Local hyperthermia was shown to be a promising treatment method that enhances tumor sensitivity to radiation therapy, reducing recurrence incidence and improving oncology and social results.

УДК 616-091.8

ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ В ПРИСУТСТВИИ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ СИЛИЦИДОВ ТИТАНА В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

А.Н. Николаенко

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ключевые слова: медицинские имплантаты, биокomпозиционные материалы, силициды титана, дермальные фибробласты

Цель работы. Оценить пролиферативную активность культур дермальных фибробластов в присутствии композиционных материалов на основе силицидов титана в условиях *in vitro*.

Материалы и методы. Для оценки пролиферативной активности дермальных фибробластов методом прямого контакта *in vitro* использовались материалы: силицид титана, карбосилицид титана, оксидированный в вакууме и без вакуума, титан марки ВТ-00 (группа сравнения). Были рассчитаны индекс пролиферации, время удвоения и количество удвоений культуры за время культивирования.

Результаты. Исследование морфофункциональных характеристик дермальных фибробластов, культивированных в присутствии образцов представленных материалов, показало, что на протяжении всего эксперимента грубых изменений ни в одной из серий не происходило, что говорит о хорошей пролиферативной активности клеток в присутствии тестируемых материалов.

Заключение. Активная клеточная пролиферация свидетельствует о нетоксичности и биосовместимости исследуемых сплавов.

Введение

В настоящее время в реконструктивно-восстановительной хирургии костной ткани используют широкий арсенал биокomпозиционных материалов. Одними из основных материалов, применяемых при изготовлении медицинских имплантатов для травматологии, ортопедии, челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, являются титан, титановый сплав Ti-6Al-4V, никелид титана [1, 2]. Однако в современной медицине проблема полноценной остеоинтеграции данных материалов остается не полностью решенной [3]. Важную роль в интеграции внутрикостных имплантатов играют физико-химические характеристики поверхности имплантата. Для оптимизации реакционных параметров имплантата ряд производителей дополнительно модифицируют поверхность оксидом

титана, гидроксиапатитом кальция [4, 5]. Рядом авторов для этих целей использовались соединения кремния. Проводились исследования по легированию поверхности имплантата, изготовленного из титанового сплава Ti-6Al-4V композитом силицида титана (TiSi) [6]. Высокая биологическая совместимость титана вызвала особое внимание к изучению его сплавов и соединений [7]. В последнее время научный интерес сконцентрирован на пористых материалах на основе титана. Констатируется, что трехмерный дизайн пор способствует более успешному протеканию процессов остеоинтеграции. Отечественными исследователями был синтезирован материал из пористого титана в режиме горения с использованием моноборида титана (TiB) в качестве экзотермической добавки [8]. Новый материал показал высокую прочность и биосовместимость. Научный и практический интерес на сегодняшний день вызывает новый пористый материал — карбосилицид титана (Ti₃SiC₂). Карбосилицид титана синтезируется в режиме самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС) без при-

Адрес для корреспонденции

Николаенко А.Н.
E-mail: nikolaenko.83@inbox.ru

менения дорогостоящих защитных атмосфер и с минимальными энергозатратами. Слоистый карбид Ti_3SiC_2 относится к новому классу материалов — МАХ-фазам [9]. Структура его представляет собой чередование карбидных пластин и атомных слоев кремния. Наряду с высокой прочностью он обладает целым рядом уникальных свойств: микропластичность, трещиностойкость, обрабатываемость резанием и др. Обрабатываемость резанием позволяет изготовить образцы любых геометрических форм и размеров. Данные свойства определяют широкую перспективу внедрения данного материала в медицинскую имплантологию.

Задачами данного исследования являются определение цитотоксичности и биосовместимости композиционных материалов на основе силицидов титана к дермальным фибробластам.

Цель исследования — оценка пролиферативной активности культуры дермальных фибробластов в присутствии композиционных материалов на основе силицидов титана в условиях *in vitro*.

Материалы и методы

В данной работе для исследования использовались материалы: силицид титана (TiSi), карбосилицид титана, оксидированный без вакуума (Ti_3SiC_2), карбосилицид титана, оксидированный в вакууме (Ti_3SiC_2), титан марки ВТ-00 (группа сравнения). Материалы были получены на базе отраслевой научно-исследовательской лаборатории «Поволжский центр самораспространяющегося высокотемпературного синтеза» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный технический университет» (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России). Пористые материалы были произведены методом СВС с использованием порошков следующих марок: титан (ПТМ-2) с чистотой 98,92% и размером частиц 6–15 мкм, кремний (КР0) с чистотой 98,8% и размером частиц 1–15 мкм, сажа (П-800) с размером частиц 0,09–0,13 мкм. Исходные шихты в соотношениях $3\text{Ti}+1,15\text{Si}+2\text{C}$ (в расчете на образование карбосилицида титана) и $\text{Ti}+2\text{Si}$ смешивались в шаровой мельнице 4 ч. Из полученных составов спрессовывали образцы диаметром 23 мм и массой 10 г. Реакция СВС инициировалась электрической спиралью в оболочке из кварцевого песка на воздухе. Партия образцов была синтезирована в лабораторном СВС-реакторе объемом 4,5 л в вакууме до 0,01 МПа. Полученные материалы исследовали с помощью растрового электронного микроскопа с приставкой энергодисперсионного анализатора и дифрактометра. Макроструктура всех синтезированных образцов представляла собой пористый каркас с наличием открытых и закрытых пор. Средняя пористость составляла 60–65%. Открытые

поры занимали 83–92% от общей площади порового пространства. Средний размер пор колебался от 100 до 300 мкм. Характер строения пористого каркаса повторял колебания волны горения при синтезе материала. На рис. 1 показана макроструктура пористого карбосилицида титана, синтезированного на воздухе.

Микроструктура синтезированных материалов представляла собой пластины карбосилицида титана, окруженные кристаллами карбида титана (TiC). Из литературных источников известно, что такая микроструктура типична для материала на основе карбосилицида. На поверхности отчетливо визуализируется оксидная поверхностная пленка. Толщина оксидной пленки составляет 3–5 мкм. Партия образцов была синтезирована при пониженном атмосферном давлении для уменьшения влияния атмосферных газов на поверхность материала. Поверхность порового пространства при синтезе была оксидирована в слабом вакууме в реакторе атмосферными газами. При этом толщина оксидной пленки уменьшена в 2–3 раза (рис. 2).

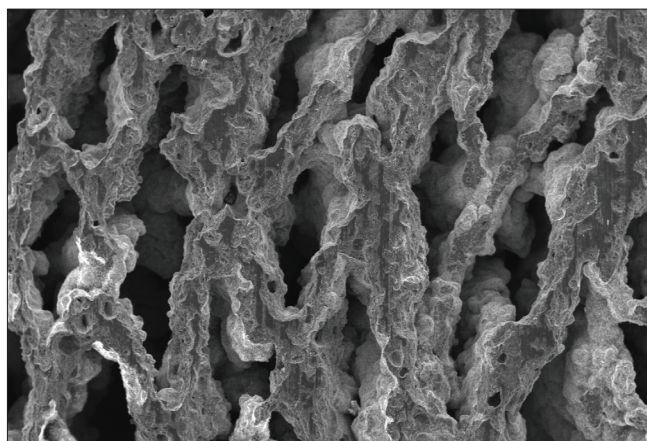


Рис. 1. Макроструктура карбосилицида титана (Ti_3SiC_2). Ув. $\times 30$

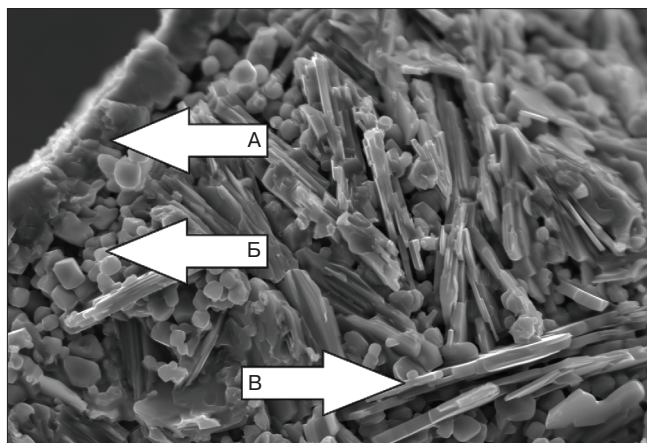


Рис. 2. Микроструктура карбосилицида титана (Ti_3SiC_2): А. оксидная поверхностная пленка; Б. кристаллы карбида титана (TiC); В. пластины карбосилицида титана (Ti_3SiC_2). Ув. $\times 1000$

Исследования были проведены в лаборатории культур клеток Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Эта лаборатория в соответствии с требованиями GMP и GLP оснащена комплексом «чистых помещений» класса Б, в которых размещено необходимое оборудование, позволяющее создавать зоны чистоты класса А согласно ГОСТ Р ИСО 14644. В качестве тест-системы использованы дермальные фибробласты человека 7-го пассажа, выращенные из биоптатов кожи здоровых доноров. Получение первичного материала проводилось с соблюдением всех международных и российских этических требований и после одобрения Комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Тестирование пролиферативной активности проводили методом прямого контакта (ГОСТ Р ИСО 10993.5-99) в 12-луночных планшетах с плоским дном квалификации «для культур клеток». Дермальные фибробласты высевали в лунки планшетов (посевная доза 1×10^4 кл/см²) и культивировали при 37 °С и постоянной влажности в условиях CO²-инкубатора с использованием полной ростовой среды (среда 199 с добавлением 10% термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотки). Образцы материалов помещали на монослой через 24 ч после посева, после чего продолжали культивирование в течение 7 сут. Ежедневно производили визуальную оценку и фотографирование культуры с помощью инвертированного микроскопа: оценивали структурные особенности клеток и монослоя в целом, считали количество клеток в культуре с помощью окулярной сетки Автандилова, затем вычисляли плотность монослоя на единицу площади (мм²).

На основании полученных данных рассчитывали индекс пролиферации, время удвоения и количество удвоений культуры за время культивирования.

Индекс пролиферации определяли по формуле (1):

$$(1) IP = N_2/N_1, \text{ где}$$

N_1 — количество клеток монослоя, принятое за исходное;

N_2 — количество клеток монослоя через 24 ч культивирования.

Индекс пролиферации высчитывали каждые 24 ч культивирования. За первое значение N_1 принимали плотность монослоя через 24 ч после посадки клеток.

Время удвоения культуры рассчитывали по формуле (2):

$$(2) TD = t \times \lg 2 / \lg(N_t/N_0), \text{ где}$$

t — время роста культуры (часы);

N_0 — начальное количество клеток;

N_t — количество клеток через t часов.

Количество удвоений культуры вычисляли по формуле (3):

$$(3) K = (\lg N_t - \lg N_0) / \lg 2, \text{ где}$$

N_0 — количество клеток в монослой через 24 ч после посадки;

N_t — количество клеток в монослой по окончании эксперимента.

Прикрепление дермальных фибробластов к поверхности тестируемых материалов и наличие их на ней при длительном культивировании оценивали при помощи растровой электронной микроскопии (РЭМ). Образцы размером 3,5×3,5×2 мм заселяли дермальными фибробластами из расчета 200 тыс. клеток на образец и помещали в полипропиленовые пробирки объемом 5 мл со средой 199 с коническим дном и закручивающейся крышкой. Биообъекты, предварительно вынутые из лунок планшетов, отмывали от среды раствором Хенкса 2 раза по 30 с, после чего фиксировали 2,5% водным раствором глутарового альдегида 10 мин и проводили по батареи спиртов возрастающей концентрации (60% — 80% — 96% — абсолютный спирт; 2 мин в каждом спирте). После абсолютного спирта сушили на воздухе на фильтровальной бумаге до полного высыхания. Непосредственно перед РЭМ поверхность образцов напыляли золотом. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием t -критерия Стьюдента после установления нормального распределения показателей. Результаты были представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Значимыми считались отличия показателей в сравниваемых группах при $p \leq 0,05$ (95%). При обработке результатов применялась статистическая программа Statistica-9 (StatSoft).

Результаты исследования

Исследование морфофункциональных характеристик дермальных фибробластов, культивированных в присутствии образцов представленных материалов, показало, что на протяжении всего эксперимента грубых изменений ни в одной из серий не происходило, клетки сохраняли присущий фибробластам монослойный характер роста, преимущественно веретеновидную форму с 2–4 отростками. Ядра клеток овальные, четко отграниченные от мелкозернистой цитоплазмы ядерной оболочкой. Характерно, что все культуры дермальных фибробластов за время эксперимента проходили одинаковое количество удвоений (от 4,4 для Ti_3SiC_2 (оксидированный) до 4,58 для Ti_3SiC_2 (оксидированный в вакууме)) и достигали плотности насыщения через 7 сут после посева (табл. 1–3), что говорит о хорошей пролиферативной активности клеток в присутствии тестируемых материалов.

Вместе с тем темпы пролиферации клеток отличались в различных сериях. Контрольная культура дермальных фибробластов активно пролиферировала первые четверо суток после посева, затем

Таблица 1. Показатели пролиферативной активности культуры дермальных фибробластов в присутствии образца TiSi

Срок	Контрольная культура				Ti				TiSi			
	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.
Исх.	45,2±0,2	—	—	—	45,2±0,2	—	—	—	45,2±0,2	—	—	—
1 сут	90,3±0,8	2,00	24,11	—	88,3±0,5	1,96	24,84	—	89,5±0,6	1,97	24,94	—
2 сут	185,5±2,6	2,01	23,06	—	179,4±0,8	2,03	23,45	—	172,8±0,5*	1,93*	24,90*	—
3 сут	427,4±9,7	2,32	19,93	—	403,8±5,4	2,25	20,50	—	401,4±3,3	2,33	19,74	—
4 сут	640,9±15,1	1,50	40,00	—	602,4±8,7	1,49	41,50	—	598,3±9,7	1,49	42,52	—
5 сут	832,6±12,3	1,31	63,06	—	793,2±12,6	1,32	60,20	—	786,6±8,9	1,31	60,72	—
6 сут	997,8±14,2	1,19	90,25	—	907,3±14,3	1,14	120,40	—	898,2±10,8	1,14	120,40	—
7 сут	1058,0±19,7	—	—	4,47	954,6±15,7	1,05	—	4,41	957,0±9,4	1,04	—	4,41

Примечание: * отличия от контрольной группы значимы при $p \leq 0,05$ (95%).

Таблица 2. Показатели пролиферативной активности культуры дермальных фибробластов в присутствии образца Ti_3SiC_2 (оксидированного без вакуума)

Срок	Контрольная культура				Ti				Ti_3SiC_2 (оксидированный без вакуума)			
	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.
Исх.	45,2±0,2	—	—	—	45,2±0,2	—	—	—	45,2±0,2	—	—	—
1 сут	90,3±0,8	2,00	24,11	—	88,3±0,5	1,96	24,84	—	63,0±1,1*	1,40*	49,44*	—
2 сут	185,5±2,6	2,01	23,06	—	179,4±0,8	2,03	23,45	—	119,5±3,5*	1,89*	26,13*	—
3 сут	427,4±9,7	2,32	19,93	—	403,8±5,4	2,25	20,50*	—	237,4±4,6*	1,99*	24,13*	—
4 сут	640,9±15,1	1,50	40,00	—	602,4±8,7	1,49	41,50	—	494,2±6,7*	2,08*	22,71*	—
5 сут	832,6±12,3	1,31	63,06	—	793,2±12,6	1,32	60,20	—	701,9±14,3*	1,42	47,44*	—
6 сут	997,8±14,2	1,19	90,25	—	907,3±14,3	1,14	120,40	—	897,0±12,6*	1,28*	67,39*	—
7 сут	1058,0±19,7	—	—	4,47	954,6±15,7	1,05	—	4,41	952,3±8,4*	1,06	—	4,40

Примечание: * отличия от контрольной группы значимы при $p \leq 0,05$ (95%).

Таблица 3. Показатели пролиферативной активности культуры дермальных фибробластов в присутствии образца Ti_3SiC_2 (оксидированного в вакууме)

Срок	Контрольная культура				Ti				Ti_3SiC_2 (оксидированный в вакууме)			
	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.	Кл./мм ²	IP	TD	Кол. удв.
Исх.	45,2±0,2	—	—	—	45,2±0,2	—	—	—	45,2±0,2	—	—	—
1 сут	90,3±0,8	2,00	24,11	—	88,3±0,5	1,96	24,84	—	99,7±1,5*	2,20*	21,25*	—
2 сут	185,5±2,6	2,01	23,06	—	179,4±0,8	2,03	23,45	—	203,3±3,1*	2,04	23,16	—
3 сут	427,4±9,7	2,30	19,93	—	403,8±5,4	2,25	20,50	—	471,7±6,3*	2,32	19,76	—
4 сут	640,9±15,1	1,50	40,00	—	602,4±8,7	1,49	41,50	—	681,5±8,7*	1,45	45,16*	—
5 сут	832,6±12,3	1,31	63,06	—	793,2±12,6	1,32	60,20	—	872,5±9,7*	1,28	67,25	—
6 сут	997,8±14,2	1,19	90,25	—	907,3±14,3	1,14	120,40	—	1062,3±10,3	1,22	84,10	—
7 сут	1058,0±19,7	—	—	4,47	954,6±15,7	1,05	—	4,41	1080,2±7,8	—	—	4,58

Примечание: * отличия от контрольной группы значимы при $p \leq 0,05$ (95%).

темп этого процесса прогрессивно замедлялся, что демонстрировалось значительным снижением индекса пролиферации (IP) и увеличением времени удвоения культуры (TD) (см. табл. 1), начиная с 5-х суток от посева культуры (4-х суток от начала эксперимента). Помещение на монослой образца Ti_3SiC_2 в течение первых двух суток приводило к достоверному замедлению пролиферативной активности, о чем свидетельствовало снижение по сравнению с контролем IP и увеличение TD, в результате плотность монослоя оказывалась значительно меньше, чем в контрольной культуре. Усиление пролиферации фибробластов в последующие сроки приводило к тому, что плотность монослоя сравнивалась с наблюдаемой в группе сравнения, где на монослой был помещен образец титана марки ВТ-00 (см. табл. 2).

Характеристики пролиферативной активности культуры фибробластов в присутствии образцов TiSi практически не отличались от показателей как в контрольных культурах, так и в материале сравнения — титане ВТ-00, в то время как помещение Ti_3SiC_2 (оксидированный в вакууме) сразу же усиливало пролиферативную активность культуры дермальных фибробластов, что приводило к достоверному увеличению плотности монослоя уже к концу первых суток эксперимента (см. табл. 3). В дальнейшем интенсивность пролиферации снижалась до уровня контрольной культуры, но плотность монослоя превышала не только показатели в группе сравнения (титан марки ВТ-00), но и в контроле, и только к концу эксперимента становилась равной контролю.

Результаты РЭМ демонстрируют высокое сродство дермальных фибробластов человека как к силициду, так и к карбосилицидам титана. Клетки не только располагались в порах материалов, прикрепляясь к поверхности отростками, но и непосредственно распластывались на поверхности материалов, образуя на ней более или менее плотный монослой (рис. 3–5). Значительные белковые

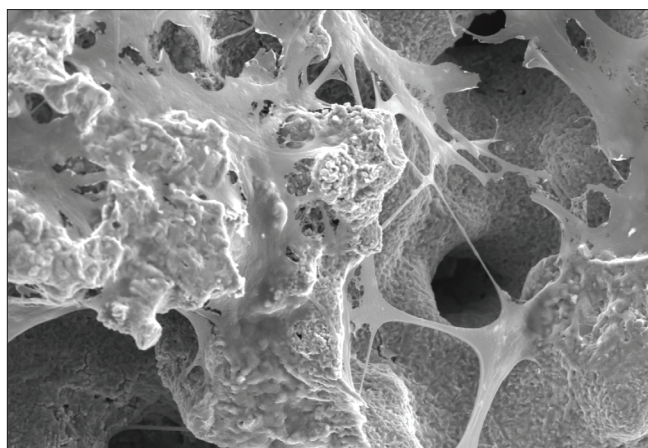


Рис. 3. РЭМ. Культура дермальных фибробластов на образце силицида титана (TiSi). Ув. $\times 500$

наслоения на поверхности материалов косвенно свидетельствовали о синтетической активности прикрепленных клеток. Наиболее демонстративно этот процесс представлен на образце Ti_3SiC_2 , оксидированном без вакуума (рис. 4).

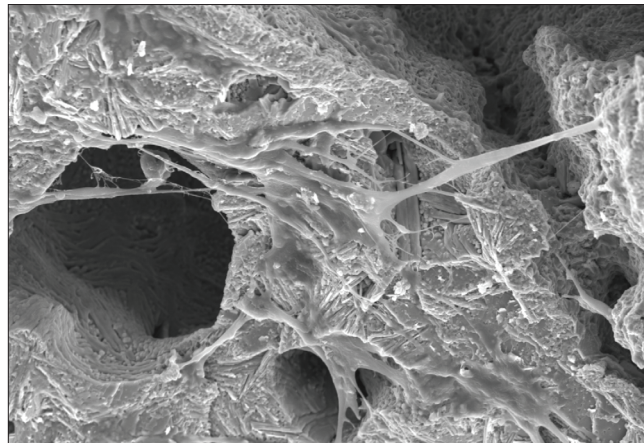


Рис. 4. РЭМ. Культура дермальных фибробластов на образце карбосилицида титана, оксидированного без вакуума (Ti_3SiC_2). Ув. $\times 500$

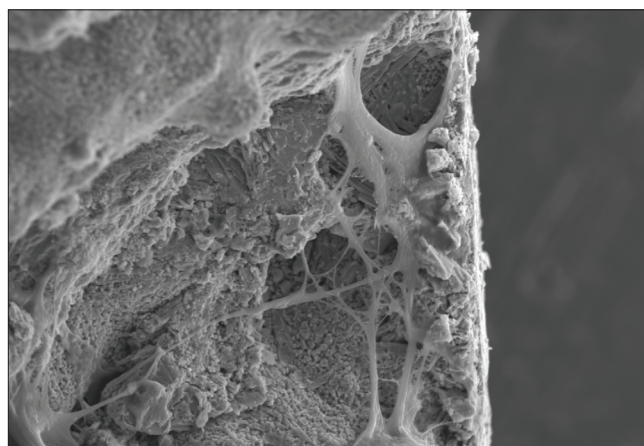


Рис. 5. РЭМ. Культура дермальных фибробластов на образце карбосилицида титана, оксидированного в вакууме (Ti_3SiC_2). Ув. $\times 500$

Выводы

1. Таким образом, данные материалы не являются цитотоксичными, о чем свидетельствуют отсутствие морфофункциональных изменений дермальных фибробластов и активная пролиферация при культивировании в их присутствии. Отличия в темпах пролиферации данных клеток в присутствии различных материалов обусловлены скорее всего особенностями оксидирования поверхности.

2. Обнаруженная способность клеток адгезироваться к поверхности материалов, распластываться на ней и образовывать монослой позволяет предположить хорошую биосовместимость композиционных материалов на основе силицидов титана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andani M.T., Shayesteh Moghaddam N., Haberland C. et al. Metals for bone implants. Part 1. Powder metallurgy and implant rendering. *Acta Biomaterialia*. 2014, v. 10 (10), p. 4058-4070.
2. Elahinia M.H., Hashemi M., Tabesh M. et al. Manufacturing and processing of NiTi implants: A review. *Progress in Materials Science*. 2012, v. 57 (5), p. 911-946.
3. Mohseni E., Zalnezhad E., Bushroa A.R. Comparative investigation on the adhesion of hydroxyapatite coating on Ti-6Al-4V implant: A review paper. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2014, v. 48, p. 238-257.
4. Wang J., Chao Y., Wan Q. et al. Fluoridated hydroxyapatite coatings on titanium obtained by electrochemical deposition. *Acta Biomaterialia*. 2009, v. 5 (5), p. 1798-1807.
5. Drnovšek N., Rade K., Milačič R. et al. The properties of bioactive TiO₂ coatings on Ti-based implants. *Surface and Coatings Technology*. 2012, v. 209, p. 177-183.
6. Wu Y., Wang A., Zhang Z. et al. Laser alloying of Ti-Si compound coating on Ti-6Al-4V alloy for the improvement of bioactivity. *Applied Surface Science*. 2014, v. 305, p. 16-23.
7. Mishnaevsky L., Levashov E., Valiev R. et al. Nanostructured titanium-based materials for medical implants: Modeling and development. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2014, v. 81, p. 1-19.
8. Andriyanov D.I., Amosov A.P., Samboruk A.R. et al. Development of porous composite self-propagating high-temperature ceramics of the Ti-B-C system. *Russian Journal of Non-Ferrous Metals*. 2014, v. 55 (5), p. 485-488.
9. Hu C., Zhang H., Li F. New phases' discovery in MAX family. *International Journal of Refractory Metals and Hard Materials*. 2013, v. 36, p. 300-312.

Статья поступила 25.09.2017 г., принята к печати 02.10.2017 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

EVALUATION OF THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF DERMAL FIBROBLASTS IN THE PRESENCE OF COMPOSITE MATERIALS BASED ON TITANIUM SILICIDES *IN VITRO*

Nikolaenko A.N.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

Key words: medical implants, biocomposite materials, titanium silicides, dermal fibroblasts

Objective. To evaluate the proliferative activity of dermal fibroblast cultures in the presence of composite materials based on titanium silicides in *in vitro* conditions.

Materials and methods. To assess the proliferative activity of dermal fibroblasts by *in vitro* direct contact test, with the use of titanium silicide, titanium carbosilicide oxidized in vacuum and without vacuum, titanium VT00 (comparison group). The proliferation index, the doubling time and the number of culture doubling during the cultivation time were calculated.

Results. To assess the proliferative activity of dermal fibroblasts by *in vitro* direct contact test, with the use of titanium silicide, titanium carbosilicide oxidized in vacuum and without vacuum, titanium VT00 (comparison group). The proliferation index, the doubling time and the number of culture doubling during the cultivation time were calculated.

Conclusion. Active cell proliferation testifies to the non-toxicity and biocompatibility of the investigated alloys.

УДК 616.833-009.7

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФАНТОМНОЙ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Г.А. Ткаченко, А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: фантомные боли, психологическая коррекция, прогрессивная мышечная релаксация, цветовая визуализация, музыкотерапия

В статье представлены результаты клинко-психологического исследования эффективности психологического метода коррекции фантомной боли у онкологических больных с использованием прогрессивной мышечной релаксации в сочетании с музыкой и цветовой визуализации. Анализ данных по шкале VAS до и после коррекции показал достоверное снижение фантомной боли у обследованных больных: соответственно с $73,9 \pm 9$ до $58,9 \pm 7,9$ балла, по шкале Вонга–Бейкера интенсивность фантомных болей достоверно снизилась с $7,7 \pm 1,1$ до $5,7 \pm 1,1$ балла. Наряду со снижением фантомной боли у всех больных отмечалось улучшение сна, настроения, повышение физической активности.

Боль, по определению Международной ассоциации изучения боли (IASP), – это неприятное чувство и эмоциональный опыт, связанные с действительным или потенциальным повреждением тканей или описанием такого повреждения [1]. Боль, по сути, это субъективное ощущение, являющееся сугубо индивидуальным опытом каждого конкретного человека, основой которого является сенсорная, эмоциональная, когнитивная и поведенческая информация.

Боль подразделяется на острую и хроническую. Острая боль – это боль, внезапно появившаяся и непродолжительная по времени, как правило, связана с травматическим поражением или заболеванием. Хроническая боль – это боль, обычно присутствующая до начала лечения травмы или заболевания. Хроническая боль в течение определенного периода времени приносит дискомфорт пациенту. Длительность этого интервала времени является величиной условной, что не позволяет точно обозначить тот момент, когда боль острая переходит в боль хроническую. К хронической боли относится фантомная боль.

Фантомная боль – это ложное ощущение, иллюзия присутствия утраченной части тела.

Классическая фантомная боль возникает после ампутации конечности, но этот термин часто используется для описания боли, возникшей после ампутации любой другой части тела.

В литературе встречается описание фантомных болей после мастэктомии – синдром фантомной груди. Это состояние, при котором у больных отмечается ощущение остаточной ткани молочной железы и может включать в себя как отдельные болевые ощущения, так и фантомные боли в груди. Частота развития синдрома фантомной груди после мастэктомии у различных категорий больных, по данным литературы, достаточно высокая – до 80% [2].

Исследователи из Бристольского университета описали феномен фантома гортани после ларингэктомии [3]. Этот феномен был исследован позднее индийскими коллегами, которые показали, что у большинства пациентов феномен фантома гортани сохранялся даже спустя 6 мес после операции [4].

Ампутация или удаление какой-либо части, как правило, связано с чувством, что недостающая часть все же присутствует и вызывает расстройства разных видов чувствительности, но главным образом – мучительные болевые ощущения.

Особенно выражены и часто проявляются симптомы фантомной боли после оперативных вмешательств по поводу злокачественных опухолей: ампутации, экзартикуляции конечностей, межподвздошно-брюшное вычленение и др. По данным разных авторов, проявления фантомной боли у онкологических больных наблюдаются с высокой частотой от 30 до 90% [5, 6].

По характеру проявления фантомные боли условно делят на 3 группы: «каузалгические боли» (жгучие, палящие боли); «невралгические боли» – преобладание болей подобно ударам электрического тока; боли типа «кramпи», то есть боли сводящие, стескивающие.

Адрес для корреспонденции

Степанова А.М.

E-mail: stepanovas@list.ru

Фантомные боли могут появляться сразу после операции, но могут начаться через значительное время после ампутации. Постепенно болевые ощущения становятся менее выраженными, а их частота возникновения уменьшается. Однако встречаются случаи, когда фантомные боли сохраняются и через 5–7 лет после ампутации.

Независимо от генеза любая боль представляет собой психический феномен. По мере увеличения длительности наличия боли, нарастания ее интенсивности и распространенности у всех больных возникает психологический дистресс, формируются эмоциональные расстройства [7, 8].

Как показывает клинический опыт, даже при комплексном применении современных антинейропатических средств, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, регионарных блокад лечение фантомной боли во многих случаях не дает положительных результатов [9–11]. Именно поэтому актуальным является поиск эффективных методов профилактики и коррекции фантомной боли у онкологических больных.

Наряду с медикаментозным лечением за рубежом в последнее время придается большое значение психотерапии. Было доказано, что одним из ценных инструментов, которые могут быть использованы для снижения интенсивности боли, являются психологические вмешательства и различные методы психотерапии, которые, с одной стороны, являются безопасными, но с другой стороны — очень эффективными [12].

В мировой практике широко используются гипнотерапия, биологическая обратная связь, методика «зеркального ящика», аутогенная тренировка, внушение и самовнушение и многие другие методы [6, 13].

Так, в работах Brunelli S. и соавт. показана эффективность прогрессивной мышечной релаксации. В своем исследовании авторы использовали анкету для оценки боли по различным аспектам: интенсивность, частота, продолжительность болевых ощущений. В течение 4 нед одна группа больных обучалась прогрессивной мышечной релаксации и 2 раза в течение 4 нед работала с визуальными образами. Другая группа больных получала стандартную фармакотерапию. Оценка проводилась до и после лечения и через 1 мес наблюдения. По представленным авторами результатам, получено статистически значимое снижение интенсивности и частоты болевых ощущений в первой группе через месяц после лечения [14].

К сожалению, в нашей стране применение психологических методов для снижения фантомной боли недооценивается многими врачами. В связи с этим актуальными являются исследования в этой области, использование не только уже имеющихся техник, но и создание новых эффективных методов психологической коррекции фантомной боли.

Цель исследования — оценка эффективности прогрессивной мышечной релаксации в сочетании с музыкой и цветовой визуализации для коррекции фантомной боли.

Материалы и методы

Нами были обследованы 14 больных со злокачественными опухолями костей и мягких тканей: остеосаркома кости (35,7%), саркома мягких тканей (64,3%), перенесших ампутации и экзартикуляции нижних конечностей в возрасте от 36 до 60 лет.

В исследовании использовались клинический и психологический (психометрический) методы. Диагностическая процедура осуществлялась в рамках клинического метода на основе непосредственного обследования больных и включала анализ психического состояния, субъективных и объективных анамнестических сведений (учитывалась информация, полученная от пациентов, лечащих врачей-онкологов), медицинской документации (истории болезни).

Психологическое обследование предусматривало применение опросников для оценки интенсивности боли: визуальная аналоговая шкала (VAS) [15] и шкала лиц Вонга–Бейкера [16].

Шкала VAS является простым способом измерения боли, при котором больному необходимо отметить на шкале от 0 до 100 (0 — «боль отсутствует»; 100 — «невыносимая боль») интенсивность боли. Методика предназначена для самостоятельного заполнения больным и не требует комментариев исследователя. Согласно инструкции, от больного требовалось оценить (отметить графически на шкале) интенсивность боли в момент обследования. Интерпретация результатов:

- 0 — боль отсутствует;
- 0–30 — слабая боль;
- 30–60 — умеренная боль;
- 60–90 — сильная боль;
- 90–100 — нестерпимая боль.

Шкала Вонга–Бейкера создана для оценки интенсивности боли. Эта шкала чаще используется при лечении детей, но также может применяться для определения интенсивности боли у взрослых людей. Она включает картинки с изображением 6 лиц — от улыбающегося лица, что означает отсутствие боли (0 баллов из 10), до искаженного гримасой плачущего лица, что означает наибольшую по интенсивности боль (10 баллов из 10).

Нами была поставлена задача создания эффективного, безопасного способа профилактики постампутационного болевого синдрома (обучить пациента действиям по его предупреждению, уменьшения фантомной боли при возникновении).

Предложенный способ включал четыре этапа:

I этап — до операции — психологическая подготовка больного к ампутации (экзартикуляции

и другим оперативным вмешательствам). Адекватная подготовка больного к ампутации, по мнению Solomon G.F. и соавт., предотвращает развитие фантомной боли [17].

На данном этапе проводилась информационно-разъяснительная работа с пациентами, содержание которой определялось спецификой заболеваний: больной получал информацию от врача о предстоящем оперативном вмешательстве и его последствиях (в том числе о возможном развитии фантомной боли). Далее следовала консультация медицинского психолога, первоначальной целью которой являлось установление доверительных отношений между больным и психологом, что способствует снижению напряжения и тревоги по поводу предстоящей операции. Возможность обсудить свои страхи со специалистом, который предлагает в дальнейшем помощь по предотвращению фантомной боли или уменьшению в случае возникновения, играет важную роль для профилактики фантомной боли.

II этап — после операции — психологическая диагностика.

Перед началом психологической коррекции проведена психодиагностика, включающая оценку болевого синдрома, а также актуального психического состояния для выявления депрессии, высокого уровня тревоги, вызванных онкологическим заболеванием и значительно затрудняющих проведение коррекции фантомной боли.

Проведение психодиагностики важно для повышения мотивации пациента к психокоррекции. Более того, согласно Кукшиной и соавт., диагностическая сессия, включающая осознанную работу с опросниками под руководством медицинского психолога, играет существенную роль в оптимизации психического состояния пациентов.

По-видимому, процесс заполнения опросника, разбор полученных результатов совместно с психологом и прояснение некоторых, неявных для пациента аспектов его существования в контексте заболевания является сам по себе психотерапевтичным и дает возможность рассматривать его как неотъемлемую часть процесса психокоррекции [18].

На этом этапе важной задачей является предоставление пациенту информации о сущности психофизиологических механизмов боли и переоценке значимых болевых симптомов с целью адаптации к ним.

III этап — психологическая коррекция — проведение психологических методик, направленных на снижение боли.

Нами были выбраны психологические методы, которые зарекомендовали себя как наиболее простые, но в то же время эффективные для снижения фантомных болей: прогрессивная мышечная релаксация и цветовая визуализация (умение трансформировать ощущения боли в визуальный образ с последующей редукцией).

Релаксация (от *лат.* relaxatio — уменьшение напряжения, расслабление) — это состояние человека, при переживании которого создаются благоприятные условия для полноценного отдыха, усиления восстановительных процессов и выработки произвольной регуляции ряда вегетативных и психических функций.

Начало научной разработки приемов формирования релаксации связано с именем чикагского врача Э. Джекобсона, установившего, что при отрицательных эмоциональных реакциях всегда выявляется напряжение скелетной мускулатуры. Занимаясь регистрацией объективных признаков эмоций, Джекобсон подметил, что различному типу эмоционального реагирования соответствует напряжение соответствующей групп мышц. Например, депрессивное состояние сопровождается напряжением дыхательной мускулатуры, страх — спазмом мышц артикуляции и фонации.

По мнению Джекобсона, снимая посредством произвольного самовнушения напряженность определенной группы мышц, можно избирательно влиять на отрицательные эмоции. Принцип данного метода состоит в том, что произвольное расслабление мускулатуры сопровождается снижением нервно-эмоционального напряжения, а соответственно и боли. В соответствии с этим автором была создана специальная система упражнений — техника «прогрессивной» или активной нервно-мышечной релаксации, представляющая собой курс систематической тренировки по расслаблению различных групп мышц.

Для усиления эффективности релаксации и внушения используется музыкотерапия. Музыкальная терапия одновременно влияет как на психические, так и на соматические процессы, способна уменьшить порочный круг патологических взаимовлияний психики и соматической патологии [19]. Музыкальная терапия относится к симптоматическим методам. Специально подобранной музыкой можно воздействовать практически на все симптомы психогенной и психосоматической природы: тревогу, депрессию, астению, а также нейровегетативные и нейросоматические, двигательные и чувствительные расстройства у больных с фантомной болью. Музыка снижает мышечное напряжение, оказывает естественный релаксационный эффект, в значительной степени улучшает двигательную активность больного.

Метод нервно-мышечной релаксации мы использовали в сочетании со специально подобранной музыкой и звуками природы. Суть нашего метода заключается в том, что больной напрягает и расслабляет определенные мышцы тела так, что весь процесс прогрессирует от направления основных мышечных групп до расслабления конкретной части тела (культы ампутированной конечности). В связи

с тем, что человек не может одновременно испытывать напряжение и состояние расслабления, прогрессивная релаксация снижает проявление боли. Для потенцирования действия указанной методики мы и использовали прослушивание индивидуально подобранных для каждого пациента музыки и звуков природы [20].

В России метод терапии онкологических больных путем прослушивания записей звуков природы по специальной программе был предложен известным психотерапевтом А.В. Гнездиловым. Пациент в состоянии расслабления представляет себя на берегу моря, в лесу, у водопада, у ночного костра и т. д. Несмотря на простоту этого метода, можно работать с различными симптомами разной интенсивности проявления с положительным результатом буквально с первого сеанса. Это объясняется просто: существует тесная связь между состоянием соматическим (тела) и состоянием психики. Когда человек испытывает психический и эмоциональный комфорт — его тело расслабляется. Если же, наоборот, пациент охвачен тревогой или находится под действием стресса — в мышцах возникает напряжение. Эта рефлекторная взаимосвязь используется в терапии. Если пациент достигает состояния мышечной релаксации и одновременного изменения обстановки из психотравмирующей в комфортную (эмоционально положительно окрашенное состояние), то, следуя этой рефлекторной связи, у него быстро купируются тревога, стресс, а главное — боль. Больные уже после первого сеанса отмечают снижение фантомной боли, улучшение ночного сна.

Цветовая визуализация — умение трансформировать ощущения боли в цветовой визуальный образ с последующей редукцией. В основе лежит концепция, что существует взаимная связь между предпочтением/отвержением цвета человеком и интенсивностью болевого ощущения, которое он испытывает.

IV этап — перед выпиской — повторная психодиагностика для оценки эффективности проведенной коррекции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ. Сравнительный анализ проводился при помощи t-критерия Стьюдента. Достоверность различий показателей устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты

Первичная консультация показала, что до операции все больные были информированы о своем диагнозе и объеме предстоящей операции. 85,7% (12 человек) были удовлетворены информацией, полученной от врача по поводу операции, ее последствий. Кроме того, у всех больных отмечался

болевым синдром в больной конечности, и они постоянно применяли обезболивающие препараты.

Анализ результатов первичной психологической диагностики (2-е сутки после операции) показал, что интенсивность боли по шкале VAS составила $73,9 \pm 9$ балла, то есть у больных отмечается сильный болевой синдром.

По шкале Вонга—Бейкера интенсивность боли в 6 баллов выявлена у 3 (21,4%) больных, в 8 баллов — у 10 (71,4%), в 10 баллов — у 1 (7,2%). Среднее значение интенсивности боли по группе — $7,7 \pm 1,1$ балла.

С каждым больным индивидуально было проведено 10 сеансов прогрессирующей мышечной релаксации в сочетании с музыкой или звуками природы — занятия проводились ежедневно в течение 40 мин — и 5 сеансов цветовой визуализации 2 раза в неделю в течение 60 мин. Количество занятий было определено сроками нахождения больного после операции в стационаре (10–14 дней).

Количественный анализ данных шкалы VAS до и после коррекции показал достоверное снижение фантомной боли у обследованных больных: соответственно с $73,9 \pm 9$ до $58,9 \pm 7,9$ балла (t-критерий Стьюдента 4,7; $p \leq 0,05$). У пациентов после курса коррекции прослеживалась явная динамика улучшения самочувствия в целом.

Качественный анализ результатов тестирования показал, что фантомные боли различной степени интенсивности исходно наблюдались у всех пациентов: умеренно выраженная боль отмечалась только у 1 (7,1%) больного; нестерпимая боль — у 1 (7,1%); сильная боль у всех остальных (85,8%). После курса психологической коррекции достоверно увеличилось количество пациентов с умеренно выраженной болью до 78,6% и уменьшилось количество пациентов с сильно выраженным уровнем фантомных болей (21,4%). Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Данные шкалы VAS (%)

Показатель	Исходный уровень	После психокоррекции	p≤
Умеренная боль	7,1	78,6	0,001
Сильная боль	85,8	21,4	0,05
Нестерпимая боль	7,1	—	—

По шкале Вонга—Бейкера получено достоверное снижение интенсивности фантомной боли с $7,7 \pm 1,1$ до $5,7 \pm 1,1$ балла (t-критерий Стьюдента 5; $p \leq 0,05$). Интенсивность боли в 8 баллов выявлена у 2 (14,3%), в 4 балла — у 1 (7,1%) больного, в 6 баллов — у 11 (78,6%) (табл. 2).

Наряду со снижением фантомной боли у всех больных отмечалось улучшение сна, настроения, повышение физической активности.

Таблица 2. Данные шкалы Вонга–Бейкера (%)

Показатель, баллы	Исходный уровень	После психокоррекции	p≤
10	7,1	—	—
8	71,4	14,3	0,001
6	21,4	78,6	0,001
4	—	7,1	—

Заключение

Проведенное исследование показало, что предложенный способ коррекции фантомной боли с использованием прогрессивной мышечной релаксации в сочетании с музыкой и цветовой визуализацией является эффективным, и в этом состоит основной результат нашего исследования. Он совпадает с выводами итальянских коллег Brunelli S. и соавт. и других современных авторов.

Программа психологической коррекции фантомной боли у онкологических больных должна быть комплексной и включать клиническую беседу, психодиагностику, коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА

- Оценка и ведение болевого синдрома у детей. М.: «Издательство Проспект». 2013, 96 с.
- Ramesh I., Shukla N.K., Bhatnagar S. Phantom breast syndrome. *Indian J. Palliat. Care.* 2009, v. 15 (2), p. 103-107.
- Mal R.K., Baldwin D.L. Phantom larynx: a clinical survey. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009, v. 266 (3), p. 397-401.
- Chaturvedi P., Pawar P.V., Syed S. et al. A clinical survey of laryngectomy patients to detect presence of the false perception of an intact larynx or the «phantom larynx» phenomenon. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2013, v. 34 (1), p. 3-7.
- Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Боль: патогенез и лечение. *Росс. журнал боли.* 2010, № 2, с. 35-39.
- Cárdenas K., Aranda M. Psychotherapies for the Treatment of Phantom Limb Pain. *Rev. Colomb. Psiquiatr.* 2017, v. 46 (3), p. 178-186.
- Whyte A.S., Niven C.A. Psychological distress in amputees with phantom limb pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2001, v. 22 (5), p. 938-946.
- Padovani M.T., Martins M.R., Venâncio A., Forni J.E. Anxiety, depression and quality of life in individuals with phantom limb pain. *Abstract Acta Orthop. Bras.* 2015, v. 23 (2), p. 107-110.
- Зотов П.Б., Ральченко С.А., Хисматуллина А.Б. и соавт. Хронический болевой синдром в паллиативной онкологии: клинические аспекты лекарственной терапии. *Тюменский медицинский журнал.* 2015, т. 17, № 3, с. 42-47.
- Reuben S. Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strategies in the postoperative setting, *Pain 2008 — an Updated Review.* Eds. Castro-Lopes J., Raja S., Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2008, p. 159-169.
- Sindrup S.H. Clinical pharmacology of antiepileptics and antidepressants in the management of neuropathic pain. *Pain 2008 an Updated Review.* Eds. Castro-Lopes J., Raja S., Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2008, p. 217-223.
- Castellnuovo G., Giusti E.M., Manzoni G.M. et al. Psychological Treatments and Psychotherapies in the Neurorehabilitation of Pain: Evidences and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Front Psychol.* 2016, v. 19, 7, p. 115.
- Diers M., Flor H. Phantom limb pain. Psychological treatment strategies. *Schmerz.* 2013, v. 27 (2), p. 205-211; quiz 212-3.
- Brunelli S., Morone G., Iosa M. et al. Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015, v. 96 (2), p. 181-187.
- Jost L., Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010, v. 21 (Suppl 5), p. 257-260.
- Wong D., Whaley L. Pain Rating Scale. *Clinical handbook of pediatric nursing.* 1986, ed. 2, p. 373.
- Solomon G.F., Schmidt K.M. A burning issue. Phantom limb pain and psychological preparation of the patient for amputation. *Arch. Surg.* 1978, v. 113 (2), p. 185-186.
- Кукшина А.А., Котельникова А.В., Верещагина Д.А., Ткаченко Г.А. Скрининговое использование опросников SCL-90-R, SF-36 и визуальной аналоговой шкалы в процессе психокоррекции у пациентов с нарушениями двигательных функций. *Вестник психотерапии.* 2017, № 62 (67), с. 110-122.
- Щербинин К.А. Комплексное лечение фантомных болевых синдромов методами мануальной терапии и музыкотерапии. *Рефлексология.* М., 2008, с. 57-61.
- Ткаченко Г.А. Психологическая коррекция кризисного состояния личности женщин, страдающих раком молочной железы. *Сибирский психологический журнал.* 2008, № 30, с. 97-101.

Статья поступила 15.09.2017 г., принята к печати 22.09.2017 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

PSYCHOLOGICAL CORRECTION OF PHANTOM PAIN IN CANCER PATIENTS

Tkachenko G.A., Stepanova A.M., Merzlyakova A.M.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: phantom pain, psychological correction, progressive muscle relaxation, color visualization, music therapy

The article presents the results of clinical-psychological studies of the effectiveness of phantom pain psychological correction method in cancer patients using progressive muscle relaxation in combination with music and color rendering. Data analysis on a scale VAS before and after the correction showed a significant reduction in phantom pain in patients: respectively from 73,9±9 to 58,9±7,9 points, on a scale Wong–Baker intensity of phantom pain significantly decreased from 7.7±1,1 to 5,7±1,1 points. Along with a reduction in phantom pain, all patients noted improvement in sleep, mood, increasing physical activity.

УДК 616-089-06

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ДИАФИЗСОХРАНЯЮЩЕГО ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ БЕДРЕННОЙ КОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, Р.Н. Бадыров, М.Д. Алиев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование бедренной кости, диафиз бедренной кости, реэндопротезирование, саркома кости

В современной онкоортопедии продолжается активный поиск наиболее оптимальной концепции дизайна изготовления искусственных суставов и фиксирующих частей эндопротезов редких анатомических областей, отработка техники выполнения операций. Функциональные возможности пациентов после сегментарной резекции проксимального и дистального отдела бедренной кости значительно превосходят пациентов после тотального эндопротезирования бедренной кости даже при обширных резекциях. Сохранение мышечного аппарата верхне-средней части бедренной кости при диафизсохраняющем тотальном эндопротезировании позволяет минимизировать риски люксации тазобедренного сустава, что важно для достижения сходных функциональных результатов с сегментарной резекцией бедренной кости.

С радикальным изменением подходов к химиотерапии, появлению новых препаратов внедрение химиотерапии как обязательного предоперационного этапа лечения в начале 70-х годов XX столетия позволило значительно снизить количество местных рецидивов и метастазирования, улучшить общую 5-летнюю выживаемость пациентов. Кардинальные положительные изменения онкологических результатов лечения актуализировали необходимость улучшения качества жизни этой группы пациентов и необходимость перехода от ампутационной хирургии к органосохраняющим операциям. Решением этого вопроса стало активное развитие онкоортопедии со второй половины 70-х годов, что позволило с начала 80-х годов внедрить эндопротезирование как основной перспективный способ реконструктивных органосохраняющих операций.

Развитие технологии изготовления онкоэндопротезов, тщательное изучение биомеханики работы суставов и попытка ее наиболее полного проецирования на дизайн изготовления эндопротезов, отработка хирургической техники выполнения операции позволили добиться стабильно хорошего функционального результата у большинства пациентов при эндопротезировании стандартных анатомических областей при условии сохранения основных мышц, отвечающих за биомеханику сустава. В настоящий

момент функциональный результат после эндопротезирования области коленного сустава, после сегментарной резекции дистальной части бедренной кости и проксимальной части большеберцовой кости варьирует в интервале от 61 до 90% после первичного и ревизионного эндопротезирования [1–6].

Несмотря на инновационные внедрения и значительные достижения эндопротезирования стандартных анатомических областей, в настоящий момент эндопротезирование редких анатомических областей остается развивающимся направлением [7]. Используемые имплантаты не всегда способны компенсировать утраченный функциональный потенциал сустава в сравнении с эндопротезами стандартных анатомических областей [8]. Продолжающийся поиск наиболее оптимального дизайна изготовления искусственных суставов, отработка техники выполнения эндопротезирования редких анатомических областей в перспективе позволят увеличить срок эксплуатации имплантата, добиться лучшего функционального результата и качества жизни пациентов.

Функциональные возможности пациентов после сегментарной резекции проксимального и дистального отдела бедренной кости значительно превосходят пациентов после тотального эндопротезирования бедренной кости даже при обширных резекциях. Разница в функциональных возможностях и сроках восстановления после операции связана не только с потерей бедренного и коленного сустава после экстирпации бедренной кости, но,

Адрес для корреспонденции

Соколовский А.В.

E-mail: avs2006@mail.ru

что не менее важно, с сохранением зон фиксации мышц на бедренной кости при сегментарном эндопротезировании [9]. Широко используемая техника крепления мышечного аппарата бедра к фиксирующей сетке (Тревира) не позволяет добиться необходимой интеграции мышц к имплантату и обеспечить удовлетворительные условия восстановления биомеханики суставов, что значительно снижает функциональный потенциал этого вида эндопротезирования [10]. Этот важный аспект эндопротезирования в настоящий момент не имеет исчерпывающего решения. В то же время выполнение тотального эндопротезирования бедренной кости не всегда имеет онкологическую целесообразность и в ряде случаев бывает избыточно.

Альтернативой этому достаточно широко распространенному виду эндопротезирования может стать тотальное эндопротезирование бедренной кости с сохранением диафиза бедренной кости. Использование этого вида эндопротезирования возможно в следующих случаях:

1. при наличии skip-метастаза в противоположный сегмент кости, выявленный при первичном обращении пациента (первичное эндопротезирование);
2. при наличии skip-метастаза в противоположный установленному эндопротезу сегмент кости, выявленного в процессе лечения или после окончания (ревизионное эндопротезирование);
3. при наличии артроза сустава, противоположного сегменту эндопротезирования (ревизионное эндопротезирование).

Основными показаниями к проведению тотального эндопротезирования с сохранением диафиза бедренной кости являются:

1. радикальная резекция эпиметадиафизарной области тазобедренного и коленного сустава;
2. сохранение диафиза бедренной кости;
3. сохранность мышц, крепящихся к диафизарной части бедренной кости.

Варианты резекции области тазобедренного сустава:

1. сохранение области малого и большого вертела;
2. резекция области малого и большого вертела.

Сохранение области большого и малого вертела позволяет обеспечить дополнительную стабильность тазобедренного сустава, хороший функциональный результат (сходный с установкой ортопедического тазобедренного эндопротеза), раннюю реабилитацию пациента.

Клинический случай

Пациент, 40 лет, с диагнозом: остеосаркома дистального отдела правой бедренной кости p(T2N0M0, IIb ст). Состояние после комбинированного лечения в 2011 г. Прогрессирование в мае 2012 г.: солитарный метастаз в крыло левой подвздошной

кости. Состояние после курса лучевой терапии. Прогрессирование в марте 2014 г.: метастаз в шейку бедренной кости. Состояние после УЗИ-абляции метастаза. Прогрессирование в июле 2014 г.: метастаз в реберно-позвоночное сочленение Th7-позвонка. Состояние после лучевой терапии (Кибернож). Прогрессирование в марте 2016 г.: метастаз в верхнюю долю правого легкого, шейку правой бедренной кости. Состояние после лучевой терапии в октябре 2016 г. (Кибернож).

По данным проведенных обследований в марте 2017 г. (МРТ правого бедра, ОФЭКТ/КТ) у пациента отмечается продолженный рост опухоли в шейке бедренной кости, увеличение в размерах очага поражения с 3×2,8×2 до 4,5×4×3,3 см, патологический вколоченный перелом шейки бедренной кости (рис. 1, 2). По данным рентгенографии правого коленного сустава выявлена нестабильность бедренной и большеберцовой ножки эндопротеза (рис. 3, 4).

У пациента в анамнезе 5 метастатических очагов, на момент обращения активный 1 очаг (в шейке бедренной кости).

На момент обращения пациент отмечал наличие незначительных болей в области правого та-

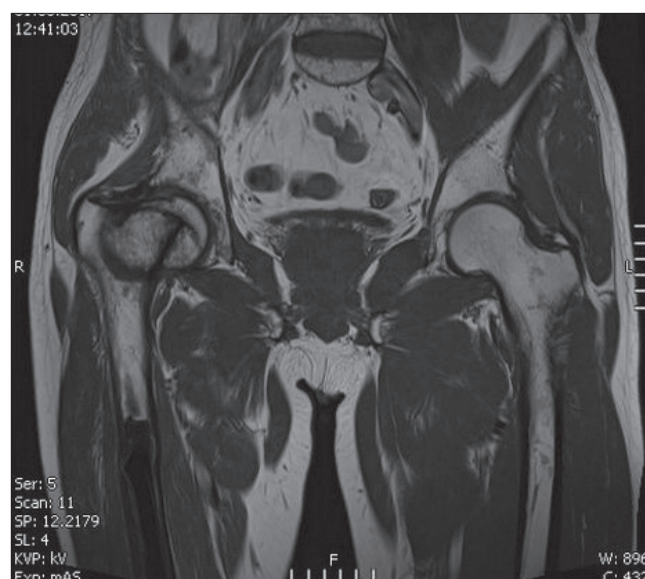


Рис. 1. МРТ перед операцией (прямая проекция)

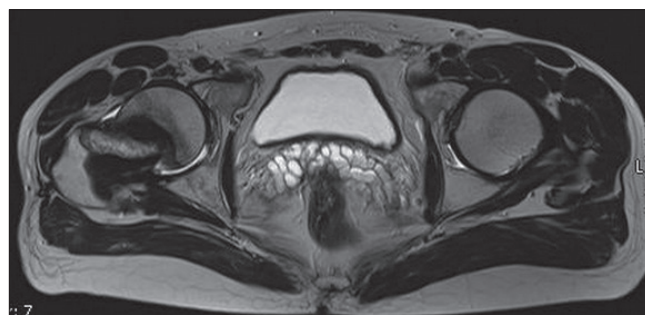


Рис. 2. МРТ перед операцией (поперечная проекция)

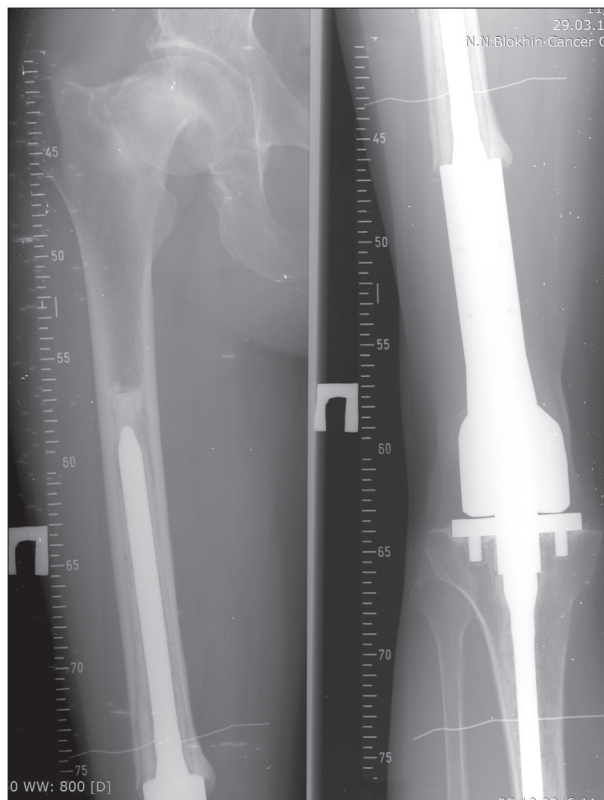


Рис. 3. Рентгенография перед операцией (прямая проекция)

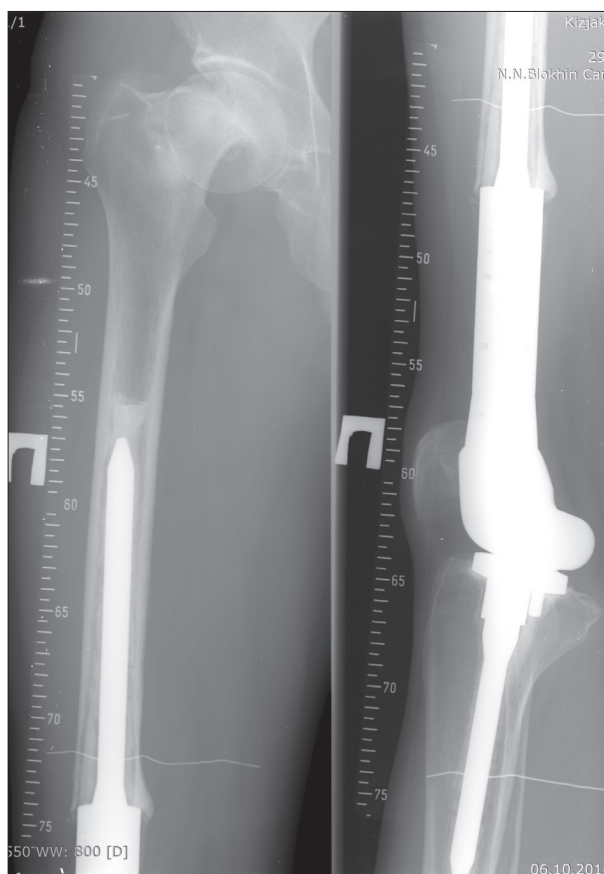


Рис. 4. Рентгенография перед операцией (боковая проекция)

зобедренного сустава, укорочение правой нижней конечности на 1,5 см.

Проведено 5 курсов бисфосфонатов группы золедроновой кислоты на фоне приема препаратов кальция в постоянном режиме.

Подготовка и планирование операции

На момент обращения пациенту выполнен комплекс обследований, направленный на выявление онкологических и ортопедических осложнений эндопротезирования. Оценена активность ранее выявленных, пролеченных метастатических очагов, обнаружение возможных новых проявлений заболевания. Определена стабильность фиксации установленного имплантата, наличие механических дефектов эндопротеза, узла эндопротеза (наличие износа, поломки компонентов узла эндопротеза).

Комплекс обследований на этапе планирования и подготовки операции:

- рентгенография правого бедра с рентген-контрастной шкалой;
- РКТ правого бедра и таза (для определения активности существующих очагов, выявления новых, построения 3D-модели для заказа и изготовления индивидуального имплантата);
- РКТ грудной клетки, грудного отдела позвоночника;
- ПЭТ;
- УЗКТ брюшной полости, забрюшинного пространства, л/у, области правого бедра, сосуды нижних конечностей.

Совместно с фирмой — изготовителем имплантата выполнена предоперационная планировка установки эндопротеза на основе 3D-модели, определены размеры компонентов, дизайн и технические характеристики эндопротеза. На рис. 5 и 6 представлена предоперационная планировка установки эндопротеза.

Техника выполнения операции

Выполнение этого вида эндопротезирования состояло из 3 этапов:

- резекция проксимального отдела правой бедренной кости *en block* (онкологический этап);
- удаление эндопротеза правого коленного сустава (ортопедический этап);
- установка тотального эндопротеза правого бедра с сохранением диафизарной части бедренной кости (ортопедический этап).

Первый этап

Произведен переднелатеральный доступ от передней верхней ости правой подвздошной кости до верхней и средней трети бедра. Широкая латеральная мышца бедра рассечена до уровня резекции. Мобилизована бедренная кость и на расстоянии 12 см

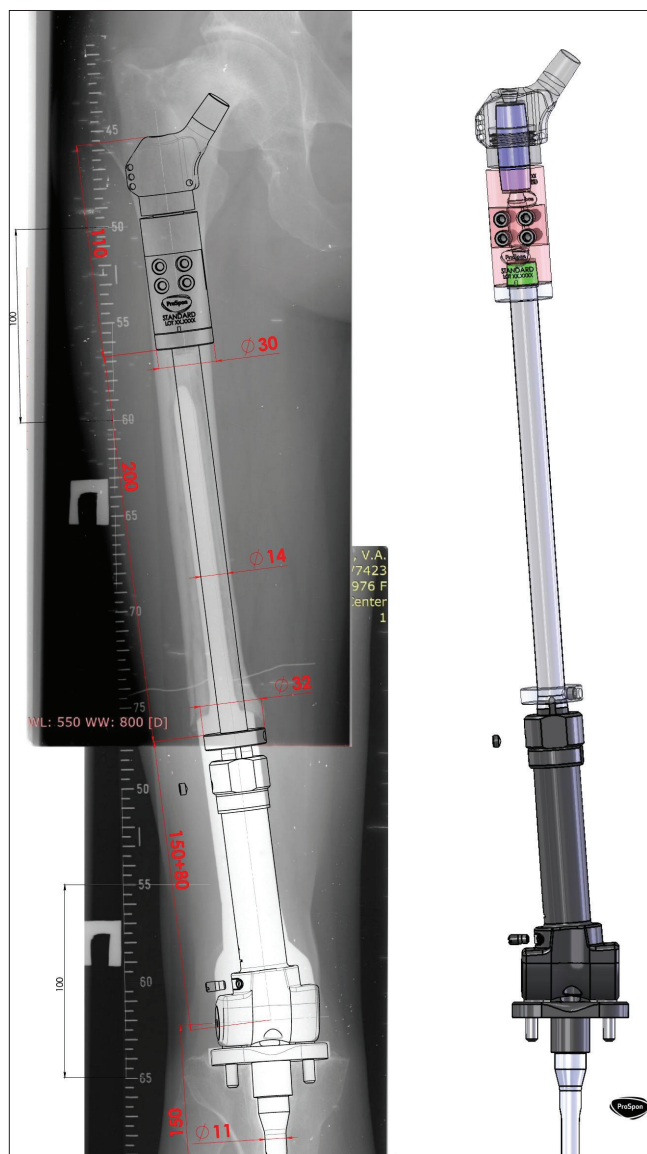


Рис. 5. Виртуальная предоперационная планировка

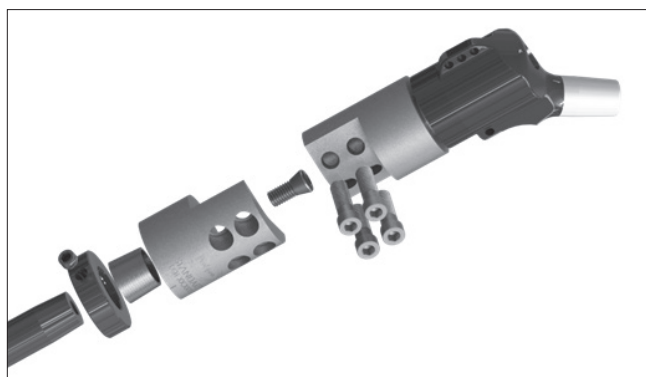


Рис. 6. 3D-модель эндопротеза

от большого вертела пересечена. Явного внекостного компонента опухоли не выявлено. Препарат удален *en block*. Определен размер устанавливаемой чашки эндопротеза. После обработки вертлужной

впадины установлена бесцементная чашка эндопротеза Press Fit с двойной мобильностью.

Второй этап

В области дистального отдела правого бедра в проекции старого послеоперационного рубца по переднемедиальной поверхности произведен доступ к эндопротезу коленного сустава. Рассечена медиальная широкая мышца бедра. Мобилизованы опилы бедренной и большеберцовой кости, где при контроле выявлена ротационная нестабильность ножек эндопротеза. Произведен забор аспирата, мягких тканей ложа эндопротеза, материала из бедренного и большеберцового канала для выполнения контрольного микробиологического исследования.

Без особых усилий бедренная и большеберцовая ножки эндопротеза удалены из костномозговых каналов. При ревизии бедренного и большеберцового канала выявлено полное отслоение цементной мантии от ножки эндопротеза и от стенки костномозгового канала. С помощью ультразвукового аппарата «Oscar Ultrasonic 2» под эндоскопическим видеоконтролем произведено полное удаление остатков цементной мантии и цементных пробок из костномозговых каналов бедренной и большеберцовой кости. Обработка костномозгового канала диафиза бедренной кости производилась со стороны дистальной части бедренной кости.

Третий этап

Выполнена цементная фиксация большеберцовой ножки эндопротеза костным цементом GentaFix № 3 (1 доза). Собраны коленный сустав и дистальная замещающая часть эндопротеза. Диафизарный модуль тотального эндопротеза правого бедра проведен через костномозговой канал диафиза бедренной кости (рис. 7, 8). Собраны модули тазобедренного компонента тотального эндопротеза бедра (рис. 9). С помощью инвазивного раздвижного механизма выполнена полная коррекция дефицита правой нижней конечности (на 1,5 см).

Установлен цементный инвазивный, раздвижной, модульный эндопротез фирмы ProSpon (Чехия) (рис. 10).

Результаты

Особенностью выполненного вида эндопротезирования стало сохранение диафизарной части бедренной кости, что позволило частично сохранить места прикрепления мышц передней, приводящей, задней групп мышц бедра. После резекции при первичной операции (в 2011 г.) дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела бедренной кости при реэндопротезировании. Удалось сохранить частично или полностью места прикрепления следующих мышц:



Рис. 7. Установка коленного компонента эндопротеза



Рис. 8. Установка тазобедренного компонента эндопротеза

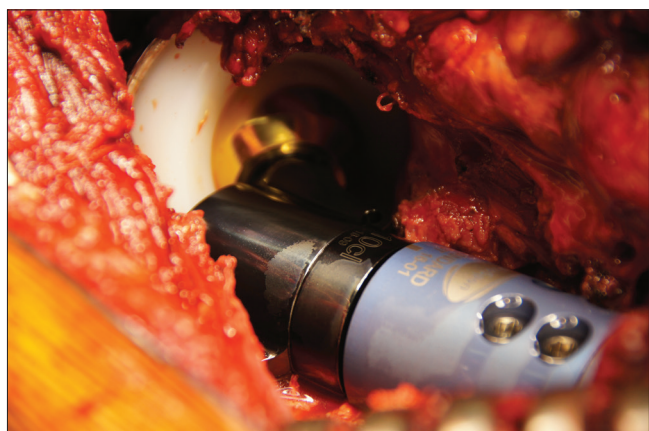


Рис. 9. Установка бесцементной чашки эндопротеза

1. передняя группа мышц: *vastus medialis*, *vastus intermedius*, *vastus lateralis*;
 2. медиальная группа мышц: *adductor longus*, *adductor magnus*;
 3. задняя группа мышц: *biceps femoris*;
 4. мышцы ягодичной области: *m. gluteus maximus*.
- Сохранение диафизарной части бедренной кости позволило пациенту самостоятельно выполнять следующий объем движений:



Рис. 10. Рентгенография после операции

- I. На 16-е сутки после операции:
 1. тазобедренный сустав: сгибание до 45°; отведение 30°;
 2. коленный сустав: сгибание до 45°.Оценка качества жизни по шкале MSTS составила 11 баллов (36,7%).
- II. Через 3 мес после операции:
 1. тазобедренный сустав: сгибание до 75°; отведение 40°;

2. коленный сустав: сгибание до 90°.

Оценка качества жизни по шкале MSTS составила 27 баллов (90%).

III. Через 6 мес после операции:

1. тазобедренный сустав: сгибание до 90°; отведение 45°;

2. коленный сустав: сгибание до 110°.

Оценка качества жизни по шкале MSTS составила 28 баллов (93,3%).

Выполнена полная коррекция дефицита длины правой нижней конечности на 1,5 см.

В течение 3 мес после операции у пациента отмечено выраженное улучшение качества жизни, оцененное по шкале MSTS с 14 (46,7%) до 27 баллов (90%) через 3 мес после операции, что позволило пациенту вернуться к полной трудовой активности. При этом за период 6 мес после операции у пациента не отмечено каких-либо осложнений проведенного объема эндопротезирования.

Обсуждение

В настоящий момент существует всего одно исследование Jelle Gorter и соавт. [11], где описывается опыт тотального эндопротезирования бедренной кости с сохранением диафизарной ее части. В исследовании приводятся данные 10 пациентов в возрасте от 25 до 73 лет с 2005 по 2014 г.

Средняя оценка MSTS в этом исследовании составила 64% (от 23 до 93%), что сопоставимо с результатами после обычного тотального эндопротезирования бедренной кости, которое составляет, по данным разных авторов, при первичном эндопротезировании от 50 до 73% [1, 12, 13] и после ревизионных в среднем 60% [14]. Сводные данные представлены в таблице. Важно отметить выражен-

шим функциональным результатом). Остальные пациенты в этом исследовании имели угол сгибания тазобедренного и коленного сустава более 90°.

Оценивая приводимые функциональные данные по 10 пациентам в исследовании Jelle Gorter и соавт. [11] и полученные результаты настоящего исследования, выявлена прямая корреляция объема сохраненных мышечных групп, отвечающих за функцию тазобедренного и коленного сустава, и итогового функционального результата после операции.

Количество ревэндопротезирований в этом исследовании составило 20% (за 10 лет). Основной и единственной причиной ревэндопротезирования в этом исследовании была инфекция эндопротеза, что сопоставимо с данными, приводимыми в исследовании Ahmed и соавт., Natarajan и соавт., Clement и соавт. после обычного тотального эндопротезирования бедренной кости (10–22%) и гораздо выше, чем в НМИЦ им. Н.Н. Блохина за тот же период после первичного и ревизионного тотального эндопротезирования бедра (9,4%). Ни у одного пациента за период 10 лет в исследовании не было выявлено вывиха тазобедренного сустава или нестабильности чашки или ножки эндопротеза в сравнении со стандартным тотальным эндопротезированием бедра, где количество вывихов после первичного и ревизионного эндопротезирования варьируется в интервале 5,3–23% [12, 15, 16]. Сохранение приводящей группы мышц бедра обеспечивает дополнительную стабильность тазобедренного сустава.

Заключение

Тотальное эндопротезирование бедренной кости с сохранением диафизарной части является альтернативным видом эндопротезирования, позво-

Таблица. Функциональный результат после стандартного тотального эндопротезирования бедра и тотального эндопротезирования бедра с сохранением диафиза бедренной кости

Результаты разных авторов	Сгибание тазобедренного сустава (в град.)	Сгибание коленного сустава (в град.)	MSTS средний (в %)
Тотальное эндопротезирование бедра	61	73	50–73
Тотальное эндопротезирование бедра с сохранением диафиза бедренной кости	87	88	64
Данные НМИЦ им. Н.Н. Блохина	90	110	93,3

ную гетерогенность пациентов в исследовании Jelle Gorter и соавт. [11], что повлияло на итоговый средний функциональный результат. Разница в среднем диапазоне движений и качества жизни пациентов в этом исследовании была обусловлена включением двух пациентов, одного в возрасте 73 лет с тяжелой сопутствующей патологией (инфаркт миокарда) и другого с транспозицией бицепса бедра при первичном эндопротезировании (пациент с наихуд-

ляющим качественно улучшить функциональные возможности пациента, уменьшить объем и травматичность проводимого оперативного лечения, добиться дополнительной стабильности эндопротеза. Выполнение этого объема эндопротезирования при первичных и ревизионных операциях целесообразно только при условии сохранности мышечного аппарата диафизарного фрагмента бедренной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed AR (2010) Total femur replacement. Arch Orthop Trauma Surg 130:171–176. DOI: 10.1007/s00402-009-0945-2.
2. Pala E, Trovarelli G, Calabro T, Angelini A, Abati NC, Ruggieri P. (2014). Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results and a Comparative Statistical Analysis. Clin Orthop Relat Res. DOI: 10.1007/s11999-014-3699-2.
3. Schwartz AJ, Kabo JM, Eilber FC, Eilber FR, Eckardt JJ. Cemented distal femoral endoprotheses for musculoskeletal tumor: improved survival of modular versus custom implants. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(8):2198–210.
4. Schwartz AJ, Kabo JM, Eilber FC, Eilber FR, Eckardt JJ. Cemented endoprosthetic reconstruction of the proximal tibia: how long do they last? Clin Orthop Relat Res. 2010;468(11):2875–2884.
5. Pala E, Henderson ER, Calabro T, Angelini A, Abati CN, Trovarelli G et al. Survival of current production tumor endoprotheses: Complications, functional results, and a comparative statistical analysis. J Surg Oncol 2013;108(6):403–408.
6. Krista A. Goulding Czar Louie Gaston Robert J. Grimer. Outcomes and Options for Prosthetic Reconstruction After Tumour Resection About the Knee. Curr Surg Rep (2014) 2:42. DOI: 10.1007/s40137-013-0042-x.
7. Алиев М.Д., Соколовский А.В., Соколовский В.А., Сергеев П.С. Результаты реконструкции голеностопного сустава мегапротезом при поражении опухолью дистального отдела большеберцовой кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 4, с. 13–18.
8. Соколовский А.В. Эндопротезирование лопатки в сравнении с другими видами реконструктивных операций этой области. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013, № 3, с. 26–30.
9. Jones KB, Griffin AM, Chandrasekar CR, Biau D, Babinet A, Deheshi B, Bell RS, Grimer RJ, Wunder JS, Ferguson PC Patient-oriented functional results of total femoral endoprosthetic reconstruction following oncologic resection. J Surg Oncol. 2011;104:561–565. DOI: 10.1002/jso.22003.
10. Gosheger G, Hillmann A, Lindner N, Rodl R, Hoffmann C, Burger H, Winkelmann W. Soft tissue reconstruction of megaprotheses using a trevira tube. Clin Orthop Relat Res. 2001;393:264–271.
11. Jelle Gorter, Joris J.W. Ploegmakers, Bas L.E.F. ten Have, Hendrik W.B. Schreuder, Paul C. Jutte. The push-through total femoral prosthesis offers a functional alternative to total femoral replacement: a case series. International Orthopaedics (SICOT). 2017. DOI: 10.1007/s00264-017-3467-5.
12. Natarajan MV, Balasubramanian N, Jayasankar V, Sameer M. Endoprosthetic reconstruction using total femoral custom megaprosthesis in malignant bone tumors. Int Orthop. 2009;33:1359–1363. DOI: 10.1007/s00264-009-0737-x.
13. Ruggieri P, Bosco G, Pala E, Errani C, Mercuri M. Local recurrence, survival and function after total femur resection and megaprosthesis reconstruction for bone sarcomas. Clin Orthop Relat Res. 2010;468:2860–2866. DOI: 10.1007/s11999-010-1476-4.
14. Sewell MD, Spiegelberg BG, Hanna SA, Aston WJ, Bartlett W, Blunn GW, David LA, Cannon SR, Briggs TW. Total femoral endoprosthetic replacement following excision of bone tumors. J Bone Joint Surg (Br.). 2009;91:1513–1520.
15. Clement ND, MacDonald D, Ahmed I, Patton JT, Howie CR. Total femoral replacement for salvage of periprosthetic fractures. Orthopedics. 2014;37:e789–e795. DOI: 10.3928/01477447-20140825-55.
16. Sewell MD, Spiegelberg BG, Hanna SA, Aston WJ, Bartlett W, Blunn GW, David LA, Cannon SR, Briggs TW. Total femoral endoprosthetic replacement following excision of bone tumors. J Bone Joint Surg (Br.). 2009;91:1513–1520. DOI: 10.1302/0301-620x.91b11.21996.

Статья поступила 02.09.2017 г., принята к печати 24.09.2017 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

THE FIRST EXPERIENCE OF DIAPHYSIS-PRESERVING TOTAL HIP ARTHROPLASTY. CASE REPORT

Sokolovskii A.V., Sokolovskii V.A., Badyrov R.N., Aliev M.D.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: total femoral endoprosthesis, diaphysis of the femur, revision arthroplasty, bone sarcoma

In modern oncological orthopedics, an active search for the most optimal concept for the design of the manufacture of artificial joints and fixation parts of endoprotheses of rare anatomical areas continues, and the development of techniques for performing operations. The functional capabilities of patients after segmental resection of the proximal and distal femur significantly outweigh the patients after total femoral bone replacement, even with extensive resection. The preservation of the muscular apparatus of the upper and middle part of the femur with diaphysis-preserving total endoprosthetics, minimizes the risks of hip joint luxation, it is important to achieve similar functional results with segmental resection of the femur.

АКАДЕМИК РАН М.И. ДАВЫДОВ (к 70-летию со дня рождения)

11 октября 2017 г. исполнилось 70 лет выдающемуся хирургу, академику РАН, Заслуженному деятелю науки РФ, директору ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Михаилу Ивановичу Давыдову.

Михаил Иванович Давыдов — блистательный хирург-онколог с мировым именем, известный ученый, профессор, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения России, академик РАМН и РАН, главный онколог медицинского центра Управления делами Президента РФ, заведующий кафедрой онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член Европейского и Американского общества хирургов, член Международного общества хирургов и Нью-Йоркской академии наук.

Михаил Иванович родился 11 октября 1947 г. в г. Конотопе Сумской области Украинской ССР в семье служащего. Неудивительно, что его юность была связана со служением Родине. Целых 7 лет он учился в киевском Суворовском училище, а сразу после окончания школы был призван в воздушно-десантные войска. Михаил Иванович с детства отличался сильным характером и лидерскими качествами. Так, будучи школьником и во время службы в армии Михаил Иванович профессионально занимался спортом и стал мастером спорта СССР по боксу. А сразу после окончания срочной службы он твердо решил стать врачом и поступил в Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. Рано проснувшийся интерес к хирургии привел Михаила Ивановича на кафедру оперативной хирургии.

Вся профессиональная жизнь академика М.И. Давыдова связана с Онкологическим центром им. Н.Н. Блохина. Здесь он прошел путь от ординатора до директора центра. Свою трудовую деятельность Михаил Иванович начал, когда директором Онкологического центра был академик



Николай Николаевич Блохин, которого Михаил Иванович считает своим учителем. Это время творческой деятельности многих выдающихся исследователей и ученых нашей страны, новаторских изысканий в медицинской науке. Эта школа заложила основу для стремительного и мощного развития, которое произошло с онкологической наукой с 2001 г., в период, когда центр возглавил Михаил Иванович Давыдов. Под руководством М.И. Давыдова Онкологический центр получил мировое признание, а научные и клинические исследования, которые проводятся российскими учеными, высоко оцениваются зарубежными коллегами.

Под руководством Михаила Ивановича Давыдова в Онкологическом центре трудятся более 3500 человек, в числе которых 6 академиков, 7 членов-корреспондентов, 225 докторов наук, 378 кандидатов наук. Число работников, выполняющих научные исследования и разработки, — 1678.

Академик М.И. Давыдов является признанным лидером не только отечественной, но и мировой онкохирургии, он входит в пятерку лучших хирургов мира. Михаил Иванович является основоположником современной клинической школы врачей, идеологом и разработчиком многих уникальных методов оперативного лечения опухолей легкого, пищевода, желудка, средостения, опухолей паравerteбральной зоны, автором принципиально новых методик хирургии, отличающихся оригинальностью технического выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью. Михаил Иванович является вдохновителем приоритетных направлений фундаментальных медицинских исследований в онкологии, инициатором и организатором широкой образовательной программы послевузовского образования. Академик Давыдов — действующий Президент Ассоциации онкологов России, основная деятельность которой направлена на улучшение методов и качества профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний в РФ и под

эгидой которой проводятся ведущие крупнейшие научные и организационные события в онкологии.

С 2006 по 2011 г. Михаил Иванович был действующим Президентом Российской академии медицинских наук. В период своего руководства Давыдов являлся инициатором и автором проектов, направленных не только на решение принципиальных задач в российском здравоохранении, но и активно пропагандировал идеи, направленные на решение социально-экономических вопросов. На протяжении всей профессиональной деятельности Давыдов всегда отстаивал конституционное право граждан России на бесплатную, доступную, квалифицированную медицинскую помощь. По его мнению, ключевыми проблемами и задачами, которые сегодня существуют в отечественной онкологии и которые требуют незамедлительного решения, являются такие острые вопросы, как доступность онкологической помощи на всей территории России, дефицит профессиональных кадров, создание единого канцер-регистра, разработка и внедрение скрининговых программ для раннего выявления онкологических заболеваний, доступность лекарственной помощи пациентам, определение и внедрение единых стандартов лечения онкологических больных, доступность высокотехнологичной медицинской помощи, контроль за качеством оказания медицинской помощи. Именно М.И. Давыдову принадлежит идея создания программы Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями, которая по заданию Правительства РФ активно разрабатывается и будет представлена в Министерство здравоохранения РФ уже до конца 2017 г.

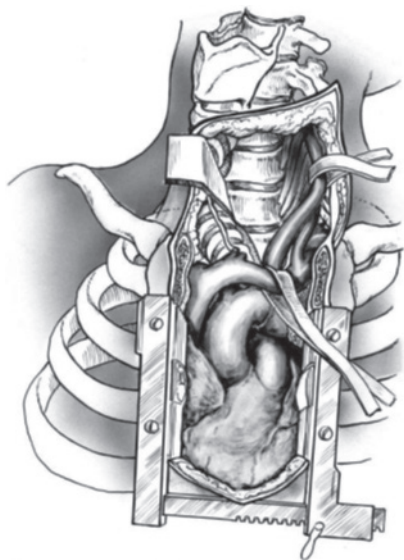
Многолетняя плодотворная научная, клиническая, организационная работа Михаила Ивановича, его огромный вклад в российскую медицинскую науку отмечены самыми высокими наградами. Так, в 1997 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2001 г. он стал лауреатом Государственной премии в области науки и техники за цикл работ «Хирургическое лечение сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний», а также присуждена премия имени Т.И. Ерошевского за лучшую медицинскую работу в области медицинской геронтологии и гериатрии. В 2002 г. Михаил Иванович награжден орденом Почета, в 2003 г. присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники за цикл работ «Разработка и реализация современной стратегии и хирургической реабилитации больных в онкопроктологии». В 2006 г. он награжден Золотой медалью академика Б.В. Петровского «Выдающемуся хирургу мира» за большой вклад в развитие онкологии, в 2006 г. награжден памятной медалью «50 лет НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН» за большой личный вклад в развитие хирургии сердца и сосудов, в 2007 г. награжден орденом «За заслуги перед Республикой Башкортостан» за особые выдающиеся заслуги перед Республикой Башкортостан в области меди-

цины, за заслуги в деле укрепления мира, дружбы и сотрудничества между Россией и Республикой Башкортостан. В 2008 г. Михаил Иванович стал лауреатом премии «Триумф-наука» в области наук о жизни и медицины, в 2009 г. награжден орденом «За заслуги» III степени за особый вклад в развитие украинско-российских взаимоотношений в области медицины, плодотворную научную и практическую деятельность. В 2010 г. награжден орденом «За честь, доблесть, созидание, милосердие» и дипломом Международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «За выдающийся вклад в развитие клинической медицины в области онкологии» и орденом «Звезда экономики России», в 2011 г. награжден Золотой медалью им. А.Н. Бакулева, дипломом и премией им. А.Н. Бакулева «За выдающиеся достижения в онкологии и новаторские работы в лечении интерактивной (с сердечно-сосудистой) патологии». В 2012 г. решением мэрии г. Тбилиси академику М.И. Давыдову присвоено звание «Почетный гражданин города Тбилиси» за особый вклад в развитие российско-грузинских взаимоотношений в области медицины, организацию и развитие онкологической службы Грузии, подготовку высококвалифицированных врачей-онкологов, плодотворную научную и практическую деятельность. В 2013 г. Михаил Иванович стал Почетным членом Академии художеств России (постановление Президиума Академии художеств России от 24.12.2013 г.), в 2014 г. — лауреатом российской премии Людвиг Нобеля. В 2015 г. он избран Почетным доктором Института экспериментальной медицины за выдающиеся достижения в онкологии. И в 2017 г. академик РАН Михаил Иванович Давыдов был удостоен почетного ордена «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

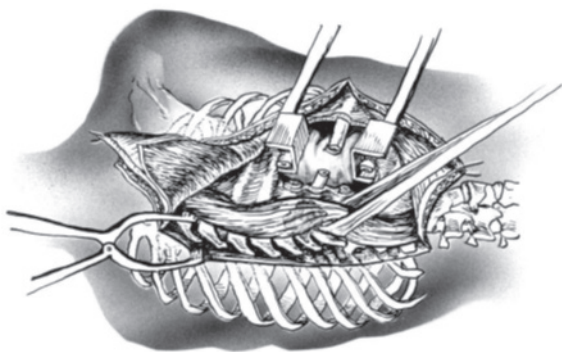
Особое место в отечественной онкохирургии занимает развитие реконструктивно-пластической хирургии. Так, именно Михаил Иванович одним из первых выполнил несколько резекций легочной артерии с последующим протезированием по поводу рака легкого, удаление опухоли первого ребра с резекцией и одномоментной реконструкцией подключичной артерии.

Под руководством М.И. Давыдова разработаны эффективные методы замещения дефектов грудной стенки с использованием различных синтетических материалов и перемещением различных кожно-мышечных лоскутов.

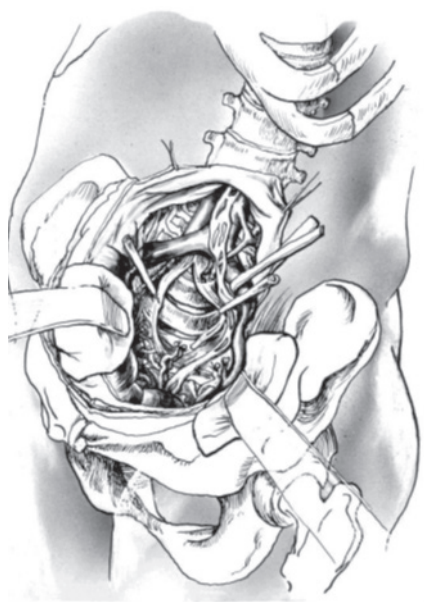
Значительный вклад Михаил Иванович внес в лечение больных с опухолями позвоночника и паравертебральной зоны. Под его личным руководством были разработаны комбинированные оперативные доступы для *en bloc* резекций, при опухолях этой сложной локализации требующие мультидисциплинарного подхода. В настоящий момент разработанные методы лечения широко применяются в клинической онкоортопедологии, позволяя выполнять радикальные операции больным, ранее признававшимся инкурабельными.



Передний доступ к шейно-грудному отделу позвоночника



Комбинированный доступ к грудному отделу позвоночника



Передний доступ к поясничному отделу позвоночника

Михаил Иванович является лидирующим специалистом России в области торакоабдоминальной онкологии. М.И. Давыдов — создатель школы торакоабдоминальной хирургии, которая и по сей день является основой для развития хирургических и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей грудной и брюшной полостей. Михаил Иванович является главным идеологом и разработчиком многих крупных направлений в хирургическом и комбинированном лечении опухолей легких, трахеи, бронхов, средостения, пищевода, желудка, поджелудочной железы, почек. Он внес значительный личный вклад в разработку новых хирургических подходов для расширения показаний к бронхо- и трахеопластическим операциям. Давыдов первым стал оперировать опухоли верхней грудной апертуры и первым выполнил тотальную аллогенную трансплантацию трахеи взрослому пациенту. Он разработал принципиально новую методику внутриплевральных желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов. Огромное значение для прогресса онкохирургии имеют его разработки и внедрение комбинированных резекций пищевода с пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном трахеобронхиальным свищем.

Блестящая хирургическая техника — одно из самых знаменитых профессиональных качеств этого выдающегося специалиста. По мнению Михаила Ивановича, при выполнении любого хирургического вмешательства хирургу следует неукоснительно соблюдать принципы онкологической адекватности, рациональной тактики, максимальной безопасности и высокой функциональности. Академик М.И. Давыдов всегда был и остается сторонником активного подхода к лечению онкохирургических больных. Ярким примером такого подхода является, например, созданная им новая идеология алгоритма обследования и выбора оперативной тактики последовательного вмешательства при лечении пациентов с сочетанной онкологической и сосудистой патологией. Михаилу Ивановичу принадлежит первенство в отечественной онкохирургии в вопросе выполнения неклассифицируемых высокоагрессивных операций с пластикой магистральных сосудов (аорты и ее ветвей, полых вен, легочной артерии). Давыдов разработал методики расширенных оперативных вмешательств при распространенном раке почки, осложненном тромбозом полых вен.

Хирургический талант и выдающиеся способности Михаила Ивановича нашли свое применение и в детской онкологии. Он не раз спасал жизни совсем маленьких пациентов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Михаил Иванович Давыдов — вдумчивый педагог. Он является организатором и инициатором широкой программы послевузовского образования

в клинической и фундаментальной онкологии. И конечно, Михаил Иванович — основоположник современной клинической школы врачей-онкологов. В качестве заведующего кафедрой онкологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова им воспитано огромное количество первоклассных специалистов, многие из которых ныне являются директорами онкологических центров стран СНГ, заведуют отделениями соответствующего профиля во многих ведущих клиниках России.

Под руководством М.И. Давыдова защищено 57 докторских и 50 кандидатских диссертаций. Он является автором и соавтором более 927 научных работ, включая 34 монографии и 9 научно-методических фильмов, 20 изобретений и рационализаторских предложений.

Михаил Иванович Давыдов — выдающийся врач, первоклассный клиницист, высококвалифицированный хирург-онколог, профессионал своего дела, новатор, широко образованный ученый и требовательный принципиальный организатор, он пользуется непререкаемым авторитетом как среди своих коллег, так и в медицинских кругах России и у мировых экспертов онкологии. Его многолетний самоотверженный труд на благо онкологических пациентов, умение увлекать единомышленников личным примером беззаветного служения больному и отечественной медицинской науке, постоянная готовность оказать помощь снискали Михаилу Ивановичу профессиональный авторитет, огромное уважение коллег, сотрудников и учеников, безграничную любовь и благодарность больных.

Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком поздравляет Михаила Ивановича с юбилеем, желает ему новых успехов и достижений в научной деятельности, энергии и вдохновения, крепкого здоровья, благополучия и счастья!

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2017 год

Вреденовские чтения
21–23 сентября 2017
Санкт-Петербург, Россия

Orthopaedics-2017
22–24 сентября 2017
Taiyuan, China

Eurospine 2017
11–13 октября 2017
Dublin, Ireland

CTOS 2017
8–11 ноября 2017
Maui, Hawaii

Конгресс онкологов России
15–17 ноября 2017
Москва, Россия

38th SICOT
30 ноября – 2 декабря 2017
Cape Town, South Africa

2018 год

Съезд онкологов СНГ
90-летие акад. Н.Н. Трапезникова
Сочи, Россия
22–24 апреля
www.eesg.ru
www.cisoncology.org

Global Spine Congress
Singapore
2–5 мая
www.gsc2018.org

31 EMSOS
Amsterdam
8–11 мая
www.emsos.org

90 лет академику Н.Н.Трапезникову
Москва, Россия
21 мая
www.eesg.ru

ASCO, Chicago, USA
1–5 июня
www.asco.org

Форум «Белые ночи»
5–8 июля
www.forum-onco.ru

Вреденовские чтения
С.-Петербург, Россия
Сентябрь 2018
www.vredenreadings.org

EUROSPINE 2018
Barcelona, Spain
19–21 сентября
www.eurospine.org

12th APMSTS
Jaipur, India
4–7 октября
www.apmsts2018.com

CTOS
Rome, Italy
14–17 ноября
www.ctos.org

Конгресс онкологов России
Москва
Ноябрь 2018
www.rosoncoweб.ru

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ!



Н.И. Переводчикова
10 октября



И.Б. Щепотин
03 ноября



В.В. Дворниченко
04 ноября



И.В. Поддубная
11 ноября



Е.Д. Чойнзонов
11 ноября



А.М. Гарин
14 ноября



С.А. Тюляндин
16 ноября



А.Т. Амирасланов
17 ноября



Е.М. Трещалина
17 ноября

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

1. К публикации принимаются оригинальные статьи, обзоры, лекции, описание случаев из практики, письма в редакцию. Все присылаемые для публикации материалы подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. При подаче материалов в редакцию подразумевается, что данные материалы одновременно не рассматриваются редакционными советами других изданий.

2. Рукопись направляется в редакцию с сопроводительным письмом от учреждения, в котором выполнена работа. В письме должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы.

Рукопись должна быть подписана всеми авторами и сопровождаться информационной страницей, на которой будут указаны: имя, адрес, номер телефона и факса, адрес электронной почты автора статьи, с которым редакция будет вести переписку. Данная страница должна быть подписана всеми членами авторского коллектива, что означает согласие на публикацию представленной работы. Подача материалов для публикации означает автоматическую передачу авторских прав автору издательству с момента физического их получения. Принятая к печати документация становится постоянной собственностью журнала и не подлежит частичному или полному воспроизведению без письменного разрешения редакции. **Работы, принятые для публикации другими редакциями, не принимаются.** Получение разрешений на воспроизведение иллюстраций, таблиц и т. д., опубликованных в других печатных изданиях и использованных в данном печатном материале, возлагается на автора публикации. Редколлегия оставляет за собой право сокращения объема публикаций без согласования с автором. **Рукописи авторам не возвращаются.**

3. К рассмотрению принимаются работы, написанные на русском языке. Материалы должны быть представлены в напечатанном виде в 2 экземплярах, а также в электронном виде.

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

шрифт Times New Roman, размер 12, двойной интервал, отступ по левому краю 3,5 см, выравнивание по

ширине. Текст следует набирать без абзацных отступов и не использовать переносов. Распечатывать текст нужно только на одной стороне листа формата А4.

Первая страница должна содержать: название работы на русском и английском языках, список авторского коллектива (И.О. Фамилия) на русском и (Фамилия И.О.) английском языках, полное название учреждения, где проводилась данная работа (название учреждения, город) на русском и английском языках, адрес для корреспонденции на русском и английском языках (включая телефон, факс и адрес e-mail), ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языках, а также отдельной строкой информацию о количестве страниц, рисунков (цветных и черно-белых), графиков и таблиц, источников литературы.

Резюме на двух языках (рус. и англ.) обязательно для всех публикаций.

Для оригинальных статей — не более 1500 знаков с пробелами, должно содержать следующие выделенные подразделы:

— <i>цель работы</i>	— <i>Background</i>
— <i>материалы и методы</i>	— <i>Methods</i>
— <i>результаты</i>	— <i>Results</i>
— <i>заключение</i>	— <i>Conclusion</i>

Для всех остальных публикаций (лекций, обзоров, случаев из практики, статей для рубрики «обмен опытом») резюме должно содержать не более 750 знаков с пробелами и кратко отражать суть работы.

Сокращения без расшифровки (кроме общепринятых) не допускаются. Допускается не более 5 сокращений словосочетаний. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русскоязычного эквивалента с указанием оригинального варианта. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ. Следует избегать использования сносок, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы. По ходу текста на полях должны быть указаны последовательно номера таблиц и рисунков в квадратных скобках. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визу-

ются авторами на полях рукописи, **а в электронном виде — на полях значком «визирую»**, что означает отсутствие в них ошибок или опечаток.

Для лекарственных препаратов следует указывать международные названия за исключением тех препаратов, для которых международные названия не предусмотрены.

Таблицы и иллюстрации

Число таблиц в представляемых рукописях не должно превышать 3, рисунков — не более 6 (включая цветные фотографии). Таблицы и иллюстрации (пронумерованные арабскими цифрами) должны быть расположены **на отдельных страницах**. Подписи к рисункам печатаются **на отдельных страницах**. Не следует использовать фоновую заливку таблиц и рисунков. По возможности следует сгруппировать несколько иллюстраций в единый блок для печати (макс. размер блока 180 × 225 мм). На обратной стороне каждой иллюстрации карандашом укажите номер рисунка, фамилию автора и «верх» изображения. Для электронных версий при сканировании используйте разрешение 300 dpi для цветного изображения и 800–1200 dpi для черно-белого, формат файла — TIFF.

Цветные иллюстрации: допускается включение в 1 публикацию не более 4 цветных фотографий размером 90 × 120 мм.

Литература

В списке литературы использованные источники приводятся **по порядку цитирования** в тексте с указанием всех авторов с инициалами, названия книг, журналов, места издания, издательства, года издания, тома и номера выпуска, страниц «от» и «до». Следует использовать сокращения названий журналов в соответствии с Index Medicus System. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки в тексте указывают арабскими цифрами в [квадратных скобках]. В списке литературы могут быть указаны только ссылки, использованные в тексте. Если число авторов составляет не более 4, то указываются все авторы. Если число авторов превышает 4, то указываются Ф.И.О. первых 3 авторов, а далее «соавт.» или «et al.». Правильность написания литературных источников дополнительно визируется авторами на полях списка литературы.

Оригинальные статьи

Статьи представляются в объеме до 15 страниц, включая резюме на русском и английском языках (см. пункт 3 настоящих правил), ключевые слова на русском

и английском языках, дополнительно название и Ф.И.О. авторов на английском языке, подписи к рисункам, список литературы, таблицы. Текст должен содержать следующие разделы, выделенные полужирным шрифтом: Резюме, Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы, Литература. В разделе «Введение» должны быть четко сформулированы задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» следует:

1) Описать дизайн исследования:

— Указать тип исследования (например: одномоментное, «случай-контроль», проспективное).

— Назвать популяцию, из которой набирались выборка. Если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них.

— Перечислить критерии включения и исключения наблюдений. Если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно.

— Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

— В случае применения рандомизации назвать ее метод.

2) Давать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами.

3) Указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя).

4) Указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

В разделе «Результаты» следует:

1) Расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и среднее квадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »).

Внимание! Стандартную ошибку среднего (m) в качестве описательной статистики использовать не следует.

2) Приводить число наблюдений для каждого описываемого признака в каждой группе, как в тексте, так и в таблицах и рисунках. Также в таблицах и рисунках (либо их заголовках) необходимо указывать, какие описательные статистики на них представлены.

3) При приведении уровня значимости (p) необходимо указывать метод статистического анализа, в ходе которого данный уровень значимости рассчитан. Уровень значимости рекомендуем приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$).

4) При использовании параметрических методов статистического анализа (например, Т-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

5) При исследовании **эффективности диагностических методов** следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

6) При исследовании **эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики)** необходимо приводить результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

Обзоры (общий объем — до 23 страниц): включают название статьи и Ф.И.О. авторов на русском и английском языках, название учреждения на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках, **резюме на русском и английском языках**. Список литературы не должен превышать 20% общего объема текста.

Лекции

Лекции (общий объем — до 23 страниц): возможен произвольный стиль изложения; название и Ф.И.О. авторов, ключевые слова и **резюме** следует **представлять** на русском и английском языках. Требования к иллюстративному материалу — такие же как для оригинальных статей. При желании авторов к лекции прилагается список литературы с обязательными ссылками в тексте по приведенным выше правилам. Список литературы к тексту лекций не должен превышать 10 наименований из числа основополагающих работ, доступных широкому кругу читателей.

Описание случаев из практики

Данные материалы должны содержать не более пяти страниц печатного текста и не более трех таблиц или рисунков.

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованным в журнале материалам, не должны превышать одной

печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

Электронная версия должна содержать только информацию, относящуюся к данной работе.

Для записи текста и иллюстраций, графиков, таблиц используйте гибкие диски 3,5', CD-ROM или Zip-диски. Допускается сжатие информации в формате zip.

Электронный носитель должен сопровождаться следующей информацией: первой строкой укажите краткое название Вашей статьи, затем Ваши имя и фамилию, затем почтовый и электронный адреса, а также номера контактных телефонов. Далее укажите программное обеспечение, в котором выполнена работа.

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

Рукописи авторам не возвращаются. **Материалы, не отвечающие данным требованиям, к публикации не принимаются.**

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции

Софронову Денису Игоревичу

115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Тел.: 8 (495) 324-96-49, 8-916-928-63-02

E-mail: mdssofronov@mail.ru

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

Н.Е. Кушлинский, И.В. Бабкина, Ю.Н. Соловьев, И.В. Булычева, Г.Н. Мачак, М.Д. Алиев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: FGF-1, FGF-2, эндостатин, опухоли костей, сыворотка крови

Molecular-biology markers in the serum of patients with primary bone tumors

Kushlinsky N.E., Babkina I.V., Soloviev Yu.N., Bulicheva I.V., Machak G.N., Aliev M.D.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: FGF-1, FGF-2, endostatin, bone tumors, serum

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodo M., Lilli C., Bellucci C. et al. Basic fibroblast growth factor autocrine loop controls human osteosarcoma phenotyping and differentiation. *Molecular Medicine*. 2002, v. 8, No. 7, p. 393-404.
2. Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-Related Cancer*. 2000, v. 11, p. 165-197.
3. Valta M.P., Hentunen T., Qu Q. et al. Regulation of osteoblast differentiation: a novel function for fibroblast growth factor 8. *Endocrinology*. 2006, v. 147, No. 5, p. 2171-2182.
10. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. *Биохимия*. 2003, т. 68, № 5, с. 611-631.
11. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процесса. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Оформить подписку на 1-е полугодие 2018 г.
на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» Вы можете:

- 1 — на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1-й том, индекс 13157
2 — в издательстве, начиная с любого номера. В год выходит 4 номера журнала.

Оформить подписку в издательстве можно следующим образом:

1. Заполните формуляр подписчика и банковскую форму.
2. Вырежьте и оплатите квитанцию в любом отделении СБЕРБАНКА России.
3. Копию квитанции об оплате и формуляр подписчика перешлите нам удобным для Вас способом:

1. По почте. Адрес редакции: 117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, офис 6.
2. По электронной почте. farmarus@com2com.ru, pharmprg@com2com.ru

Стоимость 1 экземпляра журнала — 300 руб.

годовой подписки — 1200 руб.



Формуляр подписчика

САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Фамилия

Имя

Отчество

Адрес доставки Почтовый индекс:

Адрес:

Контактный телефон с кодом города:



Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир



ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Квитанция

Кассир