

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
академик РАН М.Д. Алиев

Главный редактор
профессор В.А. Горбунова

Научный редактор
профессор Н.И. Переводчикова

Заместители главного редактора
А.А. Феденко, Б.Ю. Бохян

Ответственный секретарь
Е.А. Сушенцов

Редакционная коллегия

О.А. Анурова канд. мед. наук	И.Р. Сафин канд. мед. наук
О.П. Близнюков д-р . мед. наук	Э.Р. Мусаев д-р мед. наук, проф.
Я.В. Вишневская канд. мед. наук	Б.Е. Полоцкий д-р мед. наук, проф.
А.М. Гарин д-р мед. наук, проф.	В.А. Соболевский д-р мед. наук, проф.
Г.И. Губина канд. мед. наук	В.А. Соколовски д-р мед. наук
Б.И. Долгушин д-р мед. наук, проф., академик РАН	Е.В. Степанова д-р биол. наук
Д.В. Нисиченко канд. мед. наук	Д.Л. Строяковский канд. мед. наук
А.И. Карселадзе д-р мед. наук, проф.	В.В. Тепляков д-р мед. наук, проф.
М.Р. Личиницер д-р мед. наук, проф., академик РАН	С.И. Ткачев д-р мед. наук, проф.
А.Б. Лукьянченко д-р мед. наук, проф.	Е.М. Трещалина д-р мед. наук, проф.
	С.А. Тюляндин д-р мед. наук, проф.
	Т.К. Харатишвили д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	Н.Е. Кушлинский (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	А.Ф. Лазарев (Барнаул)
С.Х. Атаев (Туркмения)	Г.М. Манихас (Санкт-Петербург)
Р.О. Гагуа (Грузия)	А.Н. Махсон (Москва)
А.М. Галстян (Армения)	В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
Г.И. Гафтон (Санкт-Петербург)	С.Н. Наврузов (Узбекистан)
В.В. Дворниченко (Иркутск)	Г.А. Серикбаев (Казахстан)
А.Г. Дедков (Украина)	И.В. Поддубная (Москва)
Л.В. Демидов (Москва)	В.Г. Поляков (Москва)
Д.З. Закирходжаев (Таджикистан)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
И.В. Залуцкий (Беларусь)	Г.А. Франк (Москва)
И.Б. Зборовская (Москва)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
З.Г. Кадагидзе (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
Б.Б. Султангазиева (Киргизия)	И.Б. Щепотин (Украина)
Б.И. Копнин (Москва)	Ю.В. Шишкин (Москва)

Содержание

■ От редакции

Т.С. Бельшева, М.Д. Алиев

Приобретенные меланомоопасные невусы у детей 3

■ Саркомы костей

Ф.Ш. Ахметзянов, И.А. Камалов, И.Р. Сафин

Венозная тромбоэмболия у пациентов со злокачественными опухолями костей и мягких тканей 13

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

Анализ современных технологий и материалов в эндопротезировании 18

■ Саркомы мягких тканей

М.А. Чекалова, И.К. Мнацаканян, А.А. Феденко, А.Г. Маргарян

Ультразвуковое исследование при диагностике метастазов эндометриальной стромальной саркомы 25

Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко, Б.Ю. Бохян

Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей 32

■ Реконструктивная хирургия

В.Ю. Ивашков, О.Ю. Горбачева, Р.Б. Азимова, В.А. Соболевский

Варианты замещения обширных дефектов передней брюшной стенки при злокачественных новообразованиях кожи и мягких тканей 40

■ Кунсткамера

Л.П. Яковлева, В.З. Доброхотова, Т.Т. Кондратьева, М.А. Кропотов, А.И. Паловская, Е.Л. Дронова

Остеодистрофия при аденоме паращитовидной железы. Сложности диагностики на клиническом примере 49

■ Хроника научной жизни

Конгрессы, конференции, форумы 56

Научно-практическая конференция: реконструктивно-пластические операции в онкологии. Сессия онкоортопедии 57

Библиография 61

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей 65

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

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технический редактор
Лидия Вязьмина

Корректор
Мария Козлова

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: pharmpri@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

Belysheva T., Aliev M.

Acquired melanocytic nevi with the risk of malignancy in children 3

■ Bone Tumors

Akhmetzyanov F.Sh., Kamalov I.A., Safin I.R.

Venous thromboembolism in patients with malignant tumors of bone and
soft tissue..... 13

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

Analysis of modern technologies and materials in arthroplasty..... 18

■ Soft tissue sarcomas

Chekalova M.A., Mnatsakanyan I.K., Fedenko A.A., Margaryan A.G.

Ultrasound sonography in diagnostics of endometrial stromal sarcoma
metastases 25

Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Bokhyan B.U.

Comparative study of clinical efficacy and safety of isolated limb perfusion
with hyperthermia in patients with soft tissue sarcomas..... 32

■ Reconstruction surgery

Ivashkov V.U., Gorbacheva O.U., Azimova R.B., Sobolevsky V.A.

Options of closing of forward abdominal wall defects after surgical treatment
of malignant tumors..... 40

■ Rear clinical cases

*Yakovleva L.P., Dobrohotova V.Z., Kondratieva T.T., Kropotov M.A.,
Pavlovskaya A.I., Dronova E.L.*

Osteodystrophy in patients with parathyroid adenoma. Clinical case of
problems in diagnostics..... 49

■ Chronicles

Congresses, Conferences 56

Review of Conference «Reconstruction surgery in oncology. Oncoorthopedic
session» 57

Bibliografiya 61

■ For Authors

Instructions for Authors 65

УДК 616.5-006.81-03

ПРИБРОБРЕТЕННЫЕ МЕЛАНОМООПАСНЫЕ НЕВУСЫ У ДЕТЕЙ

Т.С. Бельшева, М.Д. Алиев

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

Ключевые слова: Шпиц невус, невус Рида, диспластический, комбинированный, голубой невус, дерматоскопия

Приобретенные меланоцитарные невусы формально относятся к группе доброкачественных опухолей, однако в связи с высоким риском малигнизации они требуют особого внимания и постоянного медицинского контроля. Это касается прежде всего невусов Шпица/Рида, диспластических, комбинированных и голубых невусов. Тактика ведения пациентов с приобретенными меланомоопасными невусами зависит от результатов клинического и дерматоскопического обследования.

Введение

Приобретенные меланоцитарные меланомоопасные невусы формально относятся к группе доброкачественных опухолей, однако в связи с высоким риском малигнизации они требуют особого внимания и постоянного медицинского контроля [1]. Это касается прежде всего невусов Шпица/Рида, диспластических, комбинированных и голубых невусов.

Невус Шпица нередко именуют ювенильной меланомой. Под этим названием его впервые описала в 1948 г. София Шпиц (Spitz S.) [2]. В половине случаев опухоль возникает у детей до 10 лет и клинически проявляется солитарной папулой розового или бурого цвета около 0,5–1 см в диаметре, с четкими границами, ровными краями, гладкой поверхностью, лишенной волос. Локализуется в основном в области головы/шеи (37%) и нижних конечностей (28%) [3]. С ростом ребенка размеры невуса пропорционально увеличиваются. Возможен как спонтанный регресс опухоли [4], так и его трансформация в меланому кожи. При дерматоскопическом исследовании гипопигментированного невуса Шпица видны точечные сосуды в виде «запятой» на гомогенном розовом фоне, может быть пигментация в центре и гомогенная розовая структура по периферии. Пигментированный невус Шпица представлен центральными гиперпигментированными глобулами и периферическими пигментированными штрихами по типу «звездных вспышек» [5–7]. По гистологическим признакам невус напоминает

меланому, что и обусловило его второе название [8]. Визуализируются гнезда эпителиоидных и веретенообразных клеток, распространяющихся из гиперпластического эпидермиса в сетчатый слой дермы в форме перевернутого треугольника. Характерны тельца Камино — эозинофильные скопления, представляющие собой фрагменты базальной мембраны, расположенные на границе с эпидермисом или в верхней части дермы. Выделяют пограничный, смешанный или внутридермальный невус [8]. Верификация диагноза возможна только после хирургического иссечения невуса и его гистологического исследования.

Невус Рида — пигментный веретенноклеточный невус, впервые описанный в 1975 г. Ричардом Ридом (Reed R.) как доброкачественное меланоцитарное поражение кожи с глубоким залеганием пигмента. Поражает преимущественно детей [9]. Одни авторы считают невус Рида самостоятельной нозологической единицей, другие — вариантом невуса Шпица [10].

Голубой невус впервые описан в 1906 г. Jadassohn—Tiesche как доброкачественная меланома. Опухоль развивается в детском или подростковом возрасте, чаще у девочек. Локализуется преимущественно на коже конечностей, ягодиц, волосистой части головы. Чаще встречается у лиц монголоидной расы [11]. При клиническом осмотре голубой невус выглядит как единичная папула или пятно темно-серого или синего цвета. Выделяют несколько типов голубого невуса: простой, клеточный и комбинированный. Для их верификации необходимо гистологическое исследование.

Комбинированный голубой невус представляет собой сочетание голубого и меланоцитарного невусов, чаще поражает лицо [12].

Адрес для корреспонденции

Т.С. Бельшева

E-mail: clinderma@mail.ru

Диспластический невус иначе называют атипичным или невусом Кларка и считают переходным при трансформации доброкачественного невуса в меланому кожи [13]. Поражает детей преимущественно в период полового созревания. Выглядит как пятно или бляшка, возможно сочетание пятна с папулой. Края неровные, границы нечеткие. Линейные размеры варьируют от 4 до 12 мм, окраска — от розовато-бурой и рыже-коричневой до черной. Описаны клинические разновидности невуса в виде «яичницы-глазуньи» — пятно с папулой в центре новообразования; мишеневидный тип — пятно с более темной пигментацией в центре; эритематозный тип — невус розовато-красной окраски и невус, напоминающий себорейный кератоз. Дерматоскопическая картина представлена неоднородной пигментной сетью с резко обрывающимися границами, участками гипопигментации или гиперпигментации, неравномерным распределением гранул и глобул различного диаметра и формы [14]. В 2001 г. Hofmann-Wellenhof и соавт. описали четыре основных подтипа невуса: диспластический невус с центральной гипо- и гиперпигментацией, с мультифокальной гипо-/гиперпигментацией, диспластический невус с эксцентричной пигментацией. Всем пациентам с диспластическим невусом показана эксцизионная биопсия с хирургическим отступом от края не менее 2 мм с последующим гистологическим исследованием [15].

Как видно из краткого литературного обзора, изучение приобретенных меланоцитарных меланоопасных невусов непрерывно продолжается, и последние коррективы внесены только в прошедшем десятилетии. Учитывая редкость таких новообразований у детей и высокую потенциальную опасность малигнизации, мы сочли целесообразным оценить частоту их диагностики и тактику ведения пациентов в одном из крупных федеральных центров — НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование начато в 2009 г. и продолжается до сих пор. Представляем промежуточные результаты.

Материалы и методы

В исследование включены 170 детей с приобретенными меланоопасными невусами в возрасте от 2 до 18 лет. Родители всех пациентов обратились в научно-консультативное отделение НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2009–2016 гг. для обследования детей и лечения пигментных новообразований.

Клиническое обследование включало анализ жалоб, сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни; особое внимание уделяли эпизодам гиперинсоляции, солнечным ожогам, травмам невусов, иммуносупрессивным состояниям (генетические дефекты иммунной системы, токсические иммунодефициты, воздействие ионизирующего излучения, ВИЧ-ин-

фекция), наличие кровных родственников, больных меланомой кожи. При первичном обращении всех детей опрашивали по тестовой системе Glasgow, определяли фототип кожи по Т. Фитцпатрику, осматривали, используя скрининговую систему ABCDE, и проводили поверхностную эпилюминесцентную микроскопию (дерматоскопия) на аппарате DELTA 20 (HAINE, Германия). Изображения сохраняли с помощью цифрового зеркального фотоаппарата Canon EOS 500 D и фотоадаптера HAINЕ DELTA 20/Canon. При анализе дерматоскопического изображения использовали дерматоскопическое «правило 7 признаков». По показаниям выполняли рентгенографию, УЗ-исследования, МСКТ, МРТ, радиоизотопные исследования, гистологические, иммуногистохимические и генетические исследования.

Результаты

В исследование включены 170 детей с приобретенными меланоопасными невусами, родители которых обратились в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. По результатам проведенного обследования у 76 (44,7%) пациентов диагностирован комбинированный невус, у 28 (16,5%) — голубой, у 35 (20,6%) — невус Шпица/Рида и у 31 (18,2%) — диспластический невус. Распределение детей по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Из 76 пациентов с комбинированными невусами в исследование включены 41 (53,9%) девочка и 35 (46,1%) мальчиков в возрасте от 3,5 до 18 лет (ср. возраст $10,4 \pm 3,4$ года; медиана 10 лет). Преобладали дети 7–12 лет, причем количество мальчиков этого возраста достоверно превалировало (80 и 48,8%, соответственно). Гиперинсоляцию в анамнезе отметили 50% родителей пациентов.

Среди 28 пациентов с голубыми невусами было 16 (57,1%) девочек и 12 (42,9%) мальчиков, средний возраст детей составил $12,5 \pm 4,4$ года (медиана 13,3 года) и колебался от 3,1 года до 18 лет.

Из 35 пациентов с невусами Шпица/Рида в исследование вошли 21 (60%) девочка и 14 (40%) мальчиков в возрасте от 2,1 года до 12 лет. Средний возраст составил $6,3 \pm 2,7$ года (медиана 6 лет) и был достоверно ниже ($p=0,00001$), чем у детей с диспластическими и голубым невусами.

Среди 31 пациента с диспластическими невусами было 12 (38,7%) девочек и 19 (61,3%) мальчиков. Их возраст варьировал от 4 до 18 лет и в среднем составил $12,3 \pm 3,8$ года (медиана 13 лет).

Комбинированные невусы в 44,7% случаев локализовались на туловище, в 31,6% — на голове/шее и в 23,7% — на верхних конечностях (табл. 2). У 85,5% пациентов они имели форму пятна и у всех не превышали 1,5 см. Множественных образований не было. Родители 76,3% детей обратились в РОНЦ в связи с ростом или изменением цвета невусов, остальные направлены непрофильными специали-

Таблица 1. Распределение детей с приобретенными меланоопасными невусами по полу и возрасту

Пол	Возраст							
	>2 – ≤3 лет		>3 – ≤7 лет		>7 – ≤12 лет		>12 – ≤18 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Комбинированный невус (n=76)								
Мужской (n=35)	0	0	2	5,7	28	80	5	14,3
Женский (n=41)	0	0	8	19,5	20	48,8*	13	31,7
Голубой (n=28)								
Мужской (n=12)	0	0	1	8,3	3	25	8	66,7
Женский (n=16)	0	0	3	18,8	5	31,3	8	50
Шпиц/Рид (n=35)								
Мужской (n=14)	1	7,1	9	64,3	4	28,6	0	0
Женский (n=21)	2	9,5	12	57,2	7	33,3	0	0
Диспластический (n=31)								
Мужской (n=19)	0	0	2	10,5	6	31,6	11	57,9
Женский (n=12)	0	0	1	8,3	3	25	8	66,7
Всего (n=170)								
Мужской (n=80)	1	1,3	14	17,5	41	51,2	24	30
Женский (n=90)	2	2,2	24	26,7	35	38,9	29	32,2

Примечание: * различия достоверны по сравнению с мужским полом при $p < 0,05$.

Таблица 2. Клиническая характеристика приобретенных меланоопасных невусов

Параметр	Вид невуса							
	Комбинированный (n=76)		Голубой (n=28)		Шпиц/Рид (n=35)		Диспластический (n=31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Локализация								
Голова/шея	24	31,6+	7	25	28	80*	0	0*+ #
Туловище	34	44,7*+	1	3,6	0	0	6	19,4+ #
Верхние конечности	18	23,7*	16	57,1	4	11,4*	8	25,8*
Нижние конечности	0	0	4	14,3#	3	8,6#	17	54,8*+ #
Форма								
Пятно	11	14,5	1	3,6	5	14,3	28	90,3*+ #
Папула	65	85,5	20	71,4	30	85,7	3	9,7*+ #
Узел	0	0*	7	25	0	0*	0	0*
Размеры (см)								
<1,5	76	100*	24	85,7	35	100	30	96,8
1,5–9,9	0	0*	3	10,6	0	0	1	3,2
10–20	0	0	1	3,7	0	0	0	0
Другие характеристики								
Изменения первоначального цвета/размера	58	76,3+	25	89,3	34	97,1	29	93,5#

Примечание: * различия достоверны по сравнению с голубым невусом при $p < 0,05$; + различия достоверны по сравнению со Шпиц/Рид при $p < 0,05$; # различия достоверны по сравнению с комбинированным невусом при $p < 0,05$.

стами первичного звена из различных медицинских учреждений для уточнения диагноза.

Невусы Шпица/Рида поражали преимущественно область головы и шеи (80%), диспластические невусы — нижние конечности (54,8%), голубой невус — верхние конечности (57,1%). Все невусы Шпица/Рида не превышали 1,5 см и большинство (85,7%) имело форму папулы. Диспластические невусы были и в форме папулы 90,3% и в форме пятна, у 96,8% пациентов размеры опухоли не превышали 1,5 см. У 71,4% детей голубые невусы имели форму папулы, у 25% — форму узла и у 3,6% — форму пятна. В 10,7% случаев размеры опухоли составили 1,5–9,9 см, в 3,7% — 10–20 см (см. табл. 2). Родители большинства детей обратились в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в связи с ростом невусов или изменением их первоначального цвета.

Следует отметить, что среди 28 детей с голубыми невусами было четыре пациентки с невусами, морфологически соответствующими категории невуса Ота. Это девочки в возрасте от 13 до 17 лет. Перед обращением в РОНЦ им. Н.Н. Блохина гиперинсоляцию в анамнезе отметили родители двух человек. Учитывая крайнюю редкость такого вида невуса, приводим его фото у одной из наших пациенток на рис. 1 а. Невус располагается в проекции I–II ветвей тройничного нерва. Патогномоничный признак невуса Ота — пятнистое поражение склеры (кожно-глазной меланоз) — отмечен у всех четырех девочек в виде мелких равномерных папул синего или синева-коричневого цвета (рис. 1 б). Дерматоскопическая картина соответствовала голубому невусу.

Результаты дерматоскопического осмотра приобретенных меланоопасных невусов у 170 детей, включенных в исследование, представлены в табл. 3.

Комбинированные невусы отличались зонами гомогенной серо-синей или голубой пигментации. Приводим их фото, сделанные при клиническом осмотре (рис. 2 а) и дерматоскопии (рис. 2 б). У большинства детей комбинированный невус представлял собой сочетание эпидермального или сложного (рис. 3 а) невуса с простым голубым невусом, патогномоничным признаком которого и является гомогенная серо-синяя или голубая пигментация. В нашей работе она отмечена у 89,5% детей с комбинированными невусами (см. табл. 3). При дерматоскопическом исследовании визуализировалось синее или голубое пятно округлых или неправильных очертаний, полностью (стрелка на рис. 2 б) или частично (стрелка 1 на рис. 3 б) скрывающее все подлежащие структуры на фоне дерматоскопических признаков эпидермального или сложного невуса (стрелка 2 на рис. 3 б).

В единичных случаях приобретенные меланоопасные комбинированные невусы состояли из диспластического и голубого невусов. Приводим описание одного из таких пациентов.

Пациент Н., 6 лет, фототип кожи I (цвет волос — рыжий). Родители обратились в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина впервые с жалобами на наличие у ребенка «родимого пятна» на коже латеральной поверхности нижней трети правой голени. Субъективные ощущения в области новообразований отсутствовали. При объективном осмотре на коже латеральной поверхности нижней трети правой голени определяется пятно размерами 4,5×3,5 см, коричневого цвета, с неправильными очертаниями, фестончатыми границами, ростом длинных светлых щетинистых волос на поверхности. В нижнем крае пятна определяется неравномерно окрашенный



Рис. 1. Голубой невус Ота у пациентки М., 17 лет: а — вид при первичном осмотре; б — патогномоничный признак невуса Ота — пятнистое поражение склеры

Таблица 3. Дерматоскопическая характеристика приобретенных меланоопасных невусов

Параметр	Вид невуса							
	Комбинированный (n=76)		Голубой (n=28)		Шпиц/Рид (n=35)		Диспластический (n=31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Симметричность	34	44,7*	27	96,4	16	45,7*	0	0*+
Монохромность	0	0*+	26	92,9	20	57,1*	0	0*+
Асимметричная окраска	0	0	0	0	0	0	30	96,8
Нетипичная пигментная сеть	0	0	0	0	0	0	30	96,8*+ #
Неравномерные гранулы	0	0	0	0	0	0	17	54,8*+ #
Пигментная сеть, постепенно исчезающая к периферии	0	0	0	0	0	0	8	25,8*+ #
Симметричные/асимметричные «псевдоподии» по периферии/лучистость	0	0+	0	0	14	40*	0	0+
Гомогенная темно-коричневая пигментация	0	0+	0	0	14	40*	0	0+
Типичная пигментная сеть	66	86,8	0	0#	0	0#	0	0#
Точки	1	1,3*+	5	17,9	6	17,1	0	0*+
Гранулы	1	1,3*+	7	25	9	25,7	0	0*+
Зоны гомогенной серо-синей/голубой пигментации	68	89,5	27	96,4	1	2,9*	0	0*#

Примечание: * различия достоверны по сравнению с голубым невусом при $p < 0,05$; + различия достоверны по сравнению со Шпиц/Рид при $p < 0,05$; # различия достоверны по сравнению с комбинированным невусом при $p < 0,05$

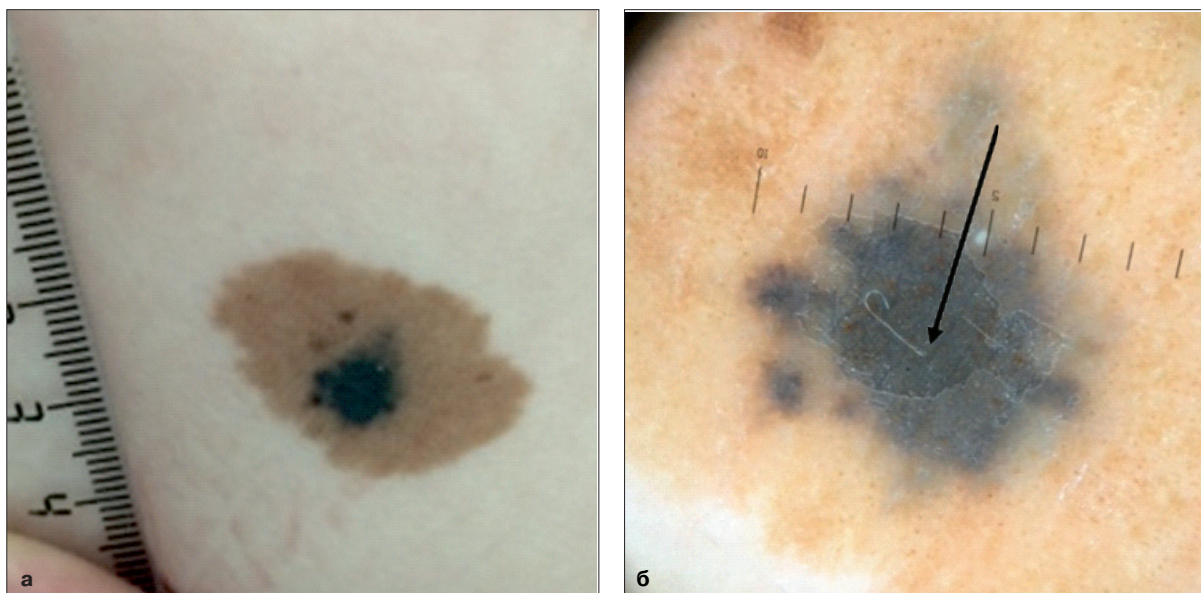


Рис. 2. Комбинированный невус на коже правой ягодичной области у пациента О., 3,5 года (объяснения в тексте)

узел голубовато-синего цвета 1 см в диаметре, округлых очертаний, с нечеткими границами (рис. 4 а). Регионарные лимфатические узлы не увеличены. При дерматоскопическом исследовании пятна визуализируются признаки, характерные для диспластического невуса (рис. 4 б): асимметричная окраска образования, нетипичная пигментная сеть (стрелки 1), неравномерные гранулы и постепенное исчезновение пигментной сети к периферии

(стрелка 2). При дерматоскопическом исследовании узла голубовато-синего цвета визуализируется гомогенная серо-синяя пигментация, характерная для голубого невуса (рис. 4 в). Рекомендована хирургическая эксцизия опухоли с последующим гистологическим исследованием операционного материала. При гистологическом исследовании верифицирован диагноз комбинированного невуса, состоящего из элементов диспластического и голу-

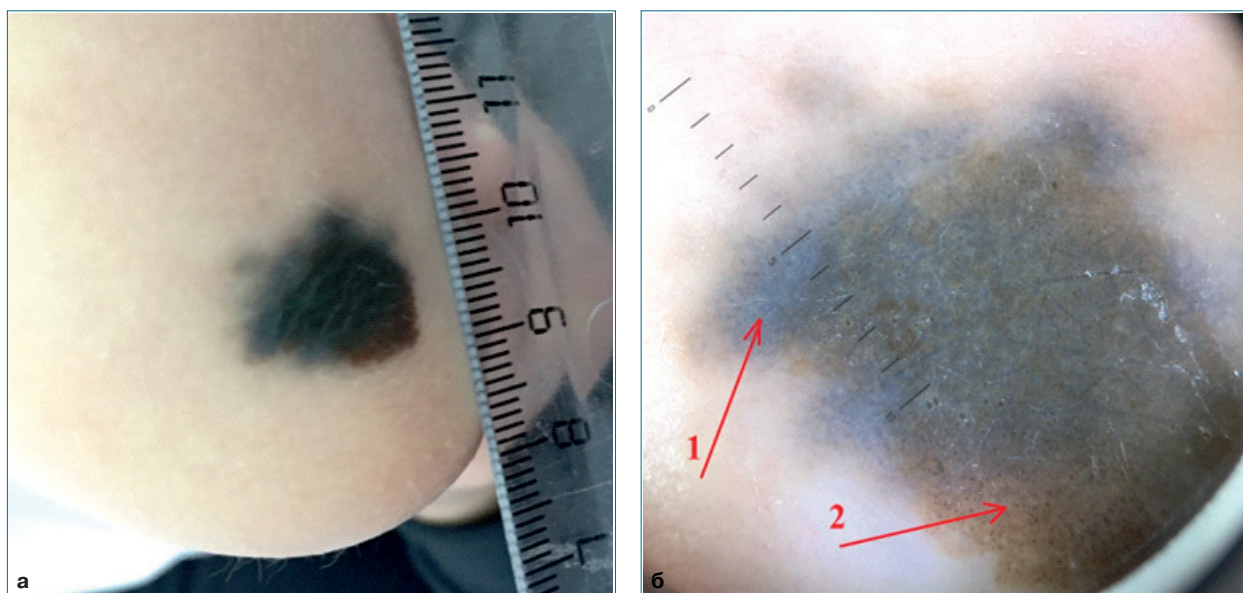


Рис. 3. Комбинированный невус правой локтевой области у пациента, 4 года (объяснения в тексте)

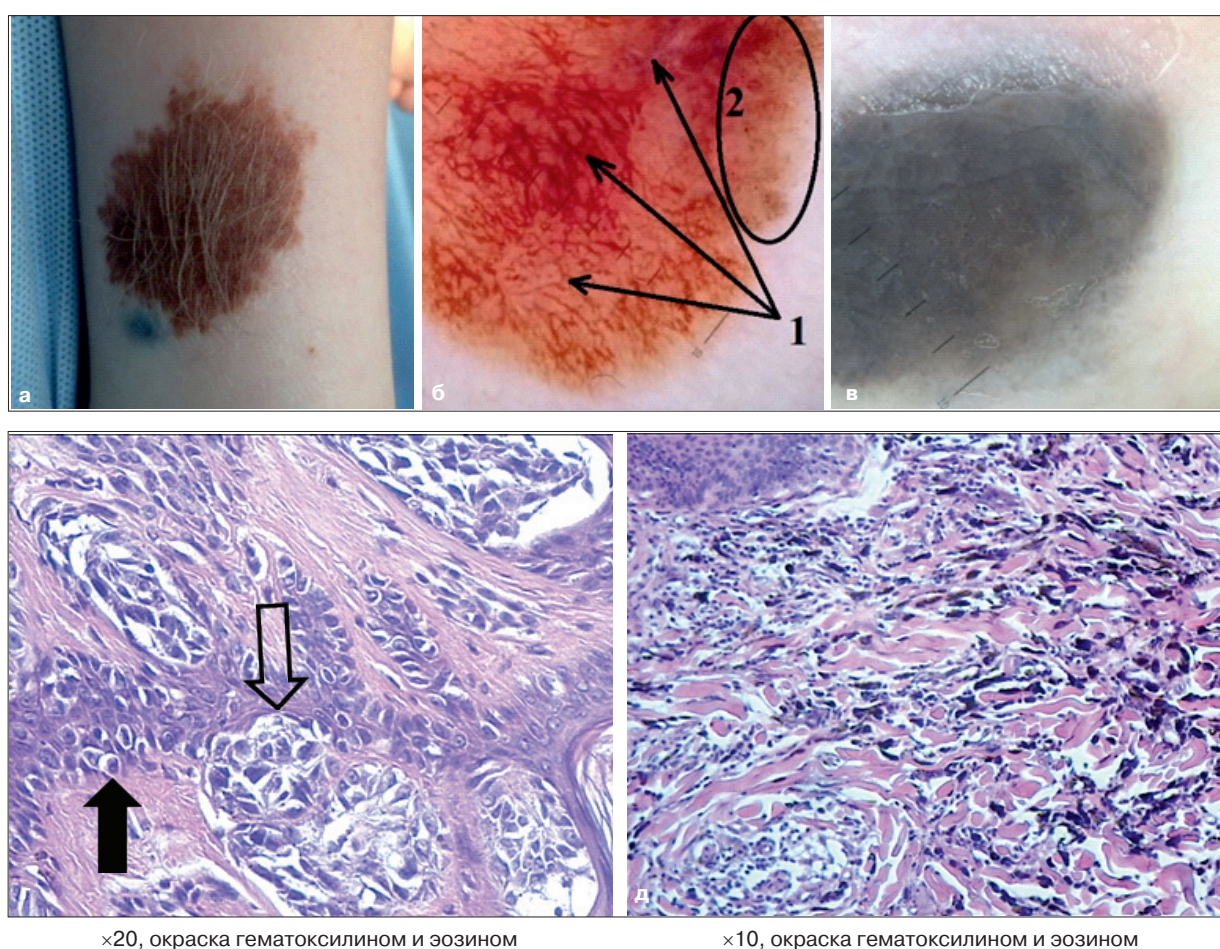


Рис. 4. Комбинированный невус нижней трети правой голени у пациента Н., 6 лет: а – вид при первичном осмотре; б – дерматоскопическая картина диспластического невуса в составе комбинированного невуса; в – дерматоскопическая картина голубого невуса в составе комбинированного невуса; г, д – результаты гистологического исследования (объяснения в тексте)

бого невусов. Определены фокусы педжетоидной меланоцитарной дисплазии и умеренно полиморфных невоидных клеток, формирующих гнездные скопления в юнкциональной зоне и дерме, — изменения, соответствующие диспластическому невусу (рис. 4 г). Рядом в сосочковом и ретикулярном слоях дермы отмечены гиперпигментированные крупные клетки, расположенные преимущественно параллельно эпидермису среди коллагеновых волокон, с очаговой интратуморальной лимфоцитарной инфильтрацией — изменения, соответствующие голубому невусу (рис. 4 д). При молекулярно-генетическом исследовании обнаружены мутации в генах BRAF (V600E), PDGFRA (S478P), CDKN2A (A148T). Рекомендовано динамическое наблюдение.

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики голубого невуса, считаем необходимым рассмотреть его подробно, так как клинический и дерматоскопический осмотры не позволяют различать простой и клеточный типы образования. При дерматоскопии визуализируются идентичные признаки — гомогенная синяя или сине-серая, черно-синяя пигментация; в некоторых случаях можно увидеть рубцеподобные очаги. Так как клеточный тип опухоли отличается чрезвычайной склонностью к малигнизации, всем пациентам с голубыми невусами необходимо выполнять гистологическое исследование — единственный доступный метод, дающий возможность дифференцировать простой и клеточный типы невуса. Ниже приводим историю болезни одной из наших пациенток, наглядно демонстрирующую сложность дифференциальной диагностики голубого невуса и меланомы кожи.

Пациентка Р., 17 лет, фототип кожи II. Поступила в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина впервые с жалобами на резкое увеличение диаметра и изменение окраски (потемнение) новообразования на коже правой щеки. Из анамнеза известно, что образование существует с раннего детства, его травм и солнечных ожогов кожи не отмечала. Субъективные ощущения в области образования отсутствовали. При объективном осмотре на коже правой щеки определяется папула размерами 8×7 мм, иссиня-черного цвета, округлых неправильных очертаний, с четкими границами (рис. 5 а). При дерматоскопии видна гомогенная бесструктурная зона сине-коричневого цвета (рис. 5 б). Регионарные лимфатические узлы не увеличены. На основании данных анамнеза, клинической и дерматоскопической картины нельзя исключить пигментную опухоль, в частности злокачественный голубой невус (меланома?). Рекомендована тотальная эксцизионная биопсия. При гистологическом исследовании операционного материала в сосочковом и ретикулярном слоях дермы выявлены скопления крупных невоидных клеток с округло-овальными ядрами и широкой светлой цитоплазмой, среди которых обилие гипер-

пигментированных (отмечено кругом на рис. 5 в и г) и беспигментных (отмечено квадратом на рис. 5 в и г) крупных невоидных клеток разной формы, расположенных в разных направлениях, — изменения, соответствующие клеточному голубому невусу.

Для исключения малигнизации невуса дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование с маркером пролиферативной активности Ki-67 с использованием азура-А для нивелирования пигмента (пигмент приобретает зеленовато-голубовато-черный цвет (отмечено прямоугольником на рис. 5 д)), Ki-67 — коричневый цвет ядер за счет окрашивания хроматина 3,3-диаминобензидин (отмечено овалом на рис. 5 д) в перекиси водорода и «красной метки» с использованием нафтолов AS-MX или AS-BI с прочным коричневым цветом (отмечено желтым кругом на рис. 5 е), красным цветом (красное окрашивание ядер при реакции с Ki-67 (отмечено красным ромбом на рис. 5 е)). Выявлена низкая пролиферативная активность Ki-67 — индекс пролиферации Ki-67 менее 1% опухолевых клеток. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене GNAQ, характерная для голубых невусов. Рекомендовано хирургическое лечение.

В проведенном нами исследовании невусов Шпица/Рида симметричность дерматоскопических структур отмечена в 45,7% случаев (см. табл. 3), монохромность — в 57,1%, симметричные «псевдоподии» по периферии — в 40%, очаги гомогенной темно-коричневой пигментации — в 40%, точки — в 17,1%, гранулы — в 25,7%, зона гомогенной серо-синей пигментации — в 2,9%. В целом дерматоскопическая картина невусов Шпица/Рида имела несколько вариантов: гранулярный, радиальный, сетчатый, гомогенный и наиболее сложный для дифференциальной диагностики с меланомой кожи — атипичный вариант (рис. 6 а). Для него характерны дерматоскопические признаки, свойственные меланоме (рис. 6 б): асимметрия, полихромность, бело-голубая вуаль (стрелка 1), атипичные точки (стрелка 2), атипичные полосы (стрелка 3) и др. В сложных случаях установить диагноз позволяет только гистологическое исследование.

Тактику ведения пациентов с приобретенными меланоопасными невусами мы разрабатывали индивидуально в зависимости от результатов клинического и дерматоскопического обследования, проведенного в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. У 67,1% детей с комбинированными невусами выбрано динамическое наблюдение с клиническим и дерматоскопическим обследованием каждые 6–12 мес (табл. 4). Остальным 32,9% рекомендована хирургическая эксцизия невусов с последующим гистологическим исследованием, так как при дерматоскопии выявлены признаки активизации невусов либо новообразования локализовались в местах постоянной травматизации. В группе



Рис. 5. Голубой невус на коже правой щеки у пациентки Р., 17 лет: а — вид при первичном осмотре; б — дерматоскопическая картина; в, г — результаты гистологического исследования; д, е — результаты иммуногистохимического исследования (объяснение в тексте)

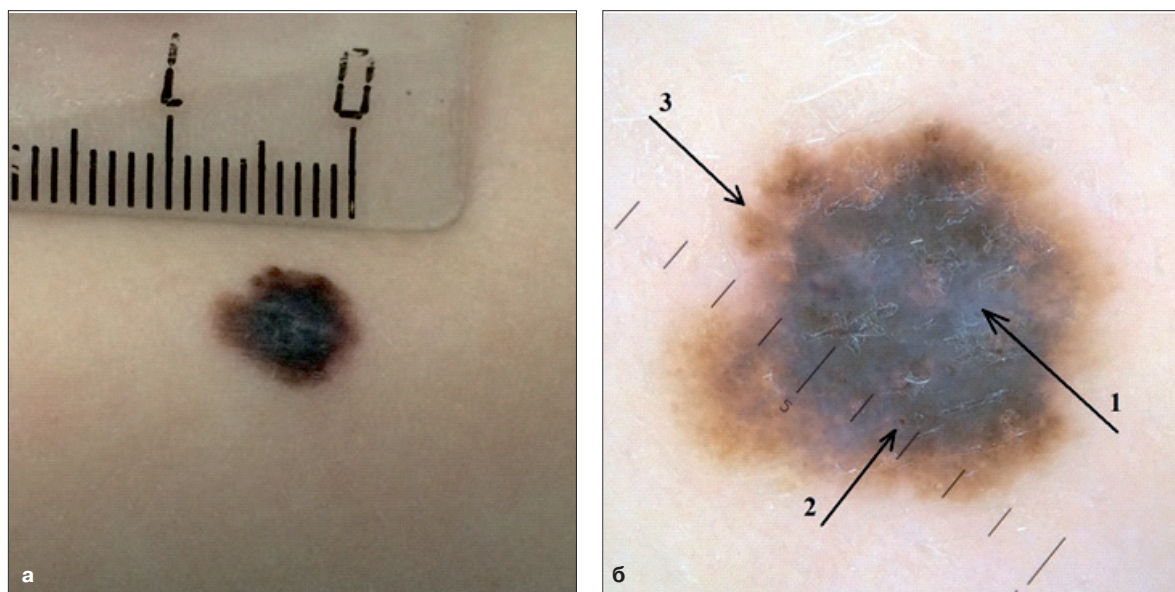


Рис. 6. Невус Шпица/Рида на коже левого предплечья у пациента П., 4 года: а — вид при первичном осмотре; б — дерматоскопическая картина (объяснения в тексте)

Таблица 4. Тактика ведения пациентов с приобретенными меланоопасными невусами

Параметр	Вид невуса							
	Комбинированный (n=76)		Голубой (n=28)		Шпиц/Рид (n=35)		Диспластический (n=31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Динамическое наблюдение	51	67,1%	19	67,9%	0	0	0	0
Хирургическая эксцизия с гистологическим исследованием	25	32,9	9	32,1	35	100	31	100

детей с голубыми невусами тактика ведения была аналогичной. Частота динамического наблюдения составила 67,9%, рекомендации хирургической эксцизии невусов с последующим гистологическим исследованием — 32,1%.

Всем 66 пациентам с клиническими и дерматоскопическими признаками невусов Шпица/Рида и диспластических невусов настоятельно рекомендовали хирургическую эксцизию с гистологическим исследованием. Однако только в 16 случаях дети оперированы в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Родители остальных решили проводить лечение и наблюдение по месту жительства. После иссечения невусов всем пациентам рекомендовано динамическое наблюдение с клиническим осмотром и дерматоскопией каждые 6 мес в течение нескольких лет.

Следует отметить, что за 7,5 года, в течение которых мы проводим диагностику и лечение приобретенных меланоопасных новообразований, ни у кого из подопечных детей не было малигнизации невусов. Данный факт свидетельствует о правильности выбранной тактики ведения пациентов и своевременном удалении новообразований.

Выводы

1. Частота диагностики приобретенных меланоопасных невусов у детей 2–18 лет в течение 7,5 года исследования в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина составила:

- комбинированных невусов — 44,7%;
- невусов Шпица/Рида — 20,6%;
- диспластических невусов — 18,2%;
- голубых невусов — 16,5%.

В отечественной литературе мы не нашли аналогичных показателей, так как до настоящего времени никто не проводил масштабных исследований в крупных специализированных детских клиниках.

2. При первичном обращении в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина средний возраст детей с невусами Шпица/Рида был достоверно ниже (6,3 года), чем у детей с диспластическим (12,3 года) и голубым (12,5 лет) невусами ($p=0,00001$).

3. Большинство комбинированных невусов представляли собой сочетание эпидермального или сложного невуса с простым голубым невусом, в единичных случаях голубому невусу сопутствовал диспластический невус.

4. Распространенность невуса Ота у детей с голубыми невусами составила 14,3% (4/28). Столь высокая концентрация пациентов с этим крайне редким новообразованием в НИИ ДОГ им. Н.Н. Блохина, вероятно, обусловлена высокой онкологической настороженностью родителей и их стремлением обратиться за помощью в самую крупную федеральную детскую онкологическую клинику. Во всех случаях у детей наблюдался патогномичный признак невуса Ота — пятнистое поражение склеры в виде мелких равномерных папул синего или синевато-коричневого цвета (кожно-глазной меланоз).

5. Тактика ведения пациентов с приобретенными меланоопасными невусами зависела от результатов клинического и дерматоскопического обследования. Хирургическую экцизию невусов с последующим гистологическим исследованием рекомендовали при наличии дерматоскопических признаков активизации невусов в тех случаях, когда новообразования были травмированы или локализовались в местах постоянной травматизации. В остальных случаях рекомендовали динамическое наблюдение с клиническим и дерматоскопическим обследованием каждые 6–12 мес.

ЛИТЕРАТУРА

- Хегер Петер Г. Детская дерматология. Пер. с нем. под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013, с. 299.
- Spitz S. Melanomas of childhood. *Am. J. Path.* 1948, v. 24, p. 591.
- Lott J.P., Wititsuwannakul J., Lee J.J. et al. Clinical characteristics associated with Spitz nevi and Spitzoid malignant melanomas: the Yale University Spitzoid Neoplasm Repository experience, 1991 to 2008. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014, v. 71, No. 6, p. 1077-1082.
- Дерматоонкология. Под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. М: Медицина для всех. 2005, с. 152-154.
- Moscarella E., Al Jalbout S., Piana S. et al. The stars within the melanocytic garden: unusual variants of Spitz naevi. *Br. J. Dermatol.* 2015, v. 172, No. 4, p. 1045-1051.
- Moscarella E., Zalaudek I., Cerroni L. et al. Excised melanocytic lesions in children and adolescents — a 10-year survey. *Br. J. Dermatol.* 2012, v. 167, No. 2, p. 368-373.
- Vaccaro M., Borgia F., Cannavò S.P. Dermoscopy of pigmented variant of acral Spitz nevus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015, v. 72, Suppl. 1, p. 11-12.
- Busam K.J., Kutzner H., Cerroni L. et al. Clinical and pathologic findings of Spitz nevi and atypical Spitz tumors with ALK fusions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014, v. 38, No. 7, p. 925-933.
- Yoradjian A., Enokihara M.M., Paschoal F.M. Spitz nevus and Reed nevus. *An. Bras. Dermatol.* 2012, v. 87, No. 3, p. 349-355.
- Bär M., Tschandl P., Kittler H. Differentiation of pigmented Spitz nevi and Reed nevi by integration of dermatopathologic and dermatoscopic finding. *Dermatol. Pract. Concept.* 2012, v. 2, No. 1, p. 13-24.
- Zembowicz A., Phadke P.A. Blue nevi and variants: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011, v. 135, No. 3, p. 327-336.
- Martin R., Emanuel P. Combined cellular blue nevus and trichoepithelioma. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013, v. 6, No. 8, p. 35-38.
- Казубская Т.П., Харкевич Г.Ю., Мусатов В.К. и соавт. Диспластические невусы и их значимость для идентификации предрасположенности к развитию и ранней диагностики меланомы кожи. *Вестн. онкол. научн. центра им. Н.Н. Блохина.* 1993, № 1, с. 20-25.
- Харатишвили Т.К., Бельшева Т.С., Вишневская Я.В., Дорошенко М.Б., Колобяков А.А., Алиев М.Д. Возможности ранней диагностики опухолей кожи с использованием современных неинвазивных методов визуализации. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2010, № 1, с. 61-78.
- Reed D., Kudchadkar R. Controversies in the Evaluation and Management of Atypical Melanocytic Proliferations in Children, Adolescents, and Young Adults. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013, v. 11, No. 6, p. 679-686.

Статья поступила 11.11.2016 г., принята к печати 07.12.2016 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

ACQUIRED MELANOCYTIC NEVI WITH THE RISK OF MALIGNANCY IN CHILDREN

Belysheva T., Aliev M.

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

Key words: Spitz/Reed nevi, dysplastic, combined and blue nevi, dermatoscopy

Acquired melanocytic nevi formally belong to the group of benign tumors, but they (Spitz/Reed nevi, dysplastic, combined and blue nevi) require special attention and constant medical supervision due to the high risk of malignancy. Management of acquired nevi with high risk of malignancy depends on the results of clinical and dermatoscopy examination.

УДК 616-089-06

ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Ф.Ш. Ахметзянов¹, И.А. Камалов², И.Р. Сафин²¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань**Ключевые слова:** венозный тромбоз, эмбологенность, венозная тромбоэмболия

Цель. Оптимизация диагностики эмбологенных венозных тромбозов и целенаправленного выбора мер профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов со злокачественными опухолями костей и мягких тканей.

Материалы и методы. Наблюдались и были обследованы 84 пациента с саркомами костей и мягких тканей, которым проводилось хирургическое лечение. Пациентам основной группы (49 пациентов) ежедневно проводили УЗИ нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей. Пациентам контрольной группы (35 пациентов) УЗИ проводилось только в случаях проявлений клинических симптомов венозных тромбозов. Клинические проявления тромбозов изучались у пациентов обеих групп.

Результаты. Совпадение клинических проявлений тромбозов и результатов ультразвуковой диагностики тромбозов было в 34% случаев. Ультразвуковые исследования в динамике, проведенные у пациентов основной группы, выявили бессимптомные эмбологенные венозные тромбозы у 11 пациентов. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии с учетом результатов ультразвуковых исследований позволила предотвратить развитие венозной тромбоэмболии у пациентов основной группы.

Заключение. Систематизированные ультразвуковые исследования нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей, выполняемые в период проведения специального лечения злокачественных новообразований костей и мягких тканей, позволяют выявить эмбологенные тромбозы и способствуют проведению эффективной профилактики венозной тромбоэмболии.

Введение

Пациенты со злокачественными опухолями костей и мягких тканей имеют высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений [1]. Злокачественные опухоли индуцируют протромботическое состояние с помощью различных механизмов активации коагуляции и являются признанным фактором риска развития венозной тромбоэмболии [2]. Согласно результатам последних исследований, смертность от венозной тромбоэмболии среди онкологических больных в течение 30 дней с момента диагностики злокачественного новообразования составляет 14% [3]. Для сведения к минимуму риска возникновения тромбоэмболии легочной артерии необходимо иметь возможность выявления пациентов с повышенным риском раз-

вития венозной тромбоэмболии [4]. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей у онкологических больных позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском развития тромбоэмболии легочной артерии [5]. Заблаговременная эхографическая диагностика эмболоопасных тромбозов вен системы нижней полой вены (НПВ) способствует целенаправленному выбору мер профилактики и предотвращению развития венозной тромбоэмболии у пациентов со злокачественными опухолями костей и мягких тканей.

Цель. Оптимизация диагностики эмбологенных венозных тромбозов и целенаправленного выбора мер профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов со злокачественными опухолями костей и мягких тканей.

Материалы и методы. Исследование проводилось в условиях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ») в 2014–2016 гг. Наблюдались и

Адрес для корреспонденции

Ильяс Аглямич Камалов
E-mail: ki20@bk.ru

были обследованы 84 пациента с саркомами костей и мягких тканей, которым проводилось хирургическое лечение в условиях ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» (табл. 1). Отбор пациентов был осуществлен в случайном порядке (с использованием таблицы случайных чисел). Ультразвуковые исследования выполнялись на ультразвуковых сканерах Logiq 7 (General Electric, USA), Sonoscape S40Pro, Sonoscape S20Pro (Sonoscape, Китай). В основную группу были включены 49 пациентов (29 женщин и 20 мужчин; средний возраст пациентов 60 лет), в контрольную группу были включены 35 пациентов (18 женщин и 17 мужчин; средний возраст пациентов 59 лет).

— местные признаки (гиперемия кожи, отеки различной степени выраженности) были выявлены у 11 пациентов (в основной группе — у 6 пациентов, в контрольной группе — у 5 пациентов);

— симптом Хоманса (наличие резкой тянущей боли в икроножных мышцах по задней поверхности голени при тыльном сгибании стопы в положении пациента лежа) был выявлен у 9 пациентов (в основной группе — у 5 пациентов, в контрольной группе — у 4 пациентов);

— симптом Мозеса (болезненность при сдавливании средней трети голени в переднезаднем направлении) был выявлен у 10 пациентов (в основной

Таблица 1. Распределение больных по типам сарком

Локализации злокачественных опухолей	Основная группа	Контрольная группа
Хондросаркома большеберцовой кости	3	2
Хондросаркома локтевой кости	3	3
Синовиальная саркома коленного сустава	4	4
Липосаркома мягких тканей туловища и конечностей	8	7
Забрюшинная липосаркома	8	5
Злокачественная фиброзная гистиоцитома мягких тканей туловища и конечностей	8	6
Фибросаркома мягких тканей туловища и конечностей	9	5
Остеосаркома бедренной кости	6	3
Всего	49	35

У пациентов обеих групп изучались клинические проявления (симптомы) тромбозов вен системы нижней полой вены. Пациентам основной группы в период проведения специального (хирургического) лечения ежедневно проводили УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен, дистального отдела нижней полой вены. Пациентам контрольной группы УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен, дистального отдела нижней полой вены проводились только в случаях проявлений клинических признаков тромбозов.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 10, Microsoft Excel, Attestat. Оценка достоверности сравнительных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента. Входные параметры для расчетов были следующими: мощность (чувствительность) критерия — 0,95; уровень значимости — 0,05.

Результаты

Клинические проявления венозных тромбозов были выявлены у 32 пациентов:

группе — у 6 пациентов, в контрольной группе — у 4 пациентов);

— симптом Ловенберга (появление боли при повышении давления в манжетке (при сфигмоманометрии), наложенной на голень до 80–150 мм рт. ст.) был выявлен у 5 пациентов (в основной группе — у 3 пациентов, в контрольной группе — у 2 пациентов).

При выявлении клинических признаков венозного тромбоза пациентам в ургентном порядке выполнялись ультразвуковые исследования вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены. При ультразвуковых исследованиях у 12 пациентов были выявлены различные венозные тромбозы (табл. 2). Клинические симптомы тромбозов подтверждались результатами УЗИ только в 34%.

Выявленные у 5 пациентов контрольной группы венозные тромбозы эхографических признаков эмбологенности не имели, и в последующем у этих пациентов венозные тромбозэмболические осложнения не были выявлены.

В основной группе в ходе проведения ежедневных ультразвуковых исследований вен нижних

Таблица 2. Совпадение клинических проявлений тромбозов с результатами УЗИ

	Количество пациентов	Клинические проявления				Результаты УЗИ			Совпадение клинических проявлений тромбозов и результатов УЗИ
		Местные признаки	Симптом Хоманса	Симптом Мозеса	Симптом Ловенберга	Тромбофлебит БПВ	Тромбоз икроножных вен и камбаловидной вены	Илеофemorальный тромбоз	
Основная группа	49	6	5	6	3	2	2	3	35%
Контрольная группа	35	5	4	4	2	2	1	2	33%
Всего	84	11	9	10	5	4	3	5	34%

конечностей, подвздошных вен, дистального отдела нижней полой вены у 18 пациентов были выявлены различные венозные тромбозы (табл. 3). Из них только у 7 (38,8%) пациентов были клинические симптомы тромбозов. У 11 пациентов основной группы венозные тромбозы были бессимптомными.

Таблица 3. Венозные тромбозы у пациентов основной группы

Локализации (виды) тромбозов		Количество пациентов
Тромбофлебит (тромбоз) большой подкожной вены		4
Тромбоз икроножных и камбаловидных вен	Односторонний	4
	Двухсторонний	3
Тромбоз задних большеберцовых и малоберцовых вен		2
Тромбоз вен голени, подколенной вены, поверхностной бедренной вены, общей бедренной вены		2
Илеофemorальный тромбоз		3
Всего		18

У пациентов основной группы с целью оценки реальной эмбоопасности было проведено изучение эхографических характеристик диагностированных тромбозов в динамике (табл. 4).

Венозные тромбозы (появление тромба на ранее интактном венозном сегменте) было диагностировано у 18 пациентов основной группы. Из них в период наблюдения (в период проведения специального

лечения по поводу ЗНО) признаки высокого риска развития тромбоэмболии легочной артерии (эмбологенности) были выявлены:

- появление признаков флотации у 8 пациентов;
- увеличение длины флотирующей части тромба у 5 пациентов;
- увеличение амплитуды движений флотирующей части тромба у 3 пациентов;
- уменьшение диаметра основания тромба у 3 пациентов;
- распространение тромба в вышележащие сегменты у 9 пациентов.

В ряде случаев венозный тромбоз у одного и того же пациента имел несколько признаков эмбологенности. Пациентам основной группы с высоким риском развития венозной тромбоэмболии применялись меры хирургической профилактики развития легочной эмболии: 5 пациентам выполнены имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену; 3 пациентам проведены перевязки поверхностной бедренной вены (ниже устья глубокой бедренной вены); 2 пациентам выполнена кроссэктомия. При контрольных УЗИ у 4 из 5 пациентов с имплантированными кава-фильтрами были зафиксированы эмболии кава-фильтра.

Всем пациентам с венозными тромбозами проводилась адекватная антикоагулянтная терапия с применением низкомолекулярных гепаринов, нефракционированного гепарина, антагонистов витамина К.

В большинстве случаев диагностированные венозные тромбозы были неокклюзивными и клинических симптомов не имели. У 7 пациентов кон-

Таблица 4. Эхографические признаки тромбозов в динамике (основная группа)

Исследованные признаки	На 2-й день	На 3-й день	На 4-й день	На 5-й день	На 6-й день	На 7-й день	На 8-й день	На 9-й день	На 10-й день	На 11-й день	На 12-й день
Появление тромба на ранее интактном сегменте	5	4	2	1		3	1	1	1		
Появление признаков флотации тромбов		3	2	1	1	2	4	1	1		
Увеличение длины флотирующей части тромба				1		1	2			1	
Увеличение амплитуды флотирующей части тромба			1		1		1				
Уменьшение диаметра основания тромба					1		1		1		
Изменение эхоструктуры тромба		4	4	1	1	1	4		1	1	2
Снижение эхогенности тромба		1	3	1		1	5	2			1
Распространение тромба в проксимальные сегменты		3	2	1		1	2	1			

трольной группы в период проведения специального лечения по поводу злокачественных новообразований было развитие венозной тромбоэмболии (у 2 пациентов тромбоэмболия долевых и сегментарных артерий, у 5 пациентов тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий). У этих пациентов клинических признаков тромбозов вен нижних конечностей не было. Меры целенаправленной профилактики венозной тромбоэмболии, выбранные с учетом результатов ультразвуковой диагностики эмболоопасных тромбозов, позволили в основной группе полностью предотвратить развитие тромбоэмболии легочной артерии (табл. 5; t-критерий Стьюдента 2,7).

полой вены у онкологических больных в период проведения специального лечения достоверно могут быть выявлены путем проведения динамических ультразвуковых исследований вен. Достоверная ультразвуковая диагностика эмболоопасных тромбозов у онкологических больных в период проведения специального лечения позволяет провести эффективную профилактику венозной тромбоэмболии.

Выводы

1. Эмбологенность тромбозов вен системы нижней полой вены у пациентов со злокачественными опухолями костей и мягких тканей достоверно

Таблица 5. Венозные тромбозы и развитие тромбоэмболии легочной артерии (венозная тромбоэмболия) в основной и контрольной группах

	Количество пациентов	Пациенты с диагностированными венозными тромбозами	Венозная тромбоэмболия	t-критерий Стьюдента
Основная группа	49	18	0	2,7
Контрольная группа	35	5	7 (20%)	

Заключение

В большинстве случаев эмбологенные тромбозы полностью не обтурируют просвет вены, бывают неокклюзивного типа. При неокклюзивном тромбозе венозная гемодинамика существенно не страдает, и клинические проявления неокклюзирующего эмболоопасного тромбоза бывают незначительными. Эмболоопасные тромбозы вен системы нижней

может быть выявлена путем сопоставления результатов ультразвуковых исследований нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей, проведенных в динамике.

2. Целенаправленная профилактика миграции тромбозов из вен системы нижней полой вены, основанная на данных достоверной ультразвуковой диагностики эмболоопасности венозных тромбозов

зов, позволяет предотвратить развитие венозной тромбоземболии у онкологических больных в период проведения специального лечения по поводу злокачественных опухолей костей и мягких тканей.

3. Периодические, систематизированные ультразвуковые исследования нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей, выполняемые в период проведения специального лечения злокачественных новообразований костей и мягких тканей, позволяют выявить бессимптомные тромбозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell S.Y., Lingard E.A., Kesteven P. et al. Venous thromboembolism in patients with primary bone or soft tissue sarcomas. J. Bone Joint. Surg. Am. 2007, v. 89, No. 11, p. 2433-2439.
2. Mikkelsen J., Matzen S.H. Deep venous thrombosis as the single sign of unexpected metastatic urinary tract cancer in a patient with a history of cutaneous melanoma: A case report. Int. J. Surg. Case Rep. 2016, No. 28, p. 310-313.
3. Font C., Carmona-Bayonas A., Beato C. et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. Eur. Respir. J. 2017, v. 49, No. 1.
4. Kim S.M., Park J.M., Shin S.H., Seo S.W. Risk factors for post-operative venous thromboembolism in patients with a malignancy of the lower limb. Bone Joint. J. 2013, v. 95-B, No. 4, p. 558-562.
5. Tanizawa Y., Bando E., Kawamura T. et al. Prevalence of deep venous thrombosis detected by ultrasonography before surgery in patients with gastric cancer: a retrospective study of 1140 consecutive patients. Gastric Cancer. 2016 Dec 16. [Epub ahead of print].

Статья поступила 17.09.2016 г., принята к печати 14.10.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF BONE AND SOFT TISSUE

Akhmetzyanov F.Sh.¹, Kamalov I.A.², Safin I.R.²

¹ «Kazan State Medical University» Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

² The State Health Care Institution «Republic Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Key words: venous thrombosis, embologenic, venous thromboembolism

Background. Optimization of diagnostics of embologenic venous thrombosis and prevention of venous thromboembolism in patients with malignant tumors of bone and soft tissue was the aim of this study.

Methods. 84 patients were examined with sarcomas of bone and soft tissue, that underwent surgical treatment. Patients of the main group (49 patients) received daily ultrasound examinations of the inferior vena cava, and iliac veins of the lower extremities. Patients in the control group (35 patients) ultrasound examinations were performed only in cases of clinical symptoms of venous thrombosis. The clinical manifestations of thrombosis have been studied in patients of both groups.

Results. The coincidence of the clinical manifestations of thrombosis and results of ultrasound diagnosis of thrombosis was 34% of cases. Ultrasonic studies of the dynamics conducted in patients of the main group, revealed embologenic asymptomatic venous thrombosis in 11 patients. Prevention of pulmonary embolism, based on the results of ultrasound, allowed to prevent the development of venous thromboembolism in patients of the main group.

Conclusion. Systematic ultrasound of inferior vena cava, and iliac veins of the lower extremities, performed during the special treatment of malignant tumors of bone and soft tissues, can detect embologenic thrombosis and contribute to the implementation of effective prevention of venous thromboembolism.

УДК 617.3 617-089.844

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МАТЕРИАЛОВ В ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ключевые слова: персонифицированное эндопротезирование, трехмерное моделирование, титановый сплав

Травмы и заболевания опорно-двигательной системы занимают второе место среди причин временной нетрудоспособности населения и третье среди причин инвалидности и смертности. Эффективным методом лечения данной категории больных является эндопротезирование. Ежегодно в мире в протезировании нуждаются 500–1000 пациентов на 1 млн населения. В современной травматологии и ортопедии наметилась тенденция движения к персонифицированному эндопротезированию. Применение титановых сплавов для изготовления эндопротезов позволит наиболее полно реализовать важнейшие преимущества: наилучшую биологическую совместимость, высокую коррозионную стойкость, низкий модуль упругости, высокую удельную прочность и выносливость.

Введение

Травматизм и заболевания опорно-двигательной системы занимают второе место среди причин временной нетрудоспособности населения и третье среди причин инвалидности и смертности [1, 2]. По официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, свыше 143 млн жителей страдают остеоартрозом [1]. Заболеваемость опухолями костей составляет 0,8–1 на 100 тыс. населения [3, 4]. Эффективным методом лечения данной категории больных является эндопротезирование [1, 5]. Статистика разных стран мира свидетельствует, что в среднем ежегодно в протезировании нуждаются 500–1000 пациентов на 1 млн населения [5]. Потребность в подобных операциях в России составляет более 300 тыс. в год, при этом в 2016 г. было выполнено около 60 000 эндопротезирований крупных суставов [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, количество подобных операций во всех странах будет неуклонно увеличиваться в силу старения населения планеты, распространенности остеопороза, увеличения уровня травматизма, доступности данного метода лечения для большого количества нуждающихся, улучшения раннего выявления и диагностики заболеваний опорно-двигательной системы [6, 7].

Адрес для корреспонденции

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

Разработки эндопротезов ведутся по различным направлениям конструктивного исполнения элементов имплантата, способов фиксации, использования различных материалов, разнообразных видов обработки поверхности имплантатов, что позволяет оперирующим хирургам выбирать из широкого спектра моделей продукцию, наиболее подходящую к индивидуальным особенностям конкретного пациента [8–10].

Тем не менее широкий диапазон применяемых конструкций эндопротезов не позволяет избежать значительного числа осложнений, самым частым из которых является нестабильность эндопротеза. Асептическая нестабильность при бесцементном эндопротезировании наблюдается в 5,1% случаев после 5 лет эксплуатации эндопротеза и 5,8% случаев через 10 лет после имплантации. Около 1% всех осложнений после эндопротезирования составляют рецидивирующие вывихи, 5% – инфицирование, 94% – асептическое расшатывание [1, 5, 6, 7].

Работоспособность биосистемы «эндопротез-кость» зависит от уровня и распределения механических напряжений в ее компонентах, их структурного состояния, физико-механических и биологических свойств, геометрических параметров эндопротеза, условий взаимодействия компонентов на контактирующих поверхностях [2, 8, 11].

К современным конструкциям имплантатов предъявляются повышенные требования по надежности и функциональным свойствам. Материалы должны обладать высокой коррозионной стойко-

стью, иметь сравнительно низкий модуль упругости, высокую удельную прочность, усталостную устойчивость, стабильность фиксации и биосовместимость [6, 7]. В настоящее время в травматологии и ортопедии широко используются нержавеющие стали, кобальто-хромовые сплавы, в том числе титан и титановые сплавы [9, 12–14].

К преимуществам нержавеющих сталей и кобальто-хромовых сплавов относятся прочность и высокий модуль упругости. Однако при вживлении в организм имплантаты, изготовленные из нержавеющих сталей или кобальтовых сплавов, могут оказывать местное раздражающее действие на ткани. Это приводит к постепенному отторжению имплантата. Эти сплавы токсичны для окружающих тканей и могут вызывать аллергические реакции [15].

Титан, напротив, инертен в отношении окружающих тканей. Он очень мало ионизирует в физиологических растворах, продукты его коррозии не токсичны, кроме того, они не распространяются по всему организму, концентрируясь вблизи имплантата. Наличие тонкой оксидной пленки, образующейся на поверхности титана и его сплавов, обеспечивает защиту металла от коррозии во многих средах, в том числе и в физиологических. В этих условиях указанные материалы стойки не только к общей, но и к различным видам локальной коррозии, чего нельзя сказать о нержавеющих сталях [16].

Однако применение чистого титана ограничено его сравнительно низкими прочностными характеристиками. Титановые сплавы наряду с высокой коррозионной стойкостью обладают высокой прочностью [15, 17, 18].

Вместе с тем следует отметить, что применение высокопрочных титановых сплавов в качестве имплантатов сдерживается из-за наличия в них токсичных элементов, таких как ванадий, кобальт, никель. Поэтому одной из важнейших проблем остается решение оптимального соотношения прочностных характеристик, которыми обладают легированные марки титановых сплавов с максимальной биологической совместимостью, чему, например, полностью соответствует чистый титан [18–20].

В этой связи весьма актуальной является разработка и исследование новых эффективных методов, обеспечивающих повышение эксплуатационных свойств технически чистого титана с целью производства качественных эндопротезов [5, 8].

Другой немаловажный аспект изготовления и установки индивидуальных протезов — длительность и стоимость производства самого эндопротеза. Использование CAD/CAE/CAM-технологий проектирования и производства позволяет значительно сократить этапы подготовки производства персонифицированных имплантатов [21, 22].

Для создания математических трехмерных моделей элементов эндопротеза необходимы габаритные

размеры и подробная геометрия формы костей пациента. От этих элементов зависит конфигурация имплантата и соответственно фиксирующие элементы. Для получения 3D-моделей можно применять как обычные рентгеновские снимки, так и результаты компьютерной томографии [23, 24].

Существующие методы быстрого прототипирования работают по следующей схеме: построение виртуальной трехмерной модели в какой-либо системе трехмерного проектирования (UG NX), автоматическое построение поддерживающих элементов для нависающих элементов, считывание трехмерной модели в формате STL, разбиение модели на множество сечений, параллельных базе, создание физической модели на исполнительном механизме [8].

Эндопротезирование как отрасль медицины в современных условиях развивается ускоренными темпами благодаря ее возможностям полного восстановления нарушенных либо утраченных функций органов и систем организма [25, 26]. Это достигается за счет применения имплантатов — медико-технических изделий из небиологического материала, контактирующих с биологической средой в течение продолжительного времени [27, 28].

Выпускаемые в настоящее время и используемые в травматологии и ортопедии эндопротезы являются унифицированными, то есть стандартизированными, разных размеров, но одинаковой формы [1]. Это накладывает серьезные ограничения на применение имплантации в сложных клинических случаях. Выходом из положения может стать применение персонифицированных, сложнопрофильных имплантатов, спроектированных и изготовленных с использованием современных технологий быстрого прототипирования [22, 29, 30].

Существует несколько способов изготовления имплантатов: фрезерование, обработка давлением, литье и методы порошковой металлургии [31]. Современная технология производства имплантатов с помощью фрезерования на станках с числовым программным управлением обеспечивает высокую точность изготовления (отклонение размеров — 15–20 мкм в сравнении с 50–70 мкм при литье), высокий уровень автоматизации труда, большую производительность, применение широкого спектра обрабатываемых материалов и компактность оборудования. Однако при изготовлении имплантатов способом фрезерования возникают следующие проблемы: сложность получения тонкостенных нежестких изделий; невозможность получения пористой структуры имплантата, что является важным требованием для остеоинтеграции с подлежащими тканями [2, 32, 33].

В настоящее время большое значение имеет вес изделия, особенно эндопротеза. Кроме того, экономия затрат на изготовление напрямую свя-

зана с уменьшением веса изделия. Для экономии издержек наблюдается переход от изготовления деталей методом субтрактивного производства к аддитивному производству [25, 26]. С использованием различных материалов этот способ производства является более выгодным, так как отсутствуют проблемы, связанные с фрезерованием. Главным преимуществом данного вида производства является способность создания мелких деталей, пустот и сложной внутренней геометрии. В отличие от субтрактивной методики производства в этом случае объект изготавливается путем наложения материала слой за слоем из 3D-модели. Этот процесс работает, обрабатывая компьютерные 3D-файлы и создавая серии поперечных срезов. Каждый слой затем печатается один поверх другого, чтобы создать 3D-объект. Одной из положительных особенностей этого процесса является безотходное производство. Традиционные аддитивные производственные процессы стали использоваться в 1980-х годах для производства прототипов, моделей и матриц для отливки изделий [22, 25].

Общие тенденции развития аддитивных технологий в медицине заключаются в следующем: снижение стоимости прототипов и оборудования; уменьшение сроков изготовления моделей без потери качества; применение новых материалов, обеспечивающих стабильность свойств прототипа с течением времени (требуемая твердость, ударная вязкость, усадка и т. д.) [34].

Аддитивное производство является новой ступенью от быстрой разработки моделей к производству реальных деталей в качестве конечной продукции. Оборудование становится конкурентоспособным с традиционными технологиями производства в плане цены, скорости, надежности и стоимости использования [25, 26]. Это в свою очередь привело к расширению его использования в промышленности, а также к бурному росту продаж и распространению оборудования. В дополнение к новой отрасли создается программное обеспечение, позволяющее более эффективно использовать технологии. В промышленности происходит переход от прототипирования к функциональным материалам, способным играть намного большую роль, подходящих для изготовления функциональных объектов, таких как индивидуальные имплантаты и зубные протезы [27, 28]. Здесь материалы и их свойства становятся гораздо более важными. Стоит отметить, что процесс аддитивного производства идеально подходит для травматологии и ортопедии, в которой сложилась традиция производства нестандартных деталей, изготовленных по размеру пациента, а не наоборот [35].

Лазерное спекание порошковых материалов основано на активно разрабатываемом методе СЛС (SLM, selective laser melting – селективного

лазерного сплавления, когда смесь материалов с различными температурами плавления подвергаются тепловой обработке. Изделие создается из порошковых материалов за счет эффекта спекания при помощи энергии лазерного луча, который является источником тепла. В качестве материалов используются полиамид, полистирол, песок и порошки некоторых металлов. Лазерное спекание порошков представляет собой многократно повторяющийся процесс, включающий несколько стадий: нанесение порошкового слоя и выравнивание его роликом; программно-управляемая лазерная обработка порошкового слоя с полным проплавлением легкоплавкой компоненты порошковой смеси по заданному контуру; чистка полученного слоя; сдвиг столика с образцом вниз на величину толщины одного слоя; повторение всего процесса, то есть нанесение следующего порошкового слоя, лазерное сканирование и т. д. [31, 36].

Гибкость технологии достигается благодаря непосредственному компьютерному управлению процессом. В отличие от традиционных методов изготовления деталей не требуется их последующая механическая обработка. Металлические изделия, изготовленные методом SLM, имеют благоприятную пористую структуру [12].

По сравнению с другими методами аддитивного производства SLM позволяет изготавливать детали из относительно широкого спектра имеющихся в продаже порошковых материалов. Они включают в себя различные полимеры, такие как полиамид для производства лицевых протезов, полиэтилен сверхвысокой молекулярной массы, поликапролактон для поддерживающих конструкций при производстве, смеси полимеров и композиционных материалов, такие как смеси гидроксиапатита, полиэтилена и полиамида для тканевой инженерии [16, 20, 32]. Используются металлические порошки, включающие сталь, титан, сплавы титана и кобальто-хромовые сплавы [16, 17]. При производстве можно использовать полное таяние, частичное плавление или жидкофазное спекание. В зависимости от материала можно добиться почти 100% плотности по сравнению с традиционными методами производства. Технология начала находить широкое применение в изготовлении эндопротезов с пористой поверхностью, у них больше вероятность врастания в подлежащие ткани. Для использования селективного лазерного спекания при производстве медицинских и стоматологических деталей из керамических порошков еще предстоит пройти некоторый путь развития и решить много проблем [27].

Внедрение технологии получения имплантатов методом селективного лазерного спекания в сочетании с современными подходами к проектированию позволит решить проблемы замещения утраченных сегментов костей пациента, которые ввиду слож-

ности геометрии имплантата ранее не могли быть изготовлены [37, 38].

Основным требованием к материалу имплантата является его биологическая совместимость. По биохимическим свойствам наиболее пригодными для изготовления имплантатов могут быть гидроксипатит или углеродные материалы, способные взаимодействовать с костными структурами и замещать их [20, 32]. К этой же группе относятся материалы на основе различных химических соединений металлов с неметаллами: оксиды, карбиды, нитриды, в том числе различные виды керамики. Однако эти материалы имеют низкие конструкционные свойства, и поэтому имплантаты изготавливают из материалов на основе металлов и сплавов [12, 28].

Все имплантаты должны обладать биосовместимостью, то есть быть совместимыми с тканями организма. Они не должны вызывать воспалительную реакцию, продуцировать вещества, способные оказать токсическое, болезненное или смертельное воздействие, а также не должны влиять на детородную функцию [6, 7].

Способность материалов длительное время оставаться инертными к тканям и жидкостям человека является основной характеристикой сплавов, которые используют для изготовления эндопротезов [30].

Поиску новых составов титановых сплавов для применения в травматологии и ортопедии способствовало развитие идеи бесцементного эндопротезирования, которая в настоящее время реализуется примерно в половине случаев. Для вживления имплантата без цемента необходим его плотный контакт с окружающей костью, так как остеобласты и остеокласты в состоянии преодолеть свободное пространство не более 1 мм [14, 19, 34].

Цементные протезы, которые совершают микроперемещения относительно цементной мантии под действием функциональной нагрузки, могут вызвать образование частиц износа путем простого абразивного механизма. Наиболее остро такая проблема стоит для эндопротезов на основе титана вследствие их более низкой твердости и сопротивления абразивному износу. Для предотвращения износа можно повышать твердость поверхности путем создания поверхностного слоя, обогащенного азотом и кислородом, а также повышать чистоту обработки поверхности [13].

Много внимания в настоящее время уделяется таким легирующим элементам кобальтовых сплавов и сталей, как хром, ванадий, кобальт и никель, ионы которых могут вызывать аллергические и токсические реакции организма. Их следы находят в организме здорового человека, но при высоких концентрациях они цитотоксичны и канцерогенны. У пациентов, которым устанавливали эндопротезы с металл-металлической парой трения в узле дви-

жения, в моче и крови находили большие концентрации кобальта и хрома. Выход ионов металлов в окружающие ткани объясняется износом, которому подвергаются сплавы в узлах трения [17, 18].

В последние годы во многих странах перед установкой эндопротеза определяют чувствительность больного к элементам сплава (кобальт, хром, никель). Это связано с возможностью гиперчувствительности к этим металлам. Если это не учесть, то у пациента может развиваться нестабильность имплантата [8, 35].

Наличие побочных влияний металлов зависит от их физических и химических свойств. Титан, тантал и ниобий биосовместимы, так как они формируют на своей поверхности защитную пленку из окислов. Благодаря изоляционным свойствам оксидов титана эндопротезы из титановых сплавов не распознаются организмом как инородное тело [15–17].

Человеческий организм и эндопротез сустава образуют новую биотехническую систему. Организм влияет на имплантат своими тканями, ферментами иммунной и эндокринной системами. В свою очередь имплантат влияет на биологическую систему своей конструкцией, химическим составом, макроструктурой поверхности и многими другими свойствами [36].

Наступает момент, когда эти взаимодействия достигают равновесия и возникает биологическая и механическая совместимость имплантата с организмом человека. И чем дольше будет длиться равновесие между ними, тем лучше будет результат эндопротезирования. В мировой практике для изготовления имплантатов широко применяются сплавы на основе титана с содержанием основного элемента от 97 до 99,5%, они обладают хорошими физико-механическими параметрами, биологической инертностью, биосовместимостью, высокой коррозионной устойчивостью [12–14].

В России для производства имплантатов используют технически чистый титан марок ВТ1-0 и ВТ1-00 (ГОСТ 19807–91). За рубежом применяют так называемый «коммерчески чистый титан» 4 марок (Grade 1 4 ASTM, ISO) и титановый сплав Ti-6Al-4V (ASTM, ISO), являющийся аналогом отечественного сплава ВТ-6. Технически чистый титан марки ВТ1-00 является очень перспективным материалом для производства изделий медицинского назначения. Однако основными недостатками этого материала являются низкие механические и триботехнические характеристики при традиционном способе изготовления изделий. Формирование биоактивных свойств материалов достигается за счет создания определенного химического состава, молекулярного строения и фазово-структурного состояния. Создание биомеханического взаимодействия имплантата с костной тканью человека является актуальной междисциплинарной проблемой, в основе кото-

рой разработка новых технологических способов изготовления эндопротезов. Следует учитывать и персонализированный подход в данном направлении, так как форма, метрические параметры кости, кривизна суставных поверхностей индивидуальны и любая проекция кости будет иметь уникальную структуру [16–18].

На сегодняшний день именно метод селективного лазерного сплавления (SLM) позволяет получить за короткое время металлические изделия со сложной геометрической формой, равномерным распределением плотности и однородной структурой, учитывая конкретные физиологические особенности конкретного человека. Развитие аддитивных технологий в России является одной из основных стратегий развития материалов и технологий на ближайшие 10 лет и отвечает всем мировым тенденциям движения к персонализированной медицине. Однако их широкое применение во многом сдерживается отсутствием порошков собственного производства. В травматологии и ортопедии внедрение аддитивных технологий представляется весьма перспективным, так как стоимость эндопротезов, особенно индивидуальных, весьма высока, а сокращение сроков производства придает дополнительную актуальность, особенно в онкологической ортопедии [4, 38].

Метод селективного лазерного плавления позволяет изготавливать с высокой точностью (до $\pm 0,05$ мм) сложнопрофильные детали, превышающие по своим физико-механическим характеристикам детали, полученные традиционным формообразованием (точением, фрезерованием, литьем и др.). Использование метода селективного лазерного плавления может сократить время изготовления и себестоимость сложнопрофильных деталей при единичном и мелкосерийном производстве за счет отсутствия стадии создания специального инструмента и сокращения количества технологических этапов [31, 35].

Пористые структуры на основе титана сохраняют превосходные механические и биологические свойства, присущие титану или его сплавам, а также обладают большим потенциалом применения этих структур в различных областях эндопротезирования [30]. Благодаря высокой статической и усталостной прочности, низкому модулю упругости, легкому весу и превосходной биосовместимости пористый титан становится наиболее используемым материалом, который позволяет достичь стабильного контакта между костной тканью и имплантатом [6, 7]. Твердость таких структур прямо пропорциональна их плотности, что делает возможным изменение прочностных характеристик и модуля упругости в соответствии с физическими свойствами кости за счет изменения пористости материала. В свою очередь открытые поры материала обеспечивают

благоприятные условия для остеоинтеграции с подлежащими тканями. Наличие взаимосвязанных пор в объеме пористого титана позволяет кровеносным сосудам образовать остеогенную ткань в толще материала и в последующем формирует костную ткань. Вращение полноценной кости в объемную пористую структуру имплантата обеспечивает не только прочную связь протеза с костной тканью, но и создает биомеханическую систему передачи напряжений, возникающих под воздействием внешних нагрузок, от имплантата к кости. Присутствие пористого титана в конструкции эндопротеза как передающей напряжения среды между костью и имплантатом позволяет снизить эффект «экранирования напряжений», достигая стабильной фиксации и длительного срока эксплуатации эндопротеза [34].

Чтобы обеспечить достаточное пространство для закрепления и распространения костных тканей, а также транспортировки жидкостей организма, структура должна обладать высокой пористостью [33].

Исследования показывают, что оптимальный размер пор, необходимый для прочной фиксации имплантата, пока остается не определенным, но для оптимального вращающегося минерализованной кости требуется размер пор от 100 до 500 мкм [33, 34].

Под воздействием внешних нагрузок решетчатая морфология пористого титана является причиной образования концентраторов напряжений в отдельных его областях, что ухудшает прочностные характеристики имплантата в целом и, как следствие, ограничивает применение пористых структур [8, 35].

Степень пористости материала, распределение и ориентация пор оказывают существенное влияние на механические и биологические свойства эндопротеза. Поскольку внутреннее строение пористой структуры определяет место возникновения концентраторов напряжений, возможность изучения морфологии пор на микроуровне является необходимой для понимания и прогнозирования реакции материала на механические нагрузки, а также позволяет оптимизировать внутреннюю структуру для лучшего вращающегося костных тканей [20].

Заключение

Таким образом, в современной травматологии и ортопедии наметилась тенденция движения к персонализированному эндопротезированию. При этом применение титановых сплавов для изготовления эндопротезов позволит наиболее полно реализовать такие важнейшие преимущества, как наилучшая биологическая совместимость и высокая коррозионная стойкость, сравнительно низкий модуль упругости и хорошая механическая совместимость с костными структурами, высокая удельная прочность и выносливость. Реализация высокого

комплекса эксплуатационных свойств эндопротезов может быть достигнута выбором (на этапе проектирования) оптимальных технологий производства, в частности методов и режимов формирования структуры и обработки поверхности эндопротезов.

ЛИТЕРАТУРА

- Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика. Монография. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011, с. 704.
- Wang X., Masilamani N., Mabrey J. et al. Changes in the Fracture Toughness of Bone May Not Be Reflected in Its Mineral Density, Porosity, and Tensile Properties. *Bone*. 1998, No. 23 (1), p. 67-72.
- Алиев М.Д. Детская онкология. Национальное руководство. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, с. 380.
- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. М.: Фармарус Принт Медиа. 2012, № 4, с. 3-10.
- Bickels J., Wittig J., Kollender Y. et al. Distal Femur Resection With Endoprosthetic Reconstruction. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2002, No. 400, p. 225-235.
- Von Wilmsky C., Moest T., Nkenke E. et al. Implants in bone: Part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013, No. 18 (3), p. 243-257.
- Von Wilmsky C., Moest T., Nkenke E. et al. Implants in bone: Part II. Research on implant osseointegration. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013, No. 18 (4), p. 355-372.
- Попович А.А., Суфияров В.Ш., Полозов И.А. и соавт. Применение аддитивных технологий для изготовления индивидуальных компонентов эндопротеза тазобедренного сустава из титановых сплавов. М.: Медицинская техника. 2016, № 3, с. 43-46.
- Andani M., Shayesteh Moghaddam N., Haberland C. et al. Metals for bone implants. Part 1. Powder metallurgy and implant rendering. *Acta Biomaterialia*. 2014, No. 10 (10), p. 4058-4070.
- Chan I., Ginsburg G. Personalized Medicine: Progress and Promise. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2011, No. 12 (1), p. 217-244.
- Малышкина С.В., Маколинец В.И., Вишнякова И.В. Влияние импульсного низкоинтенсивного ультразвука на остеоинтеграцию имплантатов (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*. Харьков, 2012, № 2 (257), с. 122-130.
- Andriyanov D., Amosov A., Samboruk A. et al. Development of porous composite self-propagating high-temperature ceramics of the Ti-B-C system. *Russian Journal of Non-Ferrous Metals*. 2014, No. 55 (5), p. 485-488.
- Drnovšek N., Rade K., Milačič R. et al. The properties of bioactive TiO₂ coatings on Ti-based implants. *Surface and Coatings Technology*. 2012, No. 209, p. 177-183.
- Elahinia M., Hashemi M., Tabesh M., Bhaduri S. Manufacturing and processing of NiTi implants: A review. *Progress in Materials Science*. 2012, No. 57 (5), p. 911-946.
- Vandrovcova M., Jirka I., Novotna K. et al. Interaction of Human Osteoblast-Like Saos-2 and MG-63 Cells with Thermally Oxidized Surfaces of a Titanium-Niobium Alloy. *PLoS ONE*. 2014, No. 9 (6), p. 100475.
- Mohseni E., Zalnezhad E., Bushroa A. Comparative investigation on the adhesion of hydroxyapatite coating on Ti-6Al-4V implant: A review paper. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2014, No. 48, p. 238-257.
- Sallica-Leva E., Jardini A., Fogagnolo J. Microstructure and mechanical behavior of porous Ti-6Al-4V parts obtained by selective laser melting. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2013, No. 26, p. 98-108.
- Wu Y., Wang A., Zhang Z. et al. Laser alloying of Ti-Si compound coating on Ti-6Al-4V alloy for the improvement of bioactivity. *Applied Surface Science*. 2014, No. 305, p. 16-23.
- Variola F., Lauria A., Nanci A., Rosei F. Influence of Treatment Conditions on the Chemical Oxidative Activity of H₂SO₄/H₂O₂ Mixtures for Modulating the Topography of Titanium. *Advanced Engineering Materials*. 2009, No. 11 (12), p. B227-B234.
- Wang J., Chao Y., Wan Q. et al. Fluoridated hydroxyapatite coatings on titanium obtained by electrochemical deposition. *Acta Biomaterialia*. 2009, No. 5 (5), p. 1798-1807.
- Hamburg M., Collins F. The Path to Personalized Medicine. *New England Journal of Medicine*. 2010, No. 363 (4), p. 301-304.
- Hodgson D., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *New Biotechnology*. 2012, No. 29 (6), p. 656-664.
- Jain K. From Molecular Diagnostics to Personalized Medicine. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2002, No. 2 (4), p. 299-301.
- Амирасланов А.Т., Надханов С.Р. Значение компьютерной томографии в диагностике доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований костей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. М.: Издательство «Медиа Сфера». 2012, № 5, с. 60-62.
- Каблов Е.Н. Аддитивные технологии — доминанта национальной технологической инициативы. *Интеллект и технологии*. М.: 2015, № 2 (11), с. 52-55.
- Юрасёв Н.И. О возможностях развития аддитивных технологий в России. *Современная экономика: проблемы и решения*. Воронеж: Воронежский государственный университет. 2015, № 9 (69), с. 72-79.
- Vignoletti F., Abrahamsson I. Quality of reporting of experimental research in implant dentistry. Critical aspects in design, outcome assessment and model validation. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012, No. 39, p. 6-27.
- Vandeweghe S., Nicolopoulos C., Thevissen E. et al. Immediate Loading of Screw-Retained All-Ceramic Crowns in Immediate Versus Delayed Single Implant Placement. *International Journal of Prosthodontics*. 2013, No. 26 (5), p. 458-464.
- Jain K. Nanobiotechnology and Personalized Medicine. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2011, p. 325-354.
- Tunn P., Fehlberg S., Andreou D., Kettelhack C. Stellenwert der Beckenendoprothetik in der operativen Therapie von Tumoren des knöchernen Beckens. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2007, No. 145 (6), p. 753-759.
- Smelov V., Sotov A., Murzin S. Particularly Selective Sintering of Metal Powders by Pulsed Laser Radiation. *Key Engineering Materials*. 2016, No. 685, p. 403-407.
- Wang M., Castro N., Li J. et al. Greater Osteoblast and Mesenchymal Stem Cell Adhesion and Proliferation on Titanium with Hydrothermally Treated Nanocrystalline Hydroxyapatite/Magnetically Treated Carbon Nanotubes. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2012, No. 12 (10), p. 7692-7702.
- Вельдяксова Л.В., Разумный В.А. Возможности использования поверхностно-пористых дентальных имплантатов

- в условиях дефицита костной ткани. Стоматология. М.: Издательство «Медиа Сфера». 2012, т. 91, № 2, с. 57-60.
34. Wennerberg A., Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009, No. 20, p. 172-184.
35. Вагапова В.Ш., Мухаметов У.Ф., Рыбалко Д.Ю. Сравнительная характеристика результатов применения имплантатов из титановых сплавов различной модификации в травматологии и ортопедии. *Медицинский вестник Башкортостана*. Уфа: Башкирский государственный медицинский университет. 2012, т. 7, № 5, с. 68-71.
36. Mishnaevsky L., Levashov E., Valiev R. et al. Nanostructured titanium-based materials for medical implants: Modeling and development. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2014, No. 81, p. 1-19.
37. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. Руководство для врачей. Монография. СПб.: Фолиант. 2007, с. 378.
38. Алиев М.Д. Злокачественные опухоли костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. М.: «Фармарус Принт Медиа». 2010, № 2, с. 3-8.
- Статья поступила 09.12.2016 г., принята к печати 22.12.2016 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

ANALYSIS OF MODERN TECHNOLOGIES AND MATERIALS IN ARTHROPLASTY

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, Russia

Key words: personalized joint replacement, a three-dimensional modeling, titanium alloy

Injuries and diseases of the musculoskeletal system are the second most common cause of temporary disability of the population and the third leading cause of disability and death. An effective treatment of these patients is arthroplasty. Annually 500–1000 patients per 1 million people in the world need prosthetics. In modern traumatology and orthopedics there has been a tendency to personified arthroplasty. The use of titanium alloys for the manufacture of implants allow most fully realize the important benefits: the best biocompatibility, high corrosion resistance, low modulus, high specific strength and endurance.

УДК 616-07

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМЫ

М.А. Чекалова, И.К. Мнацаканян, А.А. Феденко, А.Г. Маргарян

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

Ключевые слова: эндометриальная стромальная саркома, ультразвуковая диагностика, метастазы

Представлен обзор литературы по результатам клинических исследований пациентов с метастазами эндометриальной стромальной саркомы (ЭСС). Приведены данные об ультразвуковых характеристиках метастазов ЭСС в брюшной полости, забрюшинном пространстве, малом тазу и мягких тканях. Представлены наблюдения пациенток с метастазами ЭСС в мягких тканях, обследованных и получающих лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) — редкая злокачественная мезенхимальная опухоль, составляющая около 0,2% всех опухолей женских гениталий [1]. ЭСС и недифференцированная эндометриальная саркома составляют приблизительно 1% всех опухолей матки и менее 10% всех мезенхимальных новообразований матки [2]. Этиология и патогенез ЭСС пока не установлены. Многие авторы считают, что ЭСС возникают из полипотентных стромальных клеток, специализированных мезенхимальных клеток с иммунофенотипическими признаками миобластов. Существует предположение, что гладкомышечная дифференцировка является результатом метаплазии неопластических эндометриальных стромальных клеток [3]. Течение ЭСС непредсказуемо, поскольку даже опухоли с низкой митотической активностью и минимальной клеточной атипией в 45–60% случаев рецидивируют, а отдаленные метастазы приводят к летальному исходу [4]. Согласно последней гистологической классификации ВОЗ от 2014 г., эндометриальные стромальные опухоли делятся на 4 категории: эндометриальный стромальный узел, эндометриальную стромальную саркому низкой степени злокачественности (ЭСС НЗ), эндометриальную стромальную саркому высокой степени злокачественности (ЭСС ВС) и недифференцированную саркому матки [5, 6]. Недифференцированные эндометриальные саркомы негативны к рецепторам эстрогенов и прогестерона. Течение их агрессивное,

и смерть в большинстве случаев наступает от диссеминации опухоли в течение 3 лет после гистерэктомии [7]. ЭСС низкой степени злокачественности характеризуется скрытым течением и поздними рецидивами. 5-летняя выживаемость для ЭСС низкой степени злокачественности колеблется от 67 до почти 100%. Лучшим прогностическим показателем для ЭСС является хирургическая стадия. Рецидивирующие и метастазирующие ЭСС остаются локализованными в течение длительного времени и подлежат успешному лечению с помощью резекции, лучевой терапии, прогестинотерапии или их комбинации [7]. Для ЭСС характерно относительно медленное прогрессирование опухолевого процесса. По данным Лазаревой Н.И., диапазон клинического проявления метастазов ЭСС высокой СЗ после операции составил 6–26 мес. В течение этого срока проявилось большинство (75%) метастазов ЭСС высокой СЗ. Рецидивы и метастазы опухоли развиваются у каждой пятой больной ЭСС низкой СЗ (20,9%), в то время как при ЭСС высокой СЗ — у каждой второй (54,2%) [8]. ЭСС часто метастазирует через несколько лет после установления диагноза. Нередко метастазы выявляются через длительный период (до 20 лет ремиссии). Метастазы встречаются в разных органах: кости, легкие, сердце и реже в спинной мозг [9–11]. Описан случай выявления метастаза в грудном позвонке Th7 у 77-летней пациентки через 13 лет после хирургического лечения по поводу ЭСС [9, 12]. Кроме того, в литературе описаны случаи неорганной ЭСС, развивающейся на фоне эндометриоза, в частности в прямой кишке [13, 14]. Случаи метастазирования ЭСС в мягких тканях в литературе не описаны.

Адрес для корреспонденции

Марина Альбертовна Чекалова
E-mail: ch2me@yandex.ru

Материалы и методы

Материалом исследования явились результаты обследования 14 больных ЭСС тела матки в возрасте от 33 до 67 лет, которые лечились и наблюдались в РОНЦ РАМН. Средний возраст больных составил $50,1 \pm 3,4$ года, минимальный возраст — 33 года, максимальный — 67 лет. При проведении гистологического исследования опухолей у большинства (11 из 14) диагностирована ЭСС низкой степени злокачественности. Из них у 1 пациентки установлена саркома низкой степени злокачественности с гладкомышечной дифференцировкой, у 2 пациенток диагностированы смешанные опухоли: у 1 пациентки опухоль имела строение лейомиосаркомы и ЭСС, у другой пациентки — карциносаркомы и ЭСС. У 3 пациенток диагностирована ЭСС высокой степени злокачественности.

Всем больным проведены клинические методы исследования, сбор анамнеза и физикальный осмотр, состоящий из визуального осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального влагалищного исследования, неоднократное комплексное ультразвуковое обследование, рентгенологическое исследование легких, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Ультразвуковое исследование включало обследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов, малого таза по стандартной методике трансабдоминальным и трансвагинальным доступом. Все пациентки проходили контрольные ультразвуковые исследования через 3–6 мес для своевременного выявления метастазов и определения эффективности проводимого лечения. По данным проведенного комплексного обследования 14 пациенток у 7 пациенток с IA, IB и IIIA стадией заболевания после проведенного лечения в дальнейшем метастазы ЭСС не выявлены. У 1 пациентки с IV стадией заболевания выявлены множественные метастазы: в яичнике, в печени и в легких. У 1 больной обнаружены метастазы в парааортальных забрюшинных лимфоузлах, у 2 — метастазы по брюшине малого таза. У 2 пациенток, обратившихся в поликлинику РОНЦ с подозрением на прогрессирование заболевания, в одном случае в процессе наблюдения выявлены метастазы в забрюшинном пространстве, по брюшине малого таза, в брыжейке и в мягких тканях передней брюшной стенки, в другом — метастазы в легких и в малом тазу. Одна пациентка обратилась в РОНЦ по поводу опухоли мягких тканей и метастатического поражения легких.

Результаты и обсуждение

Помимо первичной диагностики опухоли в матке важное значение имеет своевременное дооперационное определение характера распространенности

опухолевого процесса, а при динамическом наблюдении — своевременное выявление метастазов. В нашем исследовании при первичном обследовании или при динамическом наблюдении ультразвуковым методом у 9 пациенток выявлены метастазы: у 4 из них по висцеральной и/или париетальной брюшине малого таза, у 1 — в подвздошные лимфоузлы, по брюшине таза с прорастанием в стенку кишки, у 1 — в клетчатке малого таза, по висцеральной брюшине с врастанием в мочевой пузырь, у 1 — в парааортальных, в подвздошных лимфоузлах, по брюшине, паравезикальной клетчатке, в брыжейке и в мягких тканях, у 1 — по брюшине малого таза и в обеих долях печени, у 1 — только в мягких тканях. Выявленные при УЗИ метастазы в малом тазу, в культе влагалища и в прикультевой области преимущественно определяли в виде отдельных умеренно васкуляризированных узловых образований с четкими неровными контурами неоднородной гипоехогенной или мелкоячеистой структуры, размерами от 1, до 5,5 см, а в одном случае — в виде опухолевого конгломерата узлов до 10 см. Метастазы в печени определяли в виде множественных округлых гипоехогенных очагов размерами от 1 до 3,5 см диаметром. В забрюшинном пространстве чаще всего определяли метастазы по ходу подвздошных сосудов до 4,5 см в диаметре.

Приведем интересные, на наш взгляд, клинические примеры. Пациентка З., 54 года, впервые обратилась в онкологический диспансер по месту жительства 18.05.2015 г. с жалобами на образование в мягких тканях правой ягодичной области. Объективно: в мягких тканях правой ягодичной области определяется образование до 20 см в диаметре. МРТ мягких тканей от 27.05.2015 г.: в мягких тканях ягодичной области справа определяется крупное, неправильной формы образование с четкими, местами неровными контурами, гетерогенной структуры, размерами $8,9 \times 14,8 \times 17,6$ см, с незначительным распространением в малый таз. Заключение: объемное образование мягких тканей ягодичной области справа. Выполнена тонкоигольная пункционная биопсия образования. Цитологическое заключение: в пределах полученного материала аморфные массы, единичные фиброциты. 06.11.2015 г. — операционная биопсия опухоли. Гистологическое заключение: в одном кусочке морфология кругло-веретенноклеточной мягкотканной опухоли с умеренным полиморфизмом клеток и наличием немногочисленных митозов, с ангиоматозом, фиброзированием и очаговым отеком стромы, в остальных — некротизированная и очагово-фиброзная ткань с элементами липоидного некроза, с обезызвествлением — низкодифференцированная липосаркома? 07.12.2015 г. при КТ органов грудной клетки выявлено метастатическое поражение легких. Направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для консультации, определения

дальнейшей тактики ведения. При пересмотре гистологических препаратов в РОНЦ 15.12.15 г.: во всех готовых гистологических препаратах низкого качества материал представлен фрагментами фиброзно-жировой ткани, с наличием в одном из кусочков злокачественной опухоли, состоящей из округлой формы клеток, со светлой умеренно широкой цитоплазмой и округло-овальной формы базофильным ядром, с низкой митотической активностью и без очагов некроза, фрагменты образования, имеющего строение десмоида (агрессивного фиброматоза). Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD31, CD34, панцитокератину AE1/AE3, цитокератину 18, EMA, S100 протеину, GFAP, aSMA, десмину, миогенину, PAX2, HMB 45, Melan A, MITE, рецепторам эстрогенов и рецепторам прогестерона, MDM2, Bcl2 и Ki-67. Выявлена экспрессия в большинстве опухолевых клеток рецепторов эстрогенов (70%) и рецепторов прогестерона (25%), MDM2, PAX2 и Bcl2. Индекс пролиферации в опухолевых клетках Ki-67 — 5%. Реакции на остальные иммуногистохимические маркеры в опухолевых клетках отрицательные. Заключение: принимая во внимание гистологическое строение опухоли и результаты иммуногистохимического исследования, новообразование следует классифицировать как эндометриальную стромальную саркому низкой степени злокачественности, с наличием рецепторов эстрогенов (70%) и рецепторов прогестерона (25%), с низкой пролиферативной активностью (Ki-67 — 5%). Пациентке проведено ультразвуковое исследование: в правой ягодичной области определяется бугристый многоузловой опухолевый конгломерат пониженной эхогенности с множественными гиперэхогенными включениями (рис. 1 а, б), контуры образования нечеткие. Опухоль распространяется в полость таза (визуализируется при трансагинальном исследовании) (рис. 2 а, б). Оценить точные размеры опухоли по УЗИ не представляется возможным.

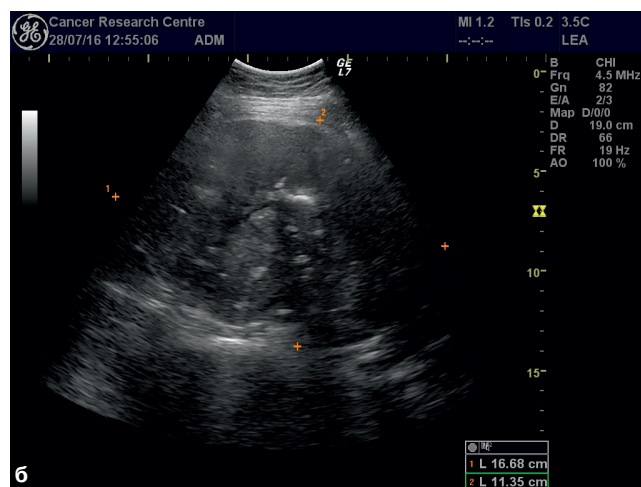
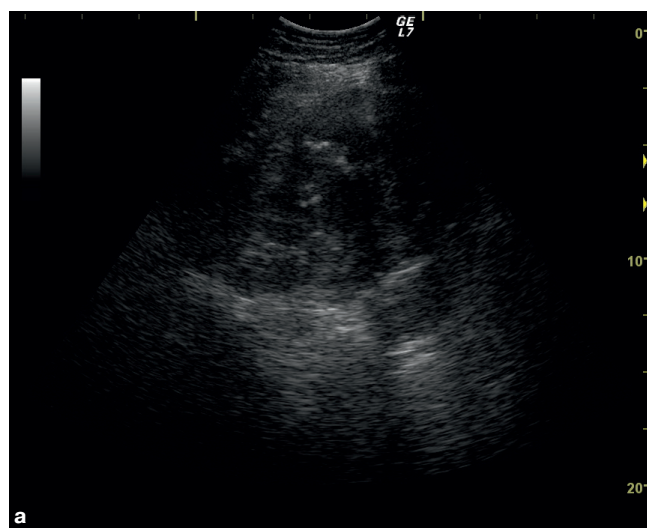


Рис. 1. а) Ультразвуковая томограмма мягких тканей правой ягодичной области пациентки 3. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности». Визуализируется опухолевый конгломерат без четких контуров в проекции мышечной ткани; б) через 6 мес после начала гормонального лечения. Визуализируется опухолевый узел, контуры которого стали определяться более четко

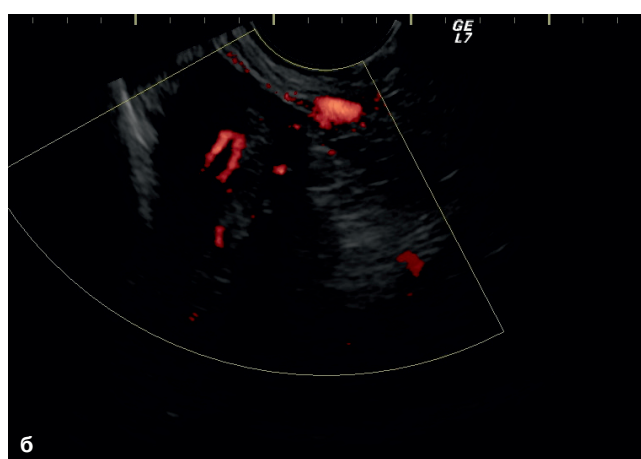
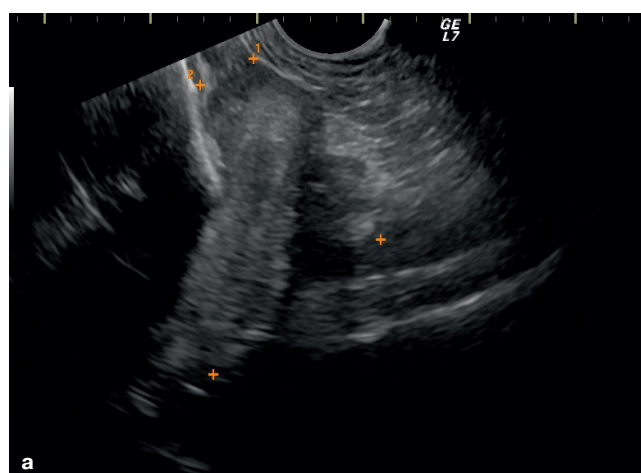


Рис. 2. а) Ультразвуковая томограмма тела пациентки 3. с диагнозом эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности, выполненная трансагинальным доступом. Визуализируется распространение опухоли в малый таз; б) в режиме ЭД, с признаками патологической васкуляризации

В ягодичной области опухоль приблизительно составляет 16×19×22 см, у стенки таза — 6 см в диаметре (рис. 3 а). При исследовании органов малого таза: тело матки не увеличено, 5,7×4,1×4,9 см. Структура диффузно неоднородная, в области дна определяется узловое образование неоднородной структуры пониженной эхогенности без четких контуров, 3,7×3,1 см (рис. 4 а, б). В передней стенке определяется обильно васкуляризированная гиперэхогенная зона 2,6×2,1 см. Эндометрий однородной структуры, толщиной 0,5 см, полость деформирована. Шейка матки не гипертрофирована, без патологических образований. Правый яичник не визуализируется. Левый яичник не увеличен, 1,4×1 см, без признаков опухолевой патологии. Свободная жидкость в малом тазу не определяется. Заключение: с учетом данных гистологического заключения ультразвуковая картина может соответствовать опухоли тела матки, метастатическому поражению мягких тканей стенки таза и ягодичной области справа (нельзя исключить

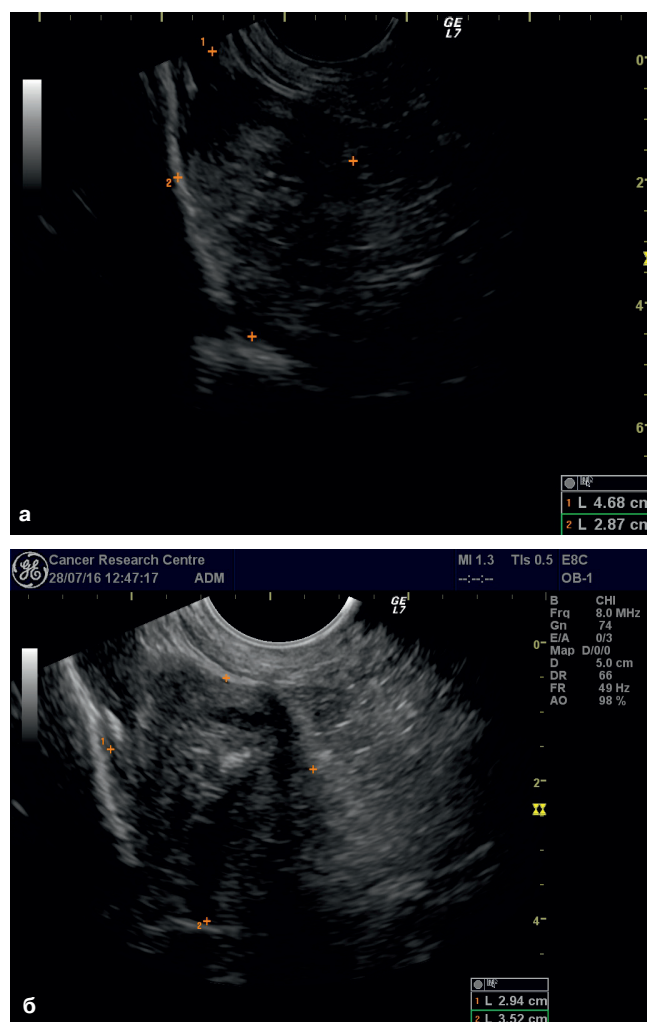


Рис. 3. а) Ультразвуковая томограмма тела пациентки 3. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности», выполненная трансвагинальным доступом. Визуализируется опухоль у стенки таза; б) сокращение размеров через 6 мес после начала гормонального лечения

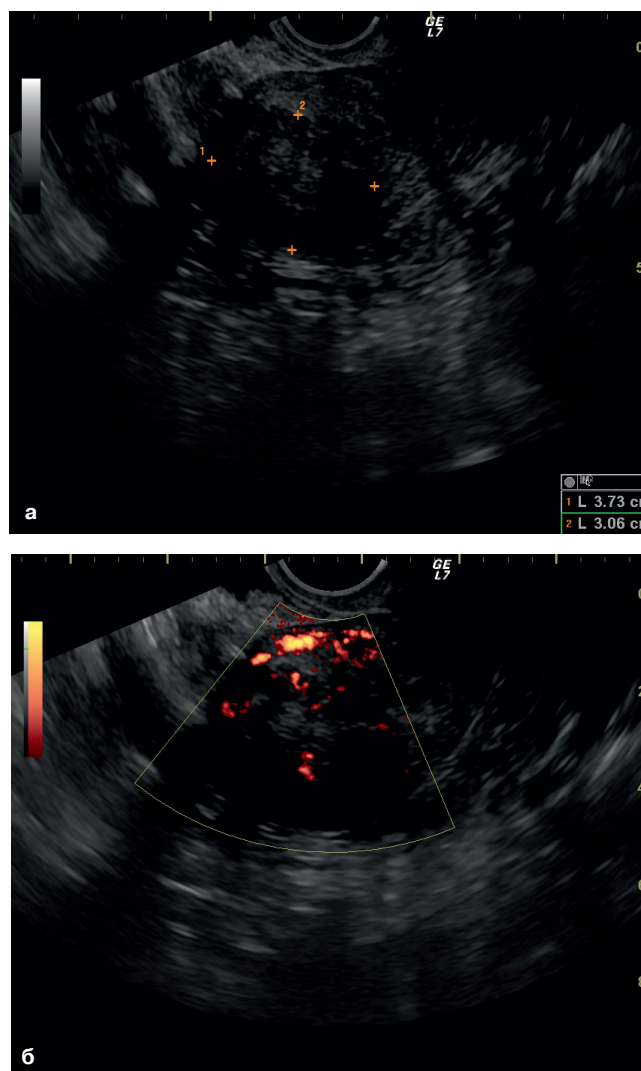


Рис. 4. а) Ультразвуковая томограмма тела матки пациентки 3. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности», выполненная трансвагинальным доступом в продольной плоскости. Визуализируется опухолевый узел; б) в режиме ЭД определяется патологическая васкуляризация опухоли

вовлечение костей таза). Миома матки. В настоящее время пациентка получает лечение ингибиторами ароматазы. При контрольном ультразвуковом исследовании отмечается уменьшение размеров опухоли у стенки таза до 3,5 см в диаметре (рис. 3 б).

Пациентка В., 48 лет, поступила в поликлинику РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на незначительные сукровичные выделения из половых путей. По поводу миомы матки, меноррагии в медицинском учреждении г. Москвы выполнена надвлагалищная ампутация матки с резекцией левого яичника. При пересмотре гистологических препаратов в РОНЦ: узел лейомиомы и участки роста эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности.

02.06.2011 г. проведено хирургическое лечение в объеме: экстирпация культи шейки матки с при-

датками, резекция большого сальника, селективная лимфаденэктомия с обеих сторон. При ультразвуковом исследовании от 16.06.2011 г.: на уровне L_{IV} , слева от брюшного отдела аорты, определяются два лимфоузла, расположенных рядом, размерами 1,3 см в диаметре и 3,5×2,3 см. По ходу подвздошных сосудов лимфоузлы не визуализируются. Заключение: ультразвуковые признаки метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов. Пациентке проводились контрольные ультразвуковые исследования для оценки эффекта терапии. 23.06.2011 г. — на уровне L_{II-IV} слева от брюшного отдела аорты определяются метастатически измененные лимфоузлы общей протяженностью до 4,4 см, наибольший лимфоузел 3,6×2,7 см. В области малого таза справа незначительное количество свободной жидкости. После проведения лучевой терапии описанные изменения в забрюшинных лимфоузлах перестали определяться. УЗИ от 02.07.2012 г.: по висцеральной брюшине определяются несколько округлых образований диаметром 0,3–0,9 см, в брыжейке определяется метастатический узел 1,7×1,9 см. В мягких тканях передней брюшной стенки, в гипогастральном области справа, в подкожной клетчатке определяется гипоэхогенное узловое образование солидной неоднородной структуры с четкими контурами 3×1,6 см, с признаками патологической васкуляризации. УЗИ от 05.12.2014 г.: в мягких тканях брюшной стенки — опухолевые узлы 7,7×3 см, 2,5×1,7 см (рис. 5 а, б). В брыжейке — 4,3×2,7 см, рядом по висцеральной брюшине 2,9×2 см. В подвздошной области слева у стенок таза — 6,8×4 см, справа — 4,4×3,3 см. Слева у общих подвздошных сосудов 2,3 см в диаметре (рис. 6). По брюшине малого таза диаметром 0,6; 3,1 см. УЗИ от 16.12.2015 г.: слева у общих подвздошных сосудов определяется лимфоузел 2,5×1,8 см, конгломерат у стенок таза справа 5,2×3,8 см (рис. 7), слева — 6,7×5,5×4,5 см. По брюшине малого таза определяются обильно васкуляризованные

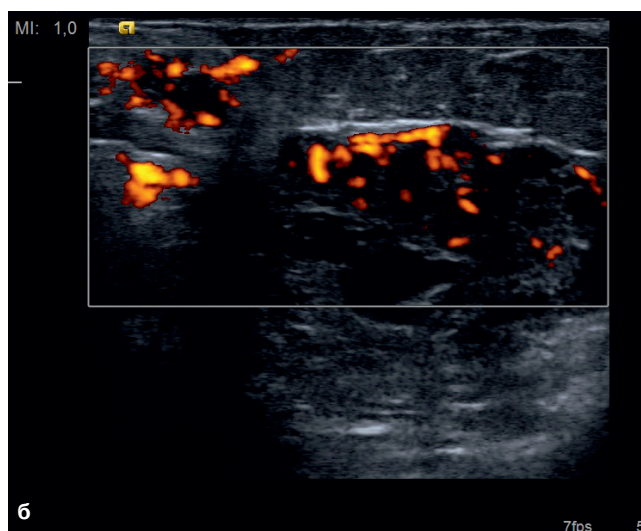
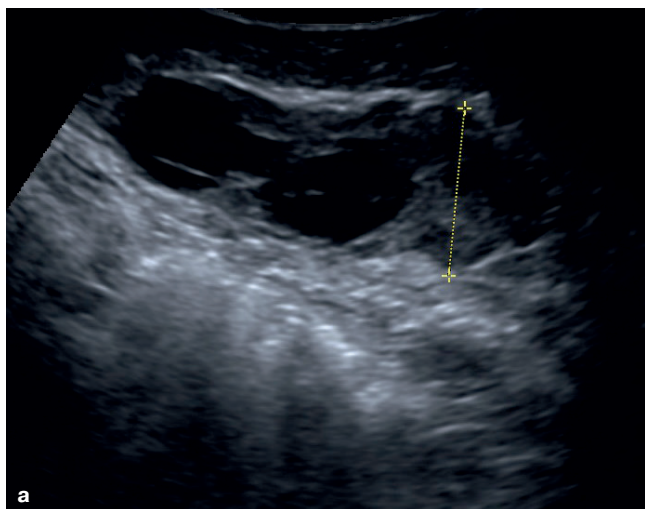


Рис. 5. а) Ультразвуковая томограмма мягких тканей передней брюшной стенки пациентки В. с диагнозом «эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности». Визуализируется опухолевый узел неоднородной структуры в проекции подкожной клетчатки; б) в режиме ЭД определяется патологическая васкуляризация опухолевых узлов

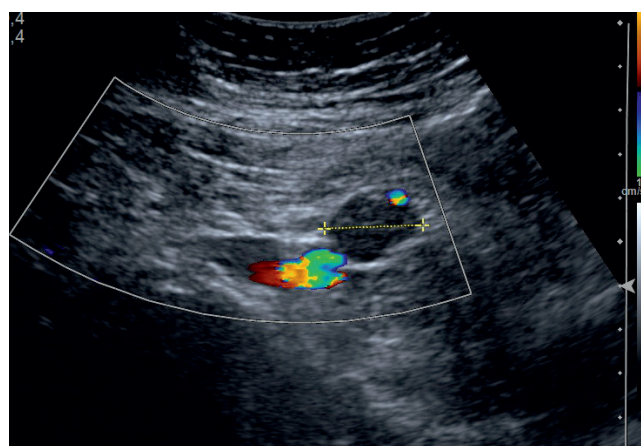


Рис. 6. Ультразвуковая томограмма патологически измененного лимфоузла, расположенного латеральнее левых общих подвздошных сосудов

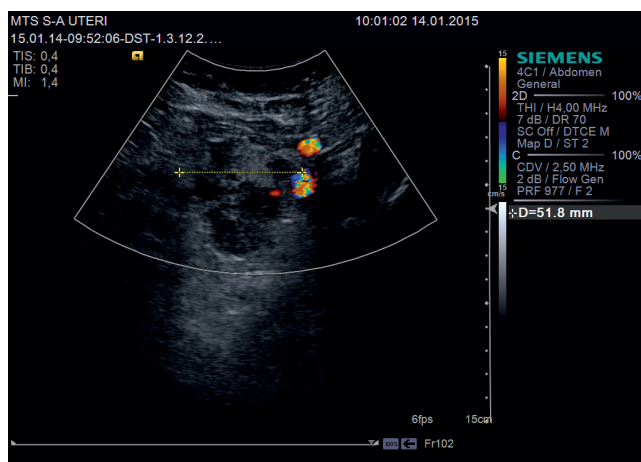


Рис. 7. Ультразвуковая томограмма патологически опухолевого конгломерата, расположенного латеральнее наружных подвздошных сосудов справа

метастатические узлы, наибольший из которых составляет 3,3×2,8 см (рис. 8 а, б), в паравезикальной клетчатке слева — 2,3×1 см. В мягких тканях наибольший из узлов составляет 9,7×3,3 см.

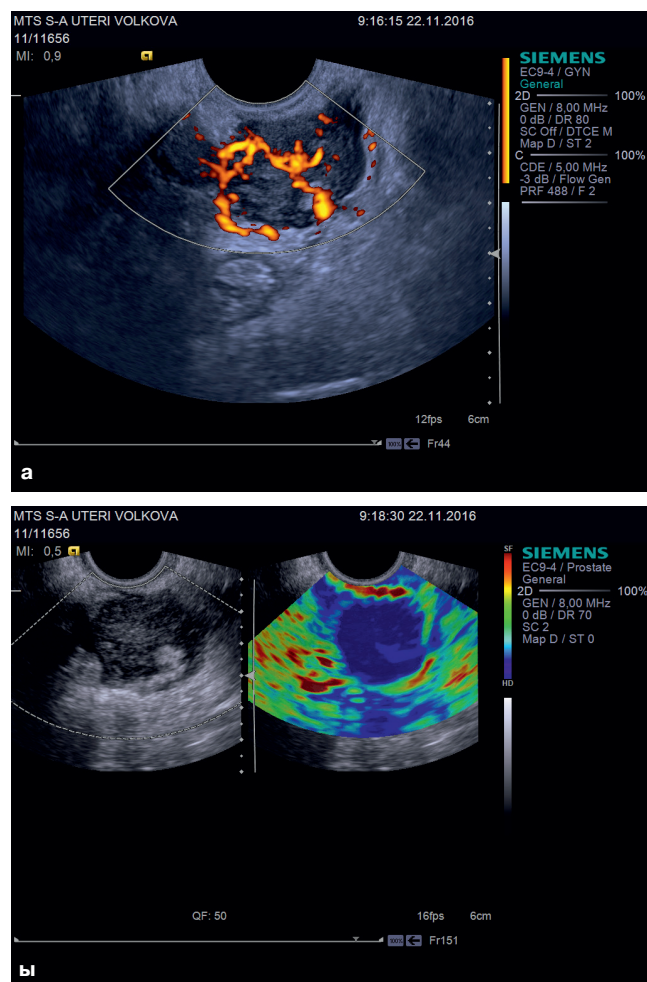


Рис. 8. а) Ультразвуковая томограмма метастаза по брюшине малого таза, б) томограмма, полученная при УЗИ с применением компрессионной эластографии, при которой метастаз картируется темно-синим цветом

Сложность ультразвуковой диагностики ЭСС обусловлена, с одной стороны, редкостью данной патологии, с другой стороны — скудной симптоматикой на ранних стадиях и сходством признаков с другими доброкачественными и злокачественными заболеваниями. ЭСС часто развиваются бессимптомно. Пациенты нередко обращаются к врачу с жалобами, обусловленными наличием диссеминированной ЭСС. Как показывает наш практический опыт, проведение эхографии позволяет выявить первичную опухоль, оценить распространенность заболевания в малом тазу, обнаружить метастазы в брюшной полости и забрюшинном пространстве, таким образом, уточнить диагноз и получить полноценное представление о местно-регионарном и отдаленном распространении ЭСС матки. При-

веденные клинические примеры демонстрируют своеобразие течения ЭСС. В случае установленного и верифицированного диагноза задача дополнительных методов исследования ясна и сводится к раннему доклиническому выявлению признаков распространения опухоли и ее метастазов, что крайне важно для выработки адекватных методов лечения. Однако в редких случаях, как следует из приведенного наблюдения, диагностический поиск усложняет нетипичное течение заболевания. И для установления правильного диагноза необходимо использование всех возможных диагностических методов. По нашим данным, метастазы ЭСС наиболее часто выявлены в забрюшинных лимфоузлах, по париетальной и висцеральной брюшине. В 2 наблюдениях обнаружили редкую локализацию — метастатическое поражение мягких тканей. При этом положительный эффект гормональной терапии свидетельствует о правильности ультразвукового заключения.

Заключение

Эндометриальная стромальная саркома матки является редким заболеванием, поэтому обследование и лечение пациенток следует проводить в специализированных учреждениях, имеющих опыт в этой области. Данные ультразвукового исследования в совокупности с данными гистологического исследования материала дают возможность своевременно и адекватно планировать тактику лечения пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan J.K., Kavar N.M., Shin J.Y., Osann K., Chen L.M., Powell C.B. et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br. J. Cancer*. 2008, v. 99 (8).
2. Rauh-Hain J.A., del Carmen M.G. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013, v. 122 (3), p. 676-83.
3. Wysowski D.K., Honing S.F., Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N. Engl. J. Med*. 2002, No. 346, p. 1832-1833.
4. Завольская Ж.А., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Кедрова А.Г. и соавт. Факторы прогноза и тактика лечения больных с эндометриальными стромальными саркомами. *Сибирский онкологический журнал*. 2008, № 16, с. 20.
5. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Fourth Edition Endometrial stromal tumors: the new WHO classification.
6. Ali R.H., Rouzbahman M. Endometrial stromal tumors revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J. Clin. Pathol*. 2015, v. 68 (5), p. 325-332.
7. Климашевский В.Ф., Туркевич Е.А. Морфологическая классификация сарком тела матки. *Практическая онкология*. 2008, т. 9, № 3, с. 127.
8. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореферат дисс. д-ра мед. наук. 2003, 47 с.

9. Leonardo Moura Batista, Carlos Henrique Carvalho, Marcus Andriy Aciolya, Alireza Gharabaghi et al. Spinal metastasis of endometrial stromal sarcoma: Clinicopathological features and management. *Surgical Oncology*. 2011, v. 20, p. 78-83.
10. Chow L.T. Delayed osseous metastasis from low-grade endometrial stromal sarcoma: Uncommon occurrence deserving recognition. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015, v. 41 (10), p. 1669-1675.
11. Yokoyama Y., Ono Y., Sakamoto T., Fukuda I., Mizunuma H. Asymptomatic intracardiac metastasis from a low-grade endometrial stromal sarcoma with successful surgical resection. *Gynecol. Oncol.* 2004, v. 92 (3), p. 999-1001.
12. Huang M.I., Debernardo R.L., Rodgers M., Hart D.J. Endometrial stromal sarcoma metastasis to the lumbar spine and sphenoid bone. *Rare Tumors*. 2011, v. 3 (3), p. 27.
13. Qiao Wang, Xia Zhao, Ping Han. Endometrial Stromal Sarcoma Arising in Colorectal Endometriosis: A Case Report and Review of the Literature *Obstet Gynecol.* doi: 10.1155/2015/534273.
14. Chen C.W., Ou J.J., Wu C.C., Hsiao C.W., Cheng M.F., Jao S.W. High-grade endometrial stromal sarcoma arising from colon endometriosis *International Journal of Colorectal Disease*. 2007, v. 22 (12), p. 1551-1553.

Статья поступила 10.11.2016 г., принята к печати 20.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

ULTRASOUND SONOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA METASTASES

Chekalova M.A., Mnatsakanyan I.K., Fedenko A.A., Margaryan A.G.

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

Key words: endometrial stromal sarcoma, ultrasound sonography, metastases

This article presents literature review on metastatic endometrial stromal sarcoma (ESS). Ultrasonic characteristics of ESS metastasis in abdominal cavity, retroperitoneal area, pelvis and soft tissues are widely discussed. Several case reports of patients undergoing treatment in our clinic are presented and discussed.

УДК 616-006.3

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДА ИЗОЛИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ У БОЛЬНЫХ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко, Б.Ю. Бохян

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

Ключевые слова: саркома мягких тканей, изолированная регионарная перфузия, химиотерапия, выживаемость, токсичность

Цель работы. Оценка эффективности лечения пациентов с местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей с помощью изолированной химиотерапевтической перфузии в условиях гипертермии.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения 57 больных саркомами мягких тканей конечностей, которые были разделены на 2 группы: основная — 21 больной, получивший лечение с применением изолированной регионарной перфузии (ИРП) мелфалана (в количестве 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности); группа сравнения — 36 пациентов, в лечении которых были использованы стандартные методы с выполнением калечащей операции. При ИРП использовали оригинальную методику мониторинга уровня поступления химиопрепарата в системный кровоток.

Результаты. Метод изолированной регионарной перфузии у больных с местнораспространенной формой сарком мягких тканей конечностей позволяет достичь общей 2-летней выживаемости 90,5%, в группе сравнения значение показателя составило 75%.

Локальная токсичность, связанная с ИРП, в большинстве случаев не превышала I и II степени по шкале Wieberdink. Системная токсичность I–II степени по шкале СТС отмечена в единичных случаях.

Заключение. Метод ИРП конечности является перспективным методом лечения сарком мягких тканей, способствующим редукции опухоли и предупреждению рецидивов заболевания, что позволяет избежать выполнения ампутационного хирургического вмешательства.

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) являются относительно редкими злокачественными опухолями, при этом прогноз заболевания зависит от их гистологического типа и степени злокачественности [1, 2]. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с плеоморфной саркомой после комбинированного лечения составляет 60,3%, этот же показатель при липосаркоме составляет 58,9%. Наиболее вариабелен показатель общей 5-летней выживаемости при рабдомиосаркоме, который составляет от 35 до 93%. Такой разброс зависит от степени злокачественности и стадии опухоли. Выживаемость при IV стадии не достигает 10%. Большинство больных с IV стадией при отсутствии лечения погибают в течение 6–12 мес [3, 4].

Адрес для корреспонденции

Н.С. Петроченко

E-mail: petrochenko_nikolayy@rambler.ru

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения СМТ, включая современные средства лучевой и химиотерапии, результаты остаются неудовлетворительными. К сожалению, у 40–60% больных на момент установления диагноза злокачественного новообразования мягких тканей отмечается уже III–IV стадия заболевания, из которых не менее 80% имеют опухоли высокой степени злокачественности, что делает одно хирургическое лечение малоэффективным [5]. При II–III стадии показатель выживаемости не превышает 70% и снижается до 46% при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. При IV стадии показатель выживаемости составляет всего 19% у мужчин и 9,8% у женщин [6, 7].

Неблагоприятное течение заболевания при саркомах мягких тканей, как при многих злокачественных опухолях, во многом связано с их местно-инфильтрирующим ростом, на характер кото-

рого в свою очередь откладывает свой отпечаток гистологическая структура материнской ткани. Кроме того, СМТ конечностей к началу клинических проявлений зачастую достигает больших размеров, что затрудняет контроль над опухолью. Осуществление локального контроля опухоли нередко требует расширения объема операции, что приводит к утрате функции конечности или ампутации в 10% случаев. Однако выполнение ампутации не увеличивает выживаемость, которая в большей степени определяется развитием системной симптоматики [8].

В качестве одного из перспективных методов лечения СМТ на поздних стадиях в настоящее время рассматривается гипертермическая перфузия изолированной конечности или изолированная регионарная перфузия (ИРП) фактором некроза опухолей α (ФНО α) и мелфаланом. Этот метод в последние годы применяется все шире и во многих странах является стандартом лечения местнораспространенных и нерезектабельных сарком мягких тканей конечностей. Использование этого подхода сопровождается высокой частотой ответа опухоли на лечение, позволяя с большой вероятностью сохранить конечность [1, 3, 9–12]. В то же время работы по изучению эффективности этого метода в отечественной практике практически отсутствуют.

Цель исследования — оценка эффективности лечения пациентов с местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей с помощью изолированной химиотерапевтической перфузии в условиях гипертермии.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения пациентов с саркомами мягких тканей конечностей, прошедших лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2010 по 2014 г.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- основная группа — 21 больной (6 мужчин и 15 женщин, возраст от 28 до 63 лет) с саркомами мягких тканей конечностей, получившие лечение с применением изолированной регионарной перфузии;
- группа сравнения — 36 пациентов (19 женщин и 17 мужчин, возраст — от 19 до 79 лет) с саркомами мягких тканей конечностей, в лечении которых были использованы стандартные методы.

Всем больным были проведены полное клиническое обследование и гистологическая верификация болезни. Критериями включения пациентов в исследование были:

- гистологическое подтверждение саркомы мягких тканей;
- местная распространенность опухоли (нередко с прорастанием в сосудисто-нервные пучки и костную ткань) и/или наличие транзиторных метастазов, единичных или множественных рецидивных узлов;
- низкая эффективность либо полное отсутствие ответа на лекарственную и лучевую терапию;

- отказ больного от ампутации/экзартикуляции в случае местнораспространенного процесса;

- общее состояние больного в пределах ECOG 0–1, активность по шкале Карновского 80–100%.

Все пациенты получили ИРП по поводу прогрессирования саркомы мягких тканей в виде локального распространения в пределах одной анатомической области. В 6 случаях опухоль находилась в мягких тканях верхней конечности, в 15 случаях — нижней конечности.

Все пациенты гистологически были верифицированы и нозологически были представлены 6 видами сарком мягких тканей. Синовиальная саркома у 8 пациентов, миксофибросаркома у 3 пациентов, липосаркома у 4 пациентов, 3 пациента с ангиосаркомой, плеоморфная саркома у 2 пациентов, и у 1 пациента рабдомиосаркома. Следует отметить, что 2 пациентки с ангиосаркомой наблюдались в РОНЦ с первично-множественными злокачественными заболеваниями. Обе пациентки получили комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. У обеих в анамнезе была произведена радикальная мастэктомия, включающая в себя помимо удаления молочной железы выполнение подмышечной лимфаденэктомии. У этих больных в последующем развился лимфостаз и отек верхней конечности. Кроме того, у одной пациентки с ангиосаркомой имелись метастазы в легкие и кости, при этом наблюдалась длительная стабилизация после химиотерапии.

Изолированная перфузия конечности была выполнена по поводу локального рецидива в 14 случаях, по поводу сочетания местного рецидива с метастазами в мягкие ткани конечности — в 2 случаях, и 5 пациентам — по поводу метастазов в мягкие ткани конечностей.

Перед выполнением перфузии пациенты получали различные виды специального лечения. Двум пациентам ранее было выполнено только хирургическое лечение, одна пациентка получила только химиотерапию, остальные больные получали комбинированное лечение. Двум пациенткам была выполнена операция регионарная лимфаденэктомия по поводу другого заболевания. У одного пациента изолированная регионарная перфузия сочеталась с иссечением рецидивной опухоли. 20 (95,2%) пациентам перфузия проводилась с применением мелфалана, в одном случае было использовано сочетанное применение мелфалана и фактора некроза опухоли (ФНО).

В группу сравнения были включены 36 пациентов с рецидивными, местнораспространенными саркомами мягких тканей конечностей, которым не применялось ИРП в комплексе лечебных мероприятий. Лечение у данной категории больных сопровождалось выполнением калечащей операции.

Чаще всего (66,7%) саркомы мягких тканей локализовались в области нижней конечности. Наиболее

часто в данной группе встречалась синовиальная саркома — 13 случаев, реже плеоморфная саркома — у 11 больных. Частота липосаркомы и злокачественной шванномы была одинакова (по 5 случаев), реже встречалась лейомиосаркома (2 случая).

У всех 36 больных отмечается прогрессирование в виде местнораспространенной рецидивной опухоли. Всем без исключения пациентам по поводу первичной опухоли были выполнены операции в виде иссечения опухоли. Четырем пациентам дополнительно проведена полихимиотерапия, 7 пациентам дополнительно была назначена лучевая терапия. Комплексное лечение получили 4 пациента.

По поводу рецидива, приведшего к ампутации, 11 пациентам было проведено сочетание ампутации с полихимиотерапией (ПХТ). Двум пациентам проводилось лечение комбинацией операции и лучевой терапии. Еще 5 пациентам было проведено комплексное лечение с добавлением лучевого лечения и полихимиотерапии.

Доза цитостатика мелфалана рассчитывалась в количестве 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности. Объем конечности высчитывается с помощью арифметических формул путем измерения окружности

конечности в отдельных точках либо погружением конечности в сосуд с жидкостью и измерением объема вытесняемой жидкости. Максимальная доза мелфалана при перфузии нижней конечности — 140 мг, верхней конечности — 70 мг.

Для перфузии создается замкнутый контур, в который включены конечность, оксигенатор, перфузионный насос и датчики (рис. 1).

Дооперационный этап лечения включал в себя подготовку оборудования к процедуре и подготовку больного к операции.

Хирургический этап заключался в канюлизации магистральных сосудов конечностей с формированием замкнутого контура. Интраоперационно выделяли магистральные артерии и вены проксимальнее опухолевого поражения. Производилась их канюлизация и подключение к аппарату искусственного кровообращения. Первичный объем заполняли перфузионной жидкостью, которая состояла из 2 л гепаринизированного 0,9% раствора NaCl. Для предотвращения сброса цитостатика в общий кровоток на основание конечности накладывали жгут.

Принципиально важным в связи с тем, что используются большие дозы химиопрепарата, являлся контроль возможной утечки химиопрепарата

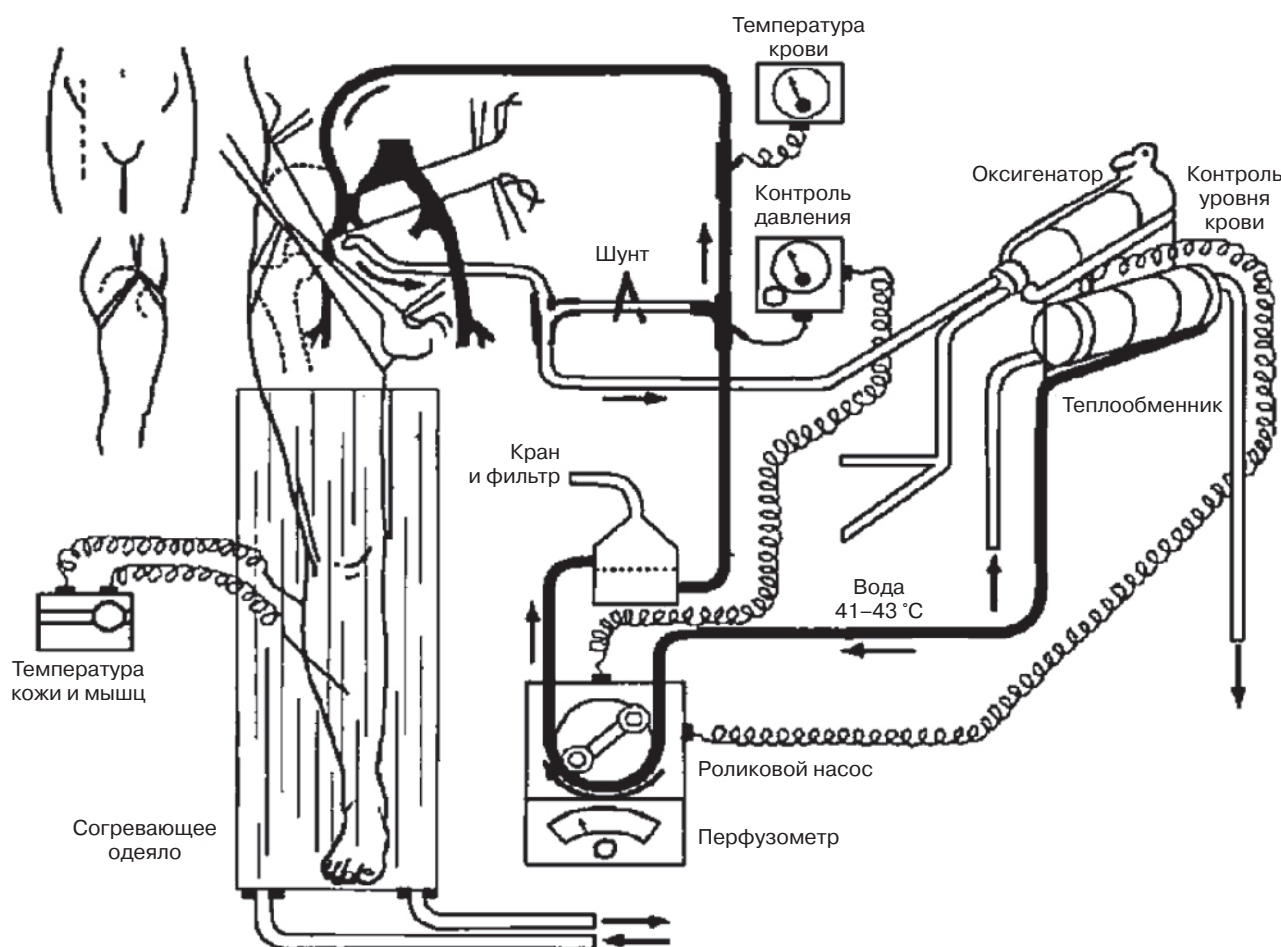


Рис. 1. Схема выполнения изолированной перфузии конечности

из конечности в системный кровоток. Для этого отслеживали увеличение количества имитатора токсического химиопрепарата вне изолированной конечности с помощью того или иного радиоактивного индикатора. В качестве такого имитатора обычно использовали радиофармпрепарат (РФП) на основе альбумина, меченного ^{99m}Tc . В некоторых европейских клиниках также применяли методику мониторинга сброса перфузионной среды в общий кровоток на основе использования меченных ^{99m}Tc эритроцитов *in vitro*. Для этого у больного накануне операции отбирали 50 мл крови, центрифугировали, после чего оставшиеся форменные элементы заливали элюатом ^{99m}Tc и инкубировали определенное время, при операции полученный раствор вводили в аппарат искусственного кровообращения.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина для получения не покидающего кровеносную систему радиоактивного индикатора была разработана и впервые в России внедрена в клиническую практику методика мечення ^{99m}Tc *in vivo* эритроцитов. Для этого коллиматором сцинтилляционным детектором проводили измерение скорости счета от радиоактивности в двух флаконах с ^{99m}Tc , полученных в лаборатории радионуклидной диагностики. В одном из них активность ^{99m}Tc составляла 80–100 МБк, а в другом 8–12 МБк ^{99m}Tc . По скорости импульсов калибровали коллиматорный детектор, откалиброванный детектор передвижного специализированного радиометра ISOMED-2166 (Дрезден, Германия) устанавливали в проекции сердца больного в 10–30 см от поверхности тела.

В начале операции в общую циркуляцию внутривенно вводили раствор нерадиоактивного пирфотеха, который создает хелатирующую оболочку на эритроцитах. Введенный ^{99m}Tc присоединялся к образуемому хелату, таким образом происходило мечение эритроцитов *in vivo*, которое не препятствовало газообмену.

После окончательной изоляции конечности (наложение жгута) РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из первого флакона вводили в перфузионный контур, осуществляли измерение скорости счета «подсветки» от радиоактивности в конечности. Далее РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из второго флакона вводили в системный кровоток, измеряли скорость счета.

Уровень утечки РФП — имитатора химиопрепарата — автоматически рассчитывали компьютером по простой формуле. Сохранение среднего значения уровня утечки по данным нескольких радиометрических измерений свидетельствовало о стабильной изоляции кровотока и о возможности введения химиопрепарата в АИК. Далее в ходе перфузии осуществлялось автоматическое измерение скорости счета с интервалом 20 с: стабильное увеличение скорости счета свидетельствовало об утечке РФП из

конечности (рис. 2). После этого начинали введение химиопрепарата в контур АИК.

С целью обеспечения адекватного газообмена и прогонки перфузата по всей системе замкнутого контура, а также для проверки всех составляющих системы сначала проводили перфузию только перфузионной жидкостью без химиопрепарата. Данный этап позволял произвести гепаринизацию сосудистого русла изолированной системы и предотвращал формирование тромбозов в мелких капиллярах.

Далее осуществляли перфузию цитостатиками. Мелфалан вводится в дозе 10 мг/л для нижней конечности и 14 мг/л для верхней конечности. Длительность перфузии для нижней конечности составила 60 мин, для верхней конечности — 30 мин, скорость перфузии — 35–40 мл/л объема конечности в минуту при температуре 39–40 °С.

По окончании процедуры перфузии кровь с перфузионной жидкостью в замкнутой системе собирали в резервуар. В изолированный контур, не меняя скорости перфузии, одновременно добавляли растворы для отмывания в объеме 3–6 л для нижней и 1–2 л для верхней конечности. Длительность этапа отмывания в среднем составляла около 20 мин. Критерием прекращения отмывания являлось изменение цвета циркулирующей жидкости в контуре с «красной» до «белой». В дальнейшем проводилось извлечение канюль из магистральных сосудов и восстановление целостности сосудистой стенки. Операция завершалась дренированием и ушиванием раны.

Системную токсичность выполненной процедуры оценивали в первую очередь по изменениям показателей крови. Было установлено, что токсичность ИРП не отличалась от таковой при проведении полихимиотерапии по стандартным схемам.

После проведения ИРП через 2–3 нед все больные были подвергнуты тщательному объективному и лабораторно-инструментальному осмотру. Локальный контроль проводили при помощи ультразвукового исследования пораженного участка конечности и зоны регионарного метастазирования и МРТ сегмента конечности, пораженного опухолью. Критерием эффективности являлось изменение размеров опухоли в сторону уменьшения. Для оценки эффективности применялась шкала RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Статистическую обработку полученных данных оценивали с помощью пакета программ Statistica 10.0. Выживаемость пациентов оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank теста.

Результаты исследования. Установлено, что в группе больных с саркомой мягких тканей, получивших лечение с применением методики ИРП, рецидивы и продолженный рост наблюдались у 3 (14,3%) из 21 больного в срок от 6 до 12 мес. Ме-

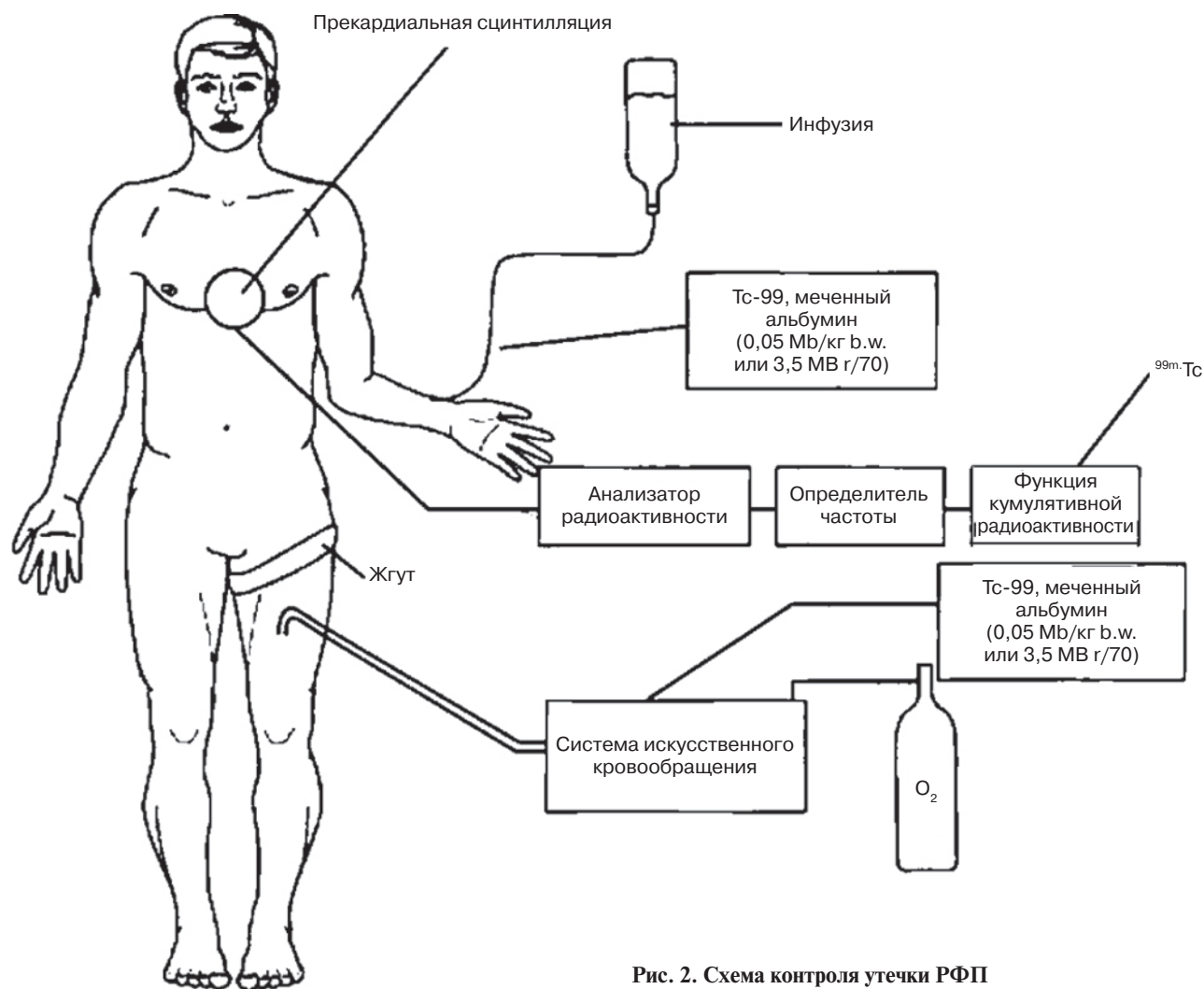


Рис. 2. Схема контроля утечки РФП

диана безрецидивной выживаемости составила 12 мес, а средний срок наблюдения безрецидивной выживаемости составил 19,4 мес. Метастазы появились у 3 (14,3%) больных, получивших лечение с применением ИРП, в срок от 5 до 10 мес. У всех трех пациентов выявлены метастазы в легких. Медиана наблюдения 15 мес. Средняя безрецидивная выживаемость 19,3 мес. Прогрессирование наступило у 4 (19%) пациентов.

Средний срок общей выживаемости 19,3 мес, медиана составила 15 мес.

В исследовательской группе пациентов с саркомой мягких тканей, получивших лечение с применением методики ИРП, из 21 больного умерли 2 (9,5%) от прогрессирования основного заболевания. Обе смерти произошли в срок 24 мес после ИРП.

При сравнении с контрольной группой летальности в первый год в обеих группах не было. Двухлетняя выживаемость в исследовательской группе составляет 90,5%, а в контрольной группе этот же показатель составляет 75%. А общая 5-летняя выживаемость в группе без ИРП составляет всего лишь 65,6%. Однако вследствие того, что в иссле-

довательской группе все случаи наблюдения носили проспективный характер со сроком наблюдения менее 5 лет, отдаленные результаты просчитать не представилось возможным. Тем не менее результаты нашего исследования позволяют высказать мнение, что процедура ИРП позволяет достичь общей 2-летней выживаемости 90,5% против 75% в контрольной группе пациентов, которым была выполнена калечащая операция.

Также в данной исследовательской группе следует отметить, что размер опухоли имеет значение, поскольку оба летальных исхода наступили у больных с опухолью больше 5 см.

Анализ частоты рецидивов у пациентов основной группы показал, что рецидивы и продолженный рост опухоли наблюдались у 3 (14,3%) из 21 больного в срок от 6 до 12 мес. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов данной группы составила 12 мес, средний срок наблюдения безрецидивной выживаемости составил 19,4 мес.

Метастазы появились у 3 (14,3%) больных, подвергнутых ИРП, в срок от 5 до 10 мес. У всех трех пациентов метастазы появились в легких. Средняя

безметастатическая выживаемость у больных основной группы составила 19,3 мес.

Оценка показателя выживаемости без прогрессирования основного заболевания у больных данной группы показала, что прогрессирование наступило у 4 (19%) пациентов из 21 больного: у двоих сочетание метастаза и рецидива, у 1 рецидив и у еще одного метастаз.

Оценка показателей общей выживаемости показала, что в этой группе из 21 больного умерли 2 (9,5%) от прогрессирования основного заболевания, обе смерти произошли в срок 24 мес. Медиана наблюдения составила 14 мес, а средний срок наблюдения составил 19,9 мес. Общая 2-летняя выживаемость составила 90,5%.

Также в данной исследовательской группе следует отметить, что размер опухоли имеет значение, поскольку оба летальных исхода наступили у больных с опухолью больше 5 см. Кроме того, следует обратить внимание на то, что все 4 случая прогрессирования заболевания после ИРП возникли в подгруппе больных с размерами опухоли более 5 см. Оценка результатов лечения больных группы сравнения показала, что двухлетняя выживаемость этих пациентов составила 75%.

Сравнение динамики смертности пациентов с местнораспространенной формой сарком мягких тканей конечностей, получивших лечение с применением изолированной перфузии и без применения данного метода, показало, что значение показателя 2-летней выживаемости в группе пациентов, получивших лечение с применением изолированной регионарной перфузии, было выше, чем в группе пациентов, получивших лечение без применения данного метода (рис. 3). Сравнение общей 2-летней выживаемости больных СМТ, кому была выполнена ИРП, и больных без ИРП с помощью long-rank

теста показало, что в основной группе значение этого показателя было статистически значимо выше ($p < 0,001$).

Анализ безопасности использованного подхода к лечению больных с СМТ показал, что у 32 (71%) пациентов отмечалась локальная токсичность I степени, у 1 пациента отмечался эпизод V степени осложнения, требующий ампутации. В 12 (26,7%) случаях отмечались осложнения II степени. Таким образом, нежелательные явления, наблюдавшиеся при лечении больных СМТ, были представлены преимущественно (97,8%) локальной токсичностью I–II степени, что не требовало специализированного лечения. Системные осложнения I–II степени отмечались у 7 (15,6%) пациентов.

По нашему мнению, низкая частота системных осложнений, отмеченная при использовании предложенного метода лечения, связана с использованием оригинальной методики мониторинга уровня поступления химиопрепарата в системный кровоток.

Следует отметить, что прослеживалась закономерность возникновения локальных осложнений в зависимости от температурного режима ИРП. Так, у 3 пациентов при проведении процедуры температура превышала 39 °C, при этом во всех случаях были отмечены вышеописанные осложнения.

Заключение. В нашей работе мы проанализировали результаты лечения 21 больного с местнораспространенными формами сарком мягких тканей конечностей, получившего лечение с применением методики изолированной регионарной перфузии. Характер заболевания, степень морфологической зрелости субстрата, распространенность заболевания были различны в каждом конкретном случае, однако имели определенное сходство, что позволило объединить их в общие группы.

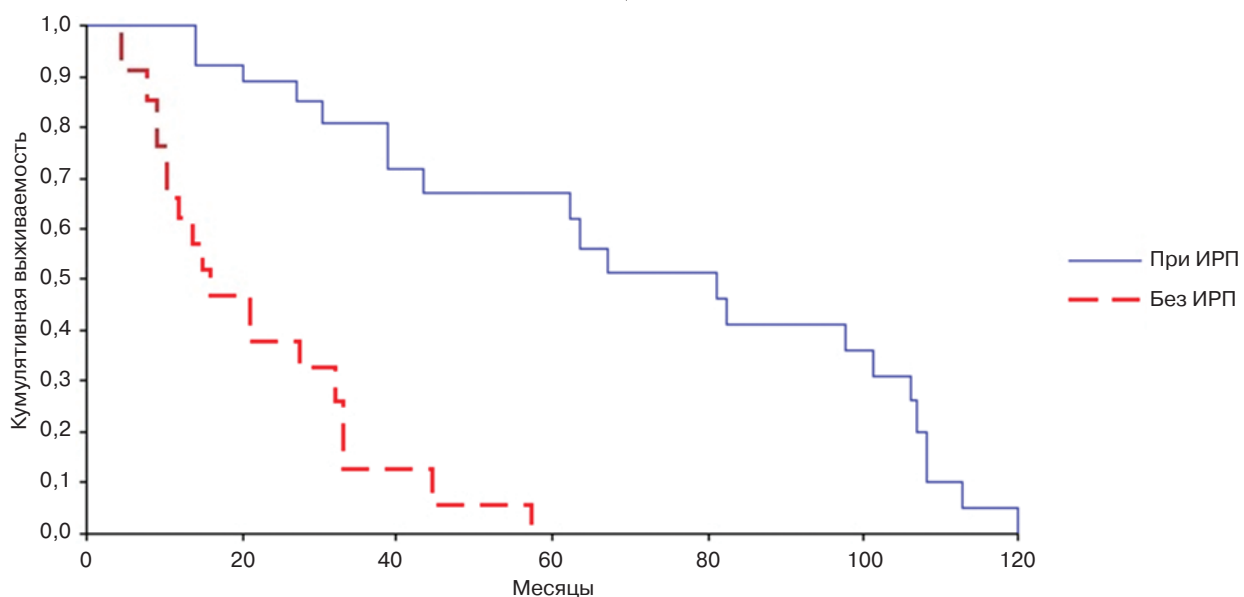


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость пациентов с саркомой мягких тканей при использовании различных методов лечения

Все больные были обречены на выполнение лечаших операций, если бы им не была выполнена изолированная регионарная перфузия. Результатом лечения явилась возможность сохранения конечности и как следствие улучшение качества жизни больных.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, в исследованиях которых была продемонстрирована высокая частота локального ответа и высокая вероятность сохранения конечности при СМТ с приемлемыми уровнями местной и системной токсичности при использовании этого подхода к лечению [11]. На сегодняшний день ИРП широко применяется в странах Европы с целью сохранения конечности с последующей резекцией опухоли и радиотерапией.

В то же время данные об эффективности ИРП в лечении СМТ, имеющиеся в литературе, получены в исследованиях с участием различных подтипов опухоли, как достаточно редких, так и весьма распространенных [11]. При этом, по мнению ряда авторов, лечение СМТ во многом зависит от гистологического подтипа опухоли [13, 14]. При этом гистологическая характеристика необходима не только для планирования таргетной терапии, но и для выбора адекватной схемы химиотерапии, поэтому необходимо подтвердить эффективность ИРП в лечении различных подтипов СМТ.

Deroose и соавт. (2012) проводили лечение СМТ дистальных отделов конечностей, доля органосохраняющих операций после ИРП составила 87% [10]. Авторы сделали заключение, что метод эффективен у пациентов с СМТ, однако при этом процент регрессии опухолей составил 33,4% и был значительно ниже, чем, например, в исследовании Schwindenhammer и соавт. (2013) — 70% [15].

У пациентов с местнораспространенными и нерезектабельными СМТ конечностей отмечается быстрый эффект от проводимой терапии в 76% случаях (от 58 до 91%), и средние показатели сохранения конечности составляют 84% (58–97%), локального контроля — 50–70%, 5-летней выживаемости до 50–60% [16].

Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую эффективность предложенного метода в качестве альтернативы ампутации и экзартикуляции конечностей. Полученные результаты свидетельствуют о дальнейших перспективах применения процедуры изолированной регионарной перфузии у больных с местнораспространенными онкологическими заболеваниями, для лечения которых исчерпаны возможности применения стандартных методов лечения.

Выводы

1. Метод изолированной регионарной перфузии конечности является перспективным методом лечения, направленным на редукцию опухоли, преду-

преждение возникновения рецидивов заболевания, что позволяет избежать выполнения ампутиационного хирургического вмешательства.

2. Метод изолированной регионарной перфузии у больных с местнораспространенной формой сарком мягких тканей конечностей позволяет достичь общей двухлетней выживаемости 90,5% по сравнению с 75% в группе сравнения.

3. Локальная токсичность, связанная с выполнением изолированной регионарной перфузии конечности, в большинстве случаев не превышала I и II степени по шкале Wieberdink.

4. Системная токсичность I–II степени по шкале СТС отмечалась в небольшом количестве случаев, что обусловлено применением оригинальной методики мониторинга уровня поступления химиопрепарата в системный кровоток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Долгушин Б.И., Демидова Л.В., Харатишвили Т.К., Буйденко Ю.В., Наркевич Б.Я., Феденко А.А., Бохан Б.Ю. Опыт использования методики изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 4, с. 46–54.
2. Borden E.C., Baker L.N., Bell R.S. et al. Soft Tissue Sarcomas of Adults. *Clinical Cancer Research*. 2003, v. 9, p. 1941–1956.
3. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., Burger J.W., den Bakker M.A., de Wilt J.H., Verhoef C. Long-term results of tumor necrosis factor α and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2011, v. 29, p. 4036–4044.
4. Gronchi A. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann. Surg.* 2010, v. 251 (3), p. 506–511.
5. Weitz J., Antonescu C.R., Brennan M.F. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21, p. 2719–2725.
6. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J. Clin.* 2004, v. 54 (2), p. 94–109.
7. Stojadinovic A., Leung D.H., 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.
8. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Comparison amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg.* 1992, v. 215 (3), p. 269–275.
9. Deroose J.P., van Geel A.N., Burger J.W., Eggermont A.M., Verhoef C. Isolated limb perfusion with TNF- α and melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma patients. *J. Surg. Oncol.* 2012, v. 105, p. 563–569.
10. Deroose J.P., Burger J.W., van Geel A.N., den Bakker M.A., de Jong J.S., Eggermont A.M., Verhoef C. Radiotherapy for soft tissue sarcomas after isolated limb perfusion and surgical resection: essential for local control in all patients? *Ann. Surg. Oncol.* 2011, v. 18, p. 321–327.
11. Grunhagen D.J., de Wilt J.H., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M. Technology insight: utility of TNF α -based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006, v. 3, p. 94–103.

12. Grunhagen D.J., de Wilt J.H., Graveland W.J. et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor- α and melphalan for limb threatening soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2006, v. 106 (8), p. 1776-1784.
13. Casali P.G. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 2012, v. 23 (Suppl. 10), p. 167-169.
14. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J., Forscher C., Nelson S.D., Selch M. et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19, p. 3203-3209.
15. Schwindenhammer B., Podleska L.E., Kutritz A., Bauer S., Sien-Yi Sheu I., Taeger G. et al. The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF α : a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J. Surg. Oncol.* 2013, v. 11, p. 185.
16. Thijssens K.M., van Ginkel R.J., Pras E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: the value of adjuvant radiotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006, v. 13 (4), p. 518-524.

Статья поступила 02.11.2016 г., принята к печати 24.11.2016 г.
Рекомендована к публикации И.Р. Сафиним

COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF ISOLATED LIMB PERFUSION WITH HYPERTHERMIA IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Bokhyan B.U.

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

Key words: soft tissue sarcoma, isolated regional perfusion, chemotherapy, survival, toxicity

Background. To estimate the effectiveness of locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities using an isolated perfusion chemotherapy in conditions of hyperthermia.

Methods. We performed the treatment results analysis of 57 patients with extremity soft tissue sarcomas. Patients were divided into 2 groups: first – 21 patients who received treatment with an isolated limb regional perfusion (ILP), melphalan (10 mg/l for lower limbs, and 13 mg/L for upper limb); second (control group) – 36 patients were treated with conventional methods of mutilating surgery.

During the ILP original methodology for monitoring of chemotherapy income levels in the systemic circulation was used.

Results. Patients undergoing ILP with locally advanced soft tissue sarcomas of the limbs can achieve overall 2year survival rate of 90,5% comparing to 75% in the control group.

Local toxicity in most cases did not exceed grade I and II under Wieberdink scale. Systemic grade I–II by CTC scale toxicity was observed in only few cases.

Conclusion. ILP is a promising method for the treatment of soft tissue sarcomas, contributing to the reduction of the tumor and prevent recurrence of the disease, thus avoiding performing the amputation surgery.

УДК 617-089.844

ВАРИАНТЫ ЗАМЕЩЕНИЯ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В.Ю. Ивашков, О.Ю. Горбачева, Р.Б. Азимова, В.А. Соболевский

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

Ключевые слова: онкология, реконструктивная хирургия, брюшная стенка, микрохирургия, обширные дефекты

Резекция опухолей передней брюшной стенки зачастую оставляет значительный дефект тканей. Современные методы реконструкции позволяют восстановить целостность брюшной стенки. Иссечение распространенных образований брюшной стенки зачастую приводит к возникновению комплексных дефектов, требующих послойного закрытия, позволяющих проводить радикальное лечение согласно онкологическим позициям, избежав таких осложнений, как послеоперационные грыжи, инфекция послеоперационной раны, некроз мягких тканей. В статье представлены обзор дооперационной оценки распространенности опухолевого процесса, анализ дефекта, хирургическое планирование и выбор оптимального хирургического метода для замещения дефекта.

Опухоли, локализующиеся на передней брюшной стенке, имеют самое разное морфологическое происхождение. Это могут быть как мезенхимальные опухоли (доброкачественные и злокачественные опухоли), так и опухоли, исходящие из придатков кожи.

Высокий удельный вес больных со злокачественной патологией кожи и мягких тканей в общей структуре онкологической патологии демонстрирует серьезность проблемы диагностики и лечения. В 2007 г. в структуре онкологической заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России на 475 432 больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования кожи, мягких тканей составил 67 070 (13,65%) случаев регистрации, учтенных онкологическими учреждениями. Из них в процентном отношении женщин — 16,18%, мужчин — 11,64% [1].

В последние годы отмечается рост заболеваемости раком кожи. В России злокачественные опухоли кожи в 2012 г. [2] занимали 3-е место у мужчин, уступая раку легкого и раку предстательной железы. У женщин рак кожи встречался в 13,6%, занимая 2-е место после рака молочной железы. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи первое место занимают

опухоли эпителиального происхождения, из них на долю плоскоклеточного рака приходится около 20% [3]. Нередко развитию плоскоклеточного рака кожи предшествуют различные предопухолевые состояния и заболевания кожи, такие как лучевые язвы кожи, ожоговые рубцы, пигментная ксеродерма, болезнь Боуэна, трофические язвы и другие хронически протекающие язвенные и гранулематозные поражения кожи (псориаз, красная волчанка) [4].

Мезенхимальные опухоли являются наиболее разнообразными по своей морфологической природе образованиями. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения, 80% составляют саркомы мягких тканей. Саркомы мягких тканей туловища и забрюшинного пространства составляют порядка 30%, при этом 40% составляют забрюшинные опухоли [5].

Лечение больных с местнораспространенными опухолями кожи и мягких тканей является сложной задачей, возникающей перед онкологом. Наиболее эффективным у данной группы пациентов является комбинированное лечение, хирургический компонент которого заключается в широком иссечении опухоли в пределах здоровых тканей. Это в первую очередь создает выраженный анатомический и функциональный дефект тканей [6], что требует выполнения реконструктивно-пластических вмешательств на этапах комбинированного и/или ком-

Адрес для корреспонденции

В.Ю. Ивашков

E-mail: vladimir_ivashkov@mail.ru

плексного лечения больных со злокачественными опухолями. Целесообразность выполнения данного рода вмешательств не подвергается сомнению и позволяет значительно расширить показания к выполнению радикальных оперативных вмешательств [7].

Брюшная стенка кровоснабжается преимущественно поверхностной и глубокой эпигастральной артерией с меньшим участием поверхностной системы. Латеральные отделы кровоснабжаются преимущественно за счет межреберных перфорантов.

Все дефекты передней брюшной стенки можно разделить на три группы:

- 1) дефект, вовлекающий кожу и подкожно-жировую клетчатку, требующий восполнения лишь мягких тканей;
- 2) дефекты, вовлекающие мышечно-фасциальный слой, нуждающийся в мышечном замещении;
- 3) обширные дефекты, включающие в себя все элементы брюшной стенки, требующие кожно-мышечного замещения.

Замещение дефекта пластикой местными тканями наиболее простой метод реконструкции. Нежелательно использование местных тканей с натяжением в связи с возрастающим риском развития некроза перемещенных тканей. Также для замещения недостатка тканей применяют пластику свободной кожей. Преимуществом данного метода является малая толщина покровных тканей и возможность контроля за рецидивом в области п/о рубцов. Одним из способов реконструкции мягких тканей передней брюшной стенки является пластика местными перемещенными лоскутами (лоскуты-пропеллеры) на ветвях глубокой эпигастральной артерии на одном или нескольких перфорантах [8].

Лоскут на основе наружной косой мышцы живота успешно используется в реконструктивно-пластической хирургии на протяжении многих лет для закрытия дефектов грудной клетки. Однако этот перемещенный лоскут также подходит и для закрытия дефектов в гипогастальной и паховой области. Наружную косую мышцу можно использовать как ипсилатеральную, так и двустороннюю для замещения объема тканей от 140 до 588 см² [9].

Для закрытия обширных дефектов показано использование перемещенных лоскутов. Основными донорскими местами являются лоскуты бедра и спины. Из перемещенных лоскутов бедра следует отметить лоскут на основе мышцы, напрягающей широкую фасцию бедра. Однако из недостатков этого метода — ненадежное кровоснабжение лоскута и, как следствие, высокий риск некроза [10].

У пациентов с обширной нехваткой тканей возможно использование лоскута на основе прямой мышцы бедра. Данный лоскут позволяет покрыть область до реберной дуги. Наиболее популярным в использовании для закрытия дефектов передней брюшной стенки можно назвать лоскут передне-

латеральной мышцы бедра на основе латеральной артерии, огибающей бедренную кость. Данный лоскут способен обеспечить обширное кожное покрытие в реципиентной области и при этом создает минимальный дефект в донорской. К плюсам этого лоскута можно отнести длинную сосудистую ножку и значительную дугу ротации лоскута. Максимальная дуга ротации позволяет закрывать всю гипогастральную и подвздошную область без нарушения трофики тканей [11].

Для замещения дефекта в гипогастальной области и паховой области возможно использование комбинированного метода реконструкции с применением ALT + Gluteal Fold Flap. По сообщению Американского общества пластических хирургов, данная методика позволяет закрыть обширную площадь поражения тканей с созданием надежного каркаса для поддержания апоневроза передней брюшной стенки без использования синтетических материалов и снижением риска развития послеоперационных грыж [12]. Также переднебоковой лоскут бедра возможно дополнить мышцей, напрягающей широкую фасцию бедра, для укрытия обширных дефектов брюшной стенки и замещением дефекта апоневроза [13]. Для закрытия дефектов в эпигастральной области применяется лоскут на основе широчайшей мышцы спины [14] (см. таблицу).

При недостаточной дуге ротации, перекручивании сосудистой ножки показано использование свободных лоскутов. Данная методика позволяет восполнять дефект тканей в любой локализации и иметь адекватное кровоснабжение перемещаемых тканей. Реципиентными сосудами в данном случае будут являться глубокая эпигастральная артерия либо поверхностная бедренная артерия.

Для восстановления апоневроза брюшины стенки существует несколько методик. Возможно использовать прямые, наружные и косые мышцы, перемещая их в область дефекта для укрепления апоневроза. Однако основным методом является использование синтетических сеток, особенно при обширных дефектах с вовлечением всех элементов брюшной стенки.

Для гигантских дефектов передней брюшной стенки возможно использование тотального лоскута бедра, включающего в себя латеральную, прямую мышцу бедра и мышцу, напрягающую бедро, кровоснабжающегося латеральной артерией, огибающей бедренную кость. Размер дефекта может быть до 500 см². Лоскут дополняется полипропиленовой сеткой для восстановления апоневроза брюшины [15].

Также в арсенале хирургов имеется ацеллюлярный дермальный матрикс. Данная сетка в течение 2 нед прорастает кровеносными сосудами, пропитывается фибробластами. Использование ацеллюлярного дермального матрикса снижает риск возникновения инфекционных осложнений,

Таблица. Сравнительный анализ перемещенных лоскутов [17]

Лоскут	Плюсы	Минусы
Торакодорзальный лоскут	Постоянная сосудистая анатомия, длинная сосудистая ножка, большой диаметр сосудов. Место забора лоскута может быть закрыто с хорошим косметическим эффектом при небольшой кожной площадке	Дефицит тканей в донорской области. Небольшая кожная площадка, однако хорошая толщина мышцы
Лоскут на основе переднелатеральной мышцы	Большой кожный трансплантат. Длинная сосудистая ножка с большим диаметром сосудов	Плохой эстетический вид в донорской области
Лоскут на основе мышцы, напрягающей фасцию	Длинная сосудистая ножка. Малозначимая функциональная потеря в донорской области. Значительный объем лоскута	Плохой эстетический вид в донорской области

спаечного процесса в брюшной полости и риск отторжения синтетических материалов. Одним из основных недостатков данного материала является его стоимость [16].

Материалы и методы. В период с 2006 по 2016 г. на базе отделения реконструктивной и пластической онкохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина было выполнено 1300 реконструктивных операций. Из них 13 случаев реконструкции обширных дефектов брюшной стенки. Местные ткани — 6 случаев, перемещенные лоскуты — 4, и пластика свободными лоскутами — 3 случая (рис. 1).

Реконструкция дефектов передней брюшной стенки



Рис. 1. Сравнительная диаграмма вариантов закрытия дефектов передней брюшной стенки

Клинический пример № 1

Пациентка И., 41 г. Диагноз: десмоидлатеральной поверхности передней брюшной стенки слева. Объем образования составлял 20×25×30 см. По данным КТ, в тканях брюшной стенки и таза определялась массивная опухоль с достаточно четкими контурами размером до 26×17,8×28 см. При этом верхний полюс определяется на уровне 10-го ребра реберной дуги слева, а нижний проекционно на уровне тазобедренного сустава. Опухоль тесно прилежала к косой мышце. Прорастания опухоли в структуры

брюшной полости не отмечалось. Опухоль исходила из наружных косых мышц слева (рис. 2). Выполнено оперативное лечение в объеме иссечения опухоли с замещением дефекта местными тканями. Во время иссечения опухоли было удалено 10-е ребро, так как опухоль интимно к нему прилежала. Также были удалены наружные и часть внутренних косых мышц. Дефект тканей закрыт местными тканями (рис. 3, 4). В последующем назначен курс лучевой терапии.

Клинический случай № 2

Пациент Г., 60 лет. Диагноз: дерматофибросаркома мягких тканей передней брюшной стенки. Состояние после комплексного лечения в 2008–2012 гг. Рецидив (R4). Считает себя больным в течение 10 лет, когда обнаружил опухолевое образование в области передней брюшной стенки на месте родимого пятна. Данное образование постепенно увеличивалось в размерах. С 2008 г. отмечает быстрый рост образования. По месту жительства выполнено иссечение опухоли. Гистологическое исследование 2012/13430 (готовые препараты): взрывающаяся дерматофибросаркома. С 2008 по 2012 г. трижды оперирован в связи с рецидивами заболевания. Далее проведены курс лучевой терапии, 6 курсов химиотерапии по схеме: доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м², метотрексат 25 мг/м². В марте 2012 г. выявлен рецидив заболевания. Обращался в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

По данным КТ-исследования на фоне послеоперационных рубцов в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки (преимущественно пупочной области) определялись два узла солидной структуры овальной формы с четкими ровными контурами. Узлы располагались симметрично по обе стороны от послеоперационного рубца, проходящего в проекции белой линии. Узел в левой половине пупочной области размерами 4,2 см с кожей не связан, без четких границ прилежал к левой прямой мышце живота. Узел в правой половине пупочной



Рис. 2. Вид пациентки до лечения



Рис. 3. Удаленное образование (вес 15 кг)

области размерами до 4 см прилежал без четкой границы к коже и правой прямой мышце живота (рис. 5). Выполнено хирургическое лечение в объеме иссечения рецидивной опухоли с замещением дефекта торакодорзальным лоскутом на микрососуди-



Рис. 4. Вид пациентки спустя 3 мес после операции

стых анастомозах и замещением дефекта брюшины полипропиленовой сеткой (рис. 6, 7).

Для интраоперационной оценки проходимости анастомозов и перфузии лоскута использован метод флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым [18].

Клинический пример № 3

Больной К., 50 лет, обратился в клинику РОНЦ с жалобами на наличие опухолевого образования на передней брюшной стенке (рис. 8). Ранее пациент оперирован по месту жительства в объеме удаления опухоли передней брюшной стенки с пластикой местными тканями. При пересмотре гистологических препаратов – липосаркома G2.

Больному выполнена операция – удаление рецидивной опухоли с резекцией тканей передней брюшной стенки. Образовавшийся сквозной дефект размерами 20×15 см локализован в эпигастральной области. Связи с органами брюшной полости не выявлено (рис. 9).

Для замещения дефекта апоневроза использована полипропиленовая сетка. Дефект мягких тканей восполнен за счет перемещенного кожно-мышечного торакодорзального лоскута (рис. 10).

Рана зажила первичным натяжением. Гистологическое заключение – липосаркома G2-3. В послеоперационном периоде больному проведены 2 курса химиотерапии и курс лучевой терапии СОД 50 Гр. Срок наблюдения больного – 4 года без признаков

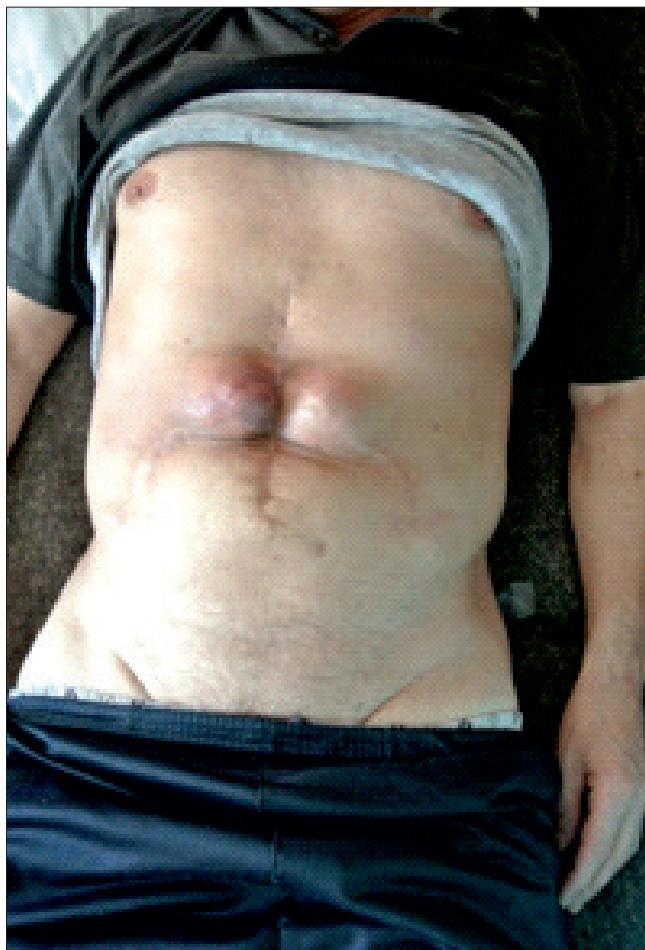


Рис. 5. Вид пациента до лечения. Рецидив опухоли (R4) в области п/о рубца



Рис. 6. Закрытие дефекта полипропиленовой сеткой

болезни, получены хорошие функциональные результаты (рис. 11).

При локализации опухоли в нижних отделах брюшной стенки (подвздошная область) для замещения дефекта мягких тканей в двух случаях мы использовали перемещенный ректоабдоминальный кожно-мышечный лоскут.



Рис. 7. Вид пациента через 6 мес



Рис. 8. Липосаркома передней брюшной стенки

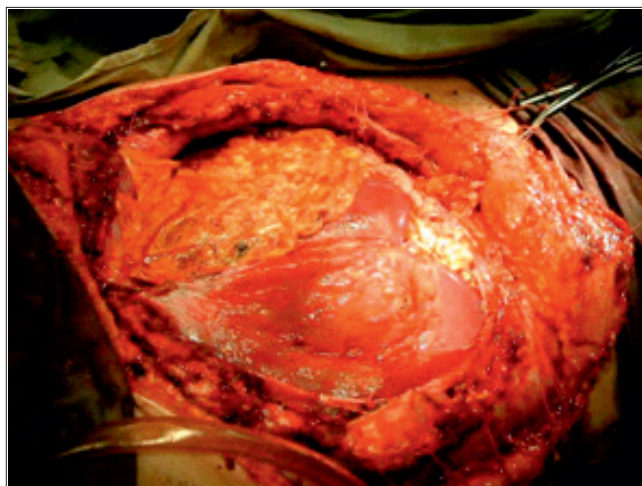


Рис. 9. Дефект после удаления опухоли

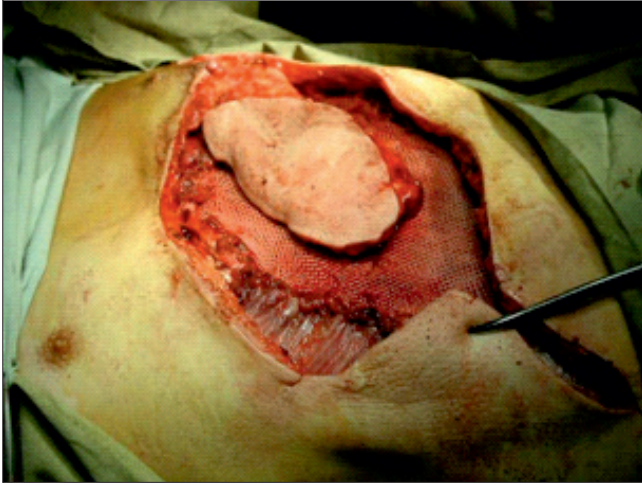


Рис. 10. Этап реконструкции дефекта сеткой и перемещенным лоскутом



Рис. 11. Окончательный вид после реконструкции

Клинический пример № 4

Больная Б., 31 г., обратилась в клинику РОНЦ с наличием массивного опухолевого образования брюшной стенки. Ранее больная оперирована по месту жительства в объеме удаления опухоли с пластикой местными тканями. При пересмотре гистологических препаратов — злокачественная фиброзная гистиоцитома. При поступлении отмечается массивная опухоль мягких тканей, локализованная в левой подвздошной области, размерами 20×17 см. Кожа в проекции опухоли гиперемирована. По данным КТ отмечается краевая деструкция крыла левой подвздошной кости (рис. 12, 13).

В связи с выраженными явлениями распада опухоли и интоксикации от проведения неоадьювантной терапии решено было отказаться. На первом этапе лечения больной была выполнена операция — удаление рецидивной опухоли с резекцией тканей брюшной стенки, краевой резекцией крыла подвздошной кости. Дефект мягких тканей восста-

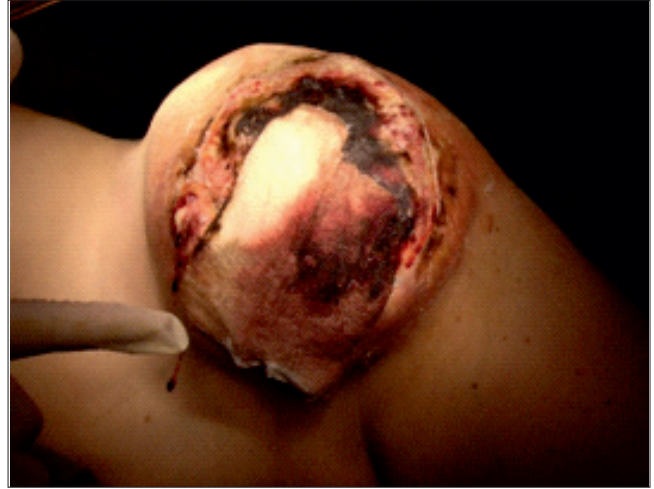


Рис. 12. Распадающаяся опухоль мягких тканей

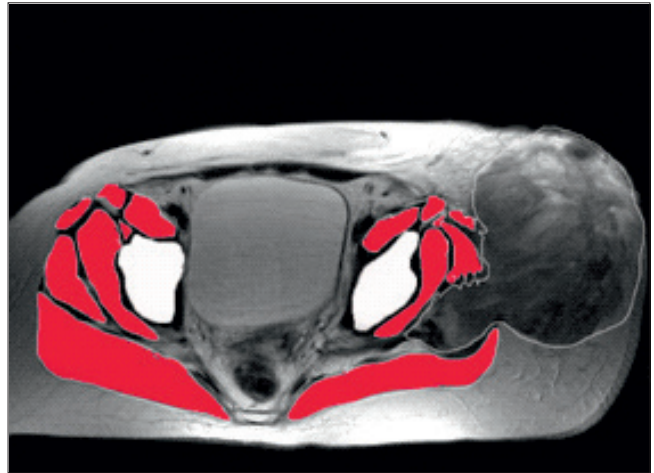


Рис. 13. КТ-исследование тканей подвздошной области

новлен за счет перемещенного кожно-мышечного ректоабдоминального лоскута (рис. 14–16).

Гистологическое заключение — ЗФГ мягких тканей G3. Рана зажила первичным натяжением. На 15-е сутки больной проведен курс химиотерапии. Всего больной проведены 4 курса химиотерапии в послеоперационном периоде, однако через 6 мес выявлены множественные метастазы в легкие. Больной проводились неоднократные курсы химиотерапии, но, несмотря на это, больная умерла через 9 мес после операции.

Клинический пример № 5

В случае расположения опухоли в нижних отделах живота и отсутствии возможности использовать перемещенный ректоабдоминальный лоскут вариантом выбора реконструкции дефекта может служить перемещенный кожно-мышечный лоскут на мышце, напрягающей широкую фасцию (TFL). Лоскут имеет короткую сосудистую ножку (ветвь артерии, огибающей бедренную кость), относительно

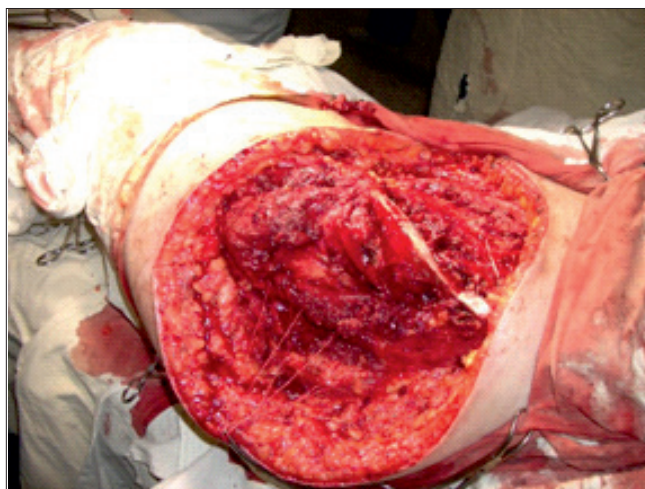


Рис. 14. Дефект после удаления опухоли

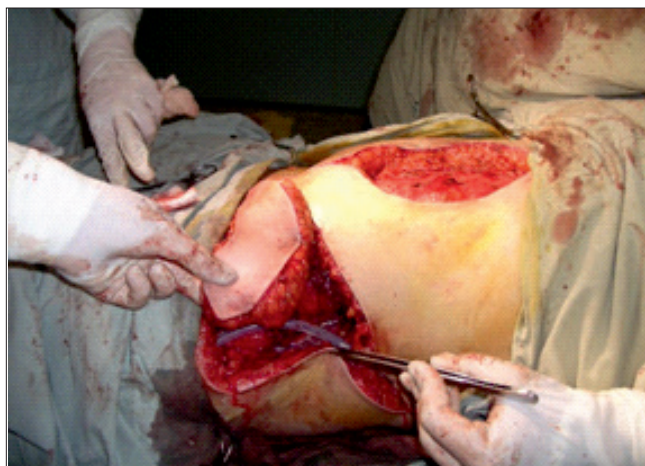


Рис. 15. Этап перемещения лоскута



Рис. 16. Окончательный вид раны

небольшую мышечную порцию и достаточную кожно-фасциальную площадку (рис. 17). В перемещенном варианте TFL используется для восполнения дефектов передней поверхности бедра, ягодичной области, нижних отделов брюшной стенки.

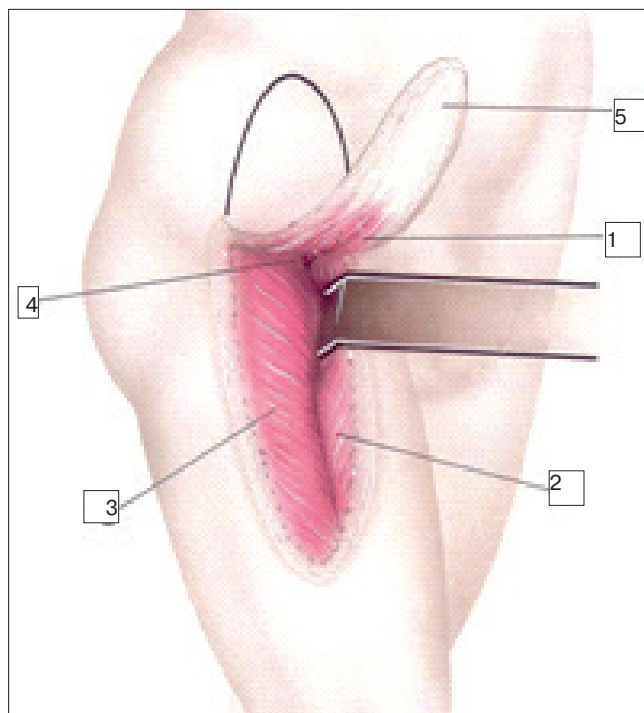


Рис. 17. Схема выделения лоскута мышцы напрягателя широкой фасции бедра

Разметку лоскута начинают с нанесения на кожу оси лоскута, которая совпадает с линией, соединяющей переднюю верхнюю ость подвздошной кости и латеральный мыщелок бедренной кости. Далее наносят проекцию мышечной порции лоскута и проекцию сосудистой ножки лоскута, которая находится на 2–3 см ниже большого вертела бедренной кости. Как правило, это место и является точкой ротации лоскута. Размер кожно-фасциальной площадки лоскута может достигать 25–30 см, практически до уровня коленного сустава. Выкраивание и забор лоскута не приводят к образованию выраженного косметического дефекта в донорской области.

Больная А., 40 лет, поступила в клинику РОНЦ с рецидивным опухолевым образованием мягких тканей передней брюшной стенки. Ранее больная трижды оперирована по месту жительства в объеме удаления опухоли с пластикой местными тканями. При пересмотре гистологических препаратов – дерматофибросаркома G2. Рецидивная многоузловая опухоль занимает нижние отделы живота с распространением на лонную область (рис. 18, 19).

При КТ- и УЗИ-обследовании больной выявлено поражение мягких тканей передней брюшной стенки, опухоль интимно прилежит к лонной кости. Больной выполнена операция – удаление рецидивной опухоли с резекцией тканей брюшной стенки, краевой резекцией лонной кости. В состав удаленных тканей вошли нижние фрагменты прямых мышц живота, нижние эпигастральные сосуды перевязаны.

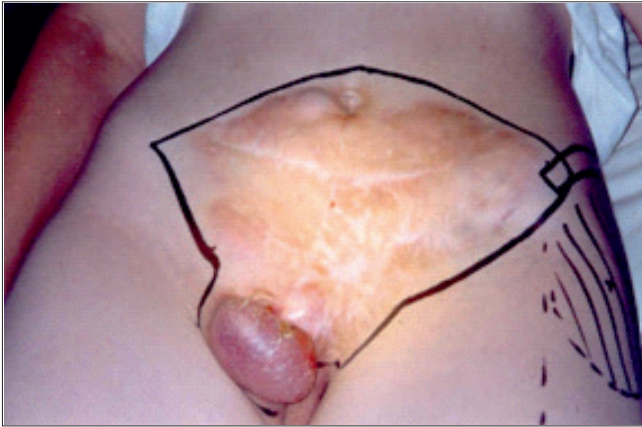


Рис. 18. Рецидив дерматофибросаркомы передней брюшной стенки

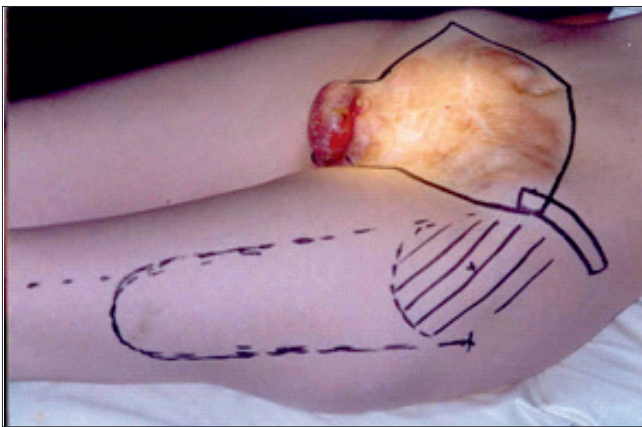


Рис. 19. Разметка лоскута

Образовавшийся сквозной дефект передней брюшной стенки замещен с использованием полипропиленовой сетки и двух перемещенных кожно-мышечных лоскутов на мышце, натягивающей широкую фасцию (рис. 20). Рана зажила первичным натяжением. Гистологическое заключение — дерматофибросаркома G2. Достигнут хороший функциональный и эстетический результат. В послеоперационном периоде больной проведен курс лучевой терапии СОД 60 Гр.

Подводя итог анализу результатов лечения больных с распространенными опухолями брюшной стенки, необходимо отметить, что в данную группу вошли пациенты с распространенными рецидивами сарком мягких тканей брюшной стенки, а эта категория больных изначально имеет неблагоприятный прогноз заболевания. Однако проведение данным пациентам хирургического лечения в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли с комбинированной пластикой дефекта позволило добиться хороших местных результатов лечения с надежными функциональными результатами, что значительно улучшило качество жизни данных больных. Выполнение радикальной операции с за-

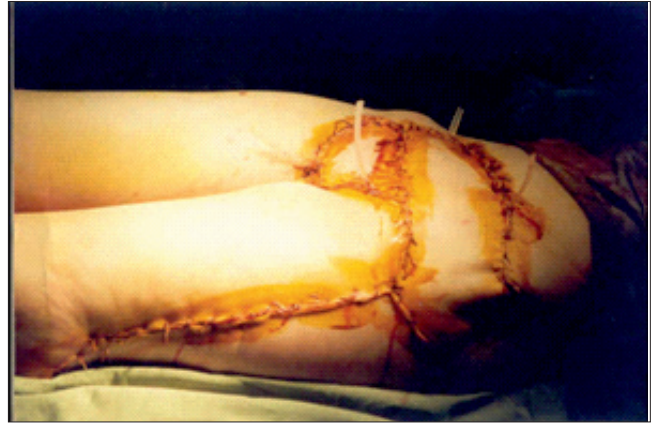


Рис. 20. Окончательный вид раны

мещением дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом позволило в срок начать проведение комбинированного лечения, рано активизировать больных и в ряде случаев добиться стойкого излечения заболевания.

Осложнения. Из возможных осложнений следует отметить частичные/полные некрозы лоскутов, серомы, гематомы. В нашей практике частота частичных некрозов перемещенных лоскутов составляет 7%. Полных некрозов при реконструкции дефектов брюшной стенки отмечено не было. У одного пациента наблюдалась длительно существующая серома, которую удалось эффективно устранить, используя комбинацию фармакологических препаратов [19].

Заключение

Обширные дефекты передней брюшной стенки после резекции опухолей могут быть выполнены с превосходными результатами с учетом всех онкологических принципов, в зависимости от типа опухоли и применением подходящего метода реконструкции в каждом отдельном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. М.: Издательская группа РОНЦ. 2011.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ. 2014.
3. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи. Практическая онкология. 2012, т. 3, № 2, с. 80-91.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. М., Практическая медицина. 2013, с. 38-39.
5. Феденко А.А., Горбунова В.А. Саркомы мягких тканей. Опухоли мягких тканей. Поволжский онкологический вестник. 2012. УДК 616.7-006.3.04.
6. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. М.: «Медицина». 1993.
7. Агуллин И.Р., Сафин И.Р. Пластика дефектов кожи и мягких тканей в лечении злокачественных опухолей перемещенными кожно-мышечными лоскутами. Опухоли кожи и мягких тканей. Поволжский онкологический вестник. 2012.

8. Tang R., Gu Y., Gong D.Q. et al. Immediate repair of major abdominal wall defect after extensive tumor excision in patients with abdominal wall neoplasm: A prospective review of 27 cases. *Ann. Surg. Oncol.* 2009, v. 16, p. 2895-2907.
9. Zhang R., Wang C., Chen Y., Zheng B., Shi Y. The use of unilateral or bilateral external oblique myocutaneous flap in the reconstruction of lower abdominal wall or groin defects after malignant tumor resection. *J. Surg. Oncol.* 2014.
10. Ger R., Dubois E. The prevention and repair of large abdominal wall defects by muscle transposition: A preliminary communication. *Plast. Reconstr. Surg.* 1983, v. 72, p. 170-175.
11. Tamai M., Nagasao T., Miki T., Hamamoto Y. et al. Rotation arc of pedicled anterolateral thigh flap for abdominal wall reconstruction: How far can it reach? 2015, v. 68 (10).
12. Masahide Fujiki, Shimpei Miyamoto, Masaki Arikawa. Combined Use of Anterolateral Thigh and Gluteal Fold Flaps for Complex Groin Reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.*, v. 3.
13. Lv Y., Cao D., Guo F., Qian Y. et al. Abdominal wall reconstruction using a combination of free tensor fasciae lata and anterolateral thigh myocutaneous flap: a prospective study in 16 patients. *Am. J. Surg.* 2015, v. 210.
14. Ninkovic M., Kronberger P., Harpf C. et al. Free innervated latissimus dorsi muscle flap for reconstruction of full-thickness abdominal wall defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998, v. 101, p. 971-978.
15. Lin S.J., Butler C.E. Subtotal thigh flap and bioprosthetic mesh reconstruction for large, composite abdominal wall defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010, v. 125, p. 1146-1156.
16. Connor J., McQuillan D., Sandor M. et al. Retention of structural and biochemical integrity in a biological mesh supports tissue remodeling in a primate abdominal wall model. *Regen. Med.* 2009, v. 4, p. 185-119.
17. Serafin D. Atlas of microsurgical composite tissue transplantation. Philadelphia: Saunders. 1995.
18. Мудунов А.М., Соболевский В.А., Удинцов Д.Б., Ивашков В.Ю., Диков Ю.Ю. Флуоресцентная ангиография как метод интраоперационной оценки перфузии ауто-трансплантата при реконструкции комбинированных дефектов у больных с опухолями головы и шеи. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2015, № 4, с. 31-37.
19. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Клинический случай лечения длительной лимфорреи, возникшей после радикальной мастэктомии. *Поволжский онкологический вестник.* 2015, № 3, с. 67-72.

Статья поступила 03.10.2016 г., принята к печати 31.10.2016 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

OPTIONS OF CLOSING OF FORWARD ABDOMINAL WALL DEFECTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

Ivashkov V.U., Gorbacheva O.U., Azimova R.B., Sobolevsky V.A.

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

Key words: oncology, reconstructive surgery, abdominal wall, microsurgery, extensive defects

Resection of tumors of the anterior abdominal wall often leaves significant tissue defect. Modern methods of reconstruction allow to restore the integrity of the abdominal wall. Excision of locally advanced lesions often leads to complex defects requiring layered closure that allows radical treatment of cancer avoiding such complications as a postoperative hernia, postoperative wound infection and necrosis of soft tissues. This article provides an overview of the prevalence of preoperative assessment of tumor process, defect analysis, surgical planning and the choice of optimal surgical technique for replacing a defect.

УДК 616-07

ОСТЕОДИСТРОФИЯ ПРИ АДЕНОМЕ ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ

Л.П. Яковлева¹, В.З. Доброхотова², Т.Т. Кондратьева², М.А. Кропотов¹, А.И. Паловская²,
Е.Л. Дронова²

¹ ГБУЗ Московский клинический научный центр

² ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, г. Москва

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, распространенная остеодистрофия, дифференциальный диагноз

Статья посвящена описанию клинического случая первичного гиперпаратиреоза с распространенной остеодистрофией вследствие аденомы паращитовидной железы. Описаны трудности дифференциальной диагностики остеодистрофических изменений, имитирующих массивное опухолевое поражение, с метаболическими нарушениями вследствие эндокринной патологии. Представлены результаты комплексного цитологического, рентгенологического и биохимического обследования и результаты лечения пациента.

Обсуждение диагностических ошибок в плоскости онкологических диагнозов, как правило, затрагивает проблему недостаточной онкологической настороженности, несвоевременной оценки имевшихся у больного признаков злокачественного поражения, приведших к поздней постановке диагноза злокачественной опухоли, и упущенных вследствие этого лечебных возможностей. В представляемом клиническом случае речь идет об обратной для онкологов ситуации, когда проявления метаболического нарушения (гиперпаратиреоза) длительное время расценивались как опухолевые и в конечном итоге как множественные метастатические, а истинная и легко устранимая их причина (аденома паращитовидной железы) не была распознана.

Первичный гиперпаратиреоз является диагнозом сугубо эндокринологическим, вместе с тем данная патология имеет достаточно специфичную клиническую картину и при длительном анамнезе приводит к генерализованным опухолеподобным изменениям в костной ткани. Именно по этой причине зачастую пациенты с впервые выявленными костными изменениями исходно попадают в поле зрения онкологов, а отсутствие ориентированности специалистов данной категории в отношении

первичного гиперпаратиреоза нередко приводит к диагностическим и лечебным ошибкам.

Паратиреоидная остеодистрофия (генерализованная фиброзная остеодистрофия, болезнь Реклингаузена, первичный гиперпаратиреоз) — заболевание, характеризующееся избыточной остеокластической резорбцией, фиброзным перерождением костного мозга и генерализованным остеопорозом. Встречается в любом возрасте, но преимущественно у женщин 40–50 лет.

Это заболевание эндокринного характера, возникающее на фоне гиперфункции паращитовидных желез, как первичного, так и вторичного (в результате длительной гипокальциемии, хронической почечной недостаточности, гиперфосфатемии, недостатке витамина D и синдроме мальабсорбции) гиперпаратиреоза.

При этом различные виды гиперпаратиреоза характеризуются схожими изменениями костной ткани. Повышенный синтез паратгормона при первичном гиперпаратиреозе вызывает усиленную мобилизацию кальция и фосфора из костей, при этом наблюдается гиперкальциемия и гипофосфатемия, что обусловлено уменьшением тубулярной реабсорбции фосфатов и увеличением реабсорбции солей кальция. Увеличивается активность остеобластов и остеокластов, приводящая к интенсивной перестройке ткани с усиленным остеокластическим рассасыванием кости и одновременным фиброзированием костномозговых пространств.

Адрес для корреспонденции

Лилия Павловна Яковлева
E-mail: lpopkova@mail.ru

Клиническая картина складывается из жалоб на боли и припухание мягких тканей вокруг пораженных костей, мышечную слабость, патологические переломы, полидипсию, полиурию. Заболевание зачастую в течение многих лет протекает незаметно для больного. Рентгенологически отмечают распространенный остеопороз, расширение костномозгового канала длинных костей, субпериостальную деминерализацию, пятнистый рисунок костей черепа, субпериостальную резорбцию дистальных отделов ногтевых фаланг. Лабораторно обнаруживают повышение содержания в крови кальция, щелочной фосфатазы, паратгормона, снижение показателей фосфатов. Клинически заболевание имеет сходство с фиброзной остеодисплазией, миеломной болезнью, системным остеопорозом, остеомалацией.

Если при обследовании пациента устанавливается, что костные изменения связаны с первичным гиперпаратиреозом, то необходимо решение вопроса о хирургическом лечении опухоли паращитовидной железы.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГ) обусловлен избыточной секрецией паратгормона, сопровождается первичной гиперкальциемией и зачастую протекает бессимптомно. Его распространенность составляет примерно 42:100 000, а среди женщин старше 60 лет достигает 4:1000. У женщин первичный гиперпаратиреоз встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин [1, 2].

Примерно в 80% случаев причиной ПГ является аденома одной из паращитовидных желез и в 15% случаев — первичная гиперплазия этих желез. На долю рака приходится не более 1–2% случаев. Метастатическое поражение паращитовидных желез при опухолях других органов встречается еще более редко [3].

Радикальным методом лечения ПГ является паратиреоэктомию при доброкачественном поражении паращитовидных желез, которая должна сочетаться с гемитиреоэктимией при выявлении рака паращитовидной железы [1, 4]. В связи с этим для клинициста необходимо четкое топическое определение гиперфункционирующей паратиреоидной ткани, которая может локализоваться как на передней поверхности шеи паратрахеально, так и в области верхней грудной апертуры и в средостении [5]; клинически изменения паращитовидных желез могут проявляться в виде узлового образования [4]. Стандартно для топической диагностики гиперплазированных или опухолево-измененных паращитовидных желез применяется ультразвуковая томография шеи, радиоизотопное сканирование с технецием-99m, рентгеновская компьютерная томография, комбинированное SPECT/КТ, ПЭТ/КТ [6–8]. Цитологическая диагностика патологии паращитовидных желез затруднена в связи с трудностями интерпретации пункционного материала.

Это связано как с редкостью данной патологии, так и с тем, что число публикаций, касающихся цитопатологии паращитовидных желез, весьма ограничено [9].

В целом первичный гиперпаратиреоз, развивающийся на фоне первичных гиперпластических и опухолевых изменений в паращитовидных железах, является достаточно редкой патологией. При анализе публикаций, посвященных этой проблеме, встречаются, как правило, лишь описания единичных наблюдений. Это обуславливает определенные трудности в диагностике и определении тактики лечения данной патологии, что и послужило для нас поводом к описанию представленного ниже клинического наблюдения.

Представляемый нами случай первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента, обратившегося в нашу клинику по поводу злокачественного поражения верхней челюсти с метастазами в кости скелета, на наш взгляд, может представлять интерес именно с точки зрения дифференциальной диагностики опухолевой и эндокринологической патологии, в том числе с морфологической точки зрения.

Пациент, мужчина 37 лет, был направлен в Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина к специалистам по опухолям головы и шеи из регионального онкодиспансера с диагнозом: «злокачественное новообразование верхней челюсти, состояние после хирургического лечения. Прогрессирование заболевания в виде местного рецидива и метастатического поражения костей скелета. IV стадия. II кл. группа».

Из истории заболевания известно, что впервые пациент оперирован стоматологами в 2000 г. по поводу неуточненного новообразования в области нижней челюсти. Морфологические препараты после данной операции недоступны для пересмотра, точный характер операции неизвестен — не сохранилась первичная медицинская документация. Через 14 лет (в 2014 г.) пациент оперирован повторно в объеме краевой резекции правой верхней челюсти в отделении челюстно-лицевой хирургии по месту жительства с диагнозом: «остеобластокластома верхней челюсти справа». Через 4 мес после хирургического лечения опухоли верхней челюсти у пациента появились жалобы на боли в костях таза. При обследовании по данным МРТ выявлены признаки опухолевого поражения костей таза, крестца и верхней трети правого бедра. При сцинтиграфии костей выявлено также поражение правой верхней челюсти, грудины и передних отростков ребер с обеих сторон. При обследовании у онколога по месту жительства была исключена миеломная болезнь. При цитологическом исследовании пунктата опухоли правой верхней челюсти было высказано предположение о гигантоклеточной опухоли (остеокласто-

ме). С диагнозом «остеобластокластома верхней челюсти, состояние после хирургического лечения; продолженный рост, множественные метастазы в костях» пациент был направлен в РОНЦ.

При первичном осмотре пациента обращала внимание специфическая «утиная» походка, характерная для дегенеративно-дистрофических изменений суставов. Пациент предъявлял жалобы на боли в ногах, костях таза, жажду. Цитологическое заключение по представленному с места жительства пунктату опухоли верхней челюсти было малоинформативным: обнаружены немногочисленные остеокластоподобные многоядерные и фибробластические клетки, что делало необходимым проведение повторного цитологического исследования. Дифференциальный диагноз проводился между гигантоклеточной гранулемой, аневризмой костной кисты и другими неопухолевыми процессами. При пересмотре представленных готовых гистологических препаратов удаленной по месту жительства опухоли верхней челюсти также не удалось получить однозначного ответа: были обнаружены срезы слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием, и срезы образования, которое было трудно дифференцировать между гигантоклеточной опухолью и гигантоклеточной репаративной гранулемой.

С онкологической точки зрения, клинические проявления заболевания не укладывались в более или менее закономерное понимание опухолевого процесса. Дифференциальный диагноз гигантоклеточной опухоли не относится к числу простых. Ее нужно отличать прежде всего от гигантоклеточной репаративной гранулемы и «бурой опухоли» при гиперпаратиреозе. Это новообразование необходимо также дифференцировать от неоссифицирующей фибромы, доброкачественной фиброзной гистиоцитомы, фиброзной дисплазии, остеосаркомы с большим количеством гигантских клеток и аневризматической костной кисты. В целом, по заключениям патологов и гистологов, именно этот дифференциально-диагностический ряд выстраивался в данном случае.

При пересмотре представленных КТ и МРТ исследований помимо множественного поражения костей скелета было обнаружено наличие узлового образования пониженной плотности с четкими ровными контурами размером 3×2 см, расположенного в нижней трети шеи слева на уровне Th1, под задней поверхностью левой доли щитовидной железы, что позволило заподозрить неопухолевую природу поражения костей (рис. 1).

При пункции выявленного узлового образования под левой долей щитовидной железы были получены клетки, которые, по мнению цитологов, вероятнее всего соответствовали раку паращитовидной железы (рис. 2–4).



Рис. 1. Компьютерная томография шеи. Определяется узловое образование до 3 см в диаметре по задней поверхности левой доли щитовидной железы

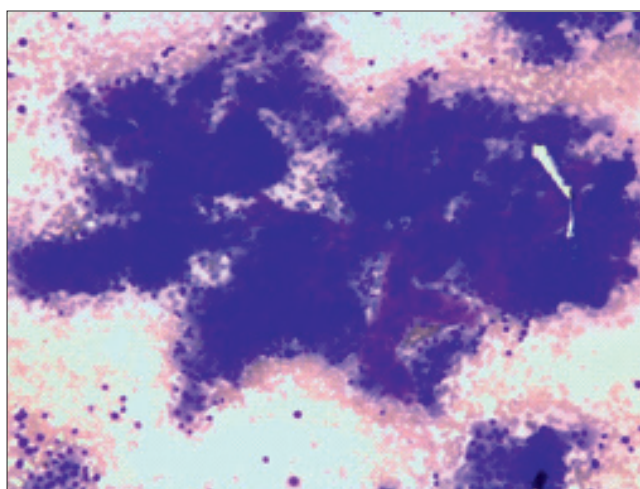


Рис. 2. Пунктат опухоли паращитовидной железы. Пунктат отличается высокой клеточностью с наличием тканевых клочков и обилием сосудов. Окраска по Лейшману. Ув. ×10

В плане комплексного обследования пациенту было выполнено двухфазное скintiграфическое исследование щитовидной и паращитовидных желез с технетрилом. При отсроченном исследовании через 180 мин — паратиреоидная фаза — на скintiграммах выявляется очаг повышенного накопления в проекции нижнего полюса левой доли щитовидной железы. Кроме того, отмечаются множественные очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в видимых отделах скелета, которые могут быть обусловлены паратиреоидной остеодистрофией (рис. 5).

Повторная пункция опухоли в области правой верхней челюсти выявила немногочисленные клетки типа остеокластов, единичные фибропластические элементы, которые не исключали, при учете клинко-рентгенологических данных, наличие дисплазии (рис. 6, 7).

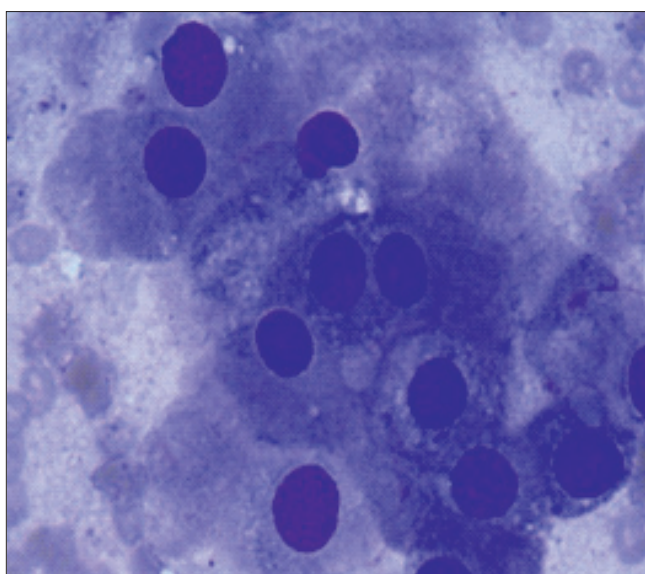
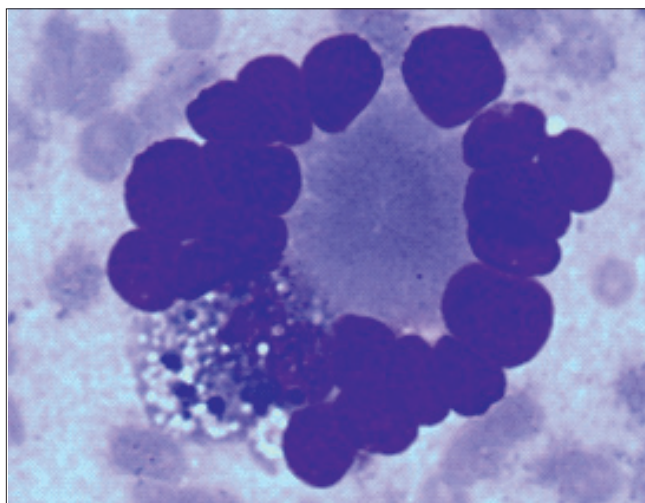


Рис. 3, 4. Пунктат опухоли паращитовидной железы. Аденоматозная структура из эпителиальных клеток с гиперхромными неправильными, атипичными ядрами. Клетки опухоли с широкой цитоплазмой, похожие на онкоциты

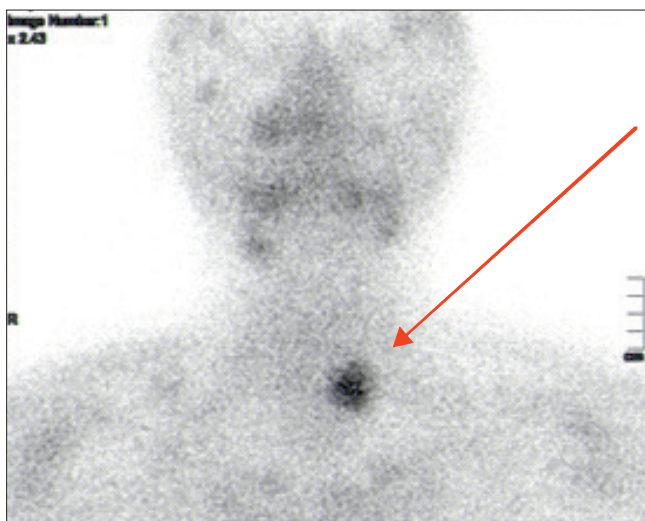


Рис. 5. Радионуклидное исследование щитовидной и паращитовидных желез

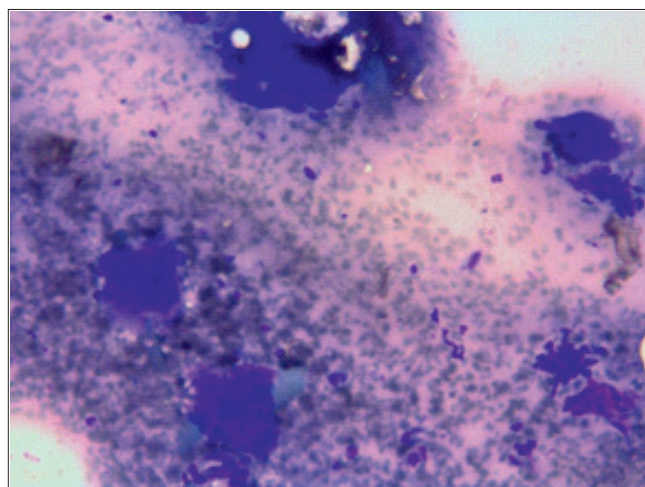


Рис. 6. Цитологическое исследование пунктата верхней челюсти: единичные многоядерные клетки типа остеокластов, скопления остеобластов, фибро-гистиоцитарные элементы, участки фиброза. Окраска по Лейшману. Ув. $\times 10$

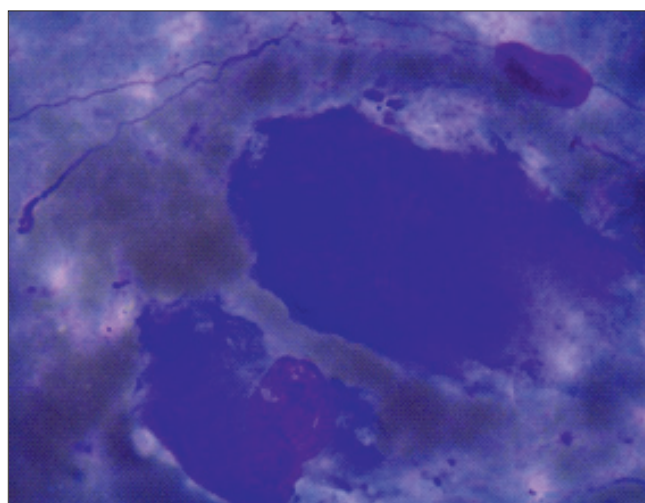


Рис. 7. Многоядерный остеокласт, двухъядерный остеобласт. В ядрах заметны нуклеолы. Ув. $\times 10$

Для верификации костных изменений была выполнена трепан-биопсия из измененного крыла подвздошной кости под контролем компьютерной томографии. Цитологическая картина более всего соответствовала болезни Реклингаузена (паратиреоидной остеодистрофии). Морфологами также была диагностирована паратиреоидная остеодистрофия, которая носит название «бурая опухоль» (рис. 8–10).

В комплексном обследовании у пациента первоочередно был выполнен анализ крови на определение уровня паратгормона, который составил 192,1 пг/мл. В биохимическом анализе крови выявлены электролитные нарушения в виде повышения уровня кальция до 3,3 ммоль/л, снижения уровня фосфора до 0,6 ммоль/л, отмечено значительное повышение уровня щелочной фосфатазы до 2645 Ед/л, снижение уровня общего белка до 63,6 г/л. В анализе мочи отмечалась пониженная относительная плотность — 1009 и наличие белка до 0,1 г/л.

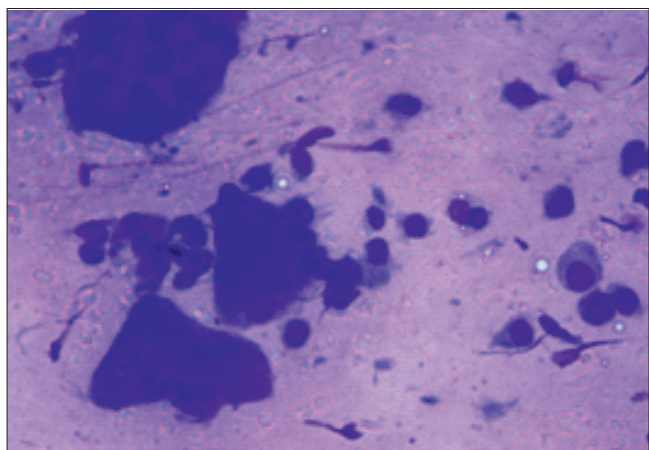


Рис. 8. Цитологическая картина пунктата изменений в подвздошной кости. Множественные остеокласты и полуразрушенные остеобласты. Ув. $\times 20$

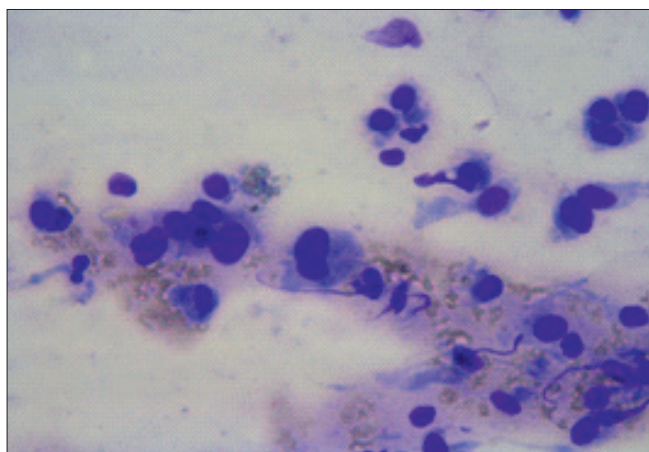


Рис. 9. Цитологическая картина пунктата изменений в подвздошной кости. Участок дисплазии с остеобластами и фиброгистиоцитарными элементами. Ув. $\times 20$

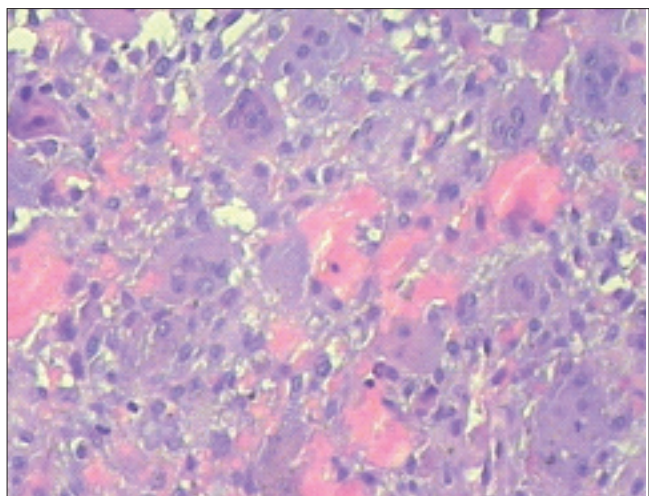


Рис. 10. Гистологическое исследование пунктата подвздошной кости: полосовидной формы участки кости с очаговыми скоплениями в межбалочных пространствах гигантских многоядерных клеток типа остеокластов среди волокнистой соединительной ткани

При дополнительном КТ-исследовании лицевого скелета помимо очага поражения в области правой верхней челюсти аналогичные изменения определялись и в правой половине тела нижней челюсти, области твердого неба, сошника, лобной кости и стенках основной пазухи (рис. 11–13).

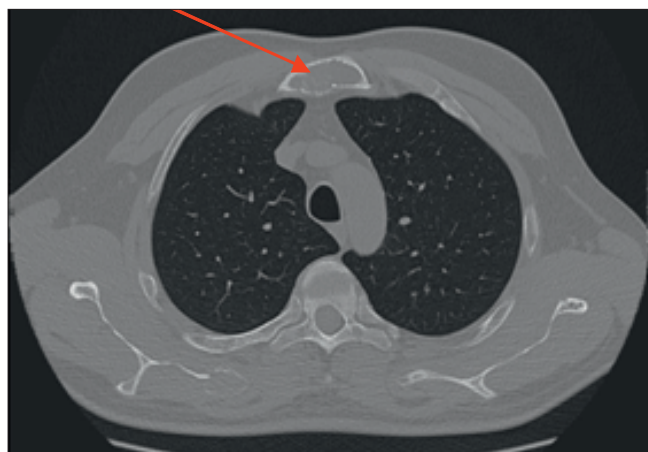


Рис. 11. КТ органов грудной клетки. Выявлено поражение грудины

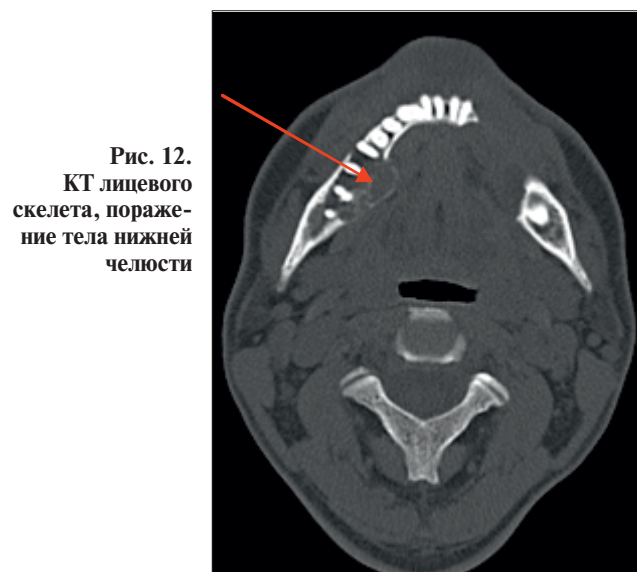


Рис. 12. КТ лицевого скелета, поражение тела нижней челюсти

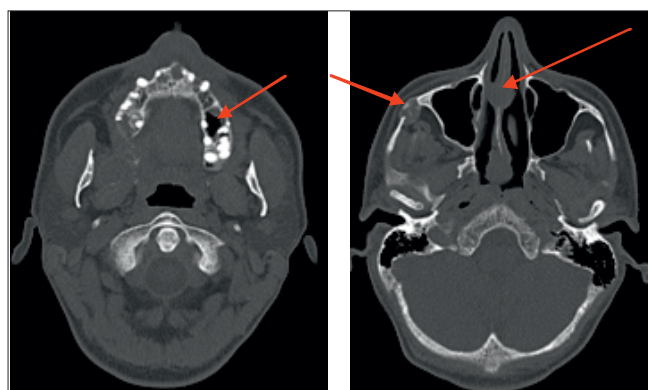


Рис. 13. КТ лицевого скелета. Изменения в костной ткани верхней челюсти, в области скуловой дуги

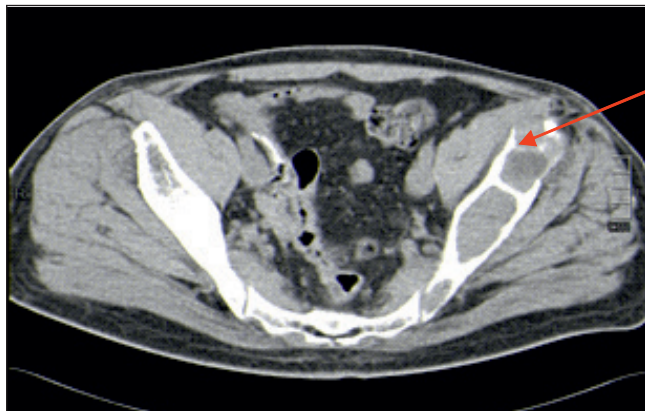


Рис. 14. Срезы КТ. Отмечается дистрофическая перестройка костной ткани костей таза

Помимо этого при обследовании у пациента были выявлено поражение костей таза [14].

На основании проведенного обследования пациент госпитализирован в отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей с диагнозом: «опухоль паращитовидной железы слева; генерализованная фиброзная остеодистрофия».

В клинике после проведения предоперационной подготовки (снижение уровня сывороточного кальция до 2,8 ммоль/л за счет предварительного введения бифосфонатов) пациенту была выполнена паратиреоидэктомия слева (рис. 15, 16).

При выполнении патоморфологического исследования установлено, что опухоль представляет собой онкоцитарную аденому паращитовидной железы (рис. 17).

В послеоперационном периоде отмечено снижение уровня кальция до 1,98 ммоль/л, у пациента отмечались выраженные клинические проявления паратиреоидной недостаточности, требовавшие активной коррекции электролитного баланса. Тем

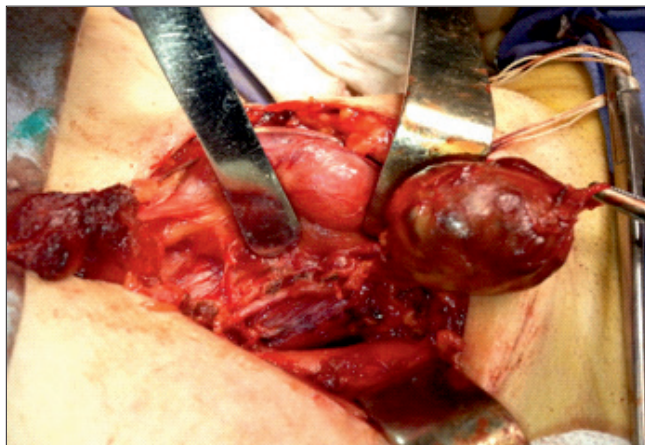


Рис. 15. Вид операционной раны. Выполнены мобилизация и медиальная ротация левой доли щитовидной железы, под которой располагался опухолевый узел до 4 см в диаметре. Произведено выделение узла с прослеживанием и сохранением возвратного нерва слева



Рис. 16. Макропрепарат в виде продолговатого образования в тонкой капсуле 3×2,5×1,5 см, на разрезе серо-белесоватого цвета, гомогенного вида

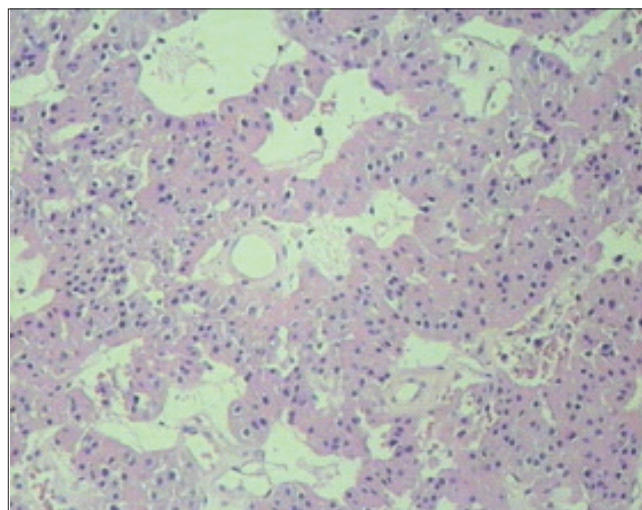


Рис. 17. Гистологическая картина опухоли паращитовидной железы — онкоцитарная аденома. Доброкачественная опухоль состоит из светлых клеток — онкоцитов. Именно эти клетки и отражают гистогенетический характер новообразования, его морфологические особенности. Онкоциты принято рассматривать как клетки, утратившие свою функциональность, которые претерпели существенные дистрофические изменения. Появление онкоцитов может быть вызвано патологическими процессами в организме, с которыми пациент сталкивался ранее. Чаще всего онкоциты, образовавшиеся в щитовидной железе и в эпителии органов внутренней секреции, неактивны

не менее данные клинические проявления практически полностью купировались в течение 10 дней. Помимо снижения уровня кальция до нормальных показателей отмечена практически полная нормализация уровня фосфора (0,7 ммоль/л). Уровень паратгормона снизился до 17,3 пмоль/л.

При динамическом наблюдении отмечено, что болевой синдром в костях скелета сохранялся и постепенно регрессировал в течение 4–5 мес. Через 5 мес после оперативного вмешательства жалобы отсутствовали, пациент полностью вернулся к активной жизни.

Заключение

Являясь третьей по частоте эндокринной патологией, первичный гипопаратиреоз благодаря современным возможностям ранней первичной диагностики редко встречается в настоящее время в клинически реализованных формах с развитием множественных костных изменений.

Гиперпаратиреоидная остеодистрофия представляет собой специфическую перестройку костной ткани, которая может стать причиной диагностической ошибки и требует дифференциального диагноза с доброкачественными костными поражениями (фиброзная дисплазия) и со злокачественными новообразованиями — миеломной болезнью, первичными опухолями костной ткани, метастатическим поражением скелета при первичных опухолях иных локализаций.

Приведенный клинический пример демонстрирует серьезную клиническую ошибку в первичной трактовке выявленных костных изменений — начиная от некорректно выставленного морфологического диагноза при первом хирургическом вмешательстве в области верхней челюсти до необоснованных повторных вмешательств и длительно нераспознанного первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), обусловленного наличием парааденомы, приведшего к реализации системного поражения скелета и инвалидизации больного.

Вместе с тем постановка диагноза ПГПТ не представляет сложностей, и исследование уровня ПГТ в алгоритме обследования пациентов с впервые выявленным повышением уровня кальция сыворотки крови и признаками паратиреоидной остеодистрофии позволяет не только своевременно предположить диагноз парааденомы и выполнить необходимое лечение, но и избежать дальнейшего

прогрессирования обменных нарушений и необоснованных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга вторая. Заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией. М., Издательство БИНОМ. 2011, с. 402.
2. Vandendukle O., Dylaere P., Vander Poorten, Debruyne F. Incident of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. B-ENT. 2014, v. 10 (1), p. 1-6.
3. Shifrin A., LiVolsi V., Shifrin-Douglas S., Zheng M., Erler B., Matulewicz T., Davis J. Primary and Metastatic Parathyroid Malignancies: A Rare or Underdiagnosed Condition? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, jc20142760 [Epub ahead of print].
4. Karras S.N., Koutelidakis I., Anagnostis P., Mintziori G., Pontikides N., Goulis D.S. A rare case of parathyroid adenoma inside a parathyroid cyst. Arg. Bras. Endocrinol. Metabol. 2014, v. 58 (7), p. 776-778.
5. Wirowski D., Wicke C., Bohner H., Lammers B.J., Pohl P., Schwarz K., Goretzki P.E. Presentation of 6 cases with parathyroid cysts and discussion of the literature. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008, v. 116 (8), p. 501-506. doi: 10.1055/s-2008-1058084. Epub 2008 Apr 1.
6. Tao X., Liu C., Bai M., Wang Y. et al. Diagnosis and treatment of primary parathyroid occupying lesions. 2014, v. 28 (6), p. 369-372.
7. Van Raalte D.H., Vlot M.C., Zwijnenburg A., Ten Kate R.W. F18-Choline PET/CN: a novel tool to localize parathyroid adenoma? Clin. Endocrinol (Oxf). 2014 Nov 20. Doi 10.1111/cen.12681 (Epub ahead of print).
8. Payne S.J., Smucker J.E., Bruno M.A., Winner L.S., Saunders B.D., Goldenberg D. Radiographic evaluation of non-localizing parathyroid adenomas. Am. J. Otolaryngol. 2014 Nov 6. Pii: S0196-0709(14)00266-X. doi:10.1016/j.amajoto.2014.10.036 (Epub ahead of print).
9. Kimberly J. Absher, Truong L.D., Khurana K.K., Ramzy J. Head and Neck. 2002, v. 24, p. 157-164.

Статья поступила 18.11.2016 г., принята к печати 02.11.2016 г.

Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

OSTEODYSTROPHY IN PATIENTS WITH PARATHYROID ADENOMA. CLINICAL CASE OF PROBLEMS IN DIAGNOSTICS

Yakovleva L.P.¹, Dobrohotova V.Z.², Kondratieva T.T.², Kropotov M.A.¹, Pavlovskaya A.I.², Dronova E.L.²

¹ Moscow clinical scientific center

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: primary hyperparathyroidism, adenoma parathyroid gland, osteodystrophy, differential diagnosis

The article contains description of the clinical case of primary hyperparathyroidism and osteodystrophy due to parathyroid adenoma. Difficulties of the differential diagnosis of osteodystrophy in the setting of metabolic disorders and massive pseudo-tumor lesions in bones are discussed. Results of the complex cytological, radiographic and biochemical tests of the patient are also presented.

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

Вреденовские чтения

21–23 сентября 2017
Санкт-Петербург, Россия

Orthopaedics-2017

22–24 сентября 2017
Taiyuan, China

Eurospine 2017

11–13 октября 2017
Dublin, Ireland

CTOS 2017

8–11 ноября 2017
Maui, Hawaii

Конгресс онкологов России

15–17 ноября 2017
Москва, Россия

38th SICOT

30 ноября – 2 декабря 2017
Cape Town, South Africa



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ: РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ОНКОЛОГИИ. СЕССИЯ ОНКООРТОПЕДИИ

Впервые в Москве 28–29 ноября 2016 г. под Эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации в Научном центре рентгенодиагностики прошла научно-практическая конференция: реконструктивно-пластические операции в онкологии. Главными организаторами мероприятия были директор РНЦР академик РАН В.А. Солодкий и сотрудники хирургического и онкоурологического отделов. Участие приняли общества: Ассоциация Онкологов России (АОР), Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком (EESG).

В главном конференц-зале РНЦР открытие конференции началось со вступительной речи академика М.И. Давыдова и пленарного доклада «История реконструктивной и органосохраняющей хирургии в России» (академик РАН В.А. Солодкий).

Далее были представлены доклады, посвященные актуальным вопросам реконструктивных и органосохраняющих операций при лечении больных с онкологическими заболеваниями органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, мочевыделительной системы.



Председатели: академик РАН, профессор В.А. Солодкий, академик РАН, профессор М.И. Давыдов, академик РАН, профессор В.П. Харченко, академик РАН, профессор В.А. Порханов

Второй день конференции совместно с EESG начала свою работу сессия онкоортопедии на тему «Современные взгляды на органосохранное лечение первичных и метастатических сарком костей и мягких тканей».

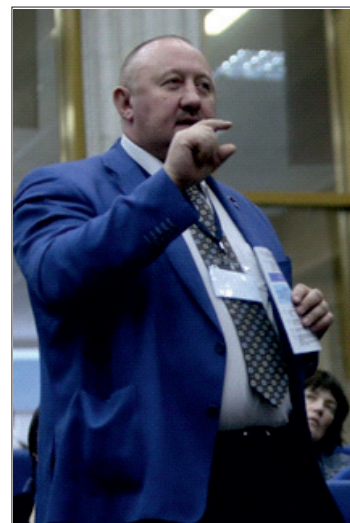
С первым вступительным докладом, посвященном возможностям и перспективам онкологической ортопедии РНЦПР, выступил заведующий вновь открытого отделения онкологической ортопедии комбинированных методов лечения профессор В.В. Тепляков.

Несмотря на короткий срок существования отделения, в 2015–2016 гг. были представлены хорошие результаты комбинированного лечения пациентов с саркомами костей. Применение нео- и адъювантной химиотерапии позволило выполнить органосохранные операции у пациентов с изначально нерезектабельными опухолями. Особое внимание было уделено хирургии таза. Представлены клинические примеры пациентов с опухолями костей таза, которым были выполнены операции в объеме резекции крыши вертлужной впадины с реконструктивно-пластическим компонентом. Применение запатентованной методики реконструкции, а также послеоперационной реабилитации позволило достичь хороших функциональных результатов, несмотря на большой объем удаленных тканей.



Д-р мед. наук А.А. Феденко

Д-р мед. наук А.А. Феденко продолжил работу заседания сообщением на тему «Периоперационная химиотерапия сарком». Несмотря на ограниченный ряд потенциальных противоопухолевых препаратов, онкологическая выживаемость пациентов с саркомами опорно-двигательного аппарата в связи с применением новых лекарственных, таргетных средств с каждым годом улучшается. Вопросы о современных методах лекарственной терапии сарком вызвали большой интерес у аудитории. А.А. Феденко отметил, что лечение больных саркомой мягких тканей должно проводиться в крупных онкологических центрах, где рутинно занимаются лечением этого заболевания.



Канд. мед. наук Ю.М. Богдаев (Республика Беларусь): дискуссия на тему противоопухолевой терапии сарком мягких тканей

Участие в сессии также принимали наши коллеги из Республики Беларусь. Доктор А.А. Касюк из Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (г. Минск) представил результаты эндопротезирования при хирургическом лечении первичных и метастатических опухолей позвоночника в Республике Беларусь.



Канд. мед. наук А.А. Касюк

В докладе доктора Р.Б. Азимовой из отделения реконструктивной хирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина речь шла о выборе стратегии метода реконструкции дефектов нижней конечности у больных с опухолями костей, мягких тканей и кожи. Хирургическое лечение выполнялось пациентам с локализацией опухоли на области голени и стопы. В последнее время современные пре- и интраоперационные инструментальные методы диагностики и визуализации значительно улучшили приживаемость



Канд. мед. наук Р.Б. Азимова:
представление клинических
примеров

васкуляризированных перемещенных лоскутов при пластике мягких тканей после обширных операций на нижних конечностях. Тему, заслуживающую отдельного обсуждения, аудитория не оставила без внимания.



Канд. мед. наук П.С. Сергеев

Младший научный сотрудник отделения онкоортопедии в РНЦРР П.С. Сергеев представил результаты онкологического эндопротезирования крупных суставов и ранней реабилитации. По итогам комбинированного лечения были получены хорошие онкологические, ортопедические результаты.

Отмечено, что для профилактики осложнений эндопротезирования необходимо выполнять пластический компонент с целью формирования полноценного ложа эндопротеза.

Использование комплексной пре- и послеоперационной реабилитации в объеме: пререабилитации, послеоперационной квантовой и магнитотерапии, электромиостимуляции позволило добиться хороших функциональных результатов, несмотря на короткий срок наблюдения пациентов.



Канд. мед. наук Д.И. Софронов

Д.И. Софронов выступил с сообщением на тему: **«Хирургическое лечение опухолей с поражением крестцово-подвздошного сочленения»**. Активное использование навигационной системы в отделении вертебральной хирургии в РОНЦ им. Н.Н. Блохина при хирургическом лечении больных опухолями костей таза крестцово-подвздошной локализации способствует достоверному повышению радикальности резекции этой категории пациентов. Получены предварительные результаты использования модифицированной системы для реконструкции тазового кольца, показывающие высокую стабильность конструкции за счет использования индивидуальных имплантатов и дополнительной точки фиксации в области крыла подвздошной кости, что способствует лучшему функциональ-



С.В. Главацкий (хирургическое отделение № 3, ГКБ № 62) представил доклад на тему «Реконструктивная и пластическая хирургия при опухолях опорно-двигательного аппарата»

ному результату и снижению числа осложнений, связанных с механической нестабильностью тазового кольца.

Доклад на тему «Опыт интервенционных онкоортопедических пособий при метастатическом поражении скелета» далее представил сотрудник отделения онкоортопедии РНЦРР А.А. Шапошников, проанализировавший лечение пациентов, которым



Доктор А.А. Шапошников

выполнялись малоинвазивные оперативные вмешательства. Сделаны выводы, что вертебропластика (ВП), остеопластика (ОП), применяемые в отделении онкологической ортопедии, в короткие сроки снижали либо купировали степень болевого синдрома, тем самым увеличили двигательную активность и улучшили качество жизни пациентов, снизили угрозу возникновения патологического



Академик РАН М.Д. Алиев и профессор В.В. Тепляков: обсуждение актуальных вопросов, касающихся тем докладов

перелома пораженного костного сегмента, позволили начать специальное лечение в максимально короткие сроки.

В заключение сессии началась дискуссия. Каждому докладчику председателями академиком М.Д. Алиевым и профессором В.В. Тепляковым были заданы вопросы, на которые были получены развернутые ответы.

В целом экспертами был отмечен высокий уровень организации мероприятия, направленного на развитие важной темы в онкохирургии. Тезисы докладов и статьи были опубликованы в электронном журнале «Вестник РНЦРР» (ВАК). Улучшение результатов лечения пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата делает направление актуальным и перспективным, в связи с чем будут положены все силы на организацию данной конференции в рамках ежегодной.

П.С. Сергеев

REVIEW OF CONFERENCE «RECONSTRUCTION SURGERY IN ONCOLOGY. ONCOORTHOPEDIC SESSION»

Библиографический список статей журнала за 2016 год

Journal bibliography. 2016

- Р.Б. Азимова, В.А. Соболевский. Перфорантные лоскуты в хирургическом лечении злокачественных опухолей кожи и мягких тканей голени и стопы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 54-60.
- Ф.Ш. Ахметзянов, И.А. Камалов, И.Р. Сафин. Венозная тромбоземболия у пациентов со злокачественными опухолями костей и мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 4, с.3-7.
- П.И. Балаев, С.В. Люлин, И.А. Мещерягина. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных с метастатическим поражением позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, №3, с. 22-25
- Т.С. Бельшева, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панферова, И.А. Трофимов, М.Д. Алиев. Современные подходы к диагностике сосудистых мальформаций у детей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 44-53.
- Т.С. Бельшева, М.Д. Алиев. Приобретенные меланомоопасные невусы у детей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 4, с. 30-39.
- И.В. Булычева, Бертони Франко, Патриция Баччини, Соллацци Клаудио, Брандао Кристина, Арауйо Фернанда, Калил Рикардо. Экстрааксиальная хордома. Современное представление о морфологии и молекулярных механизмах. Обсуждение клинических наблюдений. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 16-26.
- Д.А. Буров, Я.А. Божченко, А.А. Тарарыкова, Б.Ю. Бохан. Первично-множественная меланомы кожи. Клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 76-80
- А.С. Вихрова, К.В. Орлова, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов. Переносимость высокодозной иммунотерапии интерфероном альфа-2b у больных меланомой кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 56-64.
- М.И. Давыдов, Э.Р. Чарчян, С.С. Герасимов, М.М. Давыдов, А.А. Скворцов, Б.А. Аксельрод, А.А. Феденко, И.А. Дадыев. Хирургическое лечение большого ангиосаркомой правого предсердия (клиническое наблюдение). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 44-47.
- В.Ю. Ивашков, В.А. Соболевский, Ю.С. Егоров. Современные аспекты оперативного лечения лимфатических отеков верхних конечностей у пациентов после комплексного лечения рака молочной железы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 70-75.
- В.Ю. Ивашков. 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. 61-66.
- В.Ю. Ивашков, О.Ю. Горбачева, Р.Б. Азимова, В.А. Соболевский. Варианты замещения обширных дефектов передней брюшной стенки при злокачественных новообразованиях кожи и мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 4, с. 40-48.
- А.Д. Каприн, А.Б. Рябов, В.М. Хомяков, В.В. Черемисов, В.Э. Хороненко, В.И. Чиссов, Н.Н. Волченко, И.В. Колобаев, А.В. Чайка, Д.О. Трунов, А.В. Иванов, А.К. Кострыгин, Д.М. Пугаев, А.Н. Стецюк. Результаты хирургического лечения пациентов с местнораспространенными забрюшинными опухолями, вовлекающими нижнюю полую вену. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 48-59.
- Г.П. Котельников, А.Е. Орлов, В.В. Стадлер, Р.В. Хобта, Д.А. Огурцов, В.В. Иванов, А.Н. Николаенко, С.А. Приходько. Опыт эндопротезирования крупных суставов при опухолях костей в Самарской области. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 11-15.
- Г.П. Котельников, А.В. Колсанов, А.Н. Николаенко, Н.В. Попов, В.В. Иванов, А.Е. Щербов-

- ских, С.А. Приходько, П.В. Платонов. Анализ современных технологий и материалов в эндопротезировании. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 4, с. 8-14.
- Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, В.В. Бурляев, М.Д. Алиев. Шкала оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 27-31.
 - Л.Х. Мухаматгалеева, З.А. Афанасьева, Г.А. Усманова. Определение белка S-100B и его диагностическая значимость при меланоме кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 65-69.
 - А.В. Назаренко, С.А. Тер-Арутюнянц. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) в лечении первичных и метастатических поражений костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 36-44.
 - А.С. Неред, А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина, Н.В. Кочергина. Патологические переломы позвонков. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 3-15.
 - И.В. Нечушкина, А.И. Карселадзе. Пекомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 32-43.
 - Л.В. Пузырева, В.Д. Конченко, Л.М. Далабаева. Новообразование кожи у больного ВИЧ-инфекцией. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 41-43.
 - А.И. Радченко, А.Г. Жуковец, Ю.М. Богдаев. Результаты хирургического лечения патологических переломов длинных трубчатых костей у пациенток, страдающих раком молочной железы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 11-15.
 - Д.В. Рогожин, Д.М. Коновалов, А.Г. Талалаев, В.Ю. Рошин, Н.А. Большаков, М.В. Тихонова, А.Н. Ремизов. Центральная остеосаркома с низким злокачественным потенциалом. Обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 16-21.
 - А.Д. Рыжков, Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов, В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, В.Ю. Ивашков, Р.Б. Азимова, С.В. Ширяев. Применение однофотонной эмиссионной томографии для оценки жизнеспособности реваскуляризованных аутотрансплантатов при хирургической реконструкции нижней челюсти. Саркомы ко-
 - стей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 26-33.
 - В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, Э.П. Межецкий. Клинический пример реконструкции жесткого каркаса грудной стенки с помощью системы Synthes Matrix RIB у больного массивной хондросаркомой. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 7-10.
 - А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, М.Д. Алиев. Использование ультразвукового экстрактора костного цемента при удалении поломанной полимерной ножки эндопротеза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 51-55.
 - Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, В.Е. Каллистов, А.А. Тарарыкова, М.Д. Алиев. Хирургическое лечение опухолей крестцово-подвздошной локализации без нарушения целостности тазового кольца. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 29-35.
 - Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, С.А. Щипахин, А.С. Неред, М.Д. Алиев. Новый метод реконструкции и 3D-технологии в лечении больных с опухолями крестцово-подвздошного сочленения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 2, с. 3-10.
 - В.В. Тепляков, А.А. Шапошников, П.С. Сергеев, А.О. Ахов, Я.А. Ли, А.В. Лазукин, Д.В. Барышников. Частота востребованности хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 16-28.
 - Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко, Ю.В. Буйденко, М.Д. Алиев. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с меланомой кожи конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 34-40.
 - Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко, Б.Ю. Боян, М.Д. Алиев. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 4, с. 22-29.
 - А.И. Хасанов, Р.М. Бекмирзаев, Д.А. Нишонов. Лечебный патоморфоз как показатель эффек-

- тивности комплексного лечения в сочетании с внутриартериальной химиотерапией при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 45-50.
- Д.Б. Хестанов, Э.Р. Сенжапова, О.М. Романцова, В.В. Кочиева, А.З. Дзампаев, М.Д. Алиев. Лечение синовиальной саркомы у пациентов детского возраста. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 60-66.
 - И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко. Мутации онкогенов в меланоме кожи различной локализации. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 3, с. 3-6.
 - М.А. Чекалова, И.К. Мнацаканян, А.А. Феденко, А.Г. Маргарян. Ультразвуковое исследование при диагностике метастазов эндометриальной стромальной саркомы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 4, с. 15-21.
 - Л.П. Яковлева, В.З. Доброхотова, Т.Т. Кондратьева, М.А. Кропотов, А.И. Паловская, Е.Л. Дронова. Остеодистрофия при аденоме парашитовидной железы. Сложности диагностики на клиническом примере. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 4, с. 49-55.

Поздравляем с Днем Рождения!



М.И. Давыдов
11 октября



А.Г. Амирсланов
17 ноября



Е.М. Тращалина
25 ноября

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

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

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

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

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

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

шрифт Times New Roman, размер 12, двойной интервал, отступ по левому краю 3,5 см, выравнивание по ширине. Текст следует набирать без абзацных отступов и не использовать переносов. Распечатывать текст нужно только на одной стороне листа формата А4.

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

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

Для оригинальных статей — не более 1500 знаков с пробелами, должно содержать следующие выделенные 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 среднее квадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »).

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

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

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

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

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

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

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в

результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

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

Лекции

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

Описание случаев из практики

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

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованному 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., Bulicheva 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 процессах. 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:



Извещение

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

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

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир



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.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир