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

Редакционный совет

Д.А. Алиев *(Азербайджан)*	А.Н. Махсон *(Москва)*
А.Т. Амирасланов *(Азербайджан)*	В.М. Моисеенко *(С.-Петербург)*
С.Х. Атаев *(Туркмения)*	С.Н. Наврузов *(Узбекистан)*
Ю.М. Богдаев *(Минск)*	И.В. Поддубная *(Москва)*
А.М. Галстян *(Армения)*	В.Г. Поляков *(Москва)*
Г.И. Гафтон *(С.-Петербург)*	Б.Б. Султангазиева *(Киргизия)*
М.А. Гафур-Ахунов *(Узбекистан)*	Ю.Н. Соловьев *(Москва)*
М.М. Давыдов *(Москва)*	Р.Ш. Хасанов *(Казань)*
В.В. Дворниченко *(Иркутск)*	Е.Ц. Чойнзонов *(Томск)*
А.Г. Дедков *(Украина)*	Ю.В. Шишкин *(Москва)*
Л.В. Демидов *(Москва)*	А.М. Гарин *(Москва)*
Б.И. Долгушин *(Москва)*	А.Н. Махсон *(Москва)*
Д.З. Закиряходжаев *(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

Е.В. Неборак, А.В. Лебедева, Е.Г. Головня, Д.В. Нисиченко, А.З. Дзампаев, В.Н. Байкова, М.Д. Алиев. Динамика показателей системы антиоксидантной защиты организма у детей с остеосаркомой при проведении высокодозной химиотерапии метотрексатом 3

Саркомы костей

П.С. Сергеев, В.В. Тепляков, В.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.О. Ахов. Современный взгляд на онкологическое эндопротезирование крупных суставов у взрослых пациентов с опухолями костей 12

Г.П. Котельников, А.В. Колсанов, А.Н. Николаенко, Н.В. Попов, В.В. Иванов, А.Е. Щербовских, С.А. Приходько, П.В. Платонов. Применение 3D-моделирования и аддитивных технологий в персонифицированной медицине 20

А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова, В.А. Соколовский. Особенности реабилитации после эндопротезирования крупных суставов в онкоортопедии 27

Саркомы мягких тканей

Г.В. Зиновьев, Г.И. Гафтон, Е.А. Бусько, И.Г. Гафтон, М.С. Синячкин. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей 32

А.В. Назаренко, Э.Р. Мусаев, С.В. Медведев, О.А. Заспа, Д.С. Романов, Д.И. Софронов, В.А. Болдырева. Случай оценки эффективности неоадъювантного лучевого лечения больного пекомой параректальной клетчатки 42

Реконструктивная хирургия

В.Ю. Ивашков, С.В. Сопромадзе, Р.М. Доколин, Ю.В. Алымов, В.А. Соболевский. Применение метода гипербарической оксигенации для лечения осложнений после реконструктивных операций в онкологии 46

Кунсткамера

Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, Е.В. Михайлова, В.Х. Харбедия, О.В. Илюшина, А.А. Малахова, А.З. Дзампаев, М.Д. Алиев. Субтотальная резекция большеберцовой кости в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 52

Хроника научной жизни

Конгрессы, конференции, форумы 59

Для авторов

Требования к оформлению рукописей 61

Учредители

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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./факс 8 (499) 724-39-02
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел реализации и подписки:
Тел. 8 (499) 724-39-02
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Адрес редакции:
117342, Москва,
Профсоюзная ул., д. 69, офис 1013
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

© ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

© Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

© ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Подписка на 1-е полугодие 2017 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

Neborak E.V., Lebedeva A.V., Golovnya E.G., Nisichenko D.V., Dzampaev A.Z., Baykova V.N., Aliev M.D.

Dynamics of antioxidant defense system indicators in children with osteosarcoma during high-dose chemotherapy with methotrexate 3

Bone Tumors

Sergeev P.S., Teplyakov V.V., Shaposhnikov V.A., Lazukin A.V., Akhov A.O.

Joint replacement in patients with bone tumors: a modern view 12

Kotelnikov G.P., Kolsanov A.V., Nikolaenko A.N., Popov N.V., Ivanov V.V., Scherbovskih A.E., Prichodko S.A., Platonov P.V.

Application of 3D modeling and additive technologies in personalized medicine 20

Stepanova A.M., Merzljakova A.M., Sokolovskij V.A.

Rehabilitation after endoprosthetic replacement in the orthopedic oncology 27

Soft tissue sarcomas

Zinovev G.V., Gafton G.I., Busko E.A., Gafton I.G., Sinyachkin M.S.

Locally recurrent soft tissue sarcomas of extremities: detection and treatment 32

Nazarenko A.V., Musaev E.R., Medvedev S.V., Zaspa O.A., Romanov D.S., Sofronov D.I., Boldyreva V.A.

A case of evaluation of the effectiveness of neoadjuvant radiotherapy in patient with pecoma of pararectal area 42

Reconstruction surgery

Ivashkov V.U., Sopromadze S.V., Dokolin R.M., Alimov Ju.V., Sobolevsky V.A.

Application of hyperbaric oxygenation in the treatment of complications after reconstructive surgery in oncology 46

Rear clinical cases

Nisichenko D.V., Hestanov D.B., Mikhaylova E.V., Harbediya V.H., Ilyushina O.V., Malakhova A.A., Dzampaev A.Z., Aliev M.D.

Case report of subtotal resection of tibia in the pediatric oncology and hematology institute of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 52

Chronicles

Congresses, Conferences 59

For Authors

Instructions for Authors 61

УДК 616-006.34.04

Динамика показателей системы антиоксидантной защиты организма у детей с остеосаркомой при проведении высокодозной химиотерапии метотрексатом

Е.В. Неборак, А.В. Лебедева, Е.Г. Головня, Д.В. Нисиченко, А.З. Дзампаев, В.Н. Байкова, М.Д. Алиев

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

Ключевые слова: **дети, высокодозная химиотерапия, метотрексат, оксидативный стресс, система антиоксидантной защиты, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий антиоксидантный статус**

Одним из факторов токсичности метотрексата (Mtx) при проведении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) является его прооксидантное действие. Для компенсации возникающего в организме оксидативного стресса в клинике используют гепатопротекторные препараты.

Цель работы. **Изучить динамику показателей системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у детей при проведении ВДХТ Mtx. Объект исследования: 246 пациентов в возрасте 9–15 лет, получивших ВДХТ Mtx.**

Методы. **Определение активности гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ), глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутазы (СОД), общего антиоксидантного статуса (ОАОС) в крови на ключевые часы от начала введения Mtx – 4; 24; 42; 48; определение их биокинетических параметров.**

Результаты. **Для первых 4 курсов выявлены закономерности: активности ГГТ и СОД имеют максимум повышения на 4 ч, а затем снижаются. Активность СОД несколько восстанавливается на 48 ч. Уровни ГР и ОАОС, напротив, минимальны на 4 ч, после чего возрастают до уровня выше референсного. Эти закономерности являются результатом *одновременного действия оксидативного стресса и антиоксидантного эффекта гепатопротектора*.**

Заключение. **Оксидативный стресс, вызванный действием Mtx, может компенсироваться введением адеметионина, который положительно влияет на все измеряемые показатели. После 4 курсов ВДХТ, несмотря на введение адеметионина, степень гепатотоксичности нарастает, что отражается в динамике СОД и ГГТ.**

Введение. В настоящее время приоритетным направлением в детской онкологии является органосохраняющее лечение. Достигнутые за последние годы успехи в химиотерапии злокачественных опухолей костей, совершенствование хирургической техники, а также внедрение в онкоортопедию новейших технологий позволяют значительно расширить показания к органосохраняющим операциям [1]. Эффективность и токсичность противоопухолевых лекарственных препаратов чаще всего реализуются одними и теми же механизмами действия, и только избирательность их действия в отношении опухолевых клеток определяет широту терапевтического действия. Метотрексат (Mtx) – это классический ингибитор дигидрофолатредуктазы, применяемый для лечения многих онкологических заболеваний. В частности, использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) Mtx является стандартом в лечении остеосаркомы (ОС) [2]. Короткое воздействие очень высоких концентраций Mtx способствует проникновению препарата в клетки и отсеки, недоступные для более низких доз Mtx. Нежелательным токсическим эффектам Mtx противостоят препараты восстановленной фолиевой кислоты (лейковорин), обеспечивая необходимую избирательность действия Mtx и защищая нормальные ткани. Это позволяет применять в клинике дозы Mtx, которые могли бы привести к летальному исходу, и делает терапию относительно свободной от токсичности [3]. Терапевтическая эффективность и токсичность одинаковых доз Mtx, однако, могут различаться у разных пациентов, что обычно проявляется во внезапной задержке выведения, резком усилении токсичности и опасности для жизни пациента. Именно поэтому Mtx подлежит терапевтическому лекарственному мониторингу (ТЛМ), который заключается в регу-

Адрес для корреспонденции

Д.В. Нисиченко
E-mail: nisichenko@gmail.com

лярном определении концентрации лекарственного средства в сыворотке крови и применяется для выявления его замедленного выведения и оптимизации режима дозирования [4].

Mtx имеет также другие молекулярные мишени своего действия. Одним из механизмов его действия является способность индуцировать оксидативный стресс, ингибируя НАДФ-зависимые ферменты, необходимые для синтеза глутатиона [5, 6]. В обзоре Фролова и соавт. [7] подробно обсуждаются молекулярные механизмы гепатотоксичности, опосредованные индукцией оксидативного стресса, в том числе: ингибирование глутатионредуктазы (ГР) и γ-глутамилцистеинсинтазы, участвующих в регенерации и продукции восстановленного глутатиона. Авторы делают вывод, что в совокупности эти механизмы приводят к внутриклеточному окислительному стрессу, снижению электрического потенциала митохондрий и гибели клеток. Таким образом, прооксидантное действие Mtx можно рассматривать как основной механизм токсичности в условиях лейковориновой защиты. Для компенсации возникающего в организме оксидативного стресса в клинике применяют гепатопротекторные препараты с регенерирующими и антиоксидантными свойствами типа адеметионина [8].

В связи с вышесказанным ТЛМ Mtx при одновременном определении показателей антиоксидантной защиты (АОЗ), таких как общий антиоксидантный статус (ОАОС), активность гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ), ГР и супероксиддисмутазы (СОД) (Cu/Zn-зависимой), представляется клинически важным. ГГТ – мембраносвязанный фермент – является маркером гепатотоксичности и участвует в поддержании гомеостаза глутатиона, главного антиоксиданта организма, разрушая его с образованием цистеина, который далее вновь превращается в глутатион [9]. Показатель ОАОС характеризует общую концентрацию антиоксидантов в плазме крови. ГР участвует в цикле глутатиона – восстанавливает его окисленную форму. СОД – защищает организм человека от высокотоксичных кислородных радикалов [9]. В нашей предыдущей работе мы подробно изучили и опубликовали данные об изменении показателей АОЗ на протяжении одного курса ВДХТ [10]. Целью настоящей работы стало выявление закономерностей динамики вышеуказанных показателей токсического действия Mtx на фоне проведения 8 курсов ВДХТ Mtx.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены данные о 246 детях в возрасте от 9 до 15 лет с ОС (средний возраст 12,2 года), получавших лечение в НИИ ДОГ ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2006 по 2014 г. согласно протоколу комплексной химиотерапии ОС «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ. Всего проведено 1050 курсов ВД Mtx. Больные получили от 1 до 8 курсов ВД Mtx в дозе 8 или 12 г/м^2. Средняя доза Mtx составила 18,96±5,2 г, вводимых на протяжении 4 ч инфузии на фоне щелочной прегидратации. Лейковорин назначался внутривенно, как описано ранее [10]. Для коррекции оксидативного стресса пациенты также получали адеметионин в дозах, соответствующих их возрасту. В контрольную группу детей (30 человек) вошли практически здоровые пациенты. Распределение их по полу и возрасту в контрольной группе соответствовало таковому в исследуемой группе больных.

Кровь из вены забиралась на 0; 4; 24; 42; 48 ч и обрабатывалась по стандартной методике [10]. Определение Mtx проводили методом флуоресцентно-поляризационного иммуноанализа (ФПИА) на анализаторе TdxFlx («Abbott», США). Показатели системы АОЗ – ОАОС, ГГТ, СОД, ГР – определяли на протяжении всего лечения (до начала лечения и в течение каждого из восьми курсов ВДХТ Mtx). Оценку значений ОАОС, активностей СОД, ГР, ГГТ проводили на биохимическом анализаторе ALCYON фирмы «Abbott» (США), как описано ранее [10]. Для статистической обработки результатов исследования использовались процедуры математической статистики, реализованные в программах SPSS.21, MSExcel 2010. Распределение в исследуемых выборках было нормальным, поэтому использовались параметрические методы статистического анализа; критической величиной уровня значимости считали 0,05. Для математического описания процессов изменения показателей системы ОАЗ были применены биокинетические расчеты, которые позволили получить количественные характеристики этих процессов. Определение биокинетических параметров (константа скорости реакции первого порядка, период полувыведения) системы ОАЗ осуществляли в программе MS Excel 2010 по методу, описанному ранее [11]. Коэффициент достоверности аппроксимации (R^2) позволил сделать вывод о том, насколько биокинетический процесс подчиняется экспоненциальной зависимости: модель считается приемлемой при $R^2>0,5$ и достаточно хорошей при $R^2>0,8$ [12]. В качестве референсных критериев использовали пороговые значения активности ГГТ, ОАОС, ГР и СОД, установленные в контрольной группе детей.

Результаты

В табл. 1 представлены данные о биохимических показателях контрольной группы. Все средние значения в данной группе укладываются в границы нормы.

В группе детей, получавших ВДХТ Mtx, получены следующие данные. Исходная активность ГГТ, измеренная до начала введения Mtx, остается в границах

Таблица 1. Значения биохимических показателей сыворотки крови у детей контрольной группы (n=30)

Биохимические показатели	Средние значения	Пределы нормы (справочные данные)	Пороговые значения (контрольная группа)
ГГТ (ед/л)	11,8±1,3	5,0–35,0	15
СОД (ед/л)	963,5±45,8	820–1200	1200
ГР (ед/л)	57,4±12,6	33–73	73
ОАОС (ммоль/л)	1,5±0,12	1,30–1,77	1,77

Примечание. Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – среднеквадратическое отклонение.

нормы на всех курсах, кроме 5-го и 6-го: на них она повышается – на 16 и 10% соответственно (рис. 1). На 8-м курсе исходная активность ГГТ оказывается почти вдвое ниже исходной активности, отмеченной на 1-м курсе. Все остальные точки находятся выше нормы на всех курсах, кроме последнего. Резкое повышение активности ГГТ на 4 ч после начала введения Mtx наблюдается на всех курсах. Поскольку Mtx вводится на протяжении 4 ч, то именно 4 ч является точкой его максимальной концентрации в крови, а значит, максимального терапевтического и токсического эффекта. Поэтому пик активности ГГТ, связанный с цитолизом клеток печени, на 4 ч закономерен. При этом наблюдается постепенное понижение максимальной активности от курса к курсу – от 91,4 мкмоль/л на 1-м курсе до 30,6 мкмоль/л на 8-м курсе, что составляет 212 и 16,4% от исходного (до начала терапии) значения соответственно (см. рис. 1 а; табл. 2). На 7-м и 8-м курсах это повышение уже не выходит за границы нормы. Такая тенденция может объясняться истощением клеток печени к концу 8 курсов ВДХТ, так что даже при выбросе ГГТ в кровь общая активность ГГТ не превышает референсные значения.

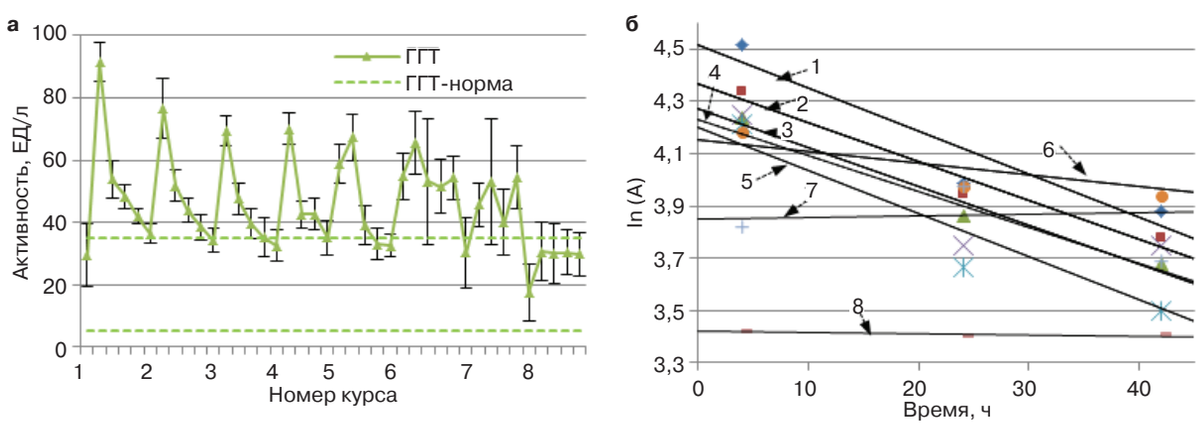

Рис. 1. Динамика активности ГГТ в зависимости от номера курса ВДХТ: а) в координатах «Активность – Номер курса»; б) в полулогарифмических координатах «ln (A) – Время», номера курсов отмечены цифрами на графике

Таблица 2. Основные биокинетические параметры ГГТ при проведении 8 курсов ВДХТ Mtx

№ курса	$C_{исх}$, ЕД/л	$C_{макс\ час}$, ЕД/л	Δ %, по сравнению с $C_{исх}$	Кратность $C_{макс}$ по отношению к норме	K_{el}, $ч^{-1}$	$t_{½}$, ч
1	29±10,08	91,4±6,25*	212,5	1,8 N	$-1{,}65 \cdot 10^2$	22,4
2	36±3,13	76,5±9,6*	111,0	1,5 N	$-1{,}49 \cdot 10^2$	23,3
3	34±3,75	69,4±5,0*	103,4	1,3 N	$-1{,}49 \cdot 10^2$	21,4
4	33±5,0	70±5,0*	115,4	1,4 N	$-1{,}38 \cdot 10^2$	19,8
5	58±6,25	67,4±7,5*	14,7	1,3 N	$-1{,}65 \cdot 10^2$	15,9
6	55±7,5	65,6±10,0*	19,8	1,3 N	–	–
7	30±11,4	53,1±20,1**	50,7	1 N	–	–
8	17,5±9,25	30,6±9,4*	75,0	1 N	–	–

Примечание. Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – среднеквадратичное отклонение.

Биокинетический подход позволил дать математическое описание динамики ГГТ. Линеаризация в полулогарифмических координатах позволила выявить, что изменения активности ГГТ описываются уравнением первого порядка с 1-го по 5-й курс (R^2>0,8). На 6-м курсе кинетика данного показателя начинает меньше соответствовать закону экспоненты (R^2=0,6738), а кривая 7-го курса перестает подчиняться закону экспоненты (R^2=0,0086). На 8-м курсе происходит относительное восстановление экспоненциальной зависимости (R^2=0,6196), но угол наклона остается чрезвычайно маленьким, биокинетическая кривая идет почти параллельно оси абсцисс. Как видно из графика (см. рис. 1 а), начиная с 6-го курса, в кинетике фактически отсутствуют какие-либо закономерности, кроме общей тенденции к снижению активности ГГТ. Константы элиминации и периоды полувыведения были рассчитаны только для курсов, подчиняющихся экспоненциальной зависимости (см. табл. 2). Константа элиминации, характеризующая скорость элиминации, последовательно снижается с 1-го по 4-й курс. На 5-м курсе она возрастает до уровня 1-го курса. Период полувыведения увеличивается с 1-го по 4-й курс и понижается до уровня 1-го курса на 5-м. Это происходит на фоне общего снижения кратности величины повышенной ферментативной активности по отношению к норме.

При изучении показателя ОАОС при ВДХТ Mtx было обнаружено, что к 4 ч он резко снижается (рис. 2 а), что также совпадает с максимальной концентрацией Mtx. Начальная величина ОАОС соответствует норме на 1-, 2-, 4-, 6- и 8-м курсах. На 3-, 5- и 7-м курсах она ниже нормы. Диапазон понижения ОАОС на 4 ч составляет от 20 до 43%. Далее следует повышение этого показателя – сначала до первоначального уровня, а затем выше. Компенсаторное повышение составляет от 9% (1-й курс) до 122% (7-й курс) по отношению к исходным (нулевым) значениям.

Биокинетические кривые изменения ОАОС (рис. 2 б) подчиняются закону экспоненты на всех курсах. Период полувосстановления снижается с 1-го по 3-й курс – с почти 25 до 12,3 ч. С 4-го по 8-й курс закономерности в изменении этого показателя не наблюдается. Максимальный период полувосстановления был на 1-м и 6-м курсах – его величина составила более 24 и 20 ч соответственно. В целом диапазон периода полувосстановления колеблется от 10 до 24,7 ч. Действительно, из графика видно, что значения ОАОС достигают половины уровня первоначальных менее чем за сутки. Не выявлено четких закономерностей и для константы восстановления: она растет с 1-го по 3-й курс, затем снижается с 3-го по 5-й, опять растет с 5-го по 7-й, на 8-м вновь снижается. Можно говорить о том, что амплитуда колебаний ОАОС растет, при этом, как следует из графика на рис. 2 а, имеется общая тенденция к повышению ОАОС: общий рост компенсаторного значения с 1,78 мкмоль/л на 1-м курсе до 2,4 мкмоль/л на 7-м курсе составляет около 35%.

При изучении показателей АОЗ было обнаружено, что при ВДХТ Mtx к 4 ч резко снижается не только ОАОС, но и активность ГР (рис. 3 а). К 24 ч на всех курсах, кроме 1-, 6- и 8-го, показатели достигают исходных значений и далее, увеличиваясь, значительно превышают их. По-видимому, это связано с введением пациентам адеметионина, способствующего восстановлению АОЗ организма. Симбатный характер изменения ОАОС и ГР указывает на то, что ГР вносит существенный вклад в поддержание ОАОС. Выявленная статистически значимая прямая корреляция между активностью ГР и ОАОС (r=0,79) также подтверждает правильность этого вывода (табл. 3).

Кинетика изменения активности ГР (рис. 3 б) подчиняется экспоненциальной зависимости, то есть соответствует реакции первого порядка, на всех курсах ВДХТ. Исходная активность перед каждым новым курсом сохраняется в пределах нормы.

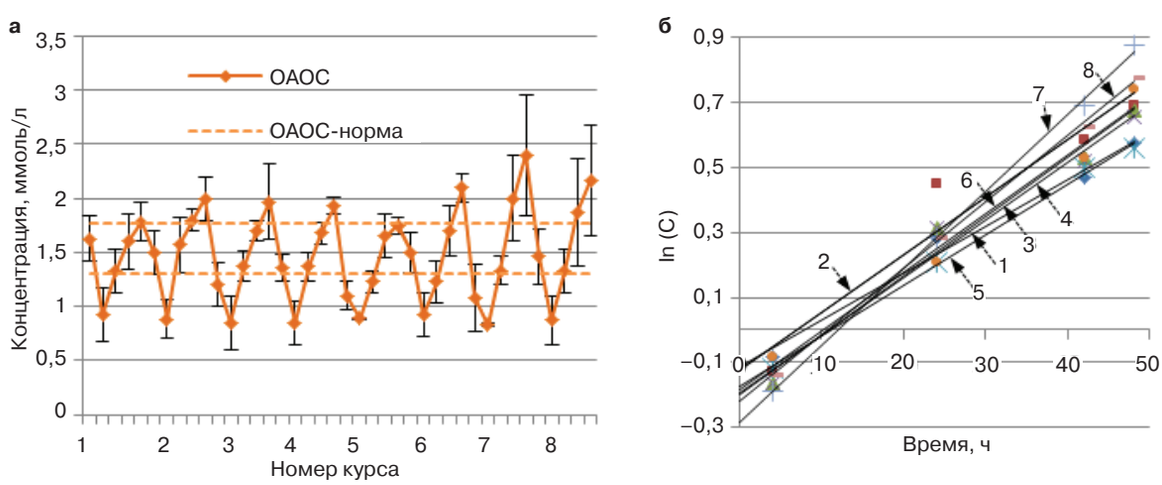

Рис. 2. Динамика ОАОС в зависимости от номера курса ВДХТ Mtx: а) в координатах «Концентрация – Номер курса»; б) в полулогарифмических координатах «ln (C) – Время», номера курсов отмечены цифрами на графике

Таблица 3. Биокинетические параметры ОАОС при проведении 8 курсов ВДХТ Mtx

№ курса	$C_{исх}$ мкмоль/л	$C_{мин}$, мкмоль/л	$\Delta_{сниж}$, %, 4 ч	$\Delta_{комп}$, %, 48 ч	$K_в$, $ч^{-1}$	$t_{1/2}$, ч
1	1,63±0,21	0,92±0,25	43,6	9,2	$1,45 \cdot 10^{-2}$	24,7
2	1,5±0,2	0,88±0,18	41,3	33,3	$1,78 \cdot 10^{-2}$	16,7
3	1,2±0,2	0,85±0,25	29,2	64,2	$1,83 \cdot 10^{-2}$	12,3
4	1,36±0,13	0,85±0,2	37,5	41,9	$1,79 \cdot 10^{-2}$	16,5
5	1,1±0,13	0,89±0,01	19,1	59,1	$1,56 \cdot 10^{-2}$	10,8
6	1,5±0,18	0,92±0,2	38,7	40,0	$1,81 \cdot 10^{-2}$	20,8
7	1,08±0,31	0,83±0,01	23,1	122,2	$2,38 \cdot 10^{-2}$	10,0
8	1,46±0,25	0,87±0,23	40,4	48,6	$2,05 \cdot 10^{-2}$	18,1

Примечание. Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – среднеквадратичное отклонение.

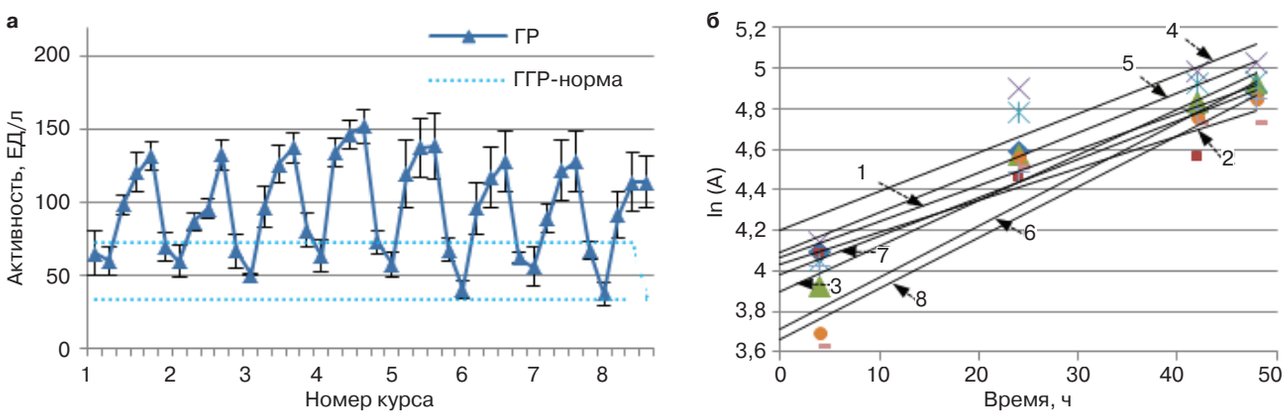

Рис. 3. Динамика ГР в зависимости от номера курса ВДХТ Mtx: а) в координатах «Активность – Номер курса»; б) в полулогарифмических координатах «ln (A) – Время», номера курсов отмечены цифрами на графике

Минимум активности на 4 ч также не выходит за пределы нижней границы нормы. Компенсаторное повышение активности ГР к 48 ч составляет от 69 до 103% по отношению к исходной активности. Однако к 8-му курсу наблюдается максимальное из всех курсов понижение активности ГР на 4 ч как абсолютное, так и относительное – до 44%, составляя 37,3 ЕД/л, то есть происходит углубление действия оксидативного стресса от курса к курсу. Это свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов организма, которые теперь работают на пределе. В табл. 4 представлены основные биокинетические параметры ГР.

Период полувосстановления активности ГР составляет от 3,5 до 11,8 ч без выраженной зависимости от номера курса (см. табл. 4). Константа, а значит, скорость полувосстановления имеет тенденцию к увеличению – с $1,76 \cdot 10^{-2}$ на первом курсе до $2,49 \cdot 10^{-2}$ на последнем. Несмотря на то что вторая после максимальной константа приходится на последний курс, период полувосстановления в данном случае самый длинный. Этот факт объясня-

Таблица 4. Биокинетические параметры ГР

№ курса	$A_{исх}$, ЕД/л	$A_{мин}$, ЕД/л	$\Delta_{сниж}$, %, 4 ч	$A_{макс\ 48}$, ЕД/л	$\Delta_{комп}$, %, 48 ч	$K_{п/в}$, $\cdot ч^{-1}$	$t_{1/2}$, ч
1	64,8±15,2	59,7±9,76	7,9	132±9,6	103,7	$1,76 \cdot 10^{-2}$	3,5
2	69,3±9,44	59,4±11,2	14,3	132,8±10,4	91,6	$1,59 \cdot 10^{-2}$	8,5
3	66,4±12	50,4±0,6	24,1	137,6±10,4	107,2	$2,24 \cdot 10^{-2}$	7,4
4	81,0±12	63,2±11,2	21,9	151,8±11,2	87,5	$1,92 \cdot 10^{-2}$	4,1
5	72,8±8	57,6±8,32	20,9	138,4±22,24	90,1	$1,96 \cdot 10^{-2}$	4,3
6	67,4±8	40,2±6,4	40,4	128,0±20,8	89,9	$2,55 \cdot 10^{-2}$	10,6
7	62,1±3,2	56,0±13,6	9,8	128,0±20,8	106,2	$1,90 \cdot 10^{-2}$	5,2
8	67,2±6,4	37,6±8	44,0	113,6±17,76	69,0	$2,49 \cdot 10^{-2}$	11,8

Примечание. Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – среднеквадратичное отклонение.

ется наибольшим снижением исходной активности ГР – на 44% – после начала проведения ВДХТ на 8-м курсе. Компенсаторное повышение активности ГР по сравнению с исходными значениями к 48 составляет от 69 до 106%, (от 113,6 до 151,8 ЕД/л). Минимальное компенсаторное относительное повышение показано также для 8-го курса. Очевидно, степень компенсации зависит от функциональных ресурсов организма. Период полувосстановления также имеет тенденцию к увеличению, обратно пропорционально скорости восстановления.

Данные, полученные для СОД, представлены на рис. 4. Исходные показатели активности СОД понижены на всех курсах.

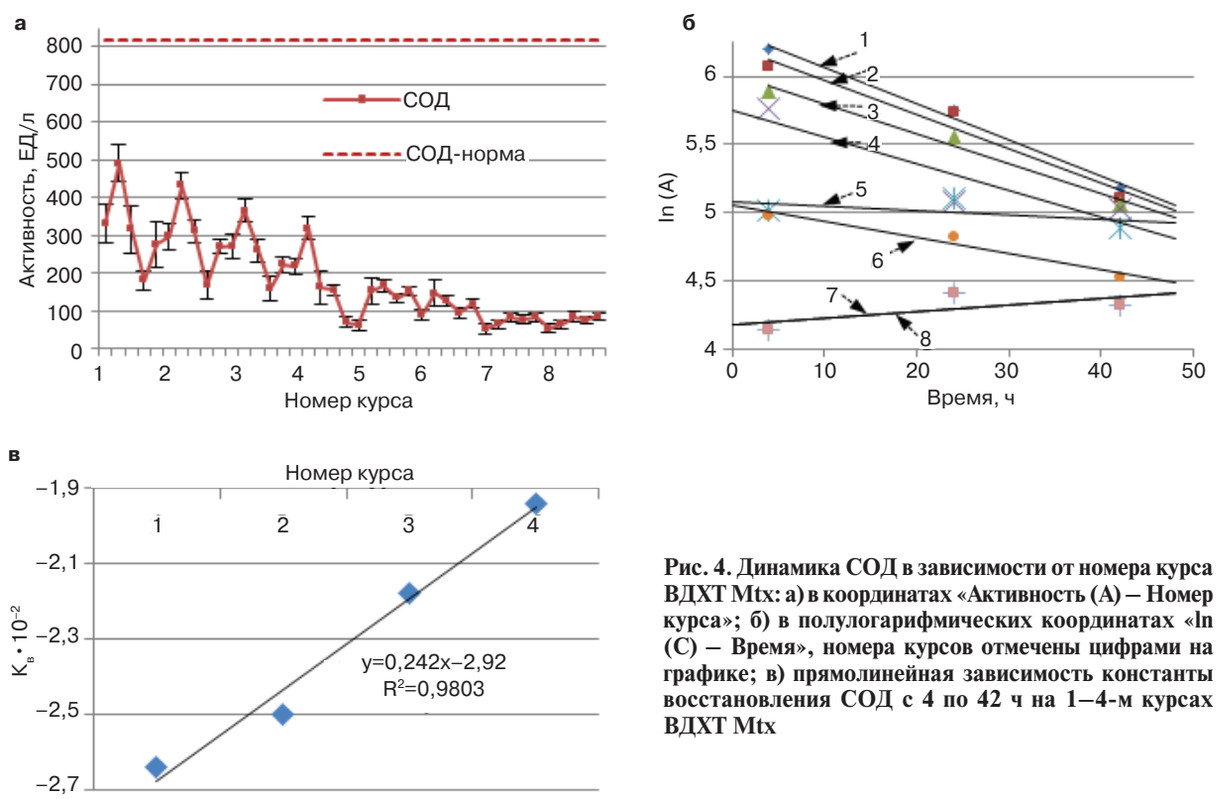

Рис. 4. Динамика СОД в зависимости от номера курса ВДХТ Mtx: а) в координатах «Активность (А) – Номер курса»; б) в полулогарифмических координатах «ln (С) – Время», номера курсов отмечены цифрами на графике; в) прямолинейная зависимость константы восстановления СОД с 4 по 42 ч на 1–4-м курсах ВДХТ Mtx

Кинетика изменения концентрации СОД подчиняется экспоненциальной зависимости только в интервале времени с 4 по 42 ч, исключение составляют 5-, 7- и 8-й курсы, на которых кинетика СОД не подчиняется экспоненциальной зависимости. Из графиков на рис. 4 а видно, что максимум повышения СОД приходится на 4 ч на 1–4-м курсах, на 5-м курсе он перемещается на 24 ч, но абсолютные значения снижены по сравнению с первым курсом более чем в 2 раза. Как и в случае с ГГТ, кинетика СОД перестает подчиняться четким закономерностям, начиная с 5-го курса, и графически приобретает вид затухающих колебаний. Из рис. 4 б видно, что угол наклона, то есть абсолютная величина константы скорости восстановления, уменьшается с 1-го по 4-й курс. Это уменьшение подчиняется прямолинейной зависимости с 1-го по 4-й курс (рис. 4 в). Два последних курса терапии характеризуются минимальным повышением активности СОД.

Очевидно, что состояние антиоксидантной системы (АОС) и в первую очередь активность СОД являются показателями токсических осложнений при терапии Mtx ОС у детей.

Обсуждение

В настоящей работе мы изучили изменения показателей системы АОЗ организма детей при проведении ВДХТ Mtx. Полученные результаты согласуются с данными, опубликованными ранее [10], и позволяют сделать вывод, что ВДХТ Mtx обладает существенным прооксидантным действием на весь организм, которое усиливается от курса к курсу.

Известно, что ГГТ, будучи маркером гепатотоксичности, имеет также большое значение в системе АОЗ. В частности, этот фермент играет ключевую роль в гомеостазе глутатиона, разрушая внеклеточный глутатион с образованием цистеина – лимитирующего субстрата для внутриклеточного синтеза глутатиона *de novo* [13]. Показано также, что его повышенная экспрессия ГГТ в опухолевых тканях коррелирует с их лекарственной резистентностью [14]. В нашем исследовании максимум повышения активности ГГТ на 4 ч от начала введения Mtx, по-видимому, отражает в большей степени гепатотоксическое действие этого цитостатика, проявляющееся в цитолизе гепатоцитов.

В работе [15] оценивалась гепатотоксичность ВДХТ Mtx. Активность ГГТ была повышена в 73% случаев, при этом в 23% она была повышена в 2,5 раза по отношению к верхней границе нормы. В нашем исследовании максимальное повышение составило 1,8 раза от верхней границы нормы, что не противоречит данным литературы. Период полувыведения ГГТ составляет примерно 3–7 дней [13]. В нашем случае период полувыведения ГГТ укладывался в эту норму и даже превосходил ее. В обзоре [16] продемонстрировано, что SAM также способствует понижению концентрации ГГТ в крови. Таким образом, наши результаты подтверждают положительное действие адеметионина на такой показатель гепатотоксичности и АОЗ, как ГГТ. На последних курсах имеет место истощение функциональных резервов организма и суммирование гепатотоксического действия Mtx, поэтому, несмотря на резкий скачок активности ГГТ после введения Mtx, она остается в пределах нормы и далее не изменяется в ответ на действие адеметионина, как на предыдущих курсах.

Активность антиоксидантных ферментов зависит от внутриклеточного редокс-статуса [17]. Экспрессия генов ГР регулируется редокс-чувствительными транскрипционными факторами и повышается в ответ на прооксидантные стимулы [18]. В экспериментах на животных Khalil и соавт. установлено ингибирующее действие Mtx на ферменты ГР и СОД [19]. В работе Akkemiki и соавт. [20] показано *in vitro* прямое неконкурентное ингибирующее действие Mtx на ГР. Наши результаты показали кратковременное снижение активности ГР с последующим ее повышением на всех курсах до уровня выше референсного. Таким образом, можно заключить, что понижение активности ГР происходит за счет действия Mtx, а последующее ее повышение может быть обусловлено несколькими факторами: постепенное выведение Mtx, индукция генов ГР редокс-чувствительными факторами и введение SAM (адеметионина), проявляющего антиоксидантные свойства. Поскольку повышение активности ГР происходит быстро, то можно предполагать, что основной вклад в этот эффект принадлежит SAM. В пользу данного вывода свидетельствует тот факт, что SAM вызывает значимое повышение активности ГР и уровня общего глутатиона, а также активности глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы в печени в эксперименте *in vivo* [21, 22]. При введении SAM вслед за гепатотоксическим и прооксидантным агентом ацетаминофеном значительно сниженная активность ГР повышалась до уровня, превышающего контрольные значения, уже к 4 ч после его введения. Ключевым механизмом, через который реализуется антиоксидантная активность SAM, считается аллостерическая стабилизация цистатионин-бета-синтазы, участвующей в синтезе глутатиона [23]. Кроме того, он сам является предшественником антиоксидантов глутатиона, таурина, цистеина. Именно благодаря этому наблюдается последовательное повышение ОАОС после 4 ч от начала введения Mtx.

Считается, что гены СОД экспрессируются конститутивно [24]. Поскольку измерение активности СОД в нашем исследовании проводилось в эритроцитарной массе и пересчитывалась в ЕД/л, ее пониженная исходная активность у больных ОС, по-видимому, связана с имеющейся у этих пациентов анемией. Повышение активности СОД к 4 ч в нашем исследовании совпадает с минимальным значением ОАОС. В работе [25] показан механизм активации Cu/Zn-зависимой СОД за счет увеличения степени диссоциации ее агрегированных форм в присутствии активных форм кислорода до функционально активных мономеров. Однако чрезмерное повышение концентрации свободных радикалов способно подавлять активность СОД. Активация СОД к 4 ч может быть вызвана оксидативным стрессом на фоне проводимой ВДХТ Mtx. По-видимому, в данном случае имеет место регуляция активности уровнем супероксида, механизм которой описан в работе [25]. На фоне последовательного повышения активности ГР и ОАОС можно говорить о снижении уровня окислительного стресса и соответственно уровня супероксида. Таким образом, дальнейшее снижение активности СОД на фоне повышения ОАОС может быть связано с этим же редокс-зависимым механизмом (снижение активности происходит на фоне снижения уровня АФК) или с действием самого Mtx [19]. В работе [26] активность СОД у животных сохранялась пониженной на 6-й день после введения Mtx, что свидетельствует о том, что сам Mtx не активирует СОД в нормальных тканях. Напротив, под действием SAM значительно повышается активность не только ГР, но и СОД [22]. Таким образом, повторное повышение активности СОД на фоне повышенного ОАОС скорее всего связано именно с действием SAM. Так, в вышеупомянутой работе Brown и соавт. [22] почти двукратно сниженная активность СОД восстанавливалась практически до исходного уровня, не превышая его. Меньшая степень восстановления СОД по сравнению с ГР говорит о ее меньшей чувствительности к действию SAM, чем у ГР. Это согласуется с полученными нами данными об отсроченном (только к 48 ч) и неполном восстановлении активности СОД.

Таким образом, наши результаты подтверждают значимое антиоксидантное действие адеметионина. Мы заключаем, что введение адеметионина оказывает превентивное действие в отношении окисли-

тельного стресса на фоне проводимой ВДХТ, что находит отражение в повышении таких показателей, как ОАОС, ГР и СОД.

Ранее при изучении динамики маркера гепатотоксичности Mtx гомоцистеина нами было установлено, что в изменении его концентрации можно выделить тетрады: концентрация в сыворотке последовательно снижается с 1-го по 4-й курс, тогда как 5-й курс нарушает эту закономерность [27]. Стоит отметить, что наше исследование тоже позволяет говорить о неких тетрадах в отношении кинетики проанализированных показателей. В частности, описанные в данной работе биокинетические закономерности для ГГТ, ОАОС, ГР и СОД справедливы только для первых 4 курсов. Начиная с 5-го курса, эти закономерности отсутствуют для ГГТ и СОД, а кинетика ГР и ОАОС в некоторой степени отличается от первых 4 курсов. Тем не менее биокинетика последних двух показателей (ГР и ОАОС), наиболее чувствительных к действию адеметионина, сохраняет свою прямолинейность в полулогарифмических координатах на протяжении всех 8 курсов. Из этого можно сделать вывод, что стабильность биокинетических параметров поддерживается адеметионином. Можно постулировать усиление токсичности ВДХТ Mtx после 4-го курса, что проявляется клинически, которое уже не может быть скомпенсировано антиоксидантной терапией в той мере, какая имела место на первых 4 курсах.

Заключение

Наше исследование показало, что ВДХТ Mtx вызывает сильный оксидативный стресс в организме пациентов. Адеметионин – гепатопротектор с регенераторными и антиоксидантными свойствами. Выявленные закономерности динамики показателей АОЗ при проведении нескольких курсов ВДХТ Mtx отражают взаимодействие этих двух факторов – прооксидантного действия Mtx и антиоксидантного действия адеметионина. Наиболее чувствительные к действию адеметионина показатели (ОАОС, ГР) в большей степени отражают его положительное действие на организм. Менее чувствительные к нему показатели (ГГТ, СОД) свидетельствуют об усугублении оксидативного стресса от курса к курсу. Таким образом, оксидативный стресс может быть в некоторой степени скомпенсирован введением гепатопротекторов с антиоксидантным действием типа адеметионина, который положительно влияет на все проанализированные показатели. Однако при множественных курсах ВДХТ функциональные резервы организма постепенно истощаются, на что указывает отсутствие восстановления такого важного параметра, как активность СОД, и резкое снижение ГГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзампаев А.З., Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б., Алиев М.Д. Эндопротезирование как приоритетное направление в комбинированном лечении костных сарком у детей. Онкопедиатрия. 2014, № 1, с. 50-53.
2. Jaffe N., Gorlick R. High-Dose Methotrexate in Osteosarcoma: Let the Questions Surcease – Time for Final Acceptance. J. of Clin. Onc. 2008, v. 28, No. 27, p. 4365-4366.
3. Гудман А., Гилман А.Г. Клиническая фармакология. Кн. 3. Пер. с англ. М.: ППП, 2006, с. 10791083.
4. Milone M.C. Therapeutic Drug Monitoring of Selected Anticancer Drugs: Pharmacogenomics Issues. A. Dasgupta. Therapeutic Drug Monitoring. Elsevier Inc. 2012, p. 291-321.
5. Uzar E., Koyuncuoglu H.R. et al. The activities of antioxidant enzymes and the level of malondialdehyde in cerebellum of rats subjected to methotrexate: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. Mol. Cell Biochem. 2006, v. 291 (1-2), p. 63-68.
6. Vardi N., Parlakpinar H., Ates B. Beneficial effects of chlorogenic acid on methotrexate-induced cerebellar Purkinje cell damage in rats. J. Chem. Neuroanat. 2012, v. 43 (1), p. 43-47.
7. Фролов Б.А., Калинина О.В., Кириллова А.В., Штиль А.А. Преодоление гепатотоксичности метотрексата: роль тритерпеноидов. Клиническая онкогематология. 2013, т 6, № 1, с. 1-10.
8. Байкова В.Н., Байков К.Э., Иванов А.В., Кошечкин К.А., Калинкина А.В., Паршина Н.А., Арзамасцев А.П., Дурнов Л.А. Антиоксидантные препараты, их место и роль в детской онкологии. Практикующий врач сегодня. М., 2005, № 1, с. 29-32.
9. Rashid K., Sinha K., Sil P.C. An update on oxidative stress-mediated organ pathophysiology. Food Chem. Toxicol. 2013, v. 62, p. 584-600. DOI: 10.1016/j.fct.2013.09.026. Review.
10. Погодина Е.А., Стрижевская А.М., Шварова А.В., Иванова Н.М., Байкова В.Н. Изменение состояния антиоксидантной защиты при высокодозной химиотерапии метотрексатом у детей с остеосаркомой. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013, т. 24, № 1, с. 19-23.
11. Денисова Н.А., Плетенева Т.В., Байкова В.Н., Березов Т.Т. Кинетические характеристики биохимических показателей при приеме препарата «Консупрен» после аллогенной трансплантации почки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004, т. 138, № 10, с. 458-462.
12. Ершов Э.Б. Распространение коэффициента детерминации на общий случай линейной регрессии, оцениваемой с помощью различных версий метода наименьших квадратов (рус., англ.). ЦЭМИ РАН Экономика и математические методы. М.: ЦЭМИ РАН. 2002, т. 38, вып. 3, с. 107-120.
13. Jiang Sh., Jiang D., Tao Y. Experimental Cardiology: Review Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. Exp. Clin. Cardiol. 2013, v. 18 (1), p. 53-56.
14. Hanigan M.H. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance. Adv. Cancer Res. 2014, v. 122, p. 103-41. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7.
15. Holmboe L., Andersen A.M., Mørkrid L., Slørdal L., Hall K.S. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012, v. 73 (1), p. 106-114. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x.
16. Quentin M. Anstee, Christopher P. Day *S*-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J. Hepatol. 2012, v. 57 (5), p. 1097-109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
17. Sies H., Jones D.P. Oxidative stress. Encyclopedia of stress. Eds. Fink G. San Diego: Elsevier. 2007, v. 3, p. 45-48.
18. Jones C.I., Zhu H., Martin S.F. et al. Regulation of antioxidants and phase 2 enzymes by shear-induced reactive oxygen

species in endothelial cells. Ann. Biomed. Eng. 2007, v. 35, No. 5, p. 683-693.
19. Khalil F.A., El-Kirsh A.A., Ali Kamel E., El-Rahmany N.G. Beneficial effort of propolis extract (bee glue) against methotrexate-induced stress in liver and brain of albino rats. Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences. 2013 (2), p. 111-113.
20. Akkemiki E., Şenturk M., Ozgeris F.B., Taser P., Ciftci M. *In vitro* effects of some drugs on human erythrocyte glutathione reductase. Turk. J. Med. Sci. 2011, v. 41 (2), p. 235-241.
21. Gonzalez-Correa J.A., De La Cruz J.P., Martin-Aurioles E., Lopez-Egea M.A., Ortiz P., Sanchez de la Cuesta F. Effects of S-adenosyl-L-methionine on hepatic and renal oxidative stress in an experimental model of acute biliary obstruction in rats. Hepatology. 1997, v. 26 (1), p. 121-127.
22. Brown M., Ball J.G., Wright M.S., Van Meter S., Valentovic M.A. Novel protective mechanisms for S-adenosyl-L-methionine against acetaminophen hepatotoxicity: improvement of key antioxidant enzymatic function. Toxicol. Lett. 2012, v. 212 (3), p. 320-328. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.05.018. Epub 2012 Jun 5.
23. Pey A.L., Majtan T., Sanchez-Ruiz J.M., Kraus J.P. Human cystathionine {beta}-synthase (CBS) contains two classes of binding sites for S-adenosylmethionine (SAM): complex regulation of CBS activity and stability by SAM. Biochem. J. 2013, v. 449 (1), p. 109-121.
24. Miao L., Clair D.K. Regulation of Superoxide Dismutase Genes: Implications in Diseases. Free Radic. Biol. Med. 2009, v. 47 (4), p. 344-356.
25. Милякова М.Н., Шабанов В.В. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутазы свободными радикалами кислорода. Биомедицинская химия. 2006, т. 52, вып. 2, с. 130-137.
26. Somi M.H., Hajipour B., Abad G.D., Hemmati M.R., Ghabili K., Khodadadi A., Vatankhah A.M. Protective role of lipoic acid on methotrexate induced intestinal damage in rabbit model. Indian J. Gastroenterol. 2011, v. 30 (1), p. 38-40.
27. Стрижевская А.М., Головня Е.Г., Дзампаев А.З., Байкова В.Н. Биохимические критерии токсичности терапии высокими дозами метотрексата у детей с остеосаркомой. Успехи молекулярной онкологии. 2015, № 1, с. 82-89.

Статья поступила 02.02.2017 г., принята к печати 16.02.2017 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

DYNAMICS OF ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM INDICATORS IN CHILDREN WITH OSTEOSARCOMA DURING HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH METHOTREXATE

Neborak E.V., Lebedeva A.V., Golovnya E.G., Nisichenko D.V., Dzampaev A.Z., Baykova V.N., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Key words: **children, high-dose chemotherapy, methotrexate, oxidative stress, antioxidant defense system, glutathione reductase, superoxide dismutase, gamma-glutamyl-transpeptidase, total antioxidant status**

One of the factors of Mtx toxicity during high-dose chemotherapy is its prooxidant action. For the compensation of arising oxidative stress such antioxidant drugs as ademetionin are used in clinical. The purpose of the study: investigation of the dynamics of antioxidant defense system indicators in children during high-dose chemotherapy. The object of study: 246 patients who received high-dose Mtx chemotherapy, aged 9–15 years.

Methods. **Determination of GGT, GR, SOD and OAOS in blood on key hours from the start of Mtx administration – 4, 24, 42, 48; determination of their biokinetics parameters.**

Results. **For the first 4 courses the regularities are found: GGT activity and SOD have a maximum increase in the 4th hour, further reduced. SOD activity recovers slightly up to 48th hour. Levels of GR and OAOS are the lowest for the 4th hour, then increased to a level above the reference one.**

Conclusion. **Oxidative stress caused by the action of Mtx, can be compensated by coadministration of ademetionine, which has a positive effect on all measured indicators. After 4 courses of high-dose Mtx chemotherapy hepatotoxicity increases despite of treatment with ademetionine the degree of hepatotoxicity is growing, which founds the reflection in the dynamics of SOD and GGT.**

УДК 616-006.34 617.3

Современный взгляд на онкологическое эндопротезирование крупных суставов у взрослых пациентов с опухолями костей

П.С. Сергеев, В.В. Тепляков, В.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.О. Ахов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: **эндопротезирование, реконструктивно-пластический компонент, саркомы костей и суставов**

Эндопротезирование длинных костей и крупных суставов дает возможность выполнять протяженные резекции с одномоментной реконструкцией одним имплантом, сохранять опорную и двигательную функцию конечности. С целью обеспечения высокого уровня качества жизни онкологических пациентов комбинированное лечение помимо полихимиотерапии включает в себя использование реконструктивно-пластического этапа при эндопротезировании, а также пре- и послеоперационную реабилитацию.

В настоящее время эндопротезирование крупных костей и суставов является основным методом органосохраняющего лечения пациентов со злокачественными опухолями костей в России и ведущих клиниках мира. Использование метода существенно улучшило качество жизни онкологических больных и не повлияло на прогноз заболевания [3, 14].

По данным American Cancer Society, в 2009 г. саркомы костей составили 0,175% всех злокачественных опухолей. Еще в 1970-х годах прогноз для таких пациентов был неблагоприятным. Выживаемость больных остеосаркомами и саркомами Юинга не превышала 10%, а основным хирургическим пособием, как правило, была ампутация конечности. За прошедшие годы ситуация кардинально изменилась в лучшую сторону. Разработка эффективных режимов химиотерапии, прогресс в биоинженерии и хирургической технике позволили выполнять органосохраняющие операции и эндопротезирование. Пятилетний срок службы протезов увеличился с 20 до 85%. Риск ампутации конечности снизился более чем в 3 раза: с 23% в 1980 г. до 7,4% в настоящее время [23].

Сегодня эндопротезирование выполняют у 90% больных злокачественными опухолями костей. Имплантируют практически все крупные кости и суставы [3, 9, 16 и др.].

Адрес для корреспонденции

П.С. Сергеев
E-mail: ps_sergeev@list.ru

В 1956 г. K.M. Сиваш первым в мире разработал и внедрил уникальный цельнометаллический тотальный эндопротез тазобедренного сустава, связанный эндопротез коленного сустава, онкологические варианты которых использовались долгое время. Одним из основоположников зарубежной онкоортопедии можно считать Henry Jaffe, опубликовавшего в 1958 г. свою работу «Tumors and Tumorous Conditions of Bone and Joints». В 1970-х годах Benoit-Gerrard Company (Caen, France) разработали протезы с фиксированным суставом и адаптировали их к сегментной реконструкции резецированной кости. В первой половине 1980-х годов появились ротационные протезы коленных и тазобедренных суставов. В последние 30 лет для реконструкции резецированных костных сегментов широко используют модульные эндопротезы. Сегодня это стандарт органосохраняющего лечения больных опухолями костей.

В настоящее время в литературе описаны практически все осложнения и отдаленные результаты эндопротезирования [3, 6, 7, 9 и др.].

Для стандартизации осложнений эндопротезирования Henderson и соавт. [22] проанализировали результаты 4359 имплантаций, выполненных 2367 больным опухолями костей в 5 крупных онкологических центрах Европы. В зависимости от вида выделено 5 типов осложнений, объединенных в 2 группы (табл. 1).

В статье Thambapillary и соавт., опубликованной в 2013 г. (табл. 2), проанализированы результаты лечения 668 пациентов, у 316 были первичные

Таблица 1. Классификация осложнений сегментарного эндопротезирования [22]

Тип	Вид	Описание
Механические осложнения		
1	Связанные с мягкими тканями	Вывих, дефицит укрытия эндопротеза мягкими тканями, асептический диастаз шва с массивным рубцеванием и контрактура
2	Асептическое расшатывание ножек	Клинические и рентгенографические признаки нестабильности
3	Структурные	Поломка имплантата, перелом кости, парапротезный перелом
Немеханические осложнения		
4	Инфекция	Инфекционные осложнения, требующие удаления эндопротеза
5	Прогрессирование опухоли	Локальный рецидив

Таблица 2. Сроки наблюдений за больными злокачественными опухолями после хирургического лечения и эндопротезирования крупных костей и суставов

Авторы публикации	Годы исследований	n	Возраст больных (годы)	Срок наблюдения (мес) (min и max)
S. Thambapillary и соавт.	1980–2011	668	4–88	24,6 (1–180)
P. Ruggieri и соавт. [30]	1983–2006	669	9–81	132 (24–300)
C. Cannon и соавт.	1990–2005	83	13–80	30 (1–199)
P. Raiss и соавт.	1995–2008	39	24–84	38 (3–138)
I. Sim и соавт.	1996–2005	50	13–79	24,5 (2–124)
L. Shapeero и соавт.	–	80	4–77	56 (1–163)

злокачественные опухоли костей, у 276 – метастазы в кости. У 90% больных удалось сохранить конечность. Период наблюдения варьировал от 1 до 180 мес и в среднем составил 24,6 мес, 5-летний срок службы протезов – 84%, 10-летний – 70%, общая частота ревизионных операций – 11,1%. Локальный рецидив выявлен у 4,7% больных, тромбоз – у 8,5%, инфекционные осложнения – у 5,2%, вывих – у 5,8%, перипротезный перелом – у 0,6%.

Особого внимания заслуживает исследование Ruggieri и соавт. (см. табл. 2) [30], результаты которого опубликованы в 2012 г. Неоспоримым достоинством работы является большое количество пациентов (n=669), включенных в исследование, и длительный срок наблюдения – от 2 до 25 лет. Средний период наблюдения составил 11 лет, 10-летний срок службы имплантатов – 80%, 20-летний – 55%. Выполнено 19,7% ревизионных вмешательств, причины которых – асептическая нестабильность (5,7%), инфекционные осложнения (9,1%) и изношенность пластиковых компонентов эндопротезов. Анализ десятилетнего срока службы имплантатов показал, что 94% эндопротезов было без признаков нестабильности, а 20-летнего – 82%; до диагностики инфекции – соответственно 90 и 82%.

Показано, что 10-летний срок службы эндопротезов дистального отдела бедренной кости у онкологических больных снижается с 94 до 49%, если резецируемый сегмент превышает 40% длины бедра. Кроме того, выявлено, что частота переломов ножки при реконструктивном эндопротезировании дистального отдела бедренной кости напрямую связана с объемом резекции мышц-разгибателей, поэтому при массивных иссечениях необходимо использовать ножку эндопротеза анатомического дизайна [17].

К осложнениям эндопротезирования относятся нестабильность в виде перелома ножки протеза, нарушения целостности конструкции, асептического расшатывания и инфекционные осложнения в ложе эндопротеза, провоцирующие нестабильность или ревизионные операции, связанные с удалением имплантата.

Основной причиной смерти больных злокачественными опухолями костей, как правило, является прогрессирование заболевания.

Основная причина ампутации конечности – рецидив опухоли или развитие таких осложнений, как тромбоз и инфекция в ложе эндопротеза. Все они подробно описаны в литературе. Так, в ис-

следовании Natarajan и соавт., представленном в 2009 г., частота местных рецидивов составила 5,8%, инфекционных осложнений – 11,7%, вывихов – 11,7%; ампутации выполнены у 5,8% больных. По данным Raiss и соавт. [29], опубликованным в том же году, рецидивы возникают у 7,4% больных, асептическая нестабильность – у 2,5%, вывихи – у 10,2%. Shapeero и соавт. сообщают о более высокой частоте асептической нестабильности (21,3%); частота инфекций в этом исследовании составила 12,5%, рецидива – 13,8%, ампутаций – 7,4%. В 2013 г. Thambapillary и соавт. опубликовали результаты 668 эндопротезирований. Местные рецидивы возникли у 4,7% больных, инфекционные осложнения – у 5,2%, вывихи – у 5,8%.

По данным Д. Нисиченко [6], общая частота инфекционных осложнений эндопротезирования крупных костей и суставов у онкологических больных составляет 10,7%, ранних инфекционных осложнений – 49%, отсроченных – 16,5%, поздних – 34,5%. Лечение ранней инфекции (1–7-е сутки после имплантации) включает ревизию и санацию ложа эндопротеза, установку промывной системы и антибиотикотерапию в течение 30–45 сут. При неэффективности проводится двухэтапное реэндопротезирование.

С целью профилактики инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов различной локализации применяется пластика для формирования адекватного мышечного футляра ложа эндопротеза. В качестве пластического материала используются: перемещенные мышечные (кожно-мышечные) лоскуты на осевом кровообращении и свободные реваскуляризированные лоскуты [12].

Основным признаком нестабильности считается нарушение функции конечности, например, снижение скорости ходьбы, появление боли, нарушение функции сустава, асимметрия нагрузки на оперированную конечность.

Согласно результатам клинических исследований, опубликованным в последние годы, частота асептической нестабильности эндопротезов крупных костей и суставов у онкологических больных колеблется от 2,5 до 21,3% [29, 30].

Асептическая нестабильность может быть следствием биологической реакции кости на имплантат. При трении компонентов эндопротеза образуются частицы износа размерами от 0,2 до 7 мкм [26]. Они активируют макрофаги, которые в свою очередь запускают клеточные реакции, способствующие формированию зоны асептического воспаления и фиброзной капсулы вокруг эндопротеза. При этом компоненты имплантата теряют прямой контакт с костными структурами, ножки эндопротеза расшатываются под воздействием циклических нагрузок [24].

По данным литературы, механическая нестабильность эндопротезов является причиной ревизионных операций у 44–47% пациентов [1]. У онкологических больных частота нестабильности, возникающей в течение 1–20 лет после операции, колеблется от 2,2 до 27% [6].

По данным Grimer и Carter, через 10 лет после реконструктивного эндопротезирования проксимального отдела большеберцовой кости вероятность ревизионного вмешательства составляет 70%, а его основные причины – расшатывание и перелом имплантата. Следует отметить, что реэндопротезирование повышает частоту развития осложнений. В течение 5 лет после ревизионного реэндопротезирования частота повторных операций достигает 20–56%.

Другие исследователи сообщают, что в течение 1–20 лет после эндопротезирования проксимального отдела бедренной кости частота асептической нестабильности у онкологических больных составляет 2,2–16%, дистального отдела бедренной кости – 6–14%, проксимального отдела большеберцовой кости – 6–27%. Однако, по данным Jeon и соавт., через 3 года эндопротезы сохраняются только у 50% больных, остальным необходимы ревизионные операции.

Частота ревизионных операций, вызванных механической или асептической нестабильностью эндопротезов, составляет 44–47% [4, 25].

Для обеспечения стабильности эндопротезов необходимо соблюдать определенные условия профилактики.

Интраоперационная профилактика:

1) точно определять уровень поражения кости для ее адекватной резекции;

2) выполнять правильную сборку конструкции имплантата и его фиксацию к предварительно подготовленному, тщательно просушенному костномозговому каналу и спонгиозной кости;

3) использовать риммеры согласно форме ножек имплантата при обработке костномозговых каналов;

4) подбирать диметр ножки эндопротеза таким образом, чтобы при цементной фиксации он был на 1–2 мм меньше диметра обработанного костномозгового канала, рассчитывать длину внутрикостной части ножки эндопротеза таким образом, чтобы она была не меньше половины длины резекции кости;

5) не допускать варусных и вальгусных деформаций замещенных суставов.

Послеоперационная профилактика:

1) в случае бесцементной фиксации – ограничение физической нагрузки и опоры на конечность в течение нескольких месяцев после операции до окончания репаративной регенерации для формирования костной ткани и тонкой соединительнотканной капсулы вокруг имплантата;

2) в случае цементной фиксации использовать ортезы на весь срок послеоперационной реабилитации;

3) щадящий режим, исключающий движения в течение продолжительного времени, при установке эндопротеза в широкий костномозговой канал при первичном или ревизионном протезировании [4].

По данным В.В. Теплякова и соавт., современные взгляды на сроки активизации пациентов с частичной нагрузкой на оперированную конечность изменились. Пациенты с бесцементными ножками эндопротезов активизируются с частичной нагрузкой в среднем на 4–7-е сутки, с цементными ножками – на 3–5-е сутки. Фиксирующие ортезы используются 1,5 и 3 мес соответственно [10].

Основной метод лечения нестабильности эндопротеза – это реэндопротезирование. В зависимости от зоны эндопротезирования частота повторных имплантаций, выполненных в связи:

- с асептической нестабильностью, колеблется от 1 до 12%;
- в связи с переломом эндопротеза – от 1,5 до 10,6%;
- с износом полиэтиленовых компонентов – от 3,1 до 35,6%.

Риск реэндопротезирования через 5 лет после первичной имплантации составляет 12–32%, через 10 лет – 25–61%, через 15 лет – 30–75%. В исследовании Ruggieri и соавт. общая частота реэндопротезирований в зависимости от типа имплантата колебалась от 13,7 до 31,2%. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [5, 8] она составляет 12,7%. После первичного эндопротезирования нестабильность имплантата диагностирована в 10,4% случаев, инфекционные осложнения – в 9,4%. Частота реэндопротезирований по поводу нестабильности составила 85,7%, по поводу инфекции в ложе имплантата – 40,3%. Отмечено практически 3-кратное увеличение риска повторных хирургических вмешательств после реэндопротезирования (36,4%) [8].

Для профилактики инфекционных осложнений рекомендовано:

- проводить санацию хронических очагов инфекции перед операцией;
- применять бактерицидные пленки в операционном поле;
- проводить интраоперационную антибиотикопрофилактику препаратами широкого спектра действия;
- во время операции периодически орошать рану растворами антисептиков;
- использовать костный цемент с антибиотиком;
- при дефиците мягких тканей для создания адекватного ложа эндопротеза использовать перемещенные или свободные реваскуляризированные мышечные лоскуты [11, 12];
- применять адекватную систему дренирования раны;
- в послеоперационном периоде назначать комбинации современных антибиотиков широкого спектра действия;
- проводить пункционную эвакуацию гематомы ложа эндопротеза с обязательным бак. посевом;
- в дальнейшем рекомендовать пациенту при посещении стоматолога, гинеколога и др. за 30 мин до инвазивных врачебных манипуляций принимать таблетированный антибиотик широкого спектра действия.

У онкологических больных чаще других протезируют коленный сустав, так как эта область скелета наиболее подвержена опухолевым поражениям [25, 27]. Примерно 2/3 новообразований располагаются в дистальном отделе бедренной кости и 1/3 – в проксимальном отделе большеберцовой кости [13].

Первые попытки эндопротезирования проксимального отдела большеберцовой кости сопровождались серьезными осложнениями в виде раневой инфекции, отрыва сухожилия надколенника и соответственно высокой частотой ревизионных операций, обусловленной дефектом укрытия имплантата мягкими тканями [20]. В 1983 г. на II международном съезде, посвященном органосохраняющим операциям на конечностях (ISOLS – International Symposium on Limb Salvage), J. Dubousset впервые доложил об удачной попытке разворота медиальной части *m. gastrocnemius* для укрытия протеза и создания мышечного футляра вокруг имплантата, что позволило значительно уменьшить риск инфекционных осложнений, увеличить срок службы протеза и улучшить разгибание в коленном суставе.

За последние 20 лет результаты эндопротезирования больных с опухолевыми поражениями проксимальных отделов большеберцовой кости существенно улучшились. Согласно данным, опубликованным в 1991–1999 гг. [25], функциональный результат по системе MSTS колебался от 70 до 77%, при этом частота инфекционных осложнений составляла 28–37,5%, частота ампутаций – 17–23,1%. Результаты исследований, представленные в 2010 г. [31], гораздо лучше. Функциональная оценка по системе MSTS достигла 82%, количество инфекционных осложнений сократилось до 5,8%, ампутаций – до 9,6%. По данным Shwatrz и соавт. [31], сейчас 5-, 10-, 15- и 20-летний срок службы протезов коленного сустава, замещающих проксимальный отдел большеберцовой кости, составляет соответственно 94; 86; 66 и 37%.

При местнораспространенном процессе с наличием большого мягкотканного компонента, прорастающего капсулу или связки сустава, или патологического внутрисуставного перелома рекомендуется выполнять экстраартикулярную резекцию кости в едином блоке с окружающими тканями, не вскрывая полость сустава. Так, например, при резекции дистального отдела бедренной кости экстраартикулярную резекцию выполняют с плоскостной резекцией надколенника и суставной поверхностью б/берцовой кости в едином блоке.

Первоначально конструкции эндопротезов коленного сустава обеспечивали только сгибательную и разгибательную функцию. Отсутствие ротации часто вызывало механическую несостоятельность имплантатов.

Кинематические вращающиеся шарнирные протезы (Howmedica, Rutherford, NJ) дополнительно к сгибанию и разгибанию дают возможность совершать внутреннюю и наружную ротацию в коленном суставе, что существенно улучшает функцию конечности и уменьшает частоту нестабильности имплантата, в частности расшатывание ножек. Pala и соавт. [28] сравнили функциональный результат неротационных и ротационных протезов коленного сустава. «Хорошие» и «отличные» оценки были соответственно у 84% больных.

По данным Unwin и соавт., оценившим срок службы 493 индивидуальных протезов дистального отдела бедренной кости, частота ревизионных операций, выполненных в связи с асептической нестабильностью, составляет 9,9%. Как уже упоминалась выше, больным первичными саркомами костей проводят широкое иссечение кости и мягких тканей. Как правило, это приводит к снижению мышечной силы, объема движений и кинематики в коленном суставе. Хороший функциональный результат возможен только при адекватной пластике достаточным количеством мягких тканей. В таких случаях 85% пациентов имеют «хороший» и «отличный» функциональный результат.

Следует отметить, что мышечная пластика путем разворота медиальной части *m. gastrocnemius* для укрытия протеза и создания адекватного мышечного футляра вокруг имплантата при возникшем дефиците мягких тканей может применяться и при дистальных резекциях бедренной кости, что существенно снижает риск инфекционных осложнений и существенно не влияет на функциональный результат [11, 12].

Оценка функционального результата у пациентов после онкологического эндопротезирования проводится в индивидуальном порядке в зависимости от локализации и объема операции [21].

Функциональный результат по шкале MSTS у пациентов с дистальной резекцией бедренной кости составлял 75–88% [22], а в период 3 мес после операции доходил до 94%. У пациентов с проксимальной резекцией большеберцовой кости оценка MSTS в среднем после операции 68% [14], а через 3 мес после операции в среднем до 73%.

Хорошие результаты связаны авторами с проведением fast-track тактики в рамках комплексной реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

Особенностью онкологического эндопротезирования проксимального отдела бедренной кости является большая протяженность зоны резекции, нежели при ортопедическом, и отсечение мест прикрепления мышц, сгибающих, разгибающих, отводящих и ротирующих бедро в тазобедренном суставе.

В 2013 г. Thambapillary и соавт. сообщили, что в их исследовании, включающем 668 больных, протяженность проксимальных резекций бедренной кости колебалась от 92 до 212 мм. Пятилетний срок службы эндопротезов тазобедренного сустава составил 84%, 10-летний – 70%, функциональная оценка по системе MSTS – 70,8%. Аналогичный 5-летний срок службы цементных имплантатов наблюдался и в исследовании Finstein и соавт. – 86%; частота инфекционных осложнений составила 5%. По данным Potter и соавт., уровень 55-месячной (4,6 года) службы эндопротезов достигает 93% при частоте инфекционных осложнений 5%. В исследовании Chandrasekar и соавт., включавшем 100 больных опухолью проксимального отдела бедренной кости, 5-летний срок службы имплантатов без ревизионных вмешательств составил 91%, частота инфекционных осложнений – 6%, функциональная оценка по TESS – 61%. По данным Теплякова В.В. и соавт., при проведении ранней послеоперационной реабилитации удалось добиться хороших функциональных результатов – MSTS при выписке в среднем 60%, через 3 мес – 75% [10].

Следует отметить, что функциональные результаты у больных с первичными опухолями проксимального отдела бедренной кости выше, чем при метастатическом поражении [24]. В исследовании Potter и соавт. оценки по шкале MSTS составили соответственно 82 и 66,8%. По всей видимости, это связано с особенностями их соматического статуса [24].

Характерными осложнениями эндопротезирования тазобедренного сустава у онкологических больных являются:

- вывих головки эндопротеза (9,1–20%);
- тромбоз глубоких вен;
- легочная эмболия (жировая, воздушная и тромбоэмболия);
- нестабильность;
- инфекция в ложе имплантата.

Как показали проведенные исследования, общая частота осложнений составляет 10–20%. В течение 20 лет после имплантации тазобедренного сустава риск ревизионного вмешательства возрастает до 57%.

Следует отметить, что бедренная кость наиболее подвержена опухолевым поражениям. Массивные новообразования кости, опухоли диафиза и рецидивирующие опухоли после органосохраняющих операций создают особые проблемы для эндопротезирования. Если реконструкции дистального или проксимального отделов бедренной кости эндопротезами уже получили довольно широкое распространение, то тотальная реконструкция бедренной кости проводится относительно редко и связана с

определенными трудностями [26]. Металлические имплантаты требуют разработки индивидуального дизайна каждого мегапротеза, так как наряду с обширной реконструкцией необходимо заместить и два крупных смежных сустава – тазобедренный и коленный.

По данным литературы, в настоящее время от 2 до 14 лет служит 82,4% тотальных эндопротезов бедренной кости, при этом функциональная оценка по шкале MSTS в среднем составляет 66,7%. Частота инфекционных осложнений колеблется от 12 до 16%, частота переломов и износа пластика – от 0 до 1–4%. Авторы публикаций отмечают высокий уровень эмоционального принятия результатов тотального эндопротезирования и подчеркивают, что успех реконструкции зависит от тщательности подбора пациентов и соблюдения техники хирургического вмешательства.

В исследовании П.С. Сергеева из 615 пациентов у 27 было выполнено первичное тотальное эндопротезирование бедренной кости. Уровень нестабильности составил 12,1% (4), инфекции ложа эндопротеза 6,1% (2), сочетанные осложнения 3% (1). Рецидивов отмечено не было. Получены следующие функциональные результаты: «отлично» – 12,5%, «хорошо» – 46,9%, «удовлетворительно» – 40,61%. «Неудовлетворительных» оценок не было. Средняя итоговая оценка составила 61%. Все пациенты пользовались ортезами и тростью в течение полугода [8].

Основной задачей эндопротезирования больных с опухолями проксимального отдела плечевой кости является восстановление функций плечевого сустава. К особенностям обеспечения стабильности эндопротезов плечевого сустава можно отнести [29, 30]:

- использование биполярной конструкции эндопротезов;
- адекватную мышечную пластику;
- использование синтетических материалов в виде трубки, позволяющих сформировать полноценную искусственную капсулу сустава, стабилизирующего головку имплантата;
- адекватную реабилитацию со строгим соблюдением послеоперационного двигательного режима.

Использование биполярных инверсионных эндопротезов плечевого сустава позволило добиться отличных (MSTS >80%) результатов [10], при этом пассивная разработка начиналась со 2-х суток после операции, начиная с углов 30° при сгибании и отведении и доходила до 90° отведения и 150° сгибания, такой подход рекомендован и при неонкологическом эндопротезировании плечевого сустава [15, 32].

Raiss и соавт. [29], проанализировав результаты эндопротезирования проксимального отдела плечевой кости у 39 больных, рекомендуют наряду с установкой синтетической сетки Trevira удалять дренажи на 2-е сутки после операции и для улучшения восстановления и заживления раны укладывать руку в бандаж в положении внутренней ротации на 6 нед. После операции плечо пассивно разрабатывать в течение 6 нед до 60-градусного уровня отведения. Любые ротационные движения запрещены. Cannon и соавт. [16] подчеркивают, что при этом необходим полный объем движений в локтевом суставе и суставах кисти. Все ограничения снимаются через 6 нед после эндопротезирования.

В исследовании Raiss и соавт. [29], опубликованном в 2010 г., 2-летняя выживаемость пациентов с имплантатами плечевого сустава составила 77%, 11,5-летняя – 45%. У 30 из 39 больных были метастатические опухоли проксимального отдела плечевой кости. У выживших пациентов 11,5-летний срок службы эндопротезов составил 70%, функциональная оценка по шкале MSTS – 63%. При восстановлении суставной сумки объем движений в плечевом суставе был больше, чем у пациентов с частично удаленной или невосстановленной суставной сумкой. Основным осложнением имплантации был вывих плечевого сустава – 10%. Риск ревизионного вмешательства в первые 2 года после эндопротезирования составил 10%, через 11,5 года – 30%. По мнению авторов, хорошие результаты обусловлены использованием сетчатого протеза Trevira.

Как правило, у онкологических пациентов основным методом реконструкции после резекций дистального отдела плечевой кости и проксимального отдела локтевой кости является эндопротезирование. Однако эти операции отличаются высоким уровнем технических трудностей [18].

Kulkarni и соавт. сообщают о результатах лечения 10 больных опухолями дистальной части плечевой кости, которым выполнено эндопротезирование локтевого сустава. Средний срок наблюдения составил 8 лет. Четверо умерли от прогрессирования заболевания, функция оперированной конечности была сохранена. Локальных рецидивов не отмечено. Четверым выполнены повторные хирургические вмешательства в связи с асептическим расшатыванием ножек эндопротеза. Средняя функциональная оценка по шкале MSTS составила 73%.

В исследовании Tang и соавт. [18], опубликованном в 2009 г., функциональная оценка несколько выше – 79,7%. Авторы проанализировали результаты лечения и эндопротезирования 25 больных опухолями костей, образующих локтевой сустав. Частота локальных рецидивов составила 16%, частота осложнений эндопротезирования – 24%.

В исследовании В.В. Теплякова при эндопротезировании костей и суставов верхней конечности пластический этап был выполнен девяти пациентам [12].

У 3 (13%) пациентов после проксимальной резекции плечевой кости при формировании ложа эндопротеза выполнен пластический этап путем перемещения торакодорзального лоскута, двуглавой

и трехглавой мышц плеча. Инфекционные и другие осложнения не отмечены.

При эндопротезировании локтевого сустава всем больным проводился пластический компонент. Это связано с анатомической особенностью зоны эндопротезирования. У 5 пациентов был использован перемещенный лоскут из поверхностного сгибателя пальцев (патент РФ № 2329769 С1). Инфекционных осложнений не отмечено, функциональный результат у всех пациентов – отличный. У одной, в связи с выраженным мягкотканным компонентом и невозможностью использования в качестве пластического компонента местных тканей, для формирования мышечного футляра использован ректоабдоминальный кожно-мышечный лоскут на микрососудистых анастомозах. Функциональный результат – удовлетворительный.

Высоким уровнем технических сложностей отличаются и оперативные вмешательства в области голеностопного сустава. Следует отметить, что частота злокачественных новообразований дистальных отделов костей голени не превышает 4% от всех костных опухолей [10, 11, 19]. До недавнего времени стандартом хирургического лечения таких новообразований была ампутация, так как радикальность вмешательства требует резекции дистальных отделов пораженных костей вместе с голеностопным суставом.

Следует отметить, что в доступной литературе встречается небольшое количество публикаций, посвященных различным видам реконструкции голеностопного сустава у онкологических больных [27]. Так, в 2009 г. Shekkeris и соавт. [32] опубликовали обнадеживающие результаты эндопротезирования голеностопного сустава у 6 больных с опухолями дистальных отделов большеберцовой кости. Средний возраст пациентов составил 43,5 года, средний срок наблюдения – 9,6 года. В связи с инфекционными осложнениями двоим выполнена ампутация в среднем через 16 мес после реконструкции. У остальных функциональная оценка по шкале MSTS составила 70%.

В исследовании М.Д. Алиева и соавт., проведенном в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в течение 2 лет с 2008 по 2010 г., 6 пациентам выполнено 6 операций в объеме резекции дистального отдела берцовых костей с последующей реконструкцией эндопротезом голеностопного сустава. Средняя длительность наблюдения после операции составила 14,7 мес (от 7 до 28 мес). Общая безрецидивная выживаемость за 2,4 года составила 83%. Прогрессирование основного заболевания выявлено у 50% пациентов в виде появления отдаленных метастазов в легких. Средний функциональный результат по системе MSTS составил 75%, несмотря на ограничение степени подвижности сустава до ≤30°. За весь период наблюдения ни у одного из 6 пациентов не выявлено осложнений в виде перипротезной инфекции, нестабильности конструкции или поломки эндопротеза. У одного пациента с остеосаркомой через 6 мес после эндопротезирования выявлен локальный рецидив на фоне консервативного лечения, в связи с чем была выполнена ампутация конечности [2].

На данный момент эндопротезирование голеностопного сустава является одним из перспективных методов органосохраняющего лечения больных с опухолями дистальных отделов большеберцовой кости, так как дает возможность не только выполнить реконструкцию, но и обеспечивает хороший функциональный результат в отдаленном периоде. Использовалась схема последовательной реабилитации – иммобилизация сроком до 6 нед с постепенным восстановлением пассивных движений, после 6 нед – с восстановлением опоры и активной разработкой.

Таким образом, судя по данным литературы, использование модульных эндопротезов, пластического этапа для формирования полноценного ложа эндопротеза при дефиците мягких тканей, проведение стандартизированной пре- и постреабилитации существенно снижают риск осложнений после эндопротезирования крупных суставов, что в свою очередь позволяет получить хорошие функциональные результаты, повышает качество жизни онкологических пациентов [5, 10, 32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Медико-социальная реабилитация больных, перенесших радикальное лечение по поводу опухолей опорно-двигательного аппарата. Дисс. д-ра мед. наук. М., 1992, с. 150-193.
2. Алиев М.Д., Соколовский В.А., Соколовский А.В., Сергеев П.С. Опыт эндопротезирования голеностопного сустава при опухолевых поражениях дистального отдела большеберцовой кости. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2011, т. 22, № 1, с. 77-84.
3. Алиев М.Д. Эндопротезирование как основа онкоортопедии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 4, с. 7-12.
4. Бабалаев А.А. Реэндопротезирование после органосохранных операций у больных с опухолями костей. Дисс. канд. мед. наук. М., 2013, 122 с.
5. Грушина Т.И., Тепляков В.В., Ли Я.А. Первый опыт включения физических факторов в fast track surgery больных с опухолевым поражением костей. М.: Медиа Сфера. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016, вып. 2, т. 93.
6. Нисиченко Д.В. Инфекционные осложнения у онкологических больных после эндопротезирования крупных суставов. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. Дисс. канд. мед. наук. М., 2010, 146 с.
7. Нисиченко Д.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. и соавт. Алгоритм ведения онкологических больных с инфекцией ложа эндопротеза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011, № 2, с. 12-34.
8. Сергеев П.С. Отдаленные результаты эндопротезирования крупных суставов у пациентов с опухолями костей. Дисс. канд. мед. наук. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М., 2016.

9. Соколовский В.А., Орехов М.Н., Нисиченко Д.В. и соавт. Профилактика вывихов при эндопротезировании больных опухолями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009, № 1, с. 18-22.
10. Тепляков В.В., Сергеев П.С., Ли Я.А. и соавт. Опыт онкологического эндопротезирования крупных суставов в РНЦРР. Электронный журнал Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии МЗ России. 2016, т. 16, № 4.
11. Тепляков В.В., Бухаров А.В., Державин В.А. и соавт. Реконструктивно-пластическая хирургия в онкоортопедии. Российский онкологический журнал. М., Издательство «Медицина». 2011, № 6, с. 4-10.
12. Тепляков В.В., Шаталов А.М., Бухаров А.В. и соавт. Эндопротезирование длинных костей и суставов при дефиците мягких тканей. Вестник Московского онкологического общества. 2011, апрель, с. 5-6.
13. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. Опухоли костей. М.: Медицина. 1986, 302 с.
14. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. и соавт. Опыт применения эндопротезирования коленного сустава при опухолях костей. Ортопед. травматол. 1989, с. 80-86.
15. Brent S. Clinical orthopedic rehabilitation an evidence-based approach. Elsiever. 2011, 134 p.
16. Cannon C.P., Paraliticci G.U., Lin P.P. Functional outcome following endoprosthetic reconstruction of the proximal humerus. J. Shoulder Elbow Surg. 2009, v. 18, No. 5, p. 705-710.
17. Capanna R., Morris Y.G., Campanacci D. et al. Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumors of the distal femur. J. Bone Joint. Surg. Br. 1994, v. 76B, No. 2, p. 178-186.
18. Tang X., Guo W., Yang R. et al. Custom-made prosthesis replacement for reconstruction of elbow after tumor resection. J. Shoulder Elbow. Surg. 2009, v. 18, No. 5, p. 796-803.
19. Griffin A.M., Parsons J.A., Davis A.M. et al. Uncemented tumor endoprostheses at the knee: root causes of failure. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005, v. 438, p. 71-79.
20. Hardes J., Gebert C., Schwappach A. et al. Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2006, v. 126, No. 5, p. 289-296.
21. Hardes J., Henrichs M.P., Gosheger G. et al. Endoprosthetic replacement after extra-articular resection of bone and soft-tissue tumours around the knee. Bone Joint. J. 2013, v. 95-B, No. 10, p. 1425-1431.
22. Henderson E.R., Groundland J.S., Pala E. et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review. J. Bone Joint. Surg. Am. 2011, v. 93, No. 5, p. 418-429.
23. Jeys L.M., Kulkarni A., Grimer R.J. et al. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. J. Bone Joint. Surg. Am. 2008, v. 90, No. 6, p. 1265-1271.
24. Kim T.W., Lackman R. Survivorship of endoprostheses in bone tumor reconstruction. University Pennsylvania Orthop. J. 2011, v. 21, p. 69-72.
25. Malawer M.M., Chou L.B. Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. J. Bone Joint. Surg. Am. 1995, v. 77, No. 8, p. 1154-1165.
26. Morris H.G., Capanna R., Campanacci D. et al. Modular endoprosthetic replacement after total resection of femur for malignant bone tumours. Intl. Orthop. 1994, v. 18, p. 90-95.
27. Myers G.J., Abudu A.T., Carter S.R. et al. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours. J. Bone Joint. Surg. Br. 2007, v. 89, No. 12, p. 1632-1637.
28. Pala E., Trovarelli G., Calabr T. et al. Survival of modern knee tumor megaprostheses: failures, functional results, and a comparative statistical analysis. Clin. Orthop. Relat. Res. 2015, v. 473, No. 3, p. 891-899.
29. Raiss P., Kinkel S., Sauter U. et al. Replacement of the proximal humerus with MUTARS tumor endoprostheses. EJSO. 2010, v. 36, p. 371-377.
30. Ruggieri P., Mavrodenis A.F., Pala E. et al. Long term results of fixed-hinge megaprostheses in limb salvage for malignancy. Knee. 2012, v. 19, p. 543-549.
31. Schwartz A.J., Kabo J.M., Eilber F.C. et al. Cemented endoprosthetic reconstruction of the proximal tibia: how long do they last? Clin. Orthop. Relat. Res. 2010, v. 468, No. 11, p. 2875-2884.
32. Shehadeh A., El Dahleh M., Salem A. et al. Standardization of rehabilitation after limb salvage surgery for sarcomas improves patients' outcome. Hematol. Oncol. Stem. Cell Ther. 2013, v. 6, p. 105-111.

Статья поступила 08.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

JOINT REPLACEMENT IN PATIENTS WITH BONE TUMORS: A MODERN VIEW

Sergeev P.S., Teplyakov V.V., Shaposhnikov V.A., Lazukin A.V., Akhov A.O.

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Key words: **endoprosthetic replacement, plastic reconstruction, bone cancer, sarcoma**

Limb salvage surgery with endoprosthetic and plastic soft tissue replacement gives good functional endpoint results. Treatment must include chemotherapy, adequate soft tissue reconstruction and pre- and post operative rehabilitation.

УДК 617.3 617-089.844

Применение 3D-моделирования и аддитивных технологий в персонифицированной медицине

Г.П. Котельников, А.В. Колсанов, А.Н. Николаенко, Н.В. Попов, В.В. Иванов, А.Е. Щербовских, С.А. Приходько, П.В. Платонов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Самара

Ключевые слова: **аддитивное производство, трехмерное моделирование, персонифицированная медицина**

Аддитивное производство воспринимается многими как революционная технология. Без данной технологий была бы невозможной индивидуальная адаптация многих медицинских продуктов и услуг: персонифицированных имплантатов, в том числе экзо- и эндопротезов, ортопедических аппаратов, развитие биопроизводства, устройств введения и доставки лекарственных средств, прецизионных инструментов, анатомических моделей *in vitro*. Таким образом, аддитивное производство уже широко применяется во многих сферах медицинских исследований и клинической практики, однако остается огромный потенциал для реализации разнообразных технологических задач. Внедрение аддитивного производства происходит с большой скоростью, что делает необходимым изучение его возможностей.

Введение

В последние десятилетия значительно возросла важность технологии трехмерной печати. Данная технология позволяет при помощи принтера создавать физические объекты на основании трехмерных изображений. Технология стала революционной в процессе прототипирования и нашла применение во множестве сфер, не связанных с медициной. В свою очередь в медицине она применяется в ортопедии, нейрохирургии, челюстно-лицевой хирургии, кардиохирургии и других дисциплинах [1, 2].

Аддитивное производство (АП), известное также как 3D-печать, воспринимается многими как революция в производстве. АП стало ключом к быстрому развитию биопроизводства. Последние достижения в этой области обусловили разработку индивидуальных решений в здравоохранении. Без технологий АП была бы невозможной (или как минимум была бы чрезвычайно трудной) индивидуальная адаптация многих медицинских продуктов и услуг: эндопротезов, устройств доставки лекарственных средств, инструментов, анатомических моделей *in vitro* [3, 4].

АП стало в последние годы гибкой и мощной технологией производства в сфере здравоохранения. Несмотря на то что технология развивается около двадцати лет, необходимой для применения в реальных условиях зрелости она достигла лишь недавно. Идея применения трехмерных медицинских изображений, а именно данных компьютерной томографии, для воссоздания физической модели впервые была предложена в 1979 г. В то время еще не существовало систем быстрого прототипирования, однако присутствовала возможность субтрактивной обработки материалов или фрезерования. До появления 3D-принтеров основным способом изготовления уникальных деталей для прототипирования была обработка заготовок на станках с числовым программным управлением. На таком станке компьютер управляет инструментами, необходимыми для изготовления детали: токарным, фрезерным и шлифующим инструментом. Процесс изготовления начинается с заготовки, которой постепенно придается требуемая форма; однако окончательная доводка детали выполнялась вручную. Первая анатомическая модель, изготовленная с применением медицинской визуализации, была изготовлена в том же 1979 г.: это была модель таза, изготовленная из полистирола. По мере того как в конце 1980-х стали появляться коммерческие образцы 3D-принтеров и все чаще стали использоваться технологии трехмерной визуализации, всерьез стал рассматриваться вопрос о применении 3D-печати в медицине [5, 6]. Стереолитография технология, в которой управляемый компьютером луч лазера применяется для отверждения жидкого полимера

Адрес для корреспонденции

Андрей Николаевич Николаенко
E-mail: nikolaenko.83@inbox.ru

или смолы, послойно создавая требуемую структуру. Стереолитография стала первой доступной технологией 3D-печати, которая была применена в биомедицине в 1994 г. Ортопедия, стоматология и челюстно-лицевая хирургия стали первыми областями медицины, в которых стала использоваться эта технология. Причина этого заключается в том, что 3D-печать находит большее применение в воссоздании твердых тканей, поскольку первые 3D-принтеры осуществляли печать только твердыми материалами [1, 7, 8].

Быстрое прототипирование технология аддитивного производства, подразумевающая создание требуемой детали послойно «снизу вверх». Впервые она была применена в конце 1980-х. С ее помощью точность и функциональность систем автоматизированного проектирования внедрялись в производство. Технология позволяла в сжатые сроки изготовить прототип, точно воспроизводящий инженерный чертеж. При необходимости внесения изменений в прототип инженер изменял цифровой чертеж, после чего изготавливалась модифицированная деталь. Технологию быстрого изготовления прототипов (отсюда ее название «быстрое прототипирование») приняла на вооружение авиационная и автомобильная промышленность. В 1987 г. был представлен первый коммерческий трехмерный 3D-принтер, что значительно повысило доступность быстрого прототипирования [9, 10].

Независимость от формы изделия, которая обеспечивается технологиями АП, позволяет создавать конструкции из биоматериала со сложной, точно контролируемой внутренней и внешней поверхностью. Хотя внешняя форма (макроструктура) изделия из биоматериала важна, АП дает возможность контролировать внутреннюю архитектуру (микроструктуру) создаваемых конструкций, что в свою очередь положительно влияет на регенерацию и интеграцию тканей. Внутренняя микроархитектура влияет на физические, механические и биологические свойства пористых биоматериалов. Так, было показано, что статические механические свойства, усталостные характеристики и проницаемость пористых биоматериалов зависят от их геометрических характеристик. Показано также, что такие геометрические параметры, как знак кривизны и темп набора кривизны, влияют на скорость регенерации ткани. Технология АП позволяет спроектировать практически любой тип микроархитектуры для получения набора требуемых физических, механических и биологических параметров. Кроме того, можно добиться полной взаимосвязанности в порах биоматериалов. Рациональное проектирование микроархитектуры позволяет получить особенные механические свойства или же независимо изменяющиеся пористость и механические свойства. Рациональное проектирование микроархитектуры биоматериала стало привлекать все больше внимания со стороны исследователей в контексте механики метаматериалов [11]. Проектирование микроархитектуры разлагаемых биоматериалов влияет на характеристики процесса разложения и соответственно воздействие высокопористых биоматериалов на процесс регенерации тканей. Проектирование микроархитектуры и АП могут использоваться для корректировки свойств разложения биоматериалов [10, 12, 13].

Различные технологии АП применяются для обработки целого ряда полимерных, металлических и керамических биоматериалов. Для работы с полимерами чаще всего применяются методы АП, основанные на полимеризации в ванне – стереолитография, на технологии экструзии материала послойное наплавление, на спекании слоя порошка селективное лазерное спекание, на напылении материала струйная печать. В работе с металлическими биоматериалами в настоящее время чаще всего применяют спекание слоя порошка селективную лазерную плавку и электронно-лучевую плавку. Во многих исследованиях, посвященных применению АП в обработке биоматериалов на основе керамики, упоминаются такие способы, как разбрызгивание связующего вещества, экструзия материала, спекание слоя порошка и полимеризация в ванне. При этом очень интересен и косвенный подход в применении АП: сами биоматериалы не изготавливаются при помощи АП, но изготавливаются в среде, выполненной по технологии АП. Например, технология АП применяется для изготовления негатива предполагаемой структуры биоматериала, и в этом негативе данный материал будет выращиваться. Прямые и косвенные подходы к применению АП можно сочетать для изготовления более сложных компонентов из биоматериалов [14, 15].

Для максимального использования потенциала АП в улучшении характеристик биоматериалов необходимо решить две серьезные проблемы:

1. Зачастую неясно, какой должна быть оптимальная микроархитектура для каждого из биоматериалов. Для определения лучшей микроархитектуры в каждом случае необходимо задействовать аналитическое и «мультифизическое» моделирование. В идеальных условиях при разработке микроархитектуры нужно одновременно учитывать все релевантные механические, физические и биологические свойства биоматериала [10].

2. В настоящее время существует все же ограниченное количество материалов, совместимых с процессами АП. Традиционно используемые биоматериалы не могут обрабатываться методами АП, а наилучшие по точности и функциональности материалы, применяемые в АП, не являются биосовместимыми или не обладают необходимыми характеристиками биоразложения [12].

Следовательно, нужно не только расширить арсенал доступных биоматериалов, но и адаптировать имеющиеся технологии АП для лучшей обработки

доступных биоматериалов. С этой точки зрения улучшений требуют и материалы для АП, и системы АП – только тогда станет возможной реализация всего потенциала АП.

Эквиваленты органов и тканей

Биопроизводство это автоматизированная генерация тканевых конструкций посредством биопечати, биосборки и последующего выращивания. Эта технология дает возможность создавать конструкты, в большей степени соответствующие составу и структуре естественных тканей. Важным отличием биопроизводства от других типов АП является включение клеток в используемый при печати биоматериал, который вместе с клетками часто называют биочернилами. Технологии АП, часто применяемые для трехмерной биопечати биочернилами, основаны на методе прямого лазерно-индуцированного переноса, струйной печати и роботизированного дозирования. Ожидается, что напечатанная комбинация биоматериалов, биомолекул и клеток постепенно вырастет в требуемую ткань. В идеальных условиях интегрированный биоматериал обеспечивает необходимую первоначальную механическую поддержку, структурную поддержку при передаче массы и газа, а также физические стимулы для активации соответствующих механизмов механотрансдукции. В то же самое время биомолекулы в составе биочернил обеспечивают необходимые биологические стимулы для процесса регенерации. Внутри одного тканевого конструкта могут быть размещены несколько типов биочернил и типов клеток, что позволит наилучшим образом контролировать процесс генерации ткани и обеспечит регенерацию сложных тканевых структур [16, 17]. Усовершенствованные методы визуализации помогают количественно выразить форму дефектов ткани или органа и его специфический состав. Полученные изображения обрабатываются для получения файла, описывающего точную геометрию конструкта ткани или органа для конкретного пациента. Аспект индивидуальности в производстве подкрепляется возможностью использовать аутологические источники клеток, что снижает вероятность отторжения сгенерированной ткани или органа [18]. В настоящее время биопроизводство исследуется в качестве подхода к созданию разных типов тканевых конструктов, в том числе хрящей, кости, кожи, ткани периодонта, разных типов васкуляризированных тканей, тканей сердечно-сосудистой системы [1, 19, 20]. Биопечать тканей может использоваться не только для создания тканевых конструктов для замены или коррекции поврежденных тканей, но и для использования *in vitro* в качестве аналогов тканей при построении моделей токсичности, моделей болезни, а также для лекарственного скрининга, в том числе индивидуального, что потенциально может снизить необходимость в проведении опытов на животных [21, 22].

До настоящего времени еще не полностью решена проблема полного соответствия структур сгенерированной методом биопроизводства ткани структурам и свойствам естественной ткани. Сдерживающим фактором на данный момент является ограниченная доступность биочернил, обладающих соответствующими физическими свойствами для процесса печати и одновременно являющихся приемлемой средой, в которой клетки могли бы развиваться в требуемые клеточные линии. В составе биочернил для биопечати тканей и органов используются разные классы гидрогелей [23].

Подходом, который может одновременно удовлетворить многочисленные требования, предъявляемые к технологиям АП и биочернилам (обеспечить оптимальное качество ткани при ее максимальной сложности), является следующий: комбинировать различные технологии АП и разные типы биочернил, чтобы усилить лучшие стороны разных подходов. Недавняя попытка реализации этого прагматического замысла дала перспективные результаты [24].

Лекарственные средства и их доставка

Разные способы введения и доставки лекарственных средств, в том числе в твердой лекарственной форме, имплантируемые средства доставки лекарственных средств и системы локальной доставки лекарственных средств могут использовать потенциал АП. В августе 2015 г. Управление США по санитарному надзору за качеством продуктов питания и медицинских препаратов одобрило изготовленное методом АП лекарственное средство, что стало началом эпохи поступления все большего количества изготовленных подобным образом препаратов в клиническую практику. В исследовании традиционных способов доставки лекарственных средств внимание сосредоточено на кривой высвобождения лекарственного средства и рассматриваются разные подходы к контролю этого процесса, важнейшим из которых является разработка новых биоматериалов с явными, прогнозируемыми и контролируемыми моделями высвобождения [25, 26]. АП представляет альтернативный подход к разработке новых систем доставки лекарственных средств с кривыми высвобождения, изменяемыми за счет модификации трехмерной структуры и микроархитектуры системы доставки лекарственного средства, а также за счет модификации пространственного распределения активных веществ. Кроме того, в одну систему доставки можно интегрировать несколько лекарственных средств, причем можно точно контролировать модель высвобождения каждого из них. АП позволяет изготавливать системы доставки лекарственных средств «по требованию», что особенно ценно при работе с нестабильными лекарственными средствами с ограниченным сроком хранения. Относительно легко регулируются форма

и дозировка лекарственного средства. Технологии АП, основанные на разбрызгивании связующего вещества, экструзии материала, а также распыления материала, могут использоваться в изготовлении систем доставки лекарственных средств. Среди разных систем доставки лекарственных средств наибольшее внимание было уделено твердым лекарственным формам ввиду относительно несложного процесса их введения в клиническую практику и огромного рыночного потенциала. Отметим, что воздействие указанных выше параметров на кривые высвобождения у разных систем доставки лекарственных средств (в том числе у твердых лекарственных форм) еще полностью не изучено и требует дополнительных исследований [27, 28].

Компьютерное моделирование может облегчить построение кривых высвобождения для разных систем доставки лекарственных средств, а также разработку систем доставки лекарственных средств методами АП. Модели позволят понять воздействие геометрической структуры, микроархитектуры и пространственного распределения активных и вспомогательных веществ на кривые высвобождения. Сочетание методов АП и компьютерного моделирования в получении требуемых кривых высвобождения относительно слабо изученная область, которая в будущем привлечет значительное внимание [29].

Имплантаты

Аддитивное производство открыло новую страницу в проектировании и изготовлении протезов, в частности индивидуальных имплантатов. Персонифицированные имплантаты, изготавливаемые в соответствии с анатомическими и другими требованиями конкретного пациента, являются одной из сфер постоянного клинического применения технологий АП [30]. Последние разработки полностью закрывают производственный цикл [2, 4, 24]:

I. Сбор данных: построение цифровой модели либо «с нуля» в системе автоматизированного проектирования, либо при помощи системы получения трехмерных изображений. При создании анатомической модели, как правило, используются данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии, причем набор данных сохраняется в файле формата DICOM.

II. 3D-визуализация и выбор: имеющиеся данные в формате DICOM используются для расчета объемного набора данных. Для этого используются разные программы, например, программное обеспечение accuitomo (i-Dixelimages).

III. Создание 3D-модели из первоначально полученных двухмерных слоев, сегментирование изображения. Создание трехмерной модели из набора слоев выполняется программным обеспечением в автоматическом режиме. Сегментирование изображения – это выделение анатомических частей на изображении, процесс, требующий от пользователя понимания конкретной анатомической области. Для сегментации чаще всего применятся программа MIMICS (интерактивная система управления изображениями фирмы Materialise, Бельгия). Набор данных экспортируется в формат STL, поддерживаемый всеми доступными 3D-принтерами.

IV. Подготовка геометрической поверхности: на данном этапе виртуальная модель является грубой и подлежит сглаживанию. Может проводиться и другая обработка поверхности: проверка на наличие и коррекция обнаруженных пересекающихся поверхностей, упрощение файла для повышения эффективности печати.

V. Печать.

Сейчас весь процесс можно оптимизировать в системах автоматизированного проектирования, объединяющих некоторые или все из вышеназванных этапов. Независимость процессов АП от формы изделия позволяет быстро, надежно и экономично изготавливать имплантаты с анатомически сложной геометрией. Компании, интегрирующие различные аспекты персонифицированного АП, уже довольно активно работают на рынке, а их продукция уже нашла применение в клинических условиях [13].

АП обеспечивает не только внедрение сложной геометрии в персонифицированные имплантаты, но и в стандартные имплантаты; например, изготавливаемые по методам АП имплантаты могут иметь специально разработанную решетчатую структуру для корректировки механических свойств имплантата и недопущения экранирования напряжений. Пространство внутри решетчатой структуры способствует прорастанию ткани и остеоинтеграции. Поры таких структур могут использоваться для доставки лекарственных средств, например, для улучшения регенерации ткани или борьбы с инфекциями. Наконец, решетчатые структуры обладают значительной площадью поверхности, которая также может быть нагружена биологическими функциями, улучшая процессы регенерации тканей и антибактериальные свойства [8, 25, 29].

В проектировании гибридных имплантатов можно сочетать сплошные части и части с различными решетчатыми структурами. Это обеспечивает оптимальное распределение механических свойств внутри имплантата, достаточную механическую поддержку в областях максимального механического напряжения, а также включение пористых структур в областях меньшего напряжения, в областях нежелательной разгрузки тканей и в областях обязательного прорастания кости, например, в якорных частях имплантата. Технологии АП позволяют получить функционально градиентную геометрию: пористость решетчатой структуры будет постепенно уменьшаться от поверхности имплантата к его центру (от области соприкосновения с

тканями, в которой желательным будет их прорастание, к центру, где важны прочность и устойчивость к механическим нагрузкам).

В изготовлении функциональных или нагружаемых имплантатов при помощи методов АП чаще всего применяются металлы. Технологические процессы спекания слоя порошка включают селективную лазерную плавку и электронно-лучевую плавку [20, 27].

Оптимальная конструкция, компьютерное моделирование персонифицированных имплантатов, интеграция сложных геометрических структур в стандартные имплантаты, оценка клинических показателей персонифицированных имплантатов и имплантатов с гибридной структурой и функционально градиентной микроструктурой все это области, требующие дополнительных исследований [10]. В частности, для упрощения макроструктуры и микроархитектуры имплантатов требуется разработать принципы и платформы проектирования.

Медицинские инструменты

Уникальное преимущество АП в изготовлении медицинских инструментов такое же, как и в случае с имплантатами, персонификация. Важным примером могут послужить направляющие, которые повышают точность хирургических манипуляций. Кроме того, их использование может сократить время операции и снизить количество связанных с хирургическим вмешательством осложнений. Направляющие могут применяться в различных процедурах; персонифицированные инструменты могут использоваться вместе с индивидуальными имплантатами для упрощения их установки [31].

Гибкость главное преимущество в изготовлении медицинских инструментов при помощи АП: становится возможным изготовление прибора сложной формы и функциональности, что было бы недоступно для инструментов, изготовленных традиционными методами. Отметим, что изготовление медицинских инструментов высокого класса, в частности управляемых инструментов, зачастую требует высокой точности и контроля допусков. Последние достижения в области АП позволяют достигать очень высокой точности при изготовлении медицинских инструментов. Здесь особенно важными становятся технологии высокого разрешения в АП: стереолитография и двухфотонная полимеризация, обеспечивающие точность в диапазоне нескольких микрон, а иногда в субмикронном диапазоне [32]. Стоит отметить, что такое применение технологий АП со сверхвысоким разрешением еще не полностью исследовано. Следует также упомянуть, что требования к биосовместимости медицинских инструментов значительно ниже, чем к таковой у имплантатов и биоматериалов, которые должны находиться в теле человека в течение длительного времени и поэтому требующие высочайшего уровня биологической совместимости. Менее строгие требования к совместимости позволяют использовать более широкий спектр материалов, что повышает шансы на соблюдение требований к точности и исполнению допусков в изготовлении медицинских инструментов, в том числе управляемых. Как минимум АП может позволить изготовление медицинских инструментов «по требованию», например, в удаленных районах или на поле боя, где доступ к высококлассному медицинскому оборудованию ограничен [33].

В изготовлении медицинских инструментов применяются металлические и полимерные материалы. Технологии АП, обеспечивающие высокое качество исполнения изделий из полимеров (стереолитография, двухфотонная литография), позволяют добиться значительно более высокой точности, чем технологии, используемые при работе с металлами. Как следствие в настоящее время АП используется только для изготовления управляемых медицинских инструментов высокого класса. Для других категорий инструментов, требующих не такого высокого уровня точности, допустимо применение металлов. Изготовление инструментов «по требованию» в удаленных районах, в экстремальных условиях, например, в зонах стихийных бедствий или военных действий, возможно только при помощи простых технологий обработки полимеров (например, послойное наплавление). Соответственно так изготавливаются только простейшие инструменты [31, 32].

Протезы и ортопедические аппараты

АП применяется для изготовления искусственных заменителей органов (протезов) и внешних аппаратов для корректировки деформаций (ортопедических аппаратов). В изготовлении протезов АП предоставляет возможность простой и экономичной персонализации не только для того, чтобы протез соответствовал анатомии пациента, но и возможность корректировки функциональных свойств протеза, например, путем изменения размеров его функциональных частей. В зависимости от ориентации на сегмент рынка АП может выполнять разные функции. В верхнем сегменте рынка применение сложных технологий АП обеспечивает расширенную функциональность, повышенный комфорт и улучшенную эстетику за счет применения принтеров, печатающих разными цветами и материалами. В нижнем сегменте могут использоваться простые технологии АП (послойное наплавление) в сочетании с более простым дизайном самого протеза. Все это делает протез более доступным для широкого круга населения; а это важно, если принять во внимание факт, что значительное число пациентов, которым требуется протезирование, проживает в зонах военных действий, в странах с низким уров-

нем доходов населения и ограниченным доступом к медицинским продуктам и услугам. Несколько вариантов дешевых протезов, изготавливаемых при помощи АП, описаны в литературе [4, 30].

В изготовлении ортопедических аппаратов АП обеспечивает практически те же преимущества, что и в изготовлении протезов. Ортопедические аппараты могут быть адаптированы для максимального соответствия анатомии пациента. Так же точно могут применяться материалы со специфическими механическими свойствами, изготовленные на основании тех же подходов к проектированию, что и при проектировании направляющих и имплантатов. Микроархитектура определенных частей ортопедических аппаратов также может проектироваться для получения определенного набора механических свойств. Например, АП применялось в проектировании ортеза голеностопного сустава с регулируемой жесткостью [10, 30].

Для полной реализации потенциала технологий АП на всех сегментах рынка протезов и ортопедических аппаратов потребуется значительный объем исследований. В верхнем сегменте рынка требуется применение усовершенствованного дизайна и технологий АП, обеспечивающих новую функциональность, еще не доступную в таких изделиях; простые в изготовлении и сборке типовые протезы и ортопедические аппараты необходимо разрабатывать для зон с недостаточным обеспечением медицинскими услугами [1, 13].

Модели для визуализации, обучения и коммуникации

Те же технологии, которые используются для проектирования и аддитивного производства имплантатов, протезов и ортопедических аппаратов, могут использоваться и в других целях: для обеспечения коммуникации с пациентами, для обучения студентов-медиков, визуализации патологий и предоперационного планирования. Для большинства стандартных процедур опытные врачи могут в уме представлять анатомические черты и патологии и планировать операции при помощи плоских изображений, не прибегая к трехмерной визуализации. Однако даже опытным врачам трехмерная визуализация и изготовленные методами АП модели могут оказаться полезными при планировании сложных операций, оценке пригодности тех или иных клинических процедур в конкретных случаях, а также для оценки того, насколько хорошо имплантаты (в том числе индивидуальные) будут соответствовать анатомии пациента в этом случае и имплантат, и модель органа печатаются в форме физических объектов. Эти преимущества могут быть и более очевидными, если речь идет о менее опытных врачах: для них модели, изготовленные методами АП, могут использоваться в качестве учебного материала. Использование трехмерных моделей может позволить повысить точность и сократить время выполнения процедур. Физические модели также можно использовать при разъяснении пациентам сути патологии и планируемого лечения [34].

Поскольку визуальный аспект имеет первостепенную важность во всех вышеперечисленных областях применения моделей, технологии АП, использующие материалы разных типов и цветов, будут особенно востребованы в производстве моделей для визуализации. Эффективность физических моделей в повышении эффективности клинических процедур, в сокращении требуемого для них времени, в повышении качества обучения врачей, а также в снижении уровня тревожности у пациентов это темы для дальнейших исследований. В настоящее время еще недостаточно данных для понимания того, дают ли персонифицированные физические модели, изготовленные методами АП, указанные выше преимущества [3].

Прочие области медицины

АП применяется и в других областях медицинских исследований. К примеру, при помощи АП изготавливают микроструйные устройства, широко применяемые в медицинских исследованиях. Ранее такие устройства изготавливались методом легкой литографии медленного, трудоемкого и дорогостоящего процесса. АП позволяет выполнять разработку микроструйных устройств быстро, недорого и в автоматическом режиме, потенциально на основе биологически совместимых и прозрачных материалов, которые обеспечивают беспрепятственный рост культур клеток и получение изображений. Разработки в области аддитивного производства микроструйных устройств могут значительно повлиять на разные области исследований, например, исследования «органов на чипе» [26].

Реконструкция патологий на основе трехмерных изображений и изготовление методами АП многоцветных, персонифицированных наглядных моделей предлагались в качестве эффективных методов для судебной медицины, не только потому, что такие модели могут помочь лучше понять патологии, но и потому, что они представляют собой эффективные инструменты для коммуникации в зале суда [34].

Наконец, в литературе печатаются первые исследования по таким темам, как трехмерная печать бактериальных сообществ: это означает, что у АП есть еще много областей применения в медицине и здравоохранении в целом [15, 17].

Таким образом, аддитивное производство уже широко применяется во многих сферах медицинских исследований и клинической практики. Дальнейшее внедрение АП будет происходить с еще большей скоростью, с большей сложностью и создавать высокую добавленную стоимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carter S., Costa P., Vaquette C. et al. Additive biomanufacturing: an advanced approach for periodontal tissue regeneration. Annals of biomedical engineering. 2016, No. 45 (1), p. 12-22.
2. Spottiswoode B., van den Heever D., Chang Y. et al. Preoperative three-dimensional model creation of magnetic resonance brain images as a tool to assist neurosurgical planning. Stereotactic and functional neurosurgery. 2013, v. 91 (3), p. 162-169.
3. Groll J., Boland T., Blunk T. et al. Biofabrication: reappraising the definition of an evolving field. Biofabrication. 2016, v. 8 (1), p. 013001.
4. Zhang Y., Yue K., Aleman J. et al. 3D bioprinting for tissue and organ fabrication. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 148-163.
5. Kang H., Lee S., Ko I. et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. Nature biotechnology. 2016, v. 34 (3), p. 312-319.
6. Lee V., Dai G. Printing of three-dimensional tissue analogs for regenerative medicine. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45(1), p. 115-131.
7. Morris V., Nimbalkar S., Younesi M. et al. Mechanical properties, cytocompatibility and manufacturability of chitosan: pegda hybrid-gel scaffolds by stereolithography. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 286-296.
8. Bose S., Tarafder S., Bandyopadhyay A. Effect of chemistry on osteogenesis and angiogenesis towards bone tissue engineering using 3d printed scaffolds. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 261-272.
9. Stichler S., Jungst T., Schamel M. et al. Thiol-ene clickable poly(glycidol) hydrogels for biofabrication. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 273-285.
10. Vaezi M., Seitz H., Yang S. Erratum to: A review on 3D micro-additive manufacturing technologies. The international journal of advanced manufacturing technology. 2013, v. 67 (5-8), p. 1957-1957.
11. Zadpoor A. Mechanical meta-materials. Mater. Horiz. 2016, v. 3 (5), p. 371-381.
12. Chen Y., Zhou S., Li Q. Microstructure design of biodegradable scaffold and its effect on tissue regeneration. Biomaterials. 2011, v. 32 (22), p. 5003-5014.
13. Amin Yavari S., Ahmadi S., van der Stok J. et al. Effects of bio-functionalizing surface treatments on the mechanical behavior of open porous titanium biomaterials. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials. 2014, v. 36, p. 109-119.
14. Skardal A., Atala A. Biomaterials for integration with 3-D bioprinting. Annals of biomedical engineering. 2014, v. 43 (3), p. 730-746.
15. Connell J., Ritschdorff E., Whiteley M., Shear J. 3D printing of microscopic bacterial communities. Proceedings of the national academy of sciences. 2013, v. 110 (46), p. 18380-18385.
16. Müller M., Öztürk E., Arlov Ø. et al. Alginate sulfate – nanocellulose-bioinks for cartilage bioprinting applications. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 210-223.
17. Nguyen A., Narayan R. Liquid-phase laser induced forward transfer for complex organic inks and tissue engineering. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 84-99.
18. Ahlfeld T., Akkineni A., Förster Y. et al. Design and fabrication of complex scaffolds for bone defect healing: combined 3D plotting of a calcium phosphate cement and a growth factor-loaded hydrogel. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 224-236.
19. Schon B., Hooper G., Woodfield T. Modular tissue assembly strategies for biofabrication of engineered cartilage. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 100-114.
20. Zadpoor A. Bone tissue regeneration: the role of scaffold geometry. Biomater. Sci. 2015, v. 3 (2), p. 231-245.
21. Vanderburgh J., Sterling J., Guelcher S. 3D printing of tissue engineered constructs for in vitro modeling of disease progression and drug screening. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 164-179.
22. Wang C., Tang Z., Zhao Y. et al. Three-dimensional in vitro cancer models: a short review. Biofabrication. 2014, v. 6 (2), p. 022001.
23. Malda J., Visser J., Melchels F. et al. 25th Anniversary article: engineering hydrogels for biofabrication. Advanced materials. 2013, v. 25 (36), p. 5011-5028.
24. Park J., Jang J., Lee J., Cho D. Three-dimensional printing of tissue/organ analogues containing living cells. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 180-194.
25. Goyanes A., Robles Martinez P., Buanz A. et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. International journal of pharmaceutics. 2015, v. 494 (2), p. 657-663.
26. Norman J., Madurawe R., Moore C. et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. Advanced drug delivery reviews. 2017, v. 108, p. 39-50.
27. Trombetta R., Inzana J., Schwarz E. et al. 3D printing of calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering and drug delivery. Annals of biomedical engineering. 2016, v. 45 (1), p. 23-44.
28. Urrios A., Parra-Cabrera C., Bhattacharjee N. et al. 3D-printing of transparent bio-microfluidic devices in PEG-DA. Lab. chip. 2016, v. 16 (12), p. 2287-2294.
29. Zhang Q., Jiang Y., Zhang Y. et al. Effect of porosity on long-term degradation of poly (ε-caprolactone) scaffolds and their cellular response. Polymer degradation and stability. 2013, v. 98 (1), p. 209-218.
30. Burn M., Ta A., Gogola G. Three-dimensional printing of prosthetic hands for children. The journal of hand surgery. 2016, v. 41(5), p. 103-109.
31. Jelínek F., Pessers R., Breedveld P. Dragonflex smart steerable laparoscopic instrument. Journal of medical devices. 2014, v. 8 (1), p. 015001.
32. Emons M., Obata K., Binhammer T. et al. Two-photon polymerization technique with sub-50 nm resolution by sub-10 fs laser pulses. Optical materials express. 2012, v. 2 (7), p. 942.
33. Kondor S., Grant C., Liacouras P. et al. On demand additive manufacturing of a basic surgical kit. Journal of medical devices. 2013, v. 7 (3), p. 030916.
34. Zein N., Hanouneh I., Bishop P. et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. Liver transplantation. 2013, v. 19 (12), p. 1304-1310.

Статья поступила 23.01.2017 г., принята к печати 15.02.2017 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

APPLICATION OF 3D MODELING AND ADDITIVE TECHNOLOGIES IN PERSONALIZED MEDICINE

Kotelnikov G.P., Kolsanov A.V., Nikolaenko A.N., Popov N.V., Ivanov V.V., Scherbovskih A.E., Prichodko S.A., Platonov P.V.

Samara State Medical University, Samara City

Key words: **additive production, a three-dimensional modeling, personalized medicine**

Additive production is perceived as a revolutionary technology. Without this technology, individual adaptation of many medical products and services would not be possible: personalized implants, including exo- and endoprostheses; orthopedic devices, development of bio-production, devices for the introduction and delivery of medicines, precision instruments, anatomical models *in vitro*. Thus, additive production is already widely used in many areas of medical research and clinical practice, but there remains a huge potential for implementing a variety of technological tasks. The introduction of additive production takes place at a high speed, which makes it necessary to study all the capabilities.

УДК 615.8

Особенности реабилитации после эндопротезирования крупных суставов в онкоортопедии

А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова, В.А. Соколовский

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Ключевые слова: **онкоортопедия, эндопротезирование крупных суставов, реабилитация**

В настоящее время нет единого мнения о выборе тактики восстановительного лечения после эндопротезирования крупных суставов в онкоортопедии. Проанализированы имеющиеся данные по особенностям реабилитации, в зависимости от локализации опухолевого процесса, типа эндопротеза, метода фиксации ножек эндопротеза. Проведение комплексной реабилитации значительно улучшает функциональные результаты хирургического лечения и качества жизни больных с опухолями опорно-двигательного аппарата.

Введение

Несмотря на то что опухоли костей занимают до 1% всех злокачественных новообразований (ЗНО), этот тип опухолей чаще, чем классический рак, поражает людей трудоспособного возраста: примерно 50% костных сарком и 20% сарком мягких тканей диагностируется у людей в возрасте до 35 лет. С учетом усовершенствования системного лечения продолжительность жизни пациентов данной категории неуклонно растет. В связи с этим все более актуальным становится вопрос о реабилитации и возвращении их к полноценной жизни.

Эндопротезирование является основным методом выбора органосохраняющего лечения опухолей костей. Оно позволяет улучшить качество жизни онкологических больных, не ухудшая прогноза заболевания. Важным аспектом благоприятного исхода операции является подготовка пациента, тщательное предоперационное планирование, определение онкологического статуса пациента и полноценная реабилитация, начиная с раннего послеоперационного периода [1].

Необходимость проведения комплексной реабилитации после эндопротезирования крупных суставов была показана во многих исследованиях. При этом, сравнивая сочетание хирургического лечения с реабилитацией и просто операцию в онкоортопедии, было показано, что проведение восстановительного лечения достоверно улучшает качество жизни и жизненную активность за счет уменьшения болевого синдрома ($p<0,001$), дозы анальгетиков ($p<0,001$), депрессии ($p<0,003$), повышения тонуса мышц ($p<0,001$) [2].

Основными принципами реабилитации онкологических больных являются раннее начало восстановительного лечения, непрерывность на всех этапах комбинированного лечения, преемственность, комплексный характер, включающий в себя физическую, психологическую, социальную реабилитацию и т. д., этапность, индивидуальный подход в лечении и восстановлении утраченных функций. При этом возможность реабилитации конкретного больного рассматривается индивидуально с учетом онкологического прогноза, общебиологических и социальных характеристик: возраст, пол, профессия, положение в обществе, семье и т. д. Спецификой восстановительного лечения в онкологии является необходимость правильной оценки фазы взаимоотношений в системе «организм – опухоль» на каждом этапе реабилитации для исключения вероятности стимулирования опухоли [3].

Объем реабилитационной помощи в послеоперационном периоде и ее результаты зависят от таких параметров, как состояние конечности до операции, объема опухолевого процесса (степень вовлечения мягких тканей в опухолевой процесс, размера мягкотканного компонента опухоли, вовлечения нервных и сосудистых структур и т. д.), планируемого объема хирургического вмешательства (в т. ч. вида и типа фиксации эндопротеза), объема сохраненных

Адрес для корреспонденции

А.М. Степанова
E-mail: stepanovas@list.ru

мышечных и нервных структур, общесоматического статуса больного [4].

Основными задачами восстановительного лечения в онкоортопедии являются восстановление объема движений в оперированном суставе, восстановление тонуса, увеличение силы мышц оперированной конечности, коррекция мышечного дисбаланса, восстановление навыков ходьбы [5].

Основой реабилитации в онкоортопедии является, безусловно, механотерапия, включающая в себя лечебную физкультуру, разработку оперированных суставов на тренажерах, массаж. Однако, по данным Американской ассоциации онкологов, реабилитация онкологического пациента включает в себя помимо механотерапии еще и отдельные виды физиотерапии. То есть ЛФК без других методик восстановительного лечения – это не полноценная реабилитация [6].

Механотерапия в онкоортопедии

В настоящее время во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, существует большое количество рекомендаций по реабилитации больных в травматологии и ортопедии, однако единого подхода к восстановительному лечению в онкоортопедии нет.

Значительные отличия объема и сроков начала восстановительного лечения в онкоортопедии объясняются необходимостью соблюдать основные принципы онкохирургии: футлярность и абластичность, необходимость резецировать кость на достаточном (5–6 см) отдалении от опухоли, удалять *en bloc* зону биопсии, предшествовавшей эндопротезированию, и все очаги потенциальной диссеминации, выполнять адекватную мышечную пластику, укрывая протез мягкими тканями для снижения риска инфицирования.

Одно из основополагающих направлений в реабилитации не только в онкоортопедии, но и во всей онкологии, – это непрерывное оказание реабилитационной помощи в интервале между моментом диагностики онкологического заболевания и началом лечения. Этот процесс во всем мире называется пререабилитация (prehabilitation). По данным American Academy of Orthopaedic Surgeons, пререабилитация перед онкоортопедическими операциями снижает риск послеоперационных осложнений, длительность госпитализации и, тем самым, стоимость лечения [7].

Также было показано, что проведение комплекса ЛФК, включающего в себя аэробную нагрузку, на предоперационном этапе достоверно уменьшает частоту интра- и послеоперационных сердечно-легочных и инфекционных осложнений ($p<0,02$) [8]. Пререабилитация, согласно международным рекомендациям, начинается за 2–3 нед до операции и включает в себя общеукрепляющие упражнения, упражнения на растяжку, статические упражнения и аэробную нагрузку [9]. Помимо этого пациенты обучаются ходьбе на костылях, с ними обсуждается планируемый объем операции, ограничения в послеоперационном периоде, производится разработка контрактуры, если она была.

В послеоперационном периоде ранняя послеоперационная реабилитация начинается непосредственно с первых суток после операции и включает в себя дыхательную гимнастику и статические упражнения [10].

Сроки начала более активной реабилитации и вертикализации пациента, пассивной разработки оперированного сустава, степень нагрузки на оперированную конечность зависят от локализации опухолевого процесса, типа эндопротеза (в т. ч. фирмы-изготовителя), метода фиксации ножек эндопротеза (цементный/бесцементный)

Нет единого мнения о сроках начала и объеме ранней реабилитационной помощи. Существуют отдельные рекомендации онкоортопедических клиник, которые отличаются между собой.

Резекция дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава

Согласно рекомендациям отделения онкоортопедии в Госпитальном центре Вашингтона (США) (Washington Hospital Center), в случае цементной фиксации ножек эндопротеза рекомендуется вертикализация пациента на 3-и сутки после операции, ходьба без нагрузки на оперированную конечность в течение первой недели, далее и до 1 мес – частичная нагрузка. Через месяц после операции разрешается полная нагрузка на оперированную конечность. Авторы отмечают необходимость начала длительной пассивной разработки оперированного сустава с 3–4-х суток после операции.

В случае бесцементной фиксации вертикализация разрешается только в коленном ортезе, а активная реабилитация несколько откладывается: частичная нагрузка рекомендуется через 2 нед после операции, полная – через 2 мес, а начало пассивной разработки сустава – на 10–14-е сутки после операции.

В Королевской национальной ортопедической клинике (Англия) (Royal National Orthopedic Hospital) тактика реабилитации отличается незначительно. При цементном эндопротезировании полная нагрузка разрешается через 1,5 мес, при бесцементном – через 2–3 мес. В случае бесцементного эндопротезирования пассивная разработка сустава откладывается на 2–3 нед. Американская академия ортопедии публикует данные о реабилитации только после бесцементного эндопротезирования. Их показания не отличаются от ранее описанных.

Резекция проксимального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава

Тактика восстановительного лечения после резекции проксимального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава значительно отличается от таковой после резекции дистального отдела бедренной кости, что объясняется особенностями техники операции и необходимостью выполнения пластического компонента.

Все авторы рекомендуют вертикализацию в коленном ортезе, однако сроки отличаются в зависимости от клиники.

Так, в отделении онкоортопедии Госпитального центра Вашингтона рекомендуют вертикализацию на 3-и сутки после операции, а в Королевской национальной ортопедической клинике – на вторые, Центр изучения опухолей опорно-двигательного аппарата Вашингтона (Washington Musculoskeletal Tumor Center) откладывает вертикализацию до 6-х суток после операции.

Согласно рекомендациям, частичная нагрузка разрешается через 10–14 дней после операции, а полная – через 1,5–2 мес после операции.

Согласно всем протоколам, представленным онкоортопедическими клиниками, активное и пассивное сгибание оперированного сустава после резекции проксимального отдела большеберцовой кости начинается не ранее чем через 6 нед после хирургического лечения, что связано с особенностями пластики раневого дефекта.

Резекция проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава

После эндопротезирования тазобедренного сустава, согласно международным протоколам, рекомендована вертикализация в тазобедренном ортезе с максимальным углом сгибания 30º.

В отделении онкоортопедии Госпитального центра Вашингтона и в Королевской национальной ортопедической клинике пациентов вертикализируют в тазобедренном ортезе на 4–5-е сутки после операции, а в отделении онкореабилитации Института ортопедии Гаетано Пини (Gaetano Pini Orthopedic Institute, Италия) и в Центре изучения опухолей опорно-двигательного аппарата Вашингтона откладывают вертикализацию до 6-7 сут. Частичная нагрузка на оперированную конечность разрешается в среднем через 1 мес, а полная – через 2–3 мес после операции.

Все авторы сходятся во мнении, что сроки отказа от тазобедренного ортеза зависят от состояния мышц оперированной конечности. Рекомендуется отказ от ортеза при оценке мышечной силы (сгибание и отведение бедра) на 3 балла (по 6-балльной шкале оценки мышечной силы по L. Brad-dora, M. Вейсс) [5]. Средний период отказа от ортеза – 3–4 мес.

Резекция проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава

В отделении реабилитации клиники Майо при резекции проксимального отдела плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава ношение ортеза рекомендуется в течение месяца, после чего возможен переход на повязку-косынку (на 5–6 мес).

Согласно рекомендациям ортопедического института Ризоли (Италия), ЛФК начинается с 1-х суток после операции в положении лежа на спине и направлена на разработку и сохранение объема движений в лучезапястном и локтевом суставах. Со 2-й недели после операции добавляются маятникообразные движения в оперированном суставе (не более 30º). Через месяц после операции начинается пассивная аппаратная разработка плечевого сустава, а через 8–12 нед – активная разработка.

В отделении реабилитации Массачусетской общеклинической больницы также рекомендуют раннее начало выполнения комплекса ЛФК, разработку лучезапястного и плечевого суставов. Через 2 нед после операции комплекс ЛФК расширяется, дополняются маятникообразные движения. Через 1 мес присоединяется пассивная разработка оперированного сустава (сгибание не более 120º, разгибание не более 30º, отведение – не более 45º), а через 8 нед – начало активной разработки плеча.

Массаж в комплексной реабилитации

Первые литературные данные о применении массажа у онкологических пациентов были опубликованы в 1980 г. [11], с тех пор он зарекомендовал себя как эффективный и безопасный метод, обладающий седативным/тонизирующим, сосудорасширяющим, лимфодренирующим, трофостимулирующим, катаболическим, иммуностимулирующим, гипоалгезивным, локомоторно-корригирующим эффектами [12].

Онкоортопедические операции являются дополнительным предрасполагающим фактором к развитию тромбозов вен нижних конечностей. Массаж является самой экономной формой повышения общего тонуса организма и профилактики тромбообразования. Помимо этого под влиянием массажа ускоряется крово- и лимфоток, улучшаются трофические процессы в мышцах. Многими авторами было показано, что назначение массажа в раннем послеоперационном периоде повышает тонус мышц, улучшает заживление послеоперационной раны, уменьшает болевой синдром и отек, способствует профилактике тромботических осложнений [13].

В последнее время все более популярным становится методика кинезиологического тейпирования. Кинезитерапия – терапевтический метод восстановительного лечения, основанный на естественных

методиках оздоровления организма с использованием механизмов координации движений, регуляции болевой чувствительности, микроциркуляции и лимфатической системы, модифицируемых с помощью аппликаций кинезиотейпами. Название метода происходит от слова «кинезиология», обозначающего науку, изучающую взаимосвязи тела с психическими и эмоциональными процессами (Кензо Kace, Япония). Суть метода состоит в наложении на кожу пораженной области по определенному алгоритму специальных эластичных хлопковых лент (кинезиотейпов), покрытых гипоаллергенным клеящим гелем.

При кинезиологическом тейпировании происходит увеличение межтканевого пространства под тейпом (за счет его натяжения), изменение тонуса мышц (воздействие на проприо- и интерорецепторы), регуляция висцеральных нарушений (воздействие на орган-ассоциированые мышцы), уменьшение болевого синдрома (за счет уменьшения компрессии), ускорение заживления ран и рассасывания гематом (за счет улучшения микроциркуляции), улучшение стабилизации и функции суставов (воздействие на мышечно-связочный аппарат сустава) [14].

В исследовании Windisch и соавт. была показана эффективность применения кинезиологического тейпирования для лечения и профилактики послеоперационных отеков после эндопротезирования коленного сустава, при этом эффект был сопоставим с применением прессотерапии, которая много лет считается эффективной и безопасной методикой лечения послеоперационных отеков в ортопедии и травматологии [15].

Физиотерапия в онкоортопедии

Физические факторы широко используются в лечении и профилактике большинства соматических заболеваний. Традиционно считается, что онкологические заболевания являются абсолютным противопоказанием к проведению физиотерапии. Однако отдельные методики физиотерапии уже давно применяются во всем мире.

По данным Cancer Rehabilitation Research Group [16], в объем реабилитации онкологических пациентов должны входить такие методики, как низкочастотная магнитотерапия, низкоинтенсивная лазеротерапия, электротерапия, ингаляционная терапия, глубокая осцилляция.

Наиболее часто в ортопедии, в том числе и онкоортопедии, применяется электротерапия. Электростимуляция, воздействие на двигательные нервы, приводит к сокращению мышц. Сокращение/расслабление мышц показало свою эффективность в лечении большого количества скелетно-мышечных и сосудистых заболеваний. Нейромышечная стимуляция в течение многих лет применяется для лечения и профилактики мышечных атрофий, повышения мышечной силы после длительного периода иммобилизации в травматологии и ортопедии [17]. Согласно данным Spector и соавт. [18], проведение нейромышечной стимуляции в сочетании с комплексом ЛФК после ортопедических операций значительно уменьшает болевой синдром, увеличивает мышечную силу, помогает в более ранние сроки достигнуть оптимального объема движений и качества жизни. Gremeaux и соавт. опубликовали данные о том, что применение электростимуляции в сочетании с ЛФК после эндопротезирования тазобедренного сустава увеличивает тонус и силу мышц в оперированной конечности, что позволяет в более короткие сроки достигнуть мышечного баланса между оперированной и здоровой конечностью [19].

По данным литературы, электротерапия – безопасная и эффективная методика в том числе и для онкологических пациентов. Доказана ее эффективность в лечении болевого синдрома, в том числе у диссеминированных пациентов [20], послеоперационных отеков, профилактики мышечной гипотрофии и увеличения силы мышц [21]. Больших рандомизированных исследований по применению электростимуляции в онкоортопедии не существует, однако отдельные иностранные онкологические клиники включают электростимуляцию в объем комплексной реабилитации пациентов с опухолями длинных трубчатых костей.

Помимо этого в реабилитации онкоортопедических пациентов рекомендуется применение низкоинтенсивной лазеротерапии (для лечения болевого синдрома, уменьшения отека, улучшения заживления п/о ран) [22, 23], низкочастотной магнитотерапии (лечение болевого синдрома, уменьшение отека) [24], которая доказала отсутствие влияния на прогрессирование основного заболевания [25].

Заключение

Реабилитация в онкологии, в том числе и в онкоортопедии, – одна из самых развивающихся отраслей медицины. Проведение полноценного, индивидуально подобранного комплексного восстановительного лечения помогает значительно снизить количество осложнений, улучшить качество жизни больных с опухолями опорно-двигательного аппарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3-10.
2. Shibata H., Kato S., Sekine I., Abe K. et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. ESMO Open. 2016, v. 1.

3. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. Dev. Cell. 2010, v. 18, p. 884-901.
4. Bekkeringa W.P., Vliet Vlielandb T.P.M., Fioccoc M., Koopmand H.M. et al. Quality of life, functional ability and physical activity after different surgical interventions for bone cancer of the leg: A systematic review. Surgical Oncology. 2012, 21.
5. Shehadeha A., Dahlehb E.M., Salemc A., Sarhand Y. et al. Standardization of rehabilitation after limb salvage surgery for sarcomas improves patients' outcome. Hematol. Oncol. Stem. Cell Ther. 2013, v. 6 (3, 4), p. 105-111.
6. ACS Cancer Treatment and Survivorship Facts and Figures. 2014-2015, p. 25.
7. Snow R., Granata J., Ruhil A.V.S., Vogel K. et al. Associations Between Preoperative Physical Therapy and Post-Acute Care Utilization Patterns and Cost in Total Joint Replacement. The Journal of Bone & Joint Surgery. 2014, v. 96 (19).
8. Silver J.K., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2013, v. 92 (8), p. 715-727.
9. Silver J.K., Raj V.S., Fu J.B. et al. Cancer rehabilitation and palliative care: Critical components in the delivery of high-quality oncology services. Support Care Cancer. 2015, v. 23, p. 3633-3643.
10. Vincent S., Paramanandam V.S., Daptardar A.A., Gulia A. Rehabilitation following Limb-Salvage Surgery in Sarcoma. J. of Bone and Soft Tissue Tumors. 2016, v. 2, I.2, p. 19-22.
11. Swedborg I. Effectiveness of combined methods of physiotherapy for post-mastectomy lymphoedema. Scand. J. Rehabil. Med. 1980, v. 12 (2), p. 77-85.
12. Boyd C., Crawford C., Paat C.F., Price A. et al. Evidence for Massage Therapy (EMT) Working Group. The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. Pain Med. 2016, May 10.
13. Field T. Massage therapy research review. Complement Ther. Clin. Pract. 2016, v. 24, p. 19-31.
14. Tantawy S.A., Kamel D.M. The effect of kinesio taping with exercise compared with exercise alone on pain, range of motion, and disability of the shoulder in postmastectomy females: a randomized control trial. J. Phys. Ther. Sci. 2016, v. 28 (12), p. 3300-3305.
15. Windisch C., Brodt S., Röhner E., Matziolis G. Effects of Kinesio taping compared to arterio-venous Impulse System™ on limb swelling and skin temperature after total knee arthroplasty. Int. Orthop. 2017, v. 41 (2), p. 301-307.
16. McEwen S., Egan M., Chasen M., Fitch R.N. and the Partners in Cancer Rehabilitation Research Group. Consensus recommendations for cancer rehabilitation: research and education priorities. Curr. Oncol. 2013, v. 20 (1), p. 64-69.
17. Porcari J.P., Miller J., Cornwell K., Foster C. et al. The effects of neuromuscular stimulation training on abdominal strength, endurance and selected anthropometric measure. J. Sports Sci. Med. 2005, v. 4, p. 66-75.
18. Spector P., Laufer Y., Elboim G.M., Kittelson A. et al. Neuromuscular Electrical Stimulation Therapy to Restore Quadriceps Muscle Function in Patients After Orthopaedic Surgery: A Novel Structured Approach. Journal of Bone & Joint Surgery – American Volume: 7 December. 2016, v. 98, Issue 23, p. 2017-2024.
19. Gremeaux V., Renault J., Pardon L., Deley G. et al. Low-frequency electric muscle stimulation combined with physical therapy after total hip arthroplasty for hip osteoarthritis in elderly patients: A randomized controlled trial. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2008, v. 89, p. 2265.
20. Searle R.D., Bennett M.I., Johnson M.I., Callin S. et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for Cancer Bone Pain. J. Pain. Symptom Manage. 2009, v. 37, p. 424-428.
21. Silver J.K., Baima J., Mayer R.S. Impairment-Driven Cancer Rehabilitation: An Essential Component of Quality Care and Survivorship. CA Cancer J. Clin. 2013, v. 63, p. 295-317.
22. Amadori F., Bardellini E., Conti G. et al. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: A randomized double-blind controlled study. Med. Sci. 2016, v. 31 (6), p. 1231-1236.
23. Hode L. Low-Level Laser Therapy May Have Cancer Fighting Role. Photomedicine and Laser Surgery. 2016, v. 34, No. 6.
24. Costa F., de Oliveira A.C., Meirelles R., Zanesco T. et al. A phase II study of amplitude-modulated electromagnetic fields in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J. Clin. Oncol. meeting abstract (25):15155. 2007.
25. Vadalà M., Morales-Medina J.C., Vallelunga A., Laurino C. et al. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. Cancer Med. 2016, v. 5 (11), p. 3128-3139.

Статья поступила 13.02.2017 г., принята к печати 22.02.2017 г.
Рекомендована к публикации И.Р. Сафиным

REHABILITATION AFTER ENDOPROSTHETIC REPLACEMENT IN THE ORTHOPEDIC ONCOLOGY

Stepanova A.M., Merzljakova A.M., Sokolovskij V.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: **orthopedic oncology, endoprosthetic replacement, rehabilitation**

Currently, there is no consensus on the choice of tactics of rehabilitation after the endoprosthetic replacement of large joints in orthopedic oncology. The available data on the features of rehabilitation, depending on the location of the tumor process, the type of endoprosthesis, the method of fixing the legs of the endoprosthesis, were dissected. Conducting comprehensive rehabilitation significantly improve the functional results of surgical treatment and quality of life of patients with tumors of the musculoskeletal system.

УДК 616-006.3

Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей

Г.В. Зиновьев, Г.И. Гафтон, Е.А. Бусько, И.Г. Гафтон, М.С. Синячкин

ФБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: **рецидив саркомы, выявление рецидивов сарком, лечение местных рецидивов, recurrent sarcoma, sarcoma detection, treatment of recurrent sarcoma**

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении сарком мягких тканей (СМТ), вопрос местного рецидивирования остается настолько же актуальным, как и век назад. Отсутствие универсальных схем наблюдения за больными после лечения первичной опухоли отражает необходимость создания индивидуализированных алгоритмов выявления такой редкой нозологии, как СМТ. Высокий риск возникновения рецидивов как после хирургического, так и после комплексного лечения требует использования сложных комбинированных методов терапии, осуществимых лишь в высокоспециализированных онкологических центрах.

Наиболее яркой клинической чертой сарком мягких тканей (СМТ) является их способность к рецидивированию. Многие авторы склонны считать развитие рецидивов после эксцизии опухоли скорее правилом, чем исключением. На сегодняшний день, несмотря на значительные успехи в лечении СМТ, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли сопоставима с данными полувековой давности [1]. Во всех значительных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям мягких тканей, указывается на высокую частоту рецидивов, варьирующую в широких пределах – от 25 до 60% случаев, в зависимости от характера лечения первичной опухоли и особенностей течения заболевания может достигать и 90% [2].

По данным мировой литературы, многие авторы занимались вопросами местного рецидивирования СМТ, однако неутешительные результаты и отсутствие универсальных схем лечения отражают необходимость дальнейшего изучения данной патологии и индивидуализации необходимой терапии.

Современные представления об опухолях мягких тканей сформировались благодаря широкому применению иммуногистохимических методов диагностики. Достижения молекулярной генетики последних 10–15 лет постоянно вносят свои коррективы в те или иные характеристики бластом, меняя их положение в различных нишах классификационных схем. Последняя классификация ВОЗ, посвященная мягким тканям, увидела свет в 2013 г. [9]. В настоящее время идентифицировано не менее 70 подтипов сарком мягких тканей. По данным Coidre и соавт. (2001), наиболее часто встречающимися саркомами мягких тканей являются: недифференцированная плеоморфная саркома, липосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, а также злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [24].

На сегодняшний день не утихают споры о клинико-морфологических факторах рецидивирования СМТ, таких как степень злокачественности, размеры, локализация, пролиферативная активность, глубина расположения опухоли, возраст больного, наличие предшествовавших рецидивов в анамнезе и наличие определенных молекулярно-генетических маркеров [2].

Алиев М.Д., Бохян Б.Ю. (2013 г.) подчеркивают решающую роль радикальности хирургического вмешательства в дальнейшей прогрессии опухолевого процесса. Соблюдение отрицательного микроскопического края резекции позволяет выполнять вмешательства согласно основным принципам хирургии сарком – абластичности и футлярности (блочности). Ширина резекции определяется как расстояние от края опухоли до границы хирургического вмешательства (края резекции). Говоря о качестве хирургического вмешательства, используют определение остаточной резидуальной болезни (R). Согласно этой системе, выделяют три категории:

Адрес для корреспонденции

Г.В. Зиновьев
E-mail: zinovevgrigory@gmail.com

R0 = *in sano*, R1 = возможная микроскопическая остаточная опухоль, R2 = макро/микроскопическая остаточная опухоль [2].

Многие авторы посвящали исследования радикальности первичной операции как независимого предиктивного фактора при саркомах мягких тканей. Так, Gaynor (1992), Pollack (1998), Trovik (2000), Stojadinovic (2002), Koea (2003) сходятся во мнении, что наличие опухолевых клеток в крае резекции – предиктивный фактор локального рецидива [31, 38, 46, 50, 55].

В соответствии с «Клинико-практическим руководством общенациональной сети по борьбе против рака» (NCCN) США от 2016 г., если патологическое заключение показало позитивные края резекции, настоятельно рекомендовано проведение повторной резекции для получения негативных краев при условии, что она не окажет значительного отрицательного влияния на функциональный исход.

В исследовании Sugiura (2002) 45 больных саркомами мягких тканей конечностей подверглись повторной операции в объеме широкого иссечения после экономного иссечения хирургом первичного контакта. Пятилетняя выживаемость тогда составила 93%, пятилетняя безрецидивная выживаемость – 84%, что позволило авторам предположить, что повторная операция при положительных краях первичной резекции оправданна [53]. К схожим выводам пришли Карапетян Р.М. и соавт. (2005). Дополнительная операция, выполненная в течение 3–6 нед после нерадикального удаления опухоли, позволяет добиться аналогичных результатов первичного широкого иссечения СМТ [8].

Stojadinovic и соавт. (2002) в исследовании 2123 больных, перенесших оперативное лечение СМТ конечностей, показали, что не менее 65% локальных рецидивов произошло в первые 2 года после операции, и наличие микроскопически положительного края резекции значительно увеличивает риск не только местного рецидивирования, но и увеличивает риск отдаленного метастазирования, а также снижает общую выживаемость [50]. В то же время исследование Trovik (2000) на примере 559 больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей, перенесших только оперативное лечение, показало, что наиболее прогностически важными факторами риска отдаленных метастазов и осложнений, связанных с опухолевой прогрессией, являются степень злокачественности и размер опухоли, нежели неадекватное первичное лечение. Неадекватный хирургический край резекции являлся фактором риска локального рецидива, а не метастатического поражения. Авторы предположили, что предложенная причинно-следственная связь между местным рецидивом и метастазированием сомнительна [55].

Группой Pisters и соавт. из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в исследовании, основанном на анализе клинико-патологических факторов СМТ конечностей 1041 больного, получены данные, что предиктивные факторы прогноза местного рецидива заболевания не связаны со сроками появления метастазов и показателями болезнь-специфической выживаемости, кроме того, доказано, что опухоли high grade обладают большим потенциалом к метастазированию и рецидивированию, чем опухоли низкой степени злокачественности [45].

Koea (2003) в проспективном исследовании 951 больного первичными СМТ конечностей для определения независимых прогностических факторов локального рецидивирования, метастазирования и выживаемости использовал как стандартные факторы, так и гистопатологический тип опухоли. У 137 больных выявлены локальные рецидивы, прогностически значимыми факторами оказались: возраст больных более 50 лет, наличие микроскопических клеток опухоли по краю резекции, злокачественные опухоли периферических нервов. Метастазы обнаружены у 200 больных, связанные с этим факторы: размер опухоли более 5 см, прорастание опухолью мышечной фасции, степень злокачественности опухоли и гистологический тип – лейомиосаркома. От обусловленных заболеванием причин скончались 199 пациентов, неблагоприятными в данном случае являлись все перечисленные выше факторы. Авторы пришли к заключению, что биологическое поведение сарком мягких тканей различно среди гистологических подтипов и требует дальнейшего изучения [38].

По данным Brennan (2005) из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, если бы локальный рецидив являлся причиной системного заболевания, то ампутация бы позволяла решить все проблемы, кроме этого, существовали бы проспективные рандомизированные исследования, подтверждающие данный факт [20].

Нет никаких сомнений, что рецидив является трагедией для пациента и зачастую воспринимается как неадекватная работа хирурга. Gronchi и соавт. (2007) описывают случаи, когда пациентов, перенесших первичную операцию в специализированном учреждении, реже удается излечить от рецидива, и связывают это с тем, что рецидив, возникший после адекватного высококлассного хирургического пособия, не оставит возможностей для последующей органосохранной операции, кроме этого, авторы считают биологию опухоли единственным объяснением отсутствия влияния локального рецидива на долгосрочную выживаемость больных СМТ [33].

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что локальный рецидив скорее не является источником метастатического поражения, а лишь служит индикатором агрессивной биологии опухоли, особенно если пациент проходил лечение в специализированном центре. Таким образом,

существует целый спектр опухолей: одни рано метастазируют, а локальный рецидив – лишь эпифеномен, другие же обладают местноагрессивным рецидивирующим ростом без системного распространения [55].

Несмотря на значительные успехи в разработке диагностических средств, безусловно, проблема раннего выявления рецидивов сарком мягких тканей и по сей день сохраняет свою актуальность.

Клинический осмотр в соответствии с современными представлениями о выявлении рецидивов СМТ дополняется различными методиками визуализации, такими как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ).

Очень важно, чтобы картина, характерная для послеоперационных изменений в ложе удаленной опухоли, не была интерпретирована как локальный рецидив заболевания, в связи с чем может быть предпринято не нужное пациенту лечение или биопсия, после которой, как правило, остается больше вопросов, чем ответов.

На сегодняшний день классическое рентгенографическое исследование несет весьма ограниченную роль в выявлении рецидивов сарком мягких тканей, а другие, некогда популярные методики (обычная томография, пневмография, ангиография) вовсе утратили свое значение [3].

Ультразвуковое исследование является недорогим, простым, скорым в выполнении и необыкновенно полезным средством в мониторинге за рецидивными поверхностными мягкотканными опухолевыми узлами [21].

Как отмечает Семенов И.И. (2013), небольшие рецидивные узлы после удаления СМТ, практически не визуализируемые при рентгенологическом исследовании на фоне мышц и постоперационных изменений, достаточно четко определяются при УЗИ. При небольших размерах образований в большинстве случаев данных УЗИ (с учетом морфологического заключения) оказывается достаточно для планирования лечебной тактики, включая оперативное вмешательство. Обычно рецидив проявляется гипоэхогенными округлыми, продолговатыми и иногда дольчатыми узлами. Высокая разрешающая способность современных УЗ-датчиков обеспечивает превосходное изображение и позволяет легко обнаружить местный рецидив, кроме того, ультразвуковая навигация позволяет выполнить прицельную биопсию в случае выявления новообразования [11].

Но на основании только данных, полученных с помощью В-режима, невозможно дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования. Это заставляет обратить внимание на количественные и качественные методики допплерографического исследования кровотока в образованиях и соноэластографию [14].

Ведутся разработки различных диагностических сонографических и допплерографических шкал по выявлению СМТ. Например: Nagano и соавт. в 2015 г. провели оценку шкалы ультразвукового скрининга сарком (ultrasound-based sarcoma screening [USS] score). В исследовании участвовали 189 пациентов, при этом 122 случая признаны доброкачественными, 67 – злокачественными. Ультразвуковая картина была дополнена оценкой васкуляризации цветовым допплеровским картированием. Данная шкала включала эхогенность, структурность опухоли, оценку кровенаполнения, диаметр опухоли. Чувствительность и специфичность метода для сарком мягких тканей составили 85,1 и 86,9% соответственно. Авторы пришли к выводу, что для оценки злокачественности образований мягких тканей цветовой допплерографии недостаточно, необходима комбинация клинических данных, ультразвуковой картины, дополненной шкалой ультразвукового скрининга, а также данных МРТ-исследования [42].

Ультразвуковая эластография – диагностическая методика, широко использующаяся в выявлении опухолей поверхностно расположенных органов и тканей, в основе которой лежит оценка их жесткости. Прежде всего эластография имеет значение для дифференциальной диагностики и планирования хирургического лечения, так как точнее, контрастнее показывает объем тканей, подлежащих удалению при операции по поводу диффузно растущих новообразований [5].

В связи с тем, что объем мягких тканей непосредственно в зоне бывшей операции удаления опухоли обычно сравнительно невелик, эластография может оказывать помощь в поиске или исключении местного рецидива, контрастно отображая структурную разницу между разного типа тканевыми элементами [29].

Микропузырьковые контрастные вещества для ультразвуковой диагностики являют собой микропузырьки воздуха или других газов, инкапсулированные в оболочку различного химического состава диаметром от 2 до 6 нм [10]. Возможность микропузырьков изменять характеристики отраженного сигнала лежит в основе ряда технологий обработки ультразвуковых сигналов, позволяющих «вычленять» сигналы от контрастного вещества из всего потока отраженных ультразвуковых колебаний. Благодаря этим технологиям существует возможность визуализировать и отслеживать в режиме реального времени распространение контрастного вещества в зоне интереса, что позволяет отдельно исследовать артериальную и венозную фазы контрастирования. Различные режимы допплерографического исследования (дуплексные и триплексные режимы сканирования) позволяют визуализировать внутриопухолевые сосуды диаметром не менее 100 мкм, в то же время контраст-усиленнное сканирование (CEUS – contrast enhanced ultrasound) позволяет

выявить мельчайшие сосуды диаметром около 40 мкм [10, 51].

Кроме того, отсутствие интерстициальной фазы, характерной для контрастных агентов других методик, гарантирует отображение истинной тканевой перфузии.

Stramare и соавт. в 2015 г. показали, что методика контраст-усиленного ультразвукового исследования с анализом кинетики поглощения и выведения контрастного препарата на примере 23 пациентов, страдавших от поверхностных опухолей мягких тканей, является относительно дешевой, минимально инвазивной и потенциально эффективной для выявления злокачественных опухолей мягких тканей [51].

Таким образом, можно предположить эффективность контрастной сонографии в дифференциальной диагностике рецидивов сарком мягких тканей от рубцовых изменений, сером, увеличенных синовиальных сумок и сухожильных ганглиев, посттравматические изменения (ложные аневризмы периферических артерий), мышечных послеоперационных грыж, воспалительных инфильтратов и абсцессов, хронического лимфаденита, тендовагинита, гранулем и инородных тел.

Использование метода компьютерной томографии (КТ) возросло с появлением спиральных, многосрезовых томографов, позволяющих значительно ускорить проведение исследования и при анализе полученных изображений использовать возможность постпроцессорного построения многоплоскостных реконструкций. Однако тот факт, что злокачественные опухоли имеют близкую оптическую плотность с мышцами, затрудняет определение истинных размеров новообразования при КТ даже в случае использования внутривенного контрастирования. Достаточно четко границы опухолевого образования при КТ можно выявить при условии, что его коэффициент поглощения отличается от здоровой ткани на 10–15 единиц Хаунсфилда [11]. Как сообщает в своем обзоре литературы Aga (2011), основное назначение КТ – выявление отдаленных метастазов СМТ в грудной и брюшной полости. Указанные недостатки КТ, а также большая лучевая нагрузка и существующие противопоказания к использованию контрастных препаратов в значительной степени отсутствуют при проведении магнитно-резонансной томографии [16].

По данным Walker (2011), магнитно-резонансная (МР) визуализация является наиболее эффективным методом оценки новообразований мягких тканей из-за превосходных возможностей контрастирования мягких тканей, мультипланарности визуализации, а также отсутствия радиационного воздействия [56].

Метод обладает большим дифференциально-диагностическим спектром получения изображений за счет изменения протоколов исследования: импульсной последовательности, времени релаксации, построения многоплоскостных проекций. Высокая разрешающая способность метода позволяет с большой долей достоверности определить глубину инвазии в окружающие структуры, а также стенки сосудов [11]. В случае внутримышечного расположения опухоли имеется возможность уточнения вовлечения мышечных волокон (расслоение либо инвазия). МРТ является ценным инструментом в руках клинициста для планирования объема операции и обнаружения рецидивов СМТ [27], однако, в соответствии с данными мировой литературы, не совсем ясна роль МРТ в рутинном выявлении рецидивов, что подтверждают Whooley и соавт. (2000), изучавшие оптимальные стратегии наблюдения за больными, оперированными по поводу СМТ. В настоящее время лишь два ретроспективных исследования посвящены эффективности систематического применения МРТ при выявлении рецидивов СМТ, и выводы их противоречивы [43, 58].

Labarre и соавт. в 2009 г. провели одноцентровое исследование, посвященное эффективности МРТ при систематическом наблюдении за больными СМТ для выявления бессимптомных рецидивов опухоли. На примере 124 больных авторы признали неоправданным применение МРТ в случаях с адекватным первичным лечением СМТ конечностей. Данные соответствовали рекомендациям саркома-группы Французской федерации онкологических центров (FNCLCC) от 2006 г. Систематическое послеоперационное МРТ рекомендовано для пациентов с высоким риском местного рецидива или пациентов, у которых трудна клиническая оценка послеоперационного пространства [39]. Авторы полагают, что необходимо проспективное исследование с включением случаев с положительным краем резекции для оценки экономической и клинической эффективности МРТ-исследования с учетом стоимости и частоты ложноположительных результатов.

От перечисленных выше методик, позволяющих оценить анатомо-топографическую картину патологического процесса, принципиально отличаются широко внедряющиеся в последние годы радионуклидные методы – однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющие судить о функциональном состоянии опухоли [11, 15].

Ожидаемая эффективность методов при диагностике рецидивов СМТ заключается в возможности визуализации жизнеспособной опухолевой ткани и оценки ее биологической активности по степени интенсивности накопления метаболического радиофармпрепарата (РФП). В настоящее время гибридная технология ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) позволяет определить наличие рецидива заболевания, его распространенность и

эффективность проводимого лечения. В обзорах литературы последнего времени показана высокая значимость ПЭТ в оценке гистопатологического ответа на неоадъювантную ХТ и в прогнозировании клинических исходов у пациентов с СМТ конечностей. При анализе ответа на предоперационную химиотерапию ПЭТ была значительно более точной, чем критерии RECIST. В проспективном исследовании Benz и соавт. (2009) с участием 50 пациентов с резектабельными СМТ высокого риска снижение захвата ФДГ на 35% после первого цикла ХТ было чувствительным предиктором гистопатологического ответа опухоли [18].

В то же время в обзоре литературы Rodríguez-Alfons пришел к выводу, что в настоящее время данный метод не может являться «золотым стандартом» в наблюдении за пациентами с мягкотканными саркомами, однако в некоторых случаях ПЭТ-КТ может явиться эффективным средством диагностики – при сомнительных результатах морфоанатомических методов визуализации (случаи с неоднозначными изменениями в области послеоперационного рубца) или у кандидатов для операций «спасения» с целью исключения отдаленных метастазов [47].

Тактика наблюдения после проведенного лечения СМТ конечностей определяется в зависимости от индивидуальных рисков рецидивирования заболевания и должна быть основана на простых и эффективных методах диагностики; в настоящий момент не существует универсальных рекомендаций для последующего наблюдения за больными саркомами мягких тканей после мультимодального лечения. Сроки появления рецидивов различны, но в большинстве случаев они возникают все же в течение первого года после операции [49].

В период первых 3 лет после лечения необходим плановый осмотр каждые 3 мес, включающий клинический осмотр и обзорную рентгенографию легких; в случае отсутствия симптоматики рецидива, с точки зрения Chou и соавт. (2012), нет смысла в выполнении других исследований. Обнаружение или подозрение на наличие метастаза на рентгенограмме грудной клетки является показанием для компьютерной томографии (КТ) [22, 23].

В отношении местных рецидивов контрольные осмотры должны включать тщательный клинический осмотр, особенно в области послеоперационного рубца. По данным Briccoli (2007), ультразвуковое обследование может быть полезным в случаях, когда физикальный осмотр трудноосуществим. В первую очередь авторы отмечают первоопределяющую роль самообследования, поскольку большинство случаев местных рецидивов могут быть обнаружены самим пациентом [21, 23]. Однако, по данным Whooley и соавт., лишь 1 из 29 местных рецидивов СМТ был выявлен до проведения лучевой диагностики [58].

Как сообщает Rutkowski (2014), при поверхностных локализациях после лечения первичной саркомы low grade нет необходимости в выполнении дополнительных инструментальных методов исследования, кроме рентгенографии грудной клетки, которая должна выполняться каждые 6 мес в течение первых 3 лет, а затем раз в год. И наоборот, в случае сарком высокой степени злокачественности или после нерадикальной операции, когда риск метастазирования (в легкие) и местных рецидивов значительно выше, необходимо проводить регулярный (каждые 3 мес) и тщательный клинический осмотр, рентгенографию грудной клетки, а также рекомендовано применение ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ) локализации первичной опухоли [49].

Несмотря на значительный технологический прорыв последних десятилетий, расширение арсенала методов выявления и терапии СМТ, и по сегодняшний день отмечается большой поток пациентов, подвергшихся неадекватной первичной диагностике и лечению.

Как сообщают Тепляков В.В. и соавт. (2012): из 100 пациентов с СМТ, которым проводились диагностика и лечение по месту жительства, у 91 (91%) больного были допущены лечебно-диагностические и/или лечебно-тактические ошибки, такие как длительное или неполное обследование пациентов, постановка неправильного морфологического диагноза, повлекшее за собой неадекватное лечение, полное отсутствие морфологической верификации заболевания [13].

При мультифакторном анализе 4205 случаев СМТ, охватывающем 20-летний период, проведенном Gutierrez из University of Miami School of Medicine в 2007 г., выявлено, что лечение в высокоспециализированных саркома-центрах является независимым предиктором улучшения выживаемости [35]. Согласно исследованию Bhangu (2004), проведенному в Великобритании, наиболее существенными факторами, влияющими на выживаемость при СМТ, были степень злокачественности, глубина залегания опухоли и опыт специалистов онкологического центра [19].

В ретроспективном исследовании Moureau-Zabotto проанализировано лечение 83 пациентов, страдавших от локальных рецидивов СМТ конечностей. При медиане наблюдения 59 мес в 45% случаев опухоль рецидивировала, при этом в 62% – повторно. В связи с большой частотой повторных рецидивов в данной группе больных авторы пришли к выводу, что само по себе появление рецидива СМТ увеличивает риск последующего возобновления заболевания. Качество лечения первого рецидива является решающим и должно быть при возможности органосохраняющим, включающим комбинацию хирургического лечения с лучевой терапией. Основ-

ные усилия должны быть направлены на повышение качества лечения первичных опухолей, осуществляемого в крупных онкологических центрах, имеющих опыт в лечении данной нозологии [41].

При лечении рецидивного заболевания клиницист имеет дело с разнообразными группами больных и соответственно нетипичными клиническими сценариями. У пациентов с локальным рецидивом заболевания лечение проводится так же, как и при новых первичных очагах, выбор объема и методов лечения производится в зависимости от стадии опухолевого процесса. В соответствии с «Клинико-практическим руководством общенациональной сети по борьбе против рака» (NCCN) США от 2016 г. хирургическое лечение является стандартной первичной терапией большинства сарком. Если пациент не может быть прооперирован в соответствии с основными принципами хирургического лечения сарком, в качестве альтернативного варианта следует рассмотреть возможность проведения предоперационной ЛТ или химиотерапии (ХТ). В соответствии с рекомендациями Европейского Общества Онкологов (ESMO) стандартом оперативного лечения сарком мягких тканей конечностей является широкое иссечение с отрицательными краями резекции (R0), что подразумевает собой удаление опухоли со слоем неизмененных окружающих опухоль тканей. Адекватность минимального края резекции при этом должна быть оценена в зависимости от нескольких факторов, включающих гистологический подтип, предоперационную терапию и наличие выраженных анатомических барьеров, таких как мышечная фасция, надкостница и эпинервий [40].

Классификация хирургических вмешательств при опухолях мягких тканей в зависимости от края резекции, предложенная Enneking в 1980 г., до сих пор не утратила своей актуальности. Возможность абластичного иссечения опухоли зависит от размера и локализации опухоли, инфильтрации костных структур, магистральных сосудов и нервов [30].

В настоящее время инфильтрация опухолью магистральных сосудов и нервов не является абсолютным показанием к калечащей ампутации в связи с возможностями реконструктивной пластики.

В 1982 г. опубликовано первое рандомизированное исследование Rosenberg и соавт., показавшее, что ампутация конечности при СМТ не эффективнее широкого иссечения в сочетании с адъювантной лучевой терапией. Частота локального рецидива в группе органосохраняющих операций составила 15%, однако статистически значимой разницы в отношении показателей пятилетней общей выживаемости (71 против 78%; p2=0,75) и времени без прогрессирования в данных группах не выявлено (83 против 88%; p2=0,99). В ретроспективном исследовании Lin и соавт. в 2002 г. с участием 115 пациентов с СМТ кисти или стопы ампутация, проводившаяся в качестве первичного лечения, не уменьшала вероятность регионарных метастазов и не улучшала болезнь-специфическую выживаемость [48].

Таким образом, в течение последних десятилетий происходит неуклонное снижение числа калечащих операций, обусловленное не только ростом технических возможностей при оперативном лечении, но и внедрением различных методик комбинированной и комплексной терапии. В лечении рецидивов сарком мягких тканей конечностей используют методы дистанционной лучевой, интраоперационной и брахитерапии в различных комбинациях. При этом основной задачей повышения эффективности воздействия является достижение излечения при минимальном риске развития лучевых реакций и осложнений.

Исследователи во главе с Strander тщательнейшим образом проанализировали литературные данные 5 рандомизированных, 6 проспективных, 25 ретроспективных работ, суммировавших результаты комбинированного лечения 4579 больных СМТ, и пришли к выводу о целесообразности проведения адъювантной лучевой терапии как при позитивных, так и при негативных краях резекции, даже в случаях сарком низкой степени злокачественности [52]. Деньгина Н.В. (2013) сообщает, что, несмотря на отсутствие крупных проспективных исследований в отношении режимов проведения лучевой терапии при СМТ за последнее десятилетие отмечается явная тенденция в проведении предоперационного облучения [4].

Рецидив, возникший после иссечения в комбинации с лучевой терапией, является одной из самых проблематичных задач в лечении опухолей мягких тканей. В данных случаях, как отмечает Hohenberger (2009), требуется анализ всей имеющейся информации предшествующей терапии (дозировки, поля облучения, данные об аппаратуре). В арсенал средств включены методики, направленные на предоперационное снижение стадии опухолевого процесса, такие как различные опции лучевой терапии (брахитерапия, интраоперационная), химиолучевая терапия и изолированная регионарная химиоперфузия [37].

Отдельным вопросом является целесообразность повторной радиотерапии в данной группе больных. В ретроспективном исследовании Torres и соавт. проанализировано 62 случая локального рецидива СМТ конечности после комбинированного лечения. Пятилетний локальный контроль достигнут в 51% случаев. В данном анализе интенсификация лечения локального рецидива, возникшего после иссечения в комбинации с дистанционной лучевой терапией, не привела к достоверному улучшению показателей локального контроля и общей выживаемости, но ассоциировалась с большой частотой лучевых осложнений (80 против 17%) [54].

Catton и соавт. сообщают о достижении локального контроля в 36% случаев при применении реэксцизии без повторного облучения, в случаях с применением повторного облучения с операцией авторы добились 100% локального контроля при медиане наблюдения в 24 мес, что и позволило рекомендовать комбинированную тактику лечения для данной группы больных [22]. Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с малым количеством больных, принимавших участие в исследованиях. Поэтому в соответствии с клиническими рекомендациями NCCN при возможности иссечения ранее облученного рецидива принятие решения о повторной лучевой терапии принимается в зависимости от случая индивидуально, и, как правило, лечение данной группы больных дополняется брахитерапией.

Брахитерапия рекомендована для проведения облучения локальных рецидивов, возникших как после хирургического пособия, так и после комбинированной терапии. Хоть и суммарная доза облучения дистанционной лучевой терапии не отличается от таковой при брахитерапии, радиобиологические характеристики последнего метода обеспечивают подведение более высоких доз облучения к ложу опухоли [7].

Данная методика обладает рядом несомненных достоинств: облучается непосредственно ложе опухоли, вероятность повреждения окружающих здоровых тканей сведена к минимуму, облучение начинается на 5–6-й день после операции, что резко уменьшает возможность репопуляции опухолевых клеток, курс облучения короткий (5–6 дней), низкое число (2%) осложнений [7]. Что является преимуществом для лечения больных с рецидивами СМТ как после хирургического лечения, так и после комбинированного лечения.

Особый интерес представляет сочетание дистанционной лучевой терапии с интраоперационным облучением, позволяющее наращивать дозу без превышения пределов толерантности нормальных тканей и подавлять рост субклинических очагов даже в случае условно радикального или нерадикального хирургического вмешательства. Метод позволяет достичь прецизионного подведения высокой дозы ионизирующего излучения к «мишени» и одновременно резко снизить облучение окружающих нормальных тканей, которые могут быть выведены из поля облучения путем мобилизации и/или экранирования [6].

Azinovic и соавт. из университета Наварры ИОЛТ электронным пучком применили у 45 больных первичными и рецидивными саркомами. При среднем периоде наблюдения 93 мес локо-регионарный контроль составил 80%. На этот показатель достоверное влияние оказывало состояние краев резекции: 88% при R0 операциях и 57% при R1 (p=0,04) [17].

Химиотерапия при лечении рецидивов сарком мягких тканей конечностей применяется как в адъювантном, так и в предоперационном режиме. Как самостоятельный метод лечения применяется только при IV стадии заболевания [26]. Вопрос о целесообразности рутинного применения адъювантной лекарственной терапии у больных с локализованными формами СМТ до настоящего времени остается весьма спорным. Однозначно он решен лишь в отношении таких высокоагрессивных СМТ, как экстраоссальные опухоли семейства саркомы Юинга и рабдомиосаркома. Стандартом является применение интенсивных режимов полихимиотерапии с включением доксорубицина, этопозида, циклофосфамида или ифосфамида, винкристина и дактиномицина [12].

В 2008 г. Pervaiz и соавт. опубликовали мета-анализ результатов 18 клинических исследований с участием 1953 больных локализованными резектабельными саркомами мягких тканей. Данные мета-анализа демонстрируют статистически достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости данной группы больных при адъювантном применении доксорубицина или доксорубицин-содержащих цитостатиков [44].

В 2012 г. опубликовано рандомизированное мультицентровое исследование итальянской и испанской саркома-группы с участием 328 больных локализованными СМТ. Авторы пришли к выводу, что 3 циклов предоперационной терапии данной группы больных достаточно в отношении эффективности и исключает излишнюю токсичность [34].

В соответствии с ведущими практическими рекомендациями в случаях рецидивирующих СМТ, характеризующихся высоким риском метастазирования, следует рассмотреть возможность проведения предоперационного лечения, что во многих случаях позволяет уменьшить размеры опухоли и дает возможность осуществить эффективную резекцию, особенно при химиочувствительных подтипах СМТ. Одной из основных целей предоперационной адъювантной химиотерапии является элиминация микрометастазов [12, 25].

Определенные успехи в системной терапии СМТ и анатомические особенности при локализации опухоли на конечностях позволили предположить о целесообразности внутриартериального введения цитостатиков. В литературе описаны следующие процедуры – однократное внутриартериальное введение цитостатика, длительная фракционная внутриартериальная химиотерапия, длительная внутриартериальная инфузия, изолированная регионарная внутриартериальная инфузия, изолированная регионарная перфузия.

В последнее время существенно возросла роль метода регионарной перфузии сарком мягких тканей с применением противоопухолевого некроти-

зирующего фактора, интерферона-γ и мелфалана. Благодаря сочетанию вышеупомянутых препаратов удается уменьшить размеры новообразований, ликвидировать ряд симптомов (кровотечение из изъязвленной опухоли), а также выполнить циторедуктивные хирургические вмешательства [28]. Значительный лечебный эффект изолированной химиоперфузии конечностей достигается путем суммирования противоопухолевого воздействия высокой дозы цитостатика, локальной гипертермии и гипероксии.

С учетом достаточно высоких показателей выживаемости и локального контроля наиболее широкое распространение получило использование мелфалана в качестве основного агента при проведении ИРП при местнораспространенных СМТ конечностей. Hayes и соавт. (2007) отмечают, что применение ИРП с мелфаланом без ФНОα менее эффективно в среднем на 48%. Однако ФНОα в настоящее время так и не одобрен комитетом FDA США [36, 49].

Grabellus и соавт. (2009) провели исследование патоморфологического материала у 47 больных после ИРП с мелфаланом и ФНОα конечности по поводу нерезектабельных рецидивов СМТ высокой степени злокачественности с последующим иссечением опухоли. У 10 пациентов, подвергшихся нерадикальному иссечению, при патоморфологическом исследовании не было выявлено жизнеспособной ткани опухоли. Исследователи расценили данную находку как «улучшение краев резекции». В то время как данная группа пациентов не страдала от рецидивирования, у 5 пациентов с жизнеспособной опухолью в крае резекции («неулучшенными краями резекции») возникли локальные рецидивы. Авторы расценивают «улучшенный» край резекции как возможный прогностический фактор при рецидивах СМТ конечностей [32].

В 2012 г. опубликованы данные длительного наблюдения за 208 больными нерезектабельными СМТ, подвергшимися ИРП конечности в качестве альтернативы калечащей операции. В 52% случаев после ИРП удалось выполнить органосохраняющую резекцию опухоли, калечащей операции подверглись 19% больных в связи с прогрессированием процесса или постоперационных осложнений, что позволило авторам рассмотреть применение ИРП в качестве основной альтернативы калечащим операциям при нерезектабельных СМТ конечностей [28].

В настоящее время можно утверждать, что изменение структуры и биологических свойств, характера роста и, следовательно, чувствительности к различным методам терапии, а также высокого риска возникновения местных рецидивов как после хирургического, так и после комбинированного лечения определяет важность поиска принципиально новых методик, не освещенных в стандартных клинических рекомендациях.

Таким образом, можно прийти к заключению, что возникновение локального рецидива СМТ является свидетельством агрессивной биологии опухолевого процесса и не всегда указывает на неадекватность первичного лечения. Кроме этого, локальный рецидив сам по себе не определяет долгосрочный результат. На сегодняшний день многое известно о прогностических факторах СМТ, и нашей задачей остается найти эффективные алгоритмы ранней диагностики и лечения для предотвращения местных и системных рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Мень Т.Х. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013, № 3, с. 3-9.
2. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохян Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 37-39.
3. Веснин А.Г. Лучевая диагностика опухолей мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 243-249.
4. Деньгина Н.В., Жинов А.В. Возможности современной лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 101-111.
5. Зайцев А.Н., Негусторов Ю.Ф., Атавина О.А., Бусько Е.А. Эластография в алгоритмах эхографической дифференциации опухолей мягких тканей, содержащих жировую ткань. Бюллетень сибирской медицины. 2012, № 5, с. 42-47.
6. Зубарев А.Л. Комплексное лечение местнораспространенных сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2008.
7. Канаев С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 256-264.
8. Карапетян Р.М., Бохян Б.Ю., Иванов С.М., Мехтиева Н.И. Результаты повторного широкого иссечения после нерадикального удаления сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, № 3, с. 372-376.
9. Мацко Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 77-83.
10. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012, т. 2, № 1, с. 20-28.
11. Семенов И.И., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Пономарева А.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 87-96.
12. Семенова А.И. Принципы цитостатической терапии сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 112-121.
13. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Дрошнева И.В. и соавт. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. В кн.: Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2009, с. 792.
14. Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И. и соавт. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 82-89.

15. Abatzoglou S., Turcotte R.E., Isler M.H. et al. Local Recurrence After Initial Multidisciplinary Management of Soft Tissue Sarcoma. Is there a Way Out? Clin. Orthop. Relat. Res. 2010, v. 468, p. 3012-3018.
16. Aga P., Singh R., Parihar A., Parashari U. Imaging Spectrum in Soft Tissue Sarcomas. Indian J. Surg. Oncol. 2011, v. 2 (4), p. 271-279.
17. Azinovic I., Martinez Monge R., Aristu J. et al. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected softtissue sarcoma of the extremities. Radiother. Oncol. 2003, v. 67, p. 331-337.
18. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S. et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. Clin. Cancer Res. 2009, v. 15, p. 2856-2863.
19. Bhangu A.A., Beard J.A., Grimer R.J. Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? Sarcoma. 2004, v. 8, p. 1-6.
20. Brennan M.F., Singer S., Maki R., O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005, p. 1581-1637.
21. Briccoli A., Galletti S., Salone M. et al. Ultrasonography is superior to computed tomography and magnetic resonance imaging in determining superficial resection margins of malignant chest wall tumors. J. Ultrasound Med. 2007, v. 26 (2), p. 157-162.
22. Catton C., Davis A., Bell R., O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. Radiotherapy and oncology. 1996, v. 41, p. 209-214.
23. Chou Y.S., Liu C.Y., Chen W.M. et al. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma of extremities: impact of frequency of follow-up imaging on disease specific survival. J. Surg. Oncol. 2012, v. 106 (2), p. 155-161.
24. Coindre J., Terrier P., Guillou L. et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer. 2001, v. 91, p. 1914-1926.
25. Cool P., Grimer R., Rees R. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities. Eur. J. Surg. Oncol. 2005, v. 31, p. 1020-1024.
26. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J. Clin. 2004, v. 54 (2), p. 94-109.
27. De Schepper A.M., De Beuckeleer L., Vandevenne J., Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. Eur. Radiol. 2000, v. 10 (2), p. 213-223.
28. Deroose J.P., van Geel A.N., Burger J.W. et al. Isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma patients. J. Surg. Oncol. 2012, v. 105, p. 563-569.
29. Eilber F., Rosen G., Nelson S.D. et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. Ann. Surg. 2003, v. 237, p. 218-226.
30. Enneking W.F., Spanier S.S., Goodman M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin. Orthop. Relat. Res. 1980, v. 153, p. 106-120.
31. Gaynor J.J., Tan C.C., Casper E.S. et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. J. Clin. Oncol. 1992, v. 10, p. 1317-1329.
32. Grabellus F., Kraft C., Sheu S. et al. Soft Tissue Sarcoma Resection Specimens after Isolated Limb Perfusion with TNF and Melphalan: Histologically Characterized Improved Margins Correlate with Absence of Recurrences. Bone And Soft Tissue Sarcomas Annals of Surgical Oncology. 2009, v. 16, p. 676-686.
33. Gronchi A., Miceli R., Fiore M. et al. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. Ann. Surg. Oncol. 2007, v. 14 (5), p. 1583-1590.
34. Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et al. Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian sarcoma group and the Spanish sarcoma group. J. Clin. Oncol. 2012, v. 30, p. 850-856.
35. Gutierrez J., Perez E.A., Moffat F.L. et al. Should Soft Tissue Sarcomas Be Treated at High-volume Centers? An Analysis of 4205 Patients. Annals of Surgery. 2007, v. 245, p.6.
36. Hayes A.J. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft tissue sarcoma. Ann. Surg. Oncol. 2007, v. 14 (1), p. 230-238.
37. Hohenberger P., Schwarzbach M.H. Management of locally recurrent soft tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. Recent Results Cancer Res. 2009, v. 179, p. 271-283.
38. Koea J.B., Leung D., Lewis J., Brennan M.F. Histopathologic type: An independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? Ann. Surg. Oncol. 2003, v. 10(4), p. 432-440.
39. Labarre D., Aziza R., Filleronb T. et al. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: Is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? European Journal of Radiology. 2009, v. 72, p. 50-53.
40. Lin P.P., Guzel V.B., Pisters P.W. et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. Cancer. 2002, v. 95, p. 852-861.
41. Moureau-Zabotto L., Thomas L., Bui B.N. et al. Management of soft tissue sarcomas in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. Cancer Radiother. 2004, v. 8 (5), p. 279-287.
42. Nagano S., Yahiro Y., Yokouchi M. et al. Doppler ultrasound for diagnosis of soft tissue sarcoma: efficacy of ultrasound-based screening score. Radiol. Oncol. 2015, v. 49 (2), p. 135-140.
43. Patel S.R., Zagars G.K., Pisters P.W.T. The follow-up of adult soft tissue sarcomas. Sem. Surg. Oncol. 2003, v. 30, p. 413-416.
44. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma. Cancer. 2008, v. 113, p. 573-581.
45. Pisters P., Leung D., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremity. J. Clin. Oncol. 1996, v. 14, p. 1679-1689.
46. Pollack A., Zagars G., Goswitz M. et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998, v. 42, p. 563.
47. Rodriguez-Alfons B. et al. 18F-FDG-PET-CT in soft tissue sarcomas: When to image? Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. 2014, v. 33, p. 43-49.
48. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft- tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann. Surg. 1982, v. 196, p. 305-315.
49. Rutkowski P., Lugowska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. Magazine of European Medical Oncology. 2014, v. 7, p. 92-96.
50. Stojadinovic A., Leung D.R., Allen P. et al. Primary adult

soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. J. Clin. Oncol. 2002, v. 20 (21), p. 4344-4352.
51. Stramare R., Gazzola M., Coran A. et al. Contrast-enhanced ultrasound findings in soft tissue lesions: preliminary results. J. Ultrasound. 2013, v. 16, p. 21-27.
52. Strander H., Turesson I., Cavallin-Stahl E. A systemic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncologica. 2003, v. 42, p. 516-531.
53. Sugiura H., Takahashi M., Katagiri H. et al. Additional wide resection of malignant soft tissue tumors. Clinical orthopaedics and related research. 2002, v. 394, p. 201-210.
54. Torres M.A., Ballo M.T., Butler C.E. et al. Management of locally recurrent soft tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007, v. 67, p. 1124-1129.
55. Trovik C.S., Bauer H.C., Alvegard T.A., Anderson H. et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. Europ. J. Cancer. 2000, v. 36 (6), p. 688-690.
56. Walker A., Fenton M., Salesky J., Murphey M. Magnetic Resonance Imaging of Benign Soft Tissue Neoplasms in Adults. Radiol. Clin. 2011, v. 49, p. 1197-1217.
57. Watts A.C., Teoh K., Evans T. et al. MRI surveillance after resection for primary musculoskeletal sarcoma. J. Bone Jt. Surg. Br. 2008, v. 90 (4), p. 484-487.
58. Whooley B.P., Gibbs J.F., Mooney M.M. et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? Ann. Surg. Oncol. 2000, v. 7 (1), p. 9-14.

Статья поступила 02.02.2017 г., принята к печати 16.02.2017 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

LOCALLY RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS OF EXTREMITIES: DETECTION AND TREATMENT

Zinovev G.V., Gafton G.I., Busko E.A., Gafton I.G., Sinyachkin M.S.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg

Key words: **recurrent sarcoma, sarcoma detection, treatment of recurrent sarcoma**

Despite significant advances in the diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas (STS), problem of local recurrence is relevant like 100 years ago. Missing of universal schemes of tumor monitoring after primary treatment indicates the need of customized detection algorithms of relapses. High risk of recurrence after surgical and even combined treatment requires the use of original complex therapeutic methods and is feasible only at high-volume sarcoma centers.

УДК 616-08-059

Случай оценки эффективности неоадъювантного лучевого лечения больного пекомой параректальной клетчатки

А.В. Назаренко[1], Э.Р. Мусаев[1], С.В. Медведев[2], О.А. Заспа[1], Д.С. Романов[1], Д.И. Софронов[1], В.А. Болдырева[1]

[1] ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва
[2] МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва

Ключевые слова: **пекома, неоадъювантное лечение, лечебный патоморфоз**

Пекома – мезенхимальная злокачественная опухоль, оптимальная тактика лечения которой остается невыработанной из-за редкости встречаемости этой опухоли. Основным методом лечения является хирургический, однако поиск решений, которые могли бы повысить эффективность резекции и улучшить отдаленные результаты, продолжается. В данной работе представлен случай относительной эффективности предоперационного гормонально-лучевого лечения больного пекомой параректальной клетчатки: зафиксированная степень лечебного патоморфоза в удаленной опухоли оказалась выше таковой в приведенном крупном мета-анализе.

Введение

Пекома – крайне редко встречающаяся злокачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из периваскулярных эпителиоидных клеток с особыми гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками, согласно определению Всемирной организации здравоохранения [1]. Впервые данная опухоль была описана в 1943 г. [2]. Несмотря на редкость данной опухоли, существует классификация, позволяющая прогнозировать риск локального рецидива и отдаленного метастазирования после проведенного лечения, основанная на размерах опухоли и ряде ее гистологических характеристик [3].

Тактика лечения больных этим заболеванием остается дискутабельной. По мнению ряда авторов, единственным методом лечения, который, возможно, может привести к улучшению показателей выживаемости, является хирургический [2]. В литературе описаны случаи излечения больных пекомой, во всяком случае – на момент публикации результатов наблюдения [4, 5]. Считается, что R0-резекции опухоли в состоянии привести к ремиссии в течение нескольких лет; циторедуктивные операции также могут помочь продлить жизнь таким больным.

Адрес для корреспонденции
Денис Сергеевич Романов
E-mail: romanovronc@gmail.com

Однако неудовлетворительные результаты вынуждают исследователей проводить поиск сочетания модальностей лечения, способного привести к достижению лучших показателей контроля болезни. Редкость болезни не способствует разработке единых критериев лечения пекомы, поэтому мета-анализ 2012 г., включающий в себя 234 пациента, описанных в англоязычной литературе на тот момент, изучает самые разнообразные подходы к их лечению [6]. Другим неудовлетворительным аспектом анализируемого материала является в основном малый период наблюдения пролеченных пациентов: многие авторы публиковали результаты наблюдения спустя всего несколько месяцев после окончания лечения. Данный подход не дает возможности сравнить эффективность лечения пациентов, получавших только хирургическое лечение, а также хирургическое в сочетание с неоадъювантным и адъювантным лечением различного объема (лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия).

Случай, представленный в данной статье, описывает эффективность неоадъювантной гормонолучевой терапии (но не комплексного лечения в силу небольшого периода наблюдения), поэтому группа авторов считает корректным привести здесь данные мета-анализа, посвященные результатам схожих подходов терапии больных пекомой.

Шестеро пациентов из 222 (для которых были опубликованы какие-либо подробности проведен-

ного лечения) были подвергнуты неоадъювантной терапии различного объема. В 3 случаях перед операцией была проведена только химиотерапия, в 2 – только лучевая терапия, в 1 – последовательная химиолучевая терапия. В одном случае 9-летней девочке с пекомой матки было проведено 2 курса химиотерапии винкристином, ифосфамидом и доксорубицином с 10%-ным уменьшением размеров опухоли, однако без значимых гистологических признаков терапевтического патоморфоза в послеоперационном материале. В связи с этим после операции была назначена конкурентная химиолучевая терапия. В течение 17 мес наблюдения после резекции не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, однако у пациентки развилась острая лимфобластная лейкемия, связанная авторами с применением антрациклинов [7, 8]. Наиболее значительный ответ на неоадъювантное лечение был зафиксирован в виде 80%-ного уменьшения опухоли мягких тканей верхней конечности в ответ на 6 курсов химиотерапии доксорубицином и ифосфамидом с последующим прогрессированием (по данным авторов мета-анализа, авторы оригинальной статьи свидетельствуют о стабилизации опухолевого процесса) во время предоперационного курса дистанционной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 50 Гр. Была выполнена резекция опухоли. По данным патоморфологического исследования, 20% опухолевых клеток были некротизированы (что, вероятно, следует расценивать как признак I степени лечебного патоморфоза по шкале Лавниковой/Dworak) [9]. В течение 21 мес наблюдения локальный рецидив не был выявлен, однако было выявлено метастатическое поражение легких. В двух других случаях проведения химиотерапии в неоадъювантном периоде было зафиксировано прогрессирование процесса в процессе лечения [10] и живая опухолевая ткань в послеоперационном материале [3]. В наблюдениях больных, которым в неоадъювантном периоде была проведена только лучевая терапия, не приводятся данные патоморфологического ответа в операционном материале [11, 12].

Подытоживая этот материал, авторы мета-анализа сообщают о том, что 5 из 6 приведенных случаев могут быть отнесены к «злокачественным» в соответствии с критериями Folpe, и только один случай (последовательной химиолучевой терапии) может считаться свидетельством значимого ответа на неоадъювантное лечение.

Пациент Н., 43 года. **Диагноз:** внеорганная пекома малого таза. Состояние после хирургического лечения 27.08.2015 г. Рецидив заболевания, состояние после комплексного лечения.

В мае 2015 г. начали беспокоить боли в области левого тазобедренного сустава. При обследовании выявлен асептический некроз головки левой бедренной кости IV стадии с ее импрессионным переломом, синовит левого тазобедренного сустава. Кроме этого, случайной находкой обследования оказалось узловое образование 6×6×7 см в параректальной клетчатке, тесно прилегающее к левой стенке прямой кишки, без четкой границы. Нельзя исключить, что образование исходит из стенки кишки (по данным КТ от 30.07.2015 г.).

В августе 2015 г. по месту жительства была выполнена лапаратомия, удаление опухоли. При гистологическом исследовании опухоль состояла из крупных клеток со светлой и слабо эозинофильной цитоплазмой, формирующих гнезда (рис. 1). Гнезда разделены тонкими соединительнотканными прослойками с капиллярами. Ядра опухолевых клеток относительно однотипны, с четкими ядрышками и единичными типичными митозами. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлена диффузная экспрессия HMB45 (рис. 2), Melan A и TPE3 (рис. 3). В части опухолевых клеток

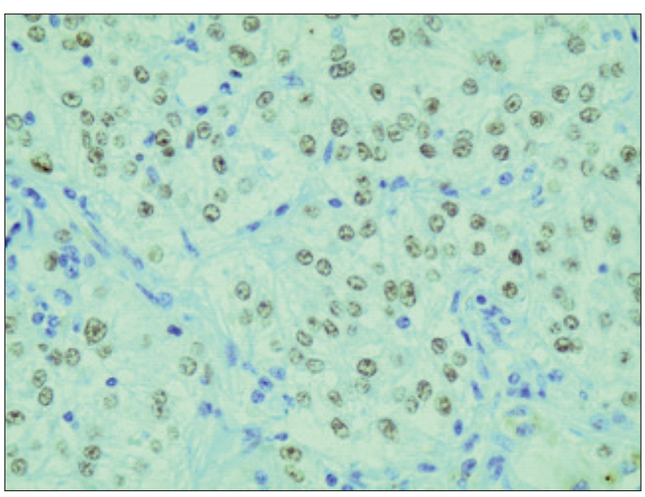

Рис. 1. Опухоль состоит из крупных клеток со светлой цитоплазмой и округлыми ядрами с ядрышками. Гематоксилин-эозин, ×400

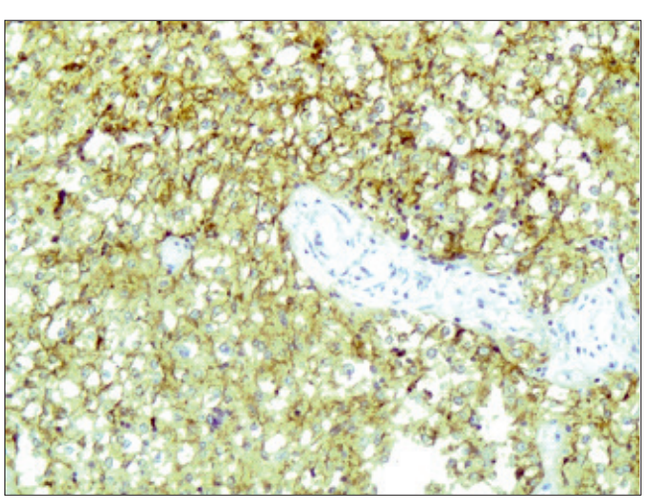

Рис. 2. Характерным признаком этой опухоли является экспрессия HMB45, ×200

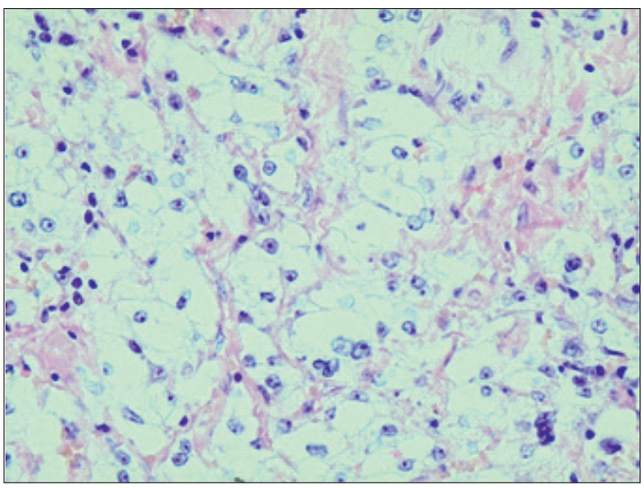

Рис. 3. Ядерная экспрессия TFE3, ×400

отмечалась слабая экспрессия общего актина, тогда как экспрессия гладкомышечного актина, калпонина и h-калдесмона отсутствовала. На основании данных светооптической микроскопии и результатов иммуногистохимического исследования был поставлен диагноз пекома.

В октябре 2015 г. возник рецидив заболевания. По данным МРТ от 10.10.2015 г., в ложе ранее удаленного образования определяется многоузловая опухоль размерами 3,1×3,5×3,7 см, солидной структуры, тесно прилегающая к стенке прямой кишки на протяжении 2,8 см (рис. 4).

С ноября 2015-го по июнь 2016 г. проводилась гормональная терапия препаратом Провера в дозе 500 мг в сутки.

Лучевая терапия

С 23.11.2015 по 27.11.2015 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на ускорителе электронов Varian Clinac 2300iX с применением трехмерного планирования (3D CRT) фотонами энергией 18 МэВ. Верификация плана дистанционной лучевой терапии проводилась каждодневным выполнением компьютерной томографии в коническом пучке (Cone-Beam CT) (рис. 5).

Область облучения: рецидивная опухоль в параректальной клетчатке, РОД 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 Гр.

В течение последующего срока наблюдения продолжалась гормональная терапия Проверой. При контрольных обследованиях, в том числе по данным МРТ от 30.03.2016 г., отмечается небольшое уменьшение размеров опухоли, плотная капсула четко

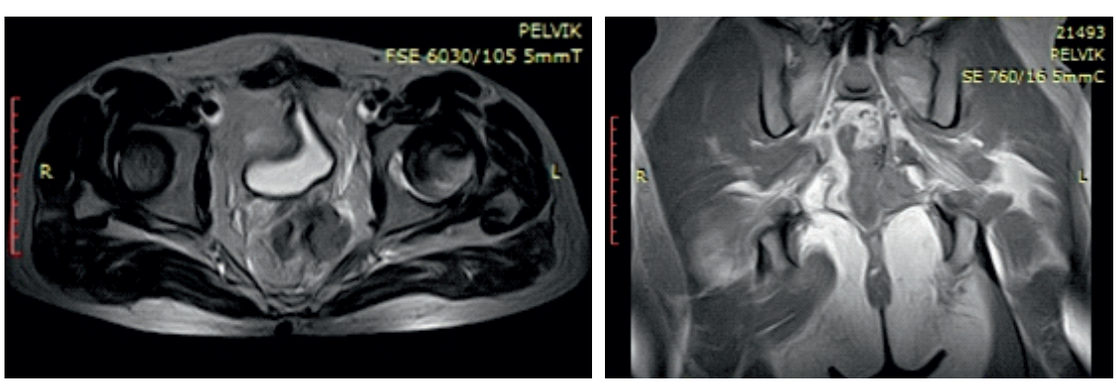

Рис. 4. Магнитно-резонансная томография до начала лечения

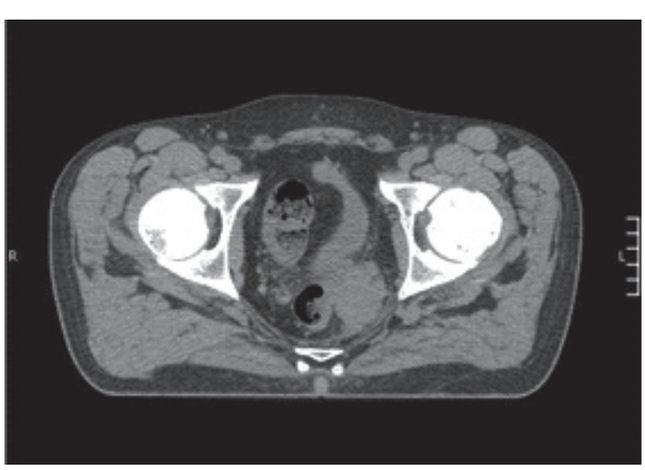

Рис. 5. Компьютерная терапия до начала лечения

ограничивает неоднородное содержимое, прямая кишка подтянута к опухолевому узлу.

16.06.2016 г. было выполнено удаление рецидивной опухоли. После проведенного лечения размеры рецидивной опухоли составили 4,5×2,5×2,5 см. Около 70% опухоли замещено соединительной тканью с кристаллами холестерина и отложениями гемосидерина. В остаточной опухоли отмечаются дистрофические изменения и мелкие очаги некроза. Выраженность вышеописанных изменений соответствовала II степени лечебного патоморфоза (рис. 6).

На данный момент пациент наблюдается в течение 10 мес после операции без признаков рецидива заболевания.

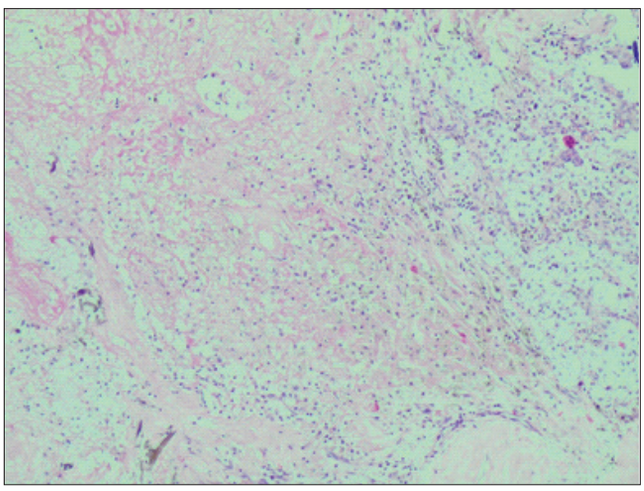

Рис. 6. Выраженный лечебный патоморфоз: островки остаточной опухоли (на фото справа) расположены среди малоклеточной соединительной ткани. Гематоксилин-эозин, ×100

Заключение

Размер первичной опухоли перед первой операцией (более 5 см) и наличие в ней некрозов указывают на принадлежность описанной опухоли к «злокачественным» пекомам в соответствии с критериями Folpe. Приведенный пример указывает на вероятную эффективность неоадъювантной терапии пекомы при применении нестандартных схем фракционирования дистанционной лучевой терапии. Возможность повышения эффективности такого подхода видится в эскалации разовой и суммарной очаговых доз (возможно, до 7 Гр/35 Гр соответственно, с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в удаленной опухоли).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fadare O., Parkash V., Yilmaz Y., Mariappan M.R., Ma L., Hileeto D., Qumsiyeh M.B., Hui P. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intraabdominal «PEComatosis»: A clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. World J. Surg. Oncol. 2004, v. 2, p. 35.
2. Cuevas Herreros O., Escobar Lezcano L., Rodriguez Blaco M., Artigas Raventos V. PEComa, a Rare Epithelioid Cell Tumor. Cir. Esp. 2015, v. 93, p. 65-67.
3. Folpe A.L., Mentzel T., Lehr H.A., Fisher C., Balzer B.L., Weiss S.W. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Am. J. Surg. Pathol. 2005, v. 29, p. 1558-1575.
4. Hussain T., Al-Hamali S. Pathophysiology and management aspects of adrenal angiomyolipomas. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2012, v. 94, p. 224-226.
5. Нечушкина И.В., Карселадзе А.И. Пекомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 32-43.
6. Jonathan S. Bleeker, J. Fernando Quevedo, Andrew L. Folpe. «Malignant» Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm: Risk Stratification and Treatment Strategies. Sarcoma. 2012, v. 2012, Article ID 541626, 12 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2012/541626.
7. Jeon I.S., Sung M.L. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy, and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2005, v. 27, No. 12, p. 681-684.
8. Jeon I.S., Yi D.Y. Acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for perivascular epithelioid cell tumor of uterus. Pediatric hematology and oncology. 2009, v. 26, No. 2, p. 85-88.
9. Osei D.A., Alvandi F., Brooks J.S., Ogilvie C.M. PEComa of the upper extremity: a unique case and description of an initial response to neoadjuvant chemotherapy. Sarcoma. 2007, v. 2007, Article ID 53056.
10. Ong L.Y., Hwang W.S., Wong A., Chan M.Y., Chui C.H. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. Journal of Pediatric Surgery. 2007, v. 42, No. 3, p. 564-566.
11. Weinreb I., Howarth D., Latta E., Ghazarian D., Chetty R. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. Virchows Archiv. 2007, v. 450, No. 4, p. 463-470.
12. Yamashita K., Fletcher C.D.M. PEComa presenting in bone: clinicopathologic analysis of 6 cases and literature review. American Journal of Surgical Pathology. 2010, v. 34, No. 11, p. 1622-1629.

Статья поступила 12.02.2017 г., принята к печати 23.02.2017 г.
Рекомендована к публикации С.И. Ткачевым

A CASE OF EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN PATIENT WITH PECOMA OF PARARECTAL AREA

Nazarenko A.V.[1], Musaev E.R.[1], Medvedev S.V.[2], Zaspa O.A.[1], Romanov D.S.[1], Sofronov D.I.[1], Boldyreva V.A.[1]

[1] N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
[2] The Moscow P.A. Gertsen Research Institute of Oncology

Key words: **PEComa, neoadjuvant treatment, therapeutic effect**

PEComa is a mesenchymal malignant tumor, which optimal treatment strategy remains undeveloped because of the rarity of occurrence of this tumor. The main treatment is surgery, but investigators continue to search for solutions that could enhance the effectiveness of resection and improve long-term results. This paper presents the case of the relative effectiveness of preoperative hormonal and radiation therapy patient with pelvic PEComa: fixed degree of therapeutic effect in remote tumor was higher than that in the above large meta analysis.

УДК 617-089.844

Применение метода гипербарической оксигенации для лечения осложнений после реконструктивных операций в онкологии

В.Ю. Ивашков, С.В. Сопромадзе, Р.М. Доколин, Ю.В. Алымов, В.А. Соболевский

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Ключевые слова: **гипербарическая оксигенация, реконструктивная хирургия, заживление ран**

Известно, что злокачественные новообразования ведут к развитию кислородной недостаточности тканей или прямо связаны с острой или хронической гипоксией, которая существенно влияет на рост опухоли и процесс метастазирования. Поскольку кислород необходим для всех основных процессов, участвующих в заживлении ран, в том числе устойчивость к инфекции, активации фибробластов, отложение коллагена, ангиогенез и эпителизации, предполагалось, что гипербарическая оксигенация (ГБО) способствует росту злокачественных опухолей. Таким образом, на протяжении многих десятилетий основное внимание ученых было направлено на то, чтобы выяснить достоверность этого предположения. В начале 2000-х годов Feldmeier, Daruwalla и соавт. провели обзор литературы по поводу применения ГБО в онкологии. Авторы выяснили, что ГБО не способствует росту опухоли и ГБО у больных с злокачественными опухолями является безопасным. В данной статье рассмотрен вопрос использования ГБО в комплексном лечении онкологических пациентов, изложена история изучения данной проблемы. А также приведены результаты собственного исследования: применение ГБО для лечения осложнений после реконструктивных операций в онкологии.

Введение. Известно, что злокачественные новообразования ведут к развитию кислородной недостаточности тканей или прямо связаны с острой или хронической гипоксией. У пациентов со злокачественными новообразованиями гипоксия может наступить по различным причинам – это и нарушение проходимости сосудов, кровоснабжающих орган (атеросклероз, воспаление, отек и пр.), и анемия. Возникая первично или вторично, гипоксия приводит к каскаду реакций, усугубляющих течение основного заболевания, что еще больше утяжеляет кислородную недостаточность. Хроническая гипоксия может существенно влиять на рост опухоли и процесс метастазирования [2].

Гипербарическая оксигенация (*греч.* hyper – сверх, над + baros – тяжесть + *лат.* oxygenium – кислород) – лечение кислородом под повышенным давлением (синонимы: оксибаротерапия, оксигенобаротерапия, гипербароксия, гипербарооксигенотерапия, гипербарическая терапия и др.). История гипербарической оксигенации (ГБО) практически начинается со второй половины XX века, хотя экспериментальное и клиническое изучение эффекта сжатого воздуха широко проводилось уже в XIX веке. В 1662 г. первая барокамера была создана британским врачом Henshaw. В 1878 г. Поль Берт, французский физиолог, обнаружил связь между декомпрессионной болезнью и пузырьками азота. В 1930-е годы военные начали испытывать использование гипербарической оксигенации для лечения глубоководных дайверов с декомпрессионной болезнью. В 1955 г. врач Черчилль Дэвис исследовал использование гипероксии (избыток кислорода в системе), чтобы увеличить эффективность излучения, используемого для онкологических больных. В 1976 г. разработан комитет по надзору за использованием гипербарической кислородной терапии. UHMS (Undersea & Hyperbaric Medical Society) является международной некоммерческой организацией, в которой состоит более 2400 членов из более чем 50 стран мира. UHMS является основным источником научной информации для дайвинга и гипербарической медицины во всем мире [6–8]. С 1962 г. в СССР разрабатывается метод гипербарической оксигенации, который применяется в предоперационной подготовке больных и в практике интенсивной терапии у послеоперационных

Адрес для корреспонденции

В.Ю. Ивашков
E-mail: vladimir_ivashkov@mail.ru

больных – при гипоксии мозга, печени, почек, воздушной эмболии. Баротерапия эффективно применялась при лечении анаэробной инфекции. Введение в эксплуатацию крупнейшего в мире комплекса гипербарической оксигенации в Институте клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР (Б.В. Петровский, С.Н. Ефуни) в значительной степени расширило возможности для проведения исследований в этой области. В СССР начиная с 1975 г. ГБО введена в клиническую практику как самостоятельный лечебный метод [12].

Нормальная физиология. Газообмен между газовой смесью альвеол и кровью легочных капилляров на альвеолокапиллярной мембране происходит под действием концентрационного градиента каждого из газов путем диффузии. Кислород и диоксид углерода диффундируют растворенными в фосфолипидах сурфактантной системы. Различия в парциальных давлениях O_2 и CO_2 в альвеолярной газовой смеси и напряжений этих газов в венозной крови легочных капилляров при фиксированной толщине аэрогематического барьера (5 мкм) и площади поверхности альвеол (70–80 м^2) обусловливают массоперенос кислорода в кровь, а диоксида углерода в альвеолы. Изменяющаяся вместе с давлением плотность различных газов по воздухоносным путям имеет решающее значение в конвекции и изменении характера внешнего дыхания организма [5]. При увеличении плотности газовой смеси дыхание становится редким и глубоким. Повышение атмосферного давления (гипербария) приводит к увеличению сопротивления дыханию и снижению резервов вентиляции легких. Это связано с переходом ламинарного движения воздуха в трахеобронхиальном дереве в турбулентное. Вследствие уменьшения альвеолокапиллярного обмена кислорода увеличивается парциальное давление диоксида углерода в альвеолах и напряжение в крови. Уменьшение жизненной емкости и вентиляции легких сопровождается увеличением их кровенаполнения и снижением чувствительности хеморецепторов к гиперкапнии. Суммарный эффект их действия на организм определяется многими факторами: парциальными давлениями газов в смеси, ее плотностью, различиями коэффициентов диффузии вдыхаемых газов. Они активируют адаптационно-приспособительные реакции организма, направленные на восстановление тканевого дыхания в условиях измененной газовой среды. Наряду с повышением атмосферного давления воздуха (гипербаротерапия) в лечебной практике сегодня широко применяют газовые смеси с измененным парциальным давлением различных компонентов воздуха, чаще всего кислорода (нормоксическая, гипербаротерапия или нормоксическая баротерапия) [1].

ГБО сопровождается возникновением как прямых, связанных с повышенной концентрацией кислорода в тканях, так и косвенных эффектов, обусловленных действием избыточной оксигенации рефлекторным путем через различные рецепторные образования. При ГБО умеренно усиливается перекисное окисление липидов, сопровождающееся компенсаторным увеличением мощности всех звеньев антиоксидантной системы. Одним из конкретных механизмов, посредством которых ГБО может оказывать терапевтический эффект, является активация окислительного фосфорилирования и усиление энергообразования в ткани. Гипербарический кислород, активируя транспорт электронов от субстрата к кислороду, способен оказывать влияние на сопряжение реакции на разных ферментативных путях регуляции метаболических процессов, совершающихся в мембранах, митохондриях, цитоплазме, рибосомах и т. д. ГБО стимулирует биосинтетические, репаративные и регенераторные процессы в различных тканях. Регенераторные процессы под влиянием ГБО активируются в тканях головного мозга, скелетных мышцах, костной ткани и др. [1, 3, 4, 13].

Основными лечебными эффектами ГБО считаются: адаптационный, метаболический, детоксикационный, бактерицидный, иммуномодулирующий, актопротекторный, репаративно-регенеративный и вазопрессорный.

Дозирование процедур ГБО осуществляют по парциальному давлению кислорода в барокамере, скорости компрессии и декомпрессии и продолжительности воздействия. Общая продолжительность проводимых ежедневно процедур ГБО составляет 45–60 мин, курс лечения состоит из 6–10 процедур. При анаэробных инфекциях продолжительность проводимых до 3 раз в сутки процедур составляет 60–90 мин. Продолжительность ежедневно проводимых процедур оксигенотерапии – 60–120 мин с 1–3 5-минутными перерывами. Курс лечения включает 15–20 воздействий. Повторный курс ГБО проводят через 2–3 мес.

ГБО используется в самых различных областях медицины. Наиболее часто ее применяют при следующих заболеваниях и патологических состояниях: облитерирующие заболевания сосудов конечностей, заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата, длительно не заживающие раны, трофические язвы, ожоги, анаэробная инфекция, отравления, газовая гангрена и эмболия, диабетическая ретинопатия [1, 3, 4, 7, 9].

Возможные осложнения. При продолжительном действии кислорода развивается кислородное отравление, проявляющееся функциональными и структурными нарушениями в различных органах и системах. Современные конструкции барокамер позволяют полностью исключить подобные осложнения. Абсолютных противопоказаний для ГБО нет. Относительными противопоказаниями являются:

наличие в анамнезе эпилепсии (или каких-либо других судорожных припадков); наличие полостей (каверны, абсцессы) в легких; тяжелые формы артериальной гипертензии; нарушение проходимости слуховых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой (полипы и воспалительные процессы в носоглотке, в среднем ухе, придаточных пазухах носа, аномалии развития и т. п.); клаустрофобия.

Поскольку кислород необходим для всех основных процессов, участвующих в заживлении ран, в том числе устойчивости к инфекции, активации фибробластов, отложении коллагена, ангиогенезе и эпителизации [14], предполагалось, что ГБО способствует росту злокачественных опухолей. Таким образом, на протяжении многих десятилетий основное внимание ученых было направлено на то, чтобы выяснить достоверность этого предположения. В начале 2000-х годов Feldmeier и соавт. [15] и Daruwalla и соавт. [16] провели обзор литературы по поводу применения ГБО в онкологии. В обзоры включены как экспериментальные, так и клинические исследования с использованием ГБО при различных видах рака и без дополнительной терапии, и результаты показали разнообразные ответы. Тем не менее авторы выяснили, что ГБО не способствовала росту опухоли, а также то, что применение ГБО у больных со злокачественными опухолями считали безопасным.

Существует множество исследований по изучению влияния ГБО на нормальные ткани и раны. Но реакция клеток злокачественных опухолей может отличаться от ответа на ГБО нормальных тканей [7].

ГБО и ангиогенез

Ангиогенез является одним из ключевых факторов для роста опухоли и метастазирования. Поскольку ГБО способствует клеточной пролиферации и росту сосудов в нормальной ткани и ране (хотя механизмы до конца не изучены), предполагалось, что ГБО также будет влиять на ангиогенез в злокачественных опухолях. В противоположность тому, что ожидалось, при обзоре литературы ГБО не вызвало антиангиогенный эффект в двух моделях опухолей молочных желез [12, 14, 16] и модели глиомы [12]. В своем обзоре Feldmeier и соавт. [15] подробно изучали кислород и опухолевый ангиогенез, особенно разницу между раковой тканью и раной, и пришли к выводу, что ГБО недостаточно для усиления ангиогенеза опухоли.

Только одно исследование было проведено в течение последних лет, где ГБО изучена в сочетании с лучевой терапией экспериментальной карциномы области головы и шеи у мышей [14]. Исследователи обнаружили, что, несмотря на ГБО, снижающую гипоксическое состояние опухоли, она не оказывает никакого влияния на рост опухоли, ни в одиночку, ни в комбинации с лучевой терапией [10]. Кроме того, не найдены доказательства усиления ангиогенеза в опухолях после лечения ГБО. Беннет и соавт. [15] рассмотрели эффект сочетания ГБО с лучевой терапией. Несмотря на это, исследования показали положительные результаты на местном контроле опухоли. На сегодняшний день не удалось доказать, что ГБО стимулирует рост опухоли. Тем не менее последние исследования показали, что ГБО может ингибировать рост злокачественных опухолей (некоторые типы рака, такие как рак молочной железы). С другой стороны, рак шейки матки и мочевого пузыря резистентны ГБО. Исследование *in vitro* подтвердило, что существуют расхождения в долях роста между различными линиями раковых клеток после воздействия гипероксии [10]. Таким образом, это подтверждает необходимость проведения рандомизированных исследований в качестве автономного лечения или в сочетании с другими видами терапии для определенных типов или подтипов рака.

Наблюдаемое разнообразие ответов на ГБО можно объяснить как различиями в типах рака, так и большим разнообразием в протоколах лечения ГБО. Таким образом, различия в ответ на кислород между различными типами рака не должны приводить к исключению ГБО как формы лечения рака или в составе комплексной адъювантной терапии для отдельных видов рака.

Исследование проводилось на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина в отделении реконструктивной и пластической онкохирургии.

Ежегодно в нашем отделении выполняются до 200 реконструктивных операций. За последние 10 лет выполнено 1300 реконструктивных операций. Из них 40% – реконструкции молочной железы, 25% – нижних конечностей, 25% – верхних конечностей (в том числе пересадка васкуляризированных лимфатических узлов для лечения лимфатического отека [19]). Реконструктивные операции в челюстно-лицевой области – 10%. Из них 270 – реконструкции местными тканями, 30 – микрохирургические реконструкции нижней челюсти.

Замещение дефектов челюстно-лицевой локализации является важным этапом в реабилитации пациентов из-за связанных с ними функциональных и эстетических проблем [17]. При этом скорость восстановления функции жевания и речи имеет ключевое значение. Гипербарическая оксигенация в дополнение к основному лечению обширных костных и мягкотканных дефектов улучшает остеогенез и способствует увеличению скорости заживления ран в различных областях [10].

Наиболее часто встречающиеся осложнения реконструктивных операций: краевые некрозы лоскута, свищи, инфекции п/о раны [18, 20].

Наибольшее количество осложнений на-

блюдалось при реконструкции молочной железы TRAM-лоскутом (27,3%). Наиболее частыми осложнениями применения перемещенного TRAM-лоскута считают его краевые некрозы – 17,6–44%, грыжи передней брюшной стенки – 3,8–16% [3]. Инфекционные осложнения реконструкций местными тканями встречаются в 18–20% случаев [11] (схема 1).

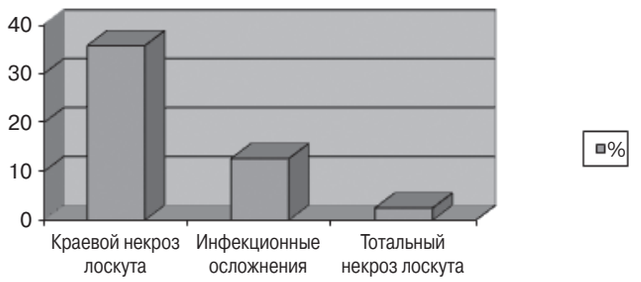

Схема 1. Статистика осложнений реконструктивных операций аутологическими тканями

Материалы и методы. Для проведения ГБО в нашем отделении использовалась кислородная барокамера Oxysys 4500. За счет увеличенных внутренних габаритных размеров камера Oxysys 4500 отличается повышенной комфортностью для пациента. В сочетании с большими смотровыми окнами это способствуют более быстрой адаптации пациента к условиям замкнутого пространства. Давление в камерах регулируется при помощи двойного клапана сброса давления. Имеется также клапан аварийного сброса давления. Для возможности вызова врача пациентом камеры снабжены кнопкой экстренного вызова.

ГБО проводилось при давлении 1,5 атм и экспозиции 20 мин. Общая продолжительность проводимых ежедневно процедур ГБО составляла 20 мин, курс лечения – 10–20 процедур. При анаэробных инфекциях продолжительность проводимых до 2 раз в сутки процедур составляла 60 мин (3 пациента).

В ходе нашего исследования такое осложнение, как развитие кислородного отравления, не наблюдалось.

Клинический случай № 1

Пациентка Л., 78 лет.

Диагноз: рак левой молочной железы T4N3M0 IIIc стадия. Состояние после комплексного лечения в 2010–2012 гг. Прогрессирование в 2012 г. (mts в кости, легкие, рецидив в п/о рубце). Состояние в процессе комбинированного лечения. Постлучевой некроз IV, V ребер. Состояние после резекции IV, V ребер без закрытия дефекта в 2014 г. Рецидив в области послеоперационного рубца, распад опухоли.

Местный статус. На передней грудной стенке слева в области п/о рубца от 2-го межреберья до проекции левой реберной дуги определялся язвенный дефект размерами 20×15 см, дно которого образуют плевра и перикард (рост Pseudomonas aeruginosa) (рис. 1).

Операция: иссечение рецидива опухоли в тканях передней грузной стенки с замещением дефекта ректоабдоминальным лоскутом (рис. 2).

Рис. 1. До операции

Рис. 2. После операции

На 6-й день послеоперационного периода отмечалось появление свищевого отверстия у медиального края лоскута с диастазом 2 см с необильным гнойным отделяемым (рис. 3). Взят посев. Выявлен рост *Pseudomonas aeruginosa*. Пациентка была консультирована бактериологом, назначена терапия: Эдицин 2 г×2 р/д в/в, Цефтазидим 2 г×2 р/д в/в. На 14-е сутки после операции отмечена гипертермия до 38 ºС, лихорадка. По данным рентгенографии и КТ легких, имеются признаки скопления жидкости в правой плевральной полости, подозрение на эмпиему плевры. Получала антибактериальную терапию (Имипенем + Циластатин 1 г×4 р/д в/в кап., Эдицин 4 г×2 р/д в/в кап.). Проводились курсы 2 раза в день ГБО при давлении 1,5 атм и экспозиции 60 мин.

Спустя 5 дней после начала лечения лихорадки и гипертермии не отмечается. По данным рентгенографии легких, имеется резко положительная динамика, жидкость и газ в плевральных полостях не определялись. Свищевое отверстие зажило вторичным натяжением через 10 дней (рис. 4).

Рис. 3. Свищевое отверстие

Рис. 4. Состояние при выписке

Клинический случай № 2

Пациентка А., 46 лет.

Диагноз: рак правой молочной железы T2N0M0, стадия IIа. Состояние после комплексного лечения в 2004–2010 гг. Постмастэктомический синдром. Лимфатический отек левой верхней конечности ISL II б.

Операция: отсроченная реконструкции правой молочной железы TRAM-лоскутом, трансплантация паховых лимфатических узлов в правую аксиллярную область.

В послеоперационном периоде отмечался краевой некроз TRAM-лоскута. Пациентке также проводились курсы ГБО 1 раз в сутки при давлении 1,5 атм и экспозиции 20 мин. Рана зажила вторичным натяжением, иссечение некроза не потребовалось (рис. 5, 6–9).

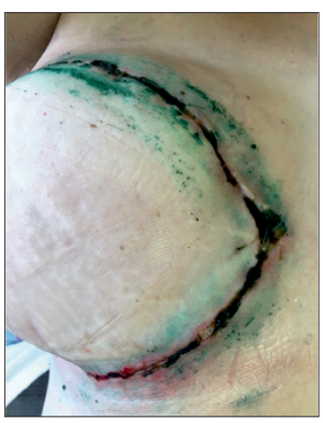

Рис. 5. 5-е сутки после операции

Рис. 6. Через месяц после операции (краевой некроз лоскута)

Рис. 7. 5-е сутки после операции

Рис. 8, 9. Через месяц после операции (краевой некроз лоскута)

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном увеличении скорости заживления ран у всех пациентов, получающих лечение ГБО, что сокращает количество дополнительных хирургических вмешательств и сроки госпитализации. Полученные данные позволяют рекомендовать включить ГБО в состав комплексного лечения пациентов после реконструктивных операций в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономаренко Г.Н. Кислородные барокамеры в клинической практике: Методические рекомендации. СПб., 2015, с. 6-14.
2. Чиссов В.И. Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008, с. 491.
3. Desola J. Bases y fundamento terapeutico la oxigenoterapia hiperbarica. CRIS – Unitat de Teraputica Hiperbarica Publicado en JANO/Medicina Volumen LIV, 1260, 5-11 de junio de 1998.
4. Araújo F.M., Kondo R.K., Minelli L. et. el. Pyoderma gangrenosum: skin grafting and hyperbaric oxygen as adjuvants in the treatment of a deep and extensive ulcer. An. Bras. Dermatol. 2013 Nov-Dec, v. 88(6 Suppl 1), p. 176-178.
5. Eskes A., Lucas C., Ubbink D.T. et al. Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Dec.
6. Gevorgyan A., Wong K. Poon I. et. al. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. J. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 2013, v. 11, p. 42-46.
7. Moen I., Linda E., Stuhr B. Hyperbaric oxygen therapy and cancer – a review. Target. Oncol. 2012, v. 7 (4), p. 233-242.
8. Liu J., Yang J., Li Z. et al. Hyperbaric oxygen preconditioning promotes neovascularization of transplanted skin flaps in rats. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014, v. 7 (4), p. 4734-4744.
9. Oliveira M.T., Rocha F.S., de Paulo L.F. et al. The approach of ameloblastoma of the mandible: a case treated by hyperbaric oxygen therapy and bone graft reconstruction. Oral Maxillofac Surg. 2013, v. 17 (4), p. 311-314.
10. Jagsi R., Jiang J., Momoh A. et al. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis Ann. Surg. 2016, v. 263 (2), p. 219-227.
11. Зикиряходжаев А.Д., Ефанов В.В., Усов Ф.Н., Исмаилова М.М. Осложнения отсроченных реконструктивно-пластических операций после радикальной мастэктомии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015, № 2, с. 31-34.
12. Лисицын Ю.П. История медицины. 2008, с. 67-80.
13. Godman C.A., Joshi R., Giardina C., Perdrizet G., Hightower L.E. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010, v. 1197, p. 178-183.
14. Feldmeier J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? Undersea Hyperb. Med. 2003, v. 30, p. 1-18.
15. Daruwalla J., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review. World J. Surg. 2006, v. 30, p. 2112–2131.

16. Hopf H.W., Rollins M.D. Wounds: an overview of the role of oxygen. Antioxid Redox Signal. 2007, v. 9, p. 1183-1192.
17. Диков Ю.Ю., Соболевский В.А., Кропотов М.А., Ивашков В.Ю. Применение трехмерного моделирования и 3D-печати при реконструкции нижней челюсти. Опухоли головы и шеи. 2015, № 1, с. 20-24.
18. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Клинический случай лечения длительной лимфорреи, возникшей после радикальной мастэктомии. Поволжский онкологический вестник. 2015, № 3, с. 20-23.
19. Ивашков В.Ю. Пересадка васкуляризированных лимфатических узлов в лечении лимфатического отека руки. Анатомическое исследование пахового лимфатического лоскута. Методика двойного контрастирования лимфоузлов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 61-67.
20. Оганесян К.Р. Сравнительная оценка реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы. Дис. канд. мед. наук. М., 2005, 164 с.

Статья поступила 03.02.2017 г., принята к печати 20.03.2017 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

APPLICATION OF HYPERBARIC OXYGENATION IN THE TREATMENT OF COMPLICATIONS AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY IN ONCOLOGY

Ivashkov V.U., Sopromadze S.V., Dokolin R.M., Alimov Ju.V., Sobolevsky V.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: **oxygen therapy, reconstructive surgery, wound healing**

It is known that malignancies lead to the development of tissue hypoxia, or directly related to the acute or chronic hypoxia, which significantly affects the process of tumor growth and metastasis. Since oxygen is necessary for all the major processes involved in wound healing, including resistance to infection, activation of fibroblasts, collagen deposition, angiogenesis and epithelialization, suggested that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) promotes the growth of malignant tumors. Thus, for many decades, the focus of researchers was intended to ascertain the validity of this assumption. In the early 2000s Feldmeier, Daruwalla et al. Conducted a literature review about the use of HBOT in oncology. Both authors found that HBO does not promote tumor growth and HBO in patients with malignant tumors is safe. In this article the question of the use of hyperbaric oxygen therapy in treatment of cancer patients, the study of the history of this problem. As well as the results of his own research: the use of HBOT for the treatment of complications after reconstructive operations in oncology.

УДК 617-089.844

Субтотальная резекция большеберцовой кости в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, Е.В. Михайлова, В.Х. Харбедия, О.В. Илюшина, А.А. Малахова, А.З. Дзампаев, М.Д. Алиев

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: **дети, остеосаркома, органосохраняющие операции, эндопротезирование, спейсер**

Тотальное эндопротезирование большеберцовой кости – крайне редко встречающаяся операция даже у взрослых пациентов. У детей младшего дошкольного возраста при тотальном либо субтотальном поражении опухолью большеберцовой кости обычно выполняется калечащая операция – ампутация. В отделении опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ РОНЦ проведена органосохраняющая операция ребенку 5 лет с диагнозом «остеосаркома большеберцовой кости». В статье описана эта уникальная операция – субтотальная резекция правой большеберцовой кости с замещением дефекта интрамедулярным штифтом и спейсером из костного цемента, выполненная в НИИ ДОГ РОНЦ с отсроченным эндопротезированием. Описания подобных операций мы не нашли в современной литературе у ребенка такого возраста.

Злокачественные опухоли костей у детей, как правило, развиваются в препубертатном и пубертатном возрасте, когда происходит интенсивный рост костей скелета [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет в Российской Федерации костные саркомы, так же как саркомы мягких тканей, нейробластомы и опухоли почек, занимают от 6 до 8% в общей структуре опухолевых заболеваний [3, 4]. Наиболее частая злокачественная костная опухоль у детей – остеосаркома (64%); опухоли семейства саркомы Юинга (классическая и атипичная саркома Юинга, опухоль Аскина, ПНЭО) занимают второе место по частоте (27%), другие виды злокачественных опухолей (хондросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, фибросаркома) встречаются крайне редко (менее 10%) [3, 4]. До 45% пациентов со злокачественными опухолями костей моложе 16 лет, а 17% – моложе 12 лет [5].

По данным Dofman H.D., саркомы костей представляют редкую нозологию, около 0,2% от всех злокачественных заболеваний, и выявляются у 1 из 100 000 человек в год; 68% костных сарком в детском возрасте приходится на подростковый период жизни, а у детей младше 5 лет этот показатель равен 5% от всех костных сарком [2, 6].

Пионерами в использовании эндопротезов для больных онкологического профиля в нашей стране стали Трапезников Н.Н (1984), Дурнов Л.А., Пашков Ю.В. (1988), Алиев М.Д. (2001) [1–4, 9].

Злокачественные опухоли костей у детей имеют высокую кинетику опухолевого роста, характеризуются агрессивным течением: быстро и часто рецидивируют и метастазируют. Процесс диагностики затруднен в связи с тем, что костные саркомы протекают под различными «масками», и к моменту обращения в специализированные учреждения болезнь находится в далеко зашедшей стадии [2, 5].

Сегодня в лечении злокачественных опухолей костей у детей применяется мультидисциплинарный подход. Основная задача хирурга состоит в радикальном удалении пораженного отдела кости наряду с максимально возможным сохранением окружающих тканей [2]. Выполнение органосохраняющих операций с замещением дефекта раздвижными эндопротезами у пациентов с незрелым костным скелетом стало стандартом развития детской онкоортопедии. Традиционным подходом при лечении больных костными саркомами в 60–70-е годы XX столетия являлась калечащая операция (ампутация), что гарантировало местный контроль

Адрес для корреспонденции
Д.В. Нисиченко
E-mail: nisichenko@gmail.com

над болезнью. Однако выживаемость не превышала 15%, и большинство пациентов умирали от метастатического поражения легких [4]. За прошедшие 30 лет общая 5-летняя выживаемость увеличилась с 10 до 70%. Даже у больных с метастазами общая 5-летняя выживаемость достигает 20–30% благодаря химиотерапии и хирургическому лечению. Сегодня у больных с локализованными стадиями остеосаркомы, получающих медицинскую помощь в крупных центрах, специализирующихся на костно-мышечной патологии, общая выживаемость составляет от 60 до 92% [4, 5]. Это стало возможным благодаря следующим шагам [7]:

- понимание биологии и роста опухоли, путей ее метастазирования;
- достижения химиотерапии (введение в протоколы химиотерапии препаратов антрациклинового ряда и метотрексата);
- морфологическое изучение хирургических краев раны;
- понимание скелетной биомеханики;
- усовершенствование материалов и технологий изготовления эндопротезов.

Основные принципы оперативного вмешательства при злокачественных опухолях костей были сформулированы в 1980 г. Enneking W.F. [8]:

- абластичность – комплекс приемов, препятствующих рассеиванию опухолевых клеток в процессе операции (достигается прежде всего исключением грубых манипуляций с опухолью);
- зональность – предполагает удаление опухоли вместе с окружающими ее здоровыми тканями по ходу лимфатического оттока;
- удаление *en bloc* – предполагает удаление опухоли в пределах выбранных хирургических границ единым блоком, без кускования;
- футлярность – предполагает удаление опухоли вместе со всем содержимым фасциального футляра, который она инфильтрирует.

В 1988 г. Пашков Ю.В. [9] описал противопоказания к выполнению органосохраняющих операций:

- окружность над опухолью в сравнении с аналогичной окружностью здоровой конечности больше на 5–6 см;
- локализация опухоли в диафизе или на всем протяжении длинной трубчатой кости;
- рост мальчиков менее 155 см и девочек – менее 150 см;
- наличие патологического перелома.

В настоящее время эти противопоказания пересмотрены, и, выбирая тактику лечения, доктор руководствуется следующими [2, 3].

Относительные противопоказания:

- вовлечение магистральных сосудов и нервов;
- наличие местной инфекции и отдаленных хронических очагов инфекции [10].

Абсолютные противопоказания:

- продолженный рост опухоли на фоне химиотерапии (показана ампутационная хирургия).

Идея замещения костных дефектов после резекции костей по поводу опухоли давно зрела в головах хирургов. Сообщения о первых замещениях послеоперационных дефектов костей появились еще в XIX веке. В 1883 г. Пенский Ю.Р. выполнил пересадку сустава у животного, в 1900 г. Titze A. применил аутологичный трансплантат основной фаланги большого пальца для замещения дистального отдела лучевой кости у больного гигантоклеточной опухолью [2].

В нашей стране впервые операцию по замещению дистального отдела бедренной кости произвел Махсон А.Н. (1976). В 1978 г. Зацепин С.Т. опубликовал данные о 36 эндопротезированиях, выполненных у пациентов с новообразованиями проксимального отдела бедренной кости.

За период с 2009 по 2016 г. в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина находились на лечении 285 детей из России и стран СНГ с остеосаркомой различной локализации. Из них 56 (20%) пациентов были с поражением большеберцовой кости[1]. На сегодняшний день, согласно госпитальному канцер-регистру НИИ ДОГ РОНЦ, живы 32 (57%) ребенка, погибли от прогрессирования основного заболевания 8 (14%) детей, выпали из-под наблюдения 16 (29%) детей. В нашей статье мы хотим представить интересное наблюдение ребенка 5 лет с субтотальным поражением большеберцовой кости остеосаркомой, которому удалось провести органосохраняющую операцию с временным замещением дефекта большеберцовой кости.

Пациентка Г., 5 лет, с диагнозом: **остеосаркома правой большеберцовой кости, IIв стадия, T2N0M0**, поступила в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России 25.03.2015 г. из Тулы с жалобами на отечность, периодические боли в области правой голени, хромоту. Состояние при поступлении средней тяжести по основному заболеванию. Гемодинамика стабильная. Правая нижняя конечность увеличена в размерах, отмечается умеренная болезненность при пальпации.

Из анамнеза: 09.03.2015 г. мать заметила отечность правой голени, при пальпации – резкая боль. По месту жительства выполнено рентгенологическое исследование. Выявлено объемное образование правой большеберцовой кости. Ребенок направлен на консультацию к онкологу в поликлинику НИИ ДОГ РОНЦ, где проведено обследование.

УЗВТ м/т правой голени от 17.03.2015 г.: правая голень увеличена в объеме, деформация правой

1 Данные госпитального канцер-регистра НИИ ДОГ РОНЦ.

большеберцовой кости на участке протяженностью 95×25×23 мм за счет внекостного компонента, периостальных напластований и деструкции костной ткани. Прилежащие мягкие ткани правой голени отечны. Мягкие ткани в области коленного сустава, бедра без признаков опухолевого роста и воспалительных изменений. Регионарные лимфатические узлы не изменены. **Заключение: ультразвуковая картина правой голени может быть обусловлена опухолью семейства саркомы Юинга.**

Рентгенография скелета от 17.03.2015 г.: проксимальный метадиафиз и средняя треть диафиза правой большеберцовой кости деструктивно изменены: проксимальный метафиз уплотнен, на остальном протяжении – смешанная деструкция с преобладанием остеолитических изменений. Массивный многослойный «луковичный» и игольчатый периостоз циркулярно охватывает кость, придавая веретеновидную форму. Отмечена частичная ассимиляция периостоза. Внекостный компонент (1,1 см?) расположен муфтообразно на протяжении 10 см. Общая протяженность поражения 15–16 см. **Заключение: злокачественная опухоль правой большеберцовой кости (саркома Юинга)** (рис. 1.1, 1.2).

18.03.2015 г. с целью верификации диагноза пациентке была выполнена трепанобиопсия. По результатам гистологического исследования – остеосаркома. Ребенок госпитализирован в НИИ ДОГ РОНЦ для дообследования и выбора дальнейшей тактики лечения.

Рис. 1.1, 1.2. Рентгенограмма правой голени. Пациентка Г., 5 лет. Прямая и боковая проекции. Опухоль занимает проксимальный метадиафиз и диафиз

31.03.2015 г. выполнена МРТ мягких тканей правой голени: проксимальный эпиметадиафиз правой большеберцовой кости деструктивно изменен на протяжении 17,7 см от щели коленного сустава (длина большеберцовой кости от суставной щели коленного сустава до щели большеберцово-таранного сустава 22,2 см). Корковый слой неравномерно истончен, разрушен, местами не прослеживается. Отмечается отслоенная линейная и выраженная спикулообразная периостальная реакция. Определяется муфтообразный внекостный компонент максимальным поперечным размером вместе с костью 4,6×4,1 см. Структура неоднородная солидная. При внутривенном динамическом контрастировании отмечается интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата опухолью с характеристиками накопления, свойственными активной опухолевой ткани. Внекостный компонент тесно прилежит к проксимальному метафизу малоберцовой кости. МР-сигнал от малоберцовой кости не изменен. Окружающие мягкие ткани отечны. Границы опухоли с подколенной, задней большеберцовой, передней большеберцовой, камбаловидной мышцей, длинным разгибателем пальцев – нечеткие, инфильтрация (?). Также отмечается инфильтрация подкожной клетчатки по переднемедиальной поверхности. Задний большеберцовый сосудисто-нервный пучок тесно прилежит к заднему краю опухоли. Определяются единичные подколенные лимфатические узлы размерами 0,4 см. **Заключение: МР-картина злокачественной опухоли проксимального отдела правой большеберцовой кости** (рис. 2)**.**

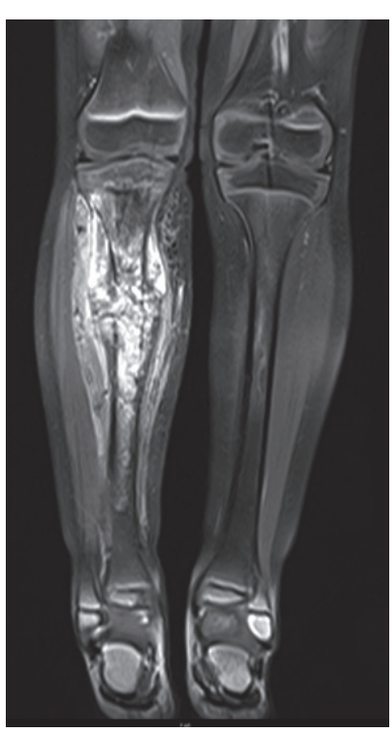

Рис. 2. МРТ-исследование голеней. Пациентка Г., 5 лет. Коронарная проекция, T_2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Опухоль занимает 2/3 длинника правой большеберцовой кости (примерно 17,7 см). Длина всей большеберцовой кости примерно 22,2 см

С 26.03.2015 по 07.08.2015 г. ребенку было проведено 4 курса неоадъювантной ПХТ по протоколу лечения остеосарком локализованной стадии (ОС-2014) препаратами:

- **Цисплатин** 60 мг/м^2 в 1–2-й дни; РД=42 мг; СД=84 мг;
- **Адриамицин** 45 мг/м^2 в 3–4-й дни; РД=32 мг; СД=64 мг;
- **Метотрексат** 12 г/м^2 в 1-, 8-й дни; РД=8,4 г; СД=16,8 г.

По данным комплексного обследования, в результате проведенных курсов ПХТ отмечается положительная динамика в виде сокращения размеров внекостного компонента опухоли и уменьшения поперечника опухоли на 40%, что позволило провести оперативное лечение (рис. 3.1, 3.2, 4).

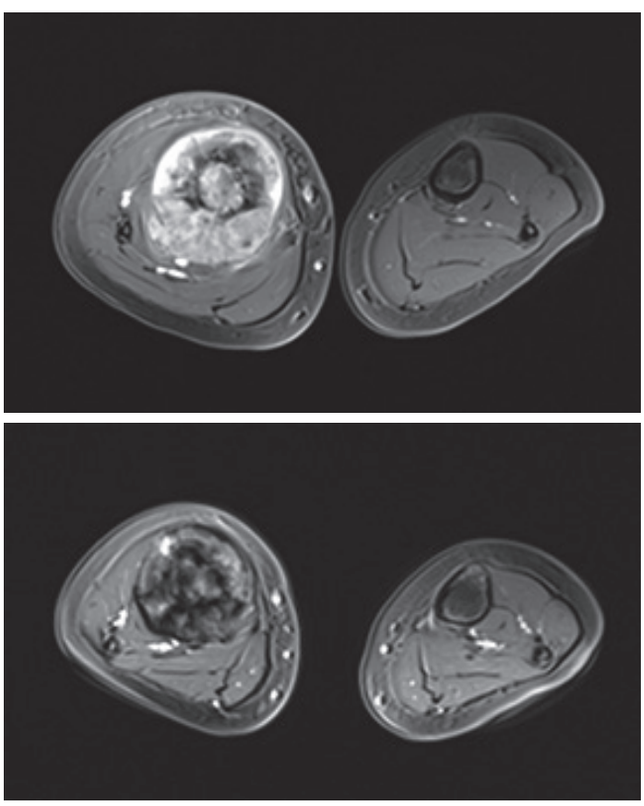

Рис. 3.1, 3.2. МРТ-исследование правой голени до и после проведенных 4 курсов неоадъювантной ПХТ. T_2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальные проекции. Отмечается выраженное сокращение внекостного компонента и уменьшение поперечника пораженной большеберцовой кости

08.09.2015 г. академиком М.Д. Алиевым выполнена плановая операция: субтотальная резекция правой большеберцовой кости с замещением дефекта спейсером из костного цемента.

Ход операции. Положение больной на спине под сбалансированной анестезией. Операционное поле обработано дважды антисептическим раствором. Наклеена кожная асептическая разрезаемая пленка Ioban 3M. Разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки по среднелатеральной поверхности правой голени с иссечением послеоперационного рубца (от трепан-биопсии) (рис. 5). Отсепарованы кожные лоскуты, вскрыта поверхностная фасция *(fascia propria)*. Малоберцовый нерв *(n. peroneus)* во время операции не выделялся. Следующим этапом была выделена медиальная порция икроножной мышцы *(m. gastrocnemius)*, выделена камбаловидная мышца *(m. soleus)*; визуализированы и выделены заднебольшеберцовая артерия и вена *(a. et. v. tibialis posterior)*, выделено отхождение переднебольшеберцовой артерии и вены *(a. et. v. tibialis anterior)*, которые не были перевязаны. Отсепарована распатором надкостница в дистальной части большеберцовой кости на расстоянии 40 мм от опила кости. При визуальном осмотре кость была интактна.

Рис. 4. На рисунке визуализируется опухоль правой голени, занимающая весь диафиз большеберцовой кости

Вскрыта суставная капсула коленного сустава, натянутая между сочленяющимися костями и переходящая в надкостницу. Пересечена связка, идущая от надколенника вниз в месте прикрепления к бугристости большеберцовой кости, – «собственная связка» надколенника *(ligamentum patellae)*, взята на держалки. Пересечены латеральные и медиальные связки коленного сустава *(retinaculum patellae laterale et mediale)*, пересечены передняя и задняя крестообразные связки коленного сустава *(ligamentum cruciatum anterius et posterius)*. Пересечены и взяты на держалки сухожилия «гусиной лапки» *(pes anserinus profundus)* – совокупность расходящихся пучков сухожилия полуперепончатой мышцы у медиального края большеберцовой кости (рис. 6).

Острым путем выделена головка малоберцовой кости, отделена от синдесмоза *(junctura articulatio)* и связок. Проведена остеотомия большеберцовой кости на расстоянии 190 мм от коленного сустава (рис. 7, 13). Взят костный мозг на срочное гистологическое исследование: результат – данных за наличие опухолевых клеток в костном мозге на уровне опила нет.

Рис. 5. Вид предполагаемого разреза и разметка зоны предшествующей биопсии, которая подлежит удалению

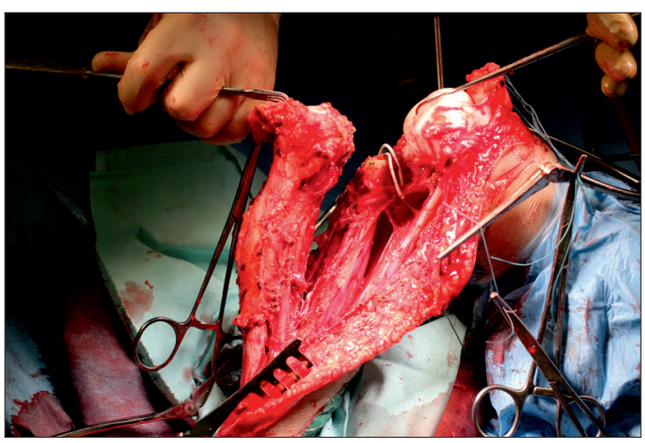

Рис. 6. Вид сбоку, вскрыт коленный сустав, с помощью острого крючка большеберцовая кость отведена. Синдесмоз с малоберцовой костью пересечен ранее. Подколенная артерия *(a. poplitea)* взята на «держалку»

Рассечена межкостная мембрана голени *(membrane interossea cruris)*. Скелетирован сосудисто-нервный пучок на протяжении. Вне операционного поля сформирован спейсер из костного цемента (рис. 8) со штифтом 7 мм в диаметре, имплантирован в костномозговой канал оставшейся части большеберцовой кости на глубину 30 мм с фиксацией костным медицинским цементом (рис. 11). На спейсер натянут сетчатый протез типа Trevira® 33 мм и задним проксимальным краем подшит к остаткам задней капсулы коленного сустава (рис. 9). Также к сетчатому протезу подшиты: собственная связка надколенника *(ligamentum patellae)*, латеральные и медиальные связки коленного сустава *(retinaculum patellae laterale et mediale)*, сухожилия «гусиной лапки» *(pes anserinus profundus)* (рис. 10, 12). Перемещение икроножной мышцы *(m. gastrocnemius)* не производилось.

Сформировано ложе из оставшихся тканей. Установлены силиконовые глубокий и поверхностные дренажи. Гемостаз по ходу операции. Рана послойно ушита вертикальным петлеобразным швом по Донати. Йод. Асептическая повязка.

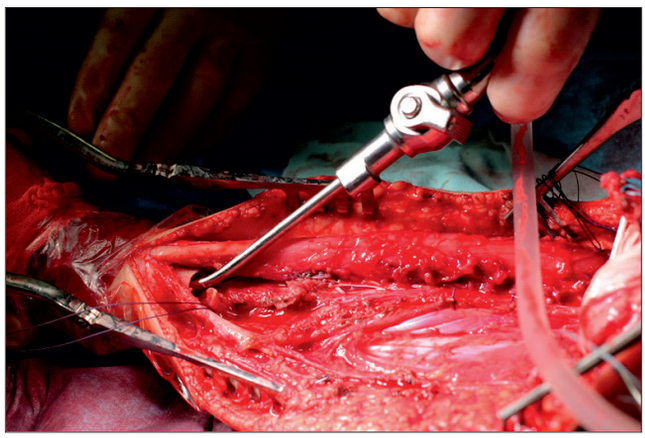

Рис. 7. Состояние после остеотомии большеберцовой кости, в костномозговой канал после взятия материала на срочное гистологическое исследование установлен медицинский эвакуатор для очистки и санации

Рис. 8. Вид спейсера из костного цемента перед имплантацией

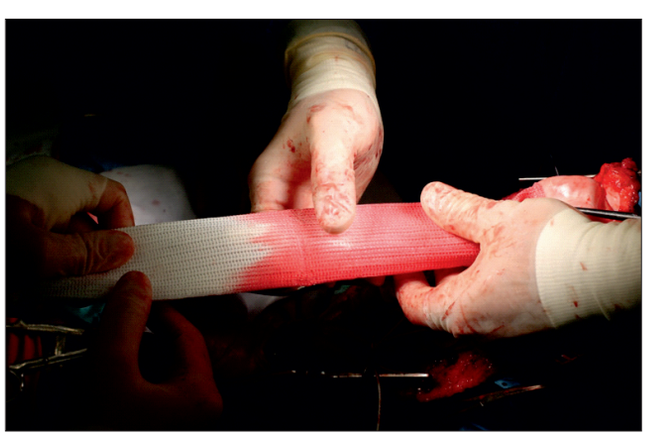

Рис. 9. Сетчатый протез Trevira® перед имплантацией подшивается проксимальным отделом к остаткам капсулы коленного сустава

Время операции составило 3 ч 40 мин.

Объем кровопотери: 350 мл.

Осложнений после операции не отмечено.

Ребенок переведен из отделения реанимации в палату на 2-е сутки. Дренажи удалены на 4-е сутки. Швы сняты на 14-е сутки.

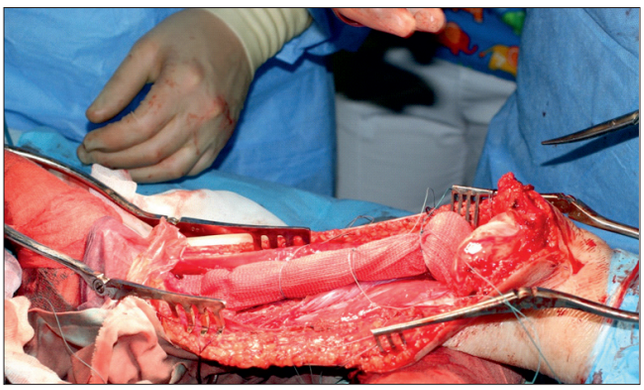

Рис. 10. Внешний вид раны с установленным спейсером, который укрыт сетчатым протезом

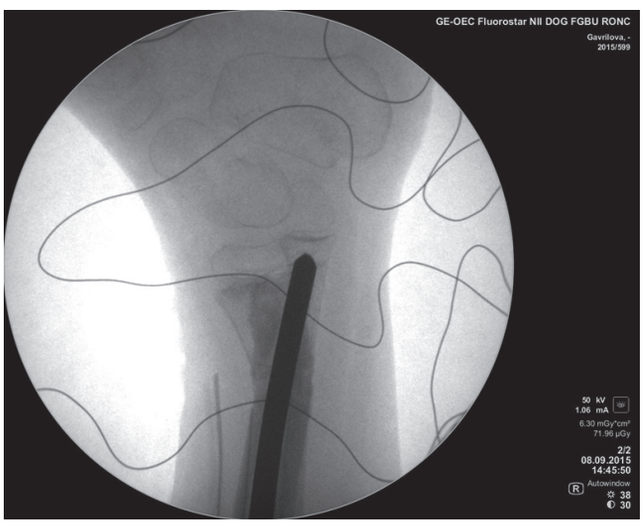

Рис. 11. На рентгенограмме, проведенной интраоперационно, видна цементная фиксация стержня спейсера

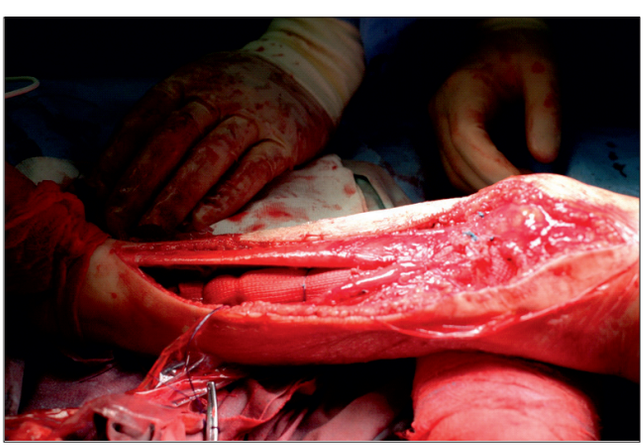

Рис. 12. Внешний вид раны с реконструкцией мышечного футляра, подшиваемого к сетчатому протезу

15.09.2015 г. получено плановое гистологическое заключение: остеосаркома проксимального метадиафиза большеберцовой кости с признаками лечебного патоморфоза 4-й степени.

Пациенту проведены 3 курса ПХТ в адъювантном режиме препаратами:

Рис. 13. Вид макропрепарата после резекции. Длина резекции большеберцовой кости 190 мм

- **Метотрексат** 12 г/м^2 в 1-, 8-й дни; РД=8,4 г; СД=16,8 г;
- **Этопозид** 150 мг/м^2 15–17-й дни; РД=105 мг; СД=315 мг;
- **Ифосфамид** 3 г/м^2 15–17-й дни; РД=2100 мг; СД=6300 мг.

Лечение закончено в январе 2016 г.

Через 5 мес после операции проведена функциональная оценка оперированной конечности по шкале MSTS (Musculoskeletal Tumour Society), которая составила 60% («удовлетворительно»).

Status localis: при осмотре послеоперационный рубец без признаков прогрессирования или инфекции. Признаков нейропатии не выявлено. Отмечается незначительная гипермигментация в области дистального отдела послеоперационного рубца. Угол сгибания в правом коленном суставе до 10 градусов. Сегодня ребенок передвигается в ортезе с помощью костылей и ходунков с минимальной опорой на оперированную конечность. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Ноги одинаковой длины (рис. 14, 15).

В дальнейшем ребенку предстоит повторное оперативное вмешательство в объеме удаления спейсера с заменой на раздвижной эндопротез.

Рис. 14. Внешний вид пациентки. Состояние после субтотальной резекции правой большеберцовой кости с замещением дефекта спейсером из костного цемента

Рис. 15. На рентгенограмме (прямая проекция) через 5 мес после операции признаков нестабильности спейсера не выявлено

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Инновационные технологии в лечении костных сарком у детей. Детская онкология. 2011, № 3-4, с. 28-32.
2. Кубиров М.С. Применение раздвижных эндопротезов у детей с костными саркомами. Дис. канд. мед. наук. М., 2015, 204 с.
3. Алиев М.Д. Эндопротезирование – как основа онкоортопедии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 4, с. 7-12.
4. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. Курск, М.: «Литера». 1997, 400 с.
5. Иванова Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга. Дис. д-ра мед. наук. М., 2008, 382 с.
6. Abed R., Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children. Cancer Treat. Rev. 2010v. 36 (4), p. 342-347.
7. Malawer M., Bickels J., Wittig J. Operative Techniques in Orthopaedic Surgical Oncology. 2012.
8. Enneking W.F., Spanier S.S., Goodman M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin. Orthop. 1980, v. 153, p. 106-120.
9. Пашков Ю.В. Лечение детей с остеогенной саркомой. Дис. д-ра мед. наук. М., 1988, 327 с.
10. Нисиченко Д.В. Инфекционные осложнения у онкологических больных после эндопротезирования крупных суставов. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. Дис. канд. мед. наук. М., 2010, 200 с.

Статья поступила 12.01.2017 г., принята к печати 08.02.2017 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

CASE REPORT OF SUBTOTAL RESECTION OF TIBIA IN THE PEDIATRIC ONCOLOGY AND HEMATOLOGY INSTITUTE OF N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER

Nisichenko D.V., Hestanov D.B., Mikhaylova E.V., Harbediya V.H., Ilyushina O.V., Malakhova A.A., Dzampaev A.Z., Aliev M.D.

Pediatric oncology and hematology institute of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: **children, osteosarcoma, limb salvage surgery, endoprosthesis, spacer**

The total endoprosthesis replacement of the tibia – is extremely rare operation, even in adults. For children of preschool age, as a rule, the amputation was standard of surgical treatment in total or subtotal tumor lesion of the tibia.
In department of general oncology of Pediatric oncology and hematology institute of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center we spent an attempt to perform limb salvage surgery with delayed endoprosthesis in a child 5 years old with osteosarcoma of the tibia.
The article with our case report describes a unique operation – subtotal resection of the right tibia with replacement spacer of the defect from the bone cement made in our institute. Descriptions of these operations in a child of this age, we have not found in the current literature.

Конгрессы, конференции, форумы

2017 год

EMSOS
26–28 апреля 2017
Budapest, Hungary

Global Spine Congress
3–6 мая 2017
Milan, Italy

19 ISOLS
10–12 мая 2017
Kanazawa, Japan

ASCO
2–6 июня 2017
Chicago, IL, USA

IX Съезд Ассоциации онкологов России
14–16 июня 2017 года
Уфа, Россия,
www.aor2017.ru

III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»
23–25 июня 2017
Санкт-Петербург, Россия
www.forum-onco.ru

Конференция EESG
23–25 июня 2017
Санкт-Петербург, Россия
www.eesg.ru

Вредоновские 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

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ!

Г.М. Манихас
2 января

А.М. Галстян
3 января

И.Б. Зборовская
7 января

В.А. Соколовский
6 февраля

Б.И. Копнин
8 февраля

Б.И. Долгушин
15 февраля

О.П. Близнюков
25 февраля

Т.К. Харатишвили
28 февраля

Р.Ш. Хасанов
8 марта

Г.А. Серикбаев
12 марта

Д.А. Алиев
30 марта

К.Ш. Нургазиев
30 марта

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 автора 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 подрубрики:

– цель работы	***– Background***
– материалы и методы	***– Methods***
– результаты	***– Results***
– заключение	***– Conclusion***

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 визируются 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 среднеквадратическое 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
Сушенцову Евгению Александровичу

115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: 8 (495) 324-96-49, 8-916-928-63-02
E-mail: crcspine@rambler.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

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 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., Buli-cheva I.V., Machak G.N., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

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 2017 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: 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69, оф. 1013.
2. По электронной почте. farmarus@com2com.ru, pharmpr@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: .....

СБЕРБАНК РОССИИ

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

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

СБЕРБАНК РОССИИ

Квитанция

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

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.