

Креативная хирургия и онкология

научно-практический журнал

**Creative
surgery and
oncology**
scientific journal

+18

ISSN 2076-3093

2014/3

Издание входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук в соответствии с Положением о Высшей аттестационной комиссии

Редакция

Зав. редакцией

Т.В. Ахметова

Ответственный за выпуск

Н.А. Калашникова

Перевод

Н.И. Салимгареева

Секретарь

О. Корзик

Дизайн и верстка

А.В. Калашников

Учредители:

Академия Наук Республики Башкортостан,
Медиа Группа «Здоровье»

Адрес редакции, издателя:

450059, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Рихарда Зорге, д. 9, оф. 513,
тел./факс (347) 292-98-65,
www.oncosurg.ru
e-mail: oncosurg@yandex.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору за соблюдением
законодательства в сфере
массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.
Регистрационный номер
ПИ № ФС 77-36508 от 03.06.09.

Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства,
ссылка на источник обязательна.

Редакция не несет ответственности
за достоверность данных,
представленных в статьях.

Ответственность за рекламные материалы
несет рекламодатель.

© Академия наук РБ

© Медиа Группа «Здоровье»

г. Уфа, 2009

Главный редактор

Ганцев Шамиль Ханяфиевич,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент АН РБ, заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Плечев Владимир Вячеславович,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент АН РБ, заслуженный деятель науки РФ

Ответственный секретарь

Фролова Вероника Юрьевна,

кандидат медицинских наук

Состав редакционной коллегии:

Э.А. Галлямов – д.м.н. (Москва);

О.В. Галимов – д.м.н., профессор (Уфа);

К.Ш. Ганцев – д.м.н. (Уфа);

С.М. Демидов – д.м.н., профессор (Екатеринбург);

О.Н. Липатов – д.м.н., профессор (Уфа);

М.А. Нартайлаков – д.м.н., профессор (Уфа);

В.А. Пушкарев – д.м.н. (Уфа);

А.Г. Пухов – д.м.н., профессор (Челябинск);

И.Р. Рахматуллина – д.м.н., профессор (Уфа);

М.В. Тимербулатов – д.м.н., профессор (Уфа);

А.М. Ханов – д.м.н., профессор (Уфа);

А.Г. Хасанов – д.м.н., профессор (Уфа);

П.В. Царьков – д.м.н., профессор (Москва).

Состав редакционного совета :

М.Т. Азнабаев – академик АН РБ (Уфа);

А.Б. Бакиров – академик АН РБ (Уфа);

А.В. Важенин – член-корреспондент РАМН (Челябинск);

Л.З. Вельшер – д.м.н., профессор (Москва);

Н.Г. Гатауллин – академик АН РБ (Уфа);

А.И. Кириенко – академик РАМН (Москва);

Е.Н. Кондаков – д.м.н., профессор (С.-Петербург);

Д.М. Красильников – д.м.н., профессор (Казань);

А.Г. Мустафин – академик АН РБ (Уфа);

И.Г. Русаков – д.м.н., профессор (Москва);

В.Г. Сахаутдинов – член-корреспондент АН РБ (Уфа);

Ю.С. Сидоренко – академик РАН и РАМН (Ростов-на-Дону);

В.М. Тимербулатов – член-корреспондент РАМН,

академик АН РБ (Уфа);

А.М. Шаммазов – академик АН РБ (Уфа).

Иностранные члены:

П. Баргава (P. Barghava) – профессор (США);

А.А. Люлько – д.м.н., профессор (Украина);

Д. Султаналиев – д.м.н., профессор (Казахстан);

К. Умегава (K. Umezawa) – профессор (Япония);

Р. Хорстман (R. Horstmann) – профессор (Германия).

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРОЗНО-ЛИМФАТИЧЕСКИХ ЛЮКОВ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ КАНЦЕРОМАТОЗЕ ПО ДАННЫМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ (НА ПРИМЕРЕ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ БРЮШИНЫ)

Ш.Х. Ганцев, С.В. Соломенный, К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Р.С. Миниغازимов, М.В. Логинова

ASSESSMENT OF SEROUS LYMPH HATCHES IN PERITONEAL CARCINOMATOSIS (DIAPHRAGMATIC PERITONEUM) BY SCANNING ELECTRON MICROSCOPY

Sh.Kh. Gantsev, S.V. Solomenny, K.Sh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin,
R.S. Minigazimov, M.V. Loginova

4

ОПЫТ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МИНИДОСТУПА В ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ

О.М. Абрамзон, И.И. Каган, С.Н. Лященко, А.В. Залошков

OPTIMIZATION POSSIBILITIES OF MINI-ACCESS IN THORACIC SURGERY

O.M. Abramzon, I.I. Kagan, S.N. Lyachshenko, A.V. Zaloshkov

10

МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ДУГИ АОРТЫ И АНОМАЛИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

О.В. Валик, А.С. Ильин, Д.Б. Дробот, П.В. Теплов, Н.И. Петровская, А.В. Токарев, К.А. Ильиных

MULTISPIRAL COMPUTER TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF THE CONGENITAL DISEASE OF THE AORTA AND BRACHIOCEPHALIC ARTERIES IN CHILDREN FIRST YEAR OF LIFE

A.S. Ilin, O.V. Valik, D.B. Drobot, P.V. Teplov, N.I. Petrovskaya, A.V. Tokarev, K.A. Ilinykh

14

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

А.А. Власов, А.В. Власов, В.В. Плотников, А.В. Важенин

COMPARATIVE EVALUATION OF TECHNIQUES IN COLONIC ANASTOMOSIS

A.A. Vlasov, A.V. Vlasov, V.V. Plotnikov, A.V. Vazhenin

19

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Р.Н. Галиуллин

LAPAROSCOPIC SURGERY IN EMERGENCY SURGERY OF THE ABDOMINAL CAVITY

R.N. Galiullin

25

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ

М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, М.А. Нартайлаков, В.Д. Дорофеев

CAUSES OF DEVELOPMENT LIVER ABSCESSSES

M.R. Garayev, A.I. Gritsayenko, M.A. Nartaylakov, V.D. Dorofeyev

28

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПРИ ДИСТАЛЬНОМ БЛОКЕ ХОЛЕДОХА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Д.Э. Здзитовецкий, А.В. Ковалев

SURGICAL TREATMENT FOR DISTAL BLOCKS CHOLEDOCHUS IN PATIENTS WITH MALIGNANT JAUNDICE

D.E. Zdzitovetsky, A.C. Kovalev

32

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОГО ОКРУГА ГОРОД УФА ЗА 2011 - 2013 ГОД

Л.Н. Кудряшова, Л.Р. Назмиева

INCIDENCE OF MALIGNANT NEW GROWTHS OF THE POPULATION OF THE CITY DISTRICT UFA FOR 2013

L.N. Kudryashova, L.R. Nazmieva

35

**ВОЗМОЖНОСТИ АРТРОПЛАСТИКИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА
НА ФОНЕ СУБКОМПЕНСИРОВАННОГО КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА**

Т.Б. Минасов, И.Р. Гафаров, И.Б. Минасов, К.Х. Сироджов, К.К. Каримов

**TOTAL HIP REPLACEMENT POSSIBILITIES FOR PATIENTS WITH SUFFERED
BONE METABOLISM**

T.B. Minasov, I.P. Gafarov, I.B. Minasov, K.Ch. Syrodgov, K. K.Karimov

39

**АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА МНОГОЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ**

И.Р. Рахматуллина

**THE ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF PROSTATE CANCER IN THE REPUBLIC
OF BASHKORTOSTAN FOR THE LONG PERIOD OF OBSERVATION**

I.R. Rakhmatullina

43

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ НА РАК ЯИЧНИКОВ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Л.В. Халикова

**QUANTITATIVE HISTOLOGICAL STUDY OF THE IMMUNE RESPONSE
FOR OVARIAN CANCER AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE**

L.V. Khalikova

49

ИЗ НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ

**ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ
ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЯЗЫКА**

Ш.И. Мусин, Р.Р. Фархутдинов

**PERIOPERATIVE ASSESSMENT OF CHEMILUMINESCENCE INDICATORS
OF LYMPH NODES IN TONGUE CANCER**

Sh.I. Musin, R.R. Farkhutdinov

52

**ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ИНДУЦИРОВАННОГО
НЕОЛИМФОГЕНЕЗА НА МОДЕЛИ ПЕРЕВИВНОЙ ОПУХОЛИ**

Р.А. Рустамханов, К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, А.А. Хатмуллин, Р.М. Гарайшин, А.В. Дубровская

**REPRODUCTION POSTNATAL INDUCED NEOLYMPHOGENESIS
IN MODELING OF TUMOR GROWTH**

R.A. Rustamkhanov, K.Sh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, A.A. Khatmullin, R.I. Garayshin, A.V. Dubrovskaya

55

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА**

Т.В. Бочкова, Д.Р. Мухамадеева

**MODERN TRENDS OF ENDOSCOPIC AND LABORATORY DIAGNOSTICS
IN TREATMENT OF EARLY CANCER OF STOMACH**

T.V. Bochkova, D.R. Mukhamadeeva

60

**ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NF-KB КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ
В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

К. Умезава, Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Р.С. Ямиданов, К.Ш. Ганцев, Р.А. Амиров, М.В. Логинова

**THE TRANSCRIPTION FACTOR NF-KB AS A THERAPEUTIC TARGET
IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS**

K. Umezawa, Sh.Kh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, R.S. Yamidanov, K.Sh. Gantsev, R.A. Amirov, M.V. Loginova

69

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРОЗНО-ЛИМФАТИЧЕСКИХ ЛЮКОВ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ КАНЦЕРОМАТОЗЕ ПО ДАННЫМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ (НА ПРИМЕРЕ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ БРЮШИНЫ)

**Ш.Х. Ганцев, С.В. Соломенный, К.Ш. Ганцев,
Ш.Р. Кзыргалин, Р.С. Минигазимов, М.В. Логинова**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт онкологии, г.Уфа

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

директор Научно-исследовательского института онкологии
Башкирского государственного медицинского университета,
д-р мед. наук, профессор,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: prfg@mail.ru

Соломенный Сергей Владимирович,

научный сотрудник Научно-исследовательского института онкологии
Башкирского государственного медицинского университета

Ганцев Камилль Шамилович,

научный сотрудник Научно-исследовательского института онкологии
Башкирского государственного медицинского университета, доктор
медицинских наук, профессор

Кзыргалин Шамиль Римович,

научный сотрудник Научно-исследовательского института онкологии
Башкирского государственного медицинского университета

Минигазимов Рамиль Султанович,

доцент кафедры анатомии человека Башкирского государственного
медицинского университета, канд. мед. наук

Логинова Мария Владиславовна,

научный сотрудник Научно-исследовательского института онкологии
Башкирского государственного медицинского университета

В статье обобщены результаты сканирующей электронной микроскопии брюшины при канцероматозе. Впервые визуализированы опухолевые клетки, выходящие непосредственно из серозно-лимфатических люков на поверхность брюшины. Приведены аналогичные результаты исследований японских ученых, но выделены различия в механизмах данного процесса, в частности, в направлении движения опухолевых клеток. По данным анализа результатов количественной и анатомической оценки серозно-лимфатических люков диафрагмальной брюшины, нами выделены их функциональные классы, имеющие важное практическое значение в онкологии.

Ключевые слова: растровая электронная микроскопия, брюшина, серозно-лимфатический люк, канцероматоз.

ASSESSMENT OF SEROUS LYMPH HATCHES IN PERITONEAL CARCINOMATOSIS (DIAPHRAGMATIC PERITONEUM) BY SCANNING ELECTRON MICROSCOPY

**Sh.Kh. Gantsev, S.V. Solomenny, K.Sh. Gantsev,
Sh.R. Kzyrgalin, R.S. Minigazimov, M.V. Loginova**

Bashkir State Medical University, Scientific Research Institute of Oncology, Ufa, Russian Federation

This article describes the results of scanning electron microscopy in cancer. For the first time visualized the cancer cells migrated via directly serous-lymphatic hatches on the surface peritoneum. Shown the similar results of studies of Japanese scientists, but selected the differences in the mechanisms of this process, in particular in the direction of movement of

cancer cells. From data analysis results of quantitative and anatomical evaluation of serous lymph hatches diaphragmatic peritoneum we selected their functional classes. Investigation results have important applied value in oncology.

Keywords: scanning electron microscopy, peritoneum, serous lymphatic hatch, carcinomatosis.

Введение

Перитонеальный канцероматоз представляет собой имплантационное метастазирование злокачественных опухолей из желудочно-кишечного, овариального или мезенхимального источников. Это вторичный процесс и объективно проявляется канцероматозными узлами различного диаметра на поверхности брюшины. Данный патологический процесс рассматривается как локальный, лечение которого в своем большинстве проводится на основе прямого воздействия на брюшинные патологические очаги (перитонэктомия, внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия) [1,2,]. Данная теория является общепризнанной во всем мире и ее придерживается большинство известных хирургов и онкологов. Разработчиком имплантационной теории канцероматоза является Paul H. Sugarbaker. Согласно ей, распространение и прикрепление опухолевых клеток к брюшине происходит с предпочтением определенных регионов, обладающих незначительной подвижностью [8,14,15]. Он рассматривает данный процесс с точки зрения трансмезотелиального механизма, подразумевающего прямое прикрепление опухолевых клеток к мезотелиальному покрову брюшины с последующей их адгезией. Важную роль при этом в межклеточных взаимодействиях и клеточной адгезии играет интегральный клеточный гликопротеин CD44. После адгезии к поверхности брюшины часть опухолевых клеток проникает через перитонеальный плазменный барьер через stomаты, образованные мезотелиальными клетками. Этому способствуют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 α , ИЛ-8, ФНО- α) [7,8,10].

Данный механизм встречается при попадании свободных опухолевых эмболов во время операции в результате расширенной лимфодиссекции и травмирования пораженных органов во время мобилизации с последующим захватом опухолевых клеток фибринным межклеточным матриксом в зонах десерозированной поверхности и имплантацией. Данный вид канцероматоза часто встречается при раке желудка, поджелудочной железы, яичников, мягкотканых саркомах, колоректальном раке [12,13].

В истории изучения патогенеза канцероматоза можно проследить периодическое возвращение интереса исследователей разных стран к данной сложной проблеме. Это, с одной стороны, связано с несформировавшейся концепцией лечения данной категории больных, с другой - очередными новыми достижениями в науке и технике с использованием электронно-оптических инструментов высокого разрешения [1,2].

Многим известно, что предложенные методы лечения в своем большинстве исходят из имплантационной теории, и тактика лечения таких пациентов заключается в местном воздействии на патологические очаги на основе агрессивной хирургической и лекарственной циторедукции в сочетании с внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузией [14,15]. Это не раз звучало в докладах на конгрессах мирового масштаба, где выступали известные ученые и практические врачи. Последним таким значимым событием стал IX международный конгресс канцероматоза, прошедший в 2014 году в Амстердаме. Большая часть докладов была посвящена внутрибрюшному распространению опухолевых клеток при колоректальном раке, опухолях яичников и желудка, а также методам лечения этих состояний. В большинстве докладов было отмечено, что количество пациентов, получающих специальное паллиативное лечение, увеличилось ввиду расширения показаний к ним. Это стало возможным при широком использовании градаций опухолей по степени агрессивности, а также различных других классификаций, включая TNM [3,16]. Все эти меры также были призваны уменьшить частоту ранних послеоперационных осложнений и увеличить медиану общей выживаемости. Применение циторедуктивной операции в сочетании с перитонеальной интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией позволило добиться увеличения медианы выживаемости до 18-35,9 месяцев ($p = 0,032$) [13-15].

В одном из докладов сообщалось о транслимфатическом механизме диссеминации опухолевых клеток по брюшному покрову при участии «млечных» пятен и поверхностных лимфатических сосудов брюшины. Авторы этих исследований рассматривают процесс перитонеальной диссеминации опухолевых клеток с участием серозно-лимфатических люков (СЛЛ) с точки зрения имплантационной теории, без акцентов на лимфатическую систему в целом [16]. Такой механизм встречается в большом сальнике, жировых привесках толстой кишки, серповидной связки печени, брыжейки тонкой кишки, «дугласовом пространстве», брюшине задней стенки живота [9,11]. Брюшина этих отделов аккумулирует большое количество лимфатических скоплений - «млечных» пятен, содержащих макрофаги и лимфоциты [4,6]. Данный механизм осуществляется путем миграции свободных опухолевых клеток из полости брюшины в субперитонеальные лимфатические синусоидальные капилляры через stomаты с последующей их пролиферацией в СЛЛ [3,5].

По данным Yonemura Yu., (2013), транслимфатический механизм диссеминации опухоле-

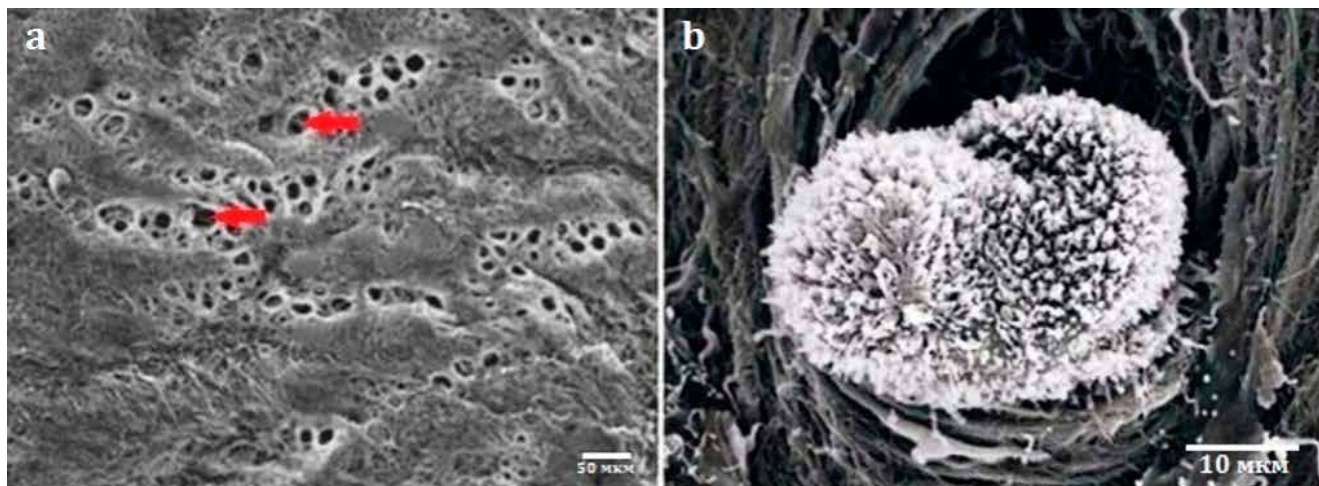


Рис. 1. Сканограмма участка париетальной брюшины (диафрагмальная область). Серозно-лимфатические люки(а) (указаны стрелками). Опухолевая клетка в просвете серозно-лимфатического люка (б). Сканирующая электронная микроскопия (Yonetura Yu., 2013)

вых клеток осуществляется из брюшной полости в субперитонеальные лимфатические капилляры непосредственно через СЛЛ (рис. 1б). На представленном снимке опухолевая клетка в просвете СЛЛ имеет четкие ровные контуры с наличием на плазмолемме рецепторов, напоминающая иммунокомпетентную клетку. СЛЛ и «млечные пятна» не обнаруживаются в капсуле печени, селезенки, брюшине переднебоковой стенки живота. Этим объясняется отсутствие проявлений ПК на этих участках в поздних стадиях онкологических заболеваний [12].

По альтернативной (лимфогенной) теории ПК, разработанной профессором Ш.Х. Ганцевым, процесс диссеминации опухолевых клеток по брюшине осуществляется путем их миграции из лимфатического русла в брюшную полость посредством СЛЛ. Данные были сформулированы в виде новой альтернативной теории, которая впервые была доложена на Международной Евразийской онкологической конференции (Уфа, 2013) и опубликована в электронном формате [1,2].

Цель исследования

Провести количественную и анатомическую оценку серозно-лимфатических люков париетальной диафрагмальной брюшины при перитонеальном канцероматозе по данным растровой электронной микроскопии.

Материалы и методы

В качестве материала для проведения исследования использовались препараты париетальной брюшины мышечной части диафрагмы с проявлением ПК, полученные посмертно в процессе вскрытия больных, умерших от запущенных форм злокачественных новообразований. Всего исследован материал 6 человек: 4 человека страдало раком желудка, 2 – раком яичников (IV клиническая группа). С данного участка было взято по 4 пленчатых препарата. На исследование исследовались участки париетальной брюшины из области мышечной ча-

сти диафрагмы размерами 5×7 мм и толщиной 1-2 мм. Всего было исследовано 24 препарата общей площадью 841 730 мм². Размеры канцероматозных узлов в наблюдениях не превышали 1-2 мм. Их количество варьировало в диапазоне от 5 до 10 на 35 мм². Предварительно перед исследованием все участки брюшины дезэпителизировались.

В качестве инструмента для углубленного наноанатомического исследования мы использовали сканирующий растровый электронный микроскоп Tescan Vega-3SBH (производство Чехия) с вольфрамовым термокатодом (рис. 2).



Рис. 2. Сканирующий растровый электронный микроскоп «Tescan VEGA 3 SBH», управляемый через персональный компьютер

Сушку и чистку поверхности образцов от загрязнений осуществляли с помощью установки «Fine coat Ion sputter JFC 1100» (JEOL, Япония). Для получения картин высокого разрешения на этой же установке проводилось катодное напыление на исследуемую поверхность тонким слоем золота для снятия заряда и экранирования падающего пучка от накопленного в объеме материала заряда.

Результаты и обсуждение

Мы в своих исследованиях обратили внимание на тот факт, что СЛЛ при ПК находятся в разном функциональном состоянии, что может иметь важное практическое значение при лимфообращении в брюшной полости при раке.

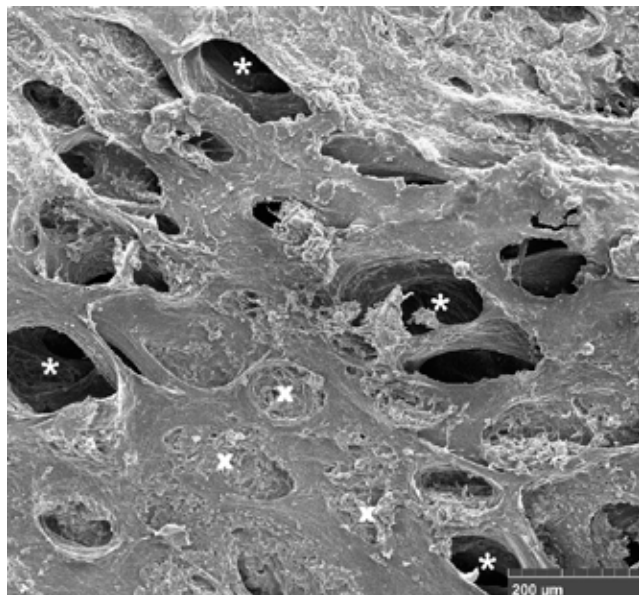


Рис. 3. Сканограмма участка диафрагмальной брюшины при перитонеальном канцероматозе. Определяются функционально-активные (*) и заблокированные опухолевыми клетками (x) серозно-лимфатические люки (на площади 1850 мкм²)

На рис. 3 отображены данные сканирующей электронной микроскопии СЛЛ диафрагмальной брюшины при канцероматозе, находящиеся в разном функциональном состоянии. Просветы большинства СЛЛ (*) свободны от опухолевых клеток, имеют вид поперечных щелей, разделенных трабе-

кулами – это функционально-активные СЛЛ. Створки таких люков смыкаются полностью. Также определяются СЛЛ разных форм и размеров (x), субтотально и тотально заблокированные опухолевыми клетками – это функционально-неактивные СЛЛ. Их функция по всасыванию и выделению перитонеальной жидкости нарушена. Створки таких люков практически не смыкаются, что вызывает существенные нарушения крово- и лимфообращения в брюшной полости при ПК.

На рис. 4 отображены данные сканирующей электронной микроскопии СЛЛ диафрагмальной брюшины при ПК в различных функциональных состояниях. Феномен частичной или полной обструкции СЛЛ опухолевыми клетками описывается нами впервые и имеет важное практическое значение в онкологии, в частности, при канцероматозе. В случае частичного блока СЛЛ всасывание и выделение жидкости из брюшной полости осуществляется не в полной мере, при полном блоке СЛЛ опухолевыми клетками процессы крово- и лимфообращения компенсируются резервными, в большей степени свободными от опухолевых клеток функционально-активными СЛЛ. Также при исследовании методом РЭМ нами не было обнаружено филаментов СЛЛ диафрагмальной брюшины, как это было в случае с интактной брюшиной.

Для субъективного удобства анализа СЛЛ брюшины при ПК, находящимися в разном функциональном состоянии, нами выбраны критерии их подсчета и выделены типы СЛЛ. В основу взята площадь обструкции СЛЛ.

Так, абсолютно свободные от опухолевых клеток СЛЛ маркировались в бирюзовый цвет (1 тип); СЛЛ с обструкцией опухолевыми клетками до 50% – в зеленый цвет (2 тип); с обструкцией более 50% – в желтый цвет (3 тип); и, наконец, СЛЛ, тотально заблокированные опухолевыми клетками – в красный цвет (4 тип) (рис. 5).

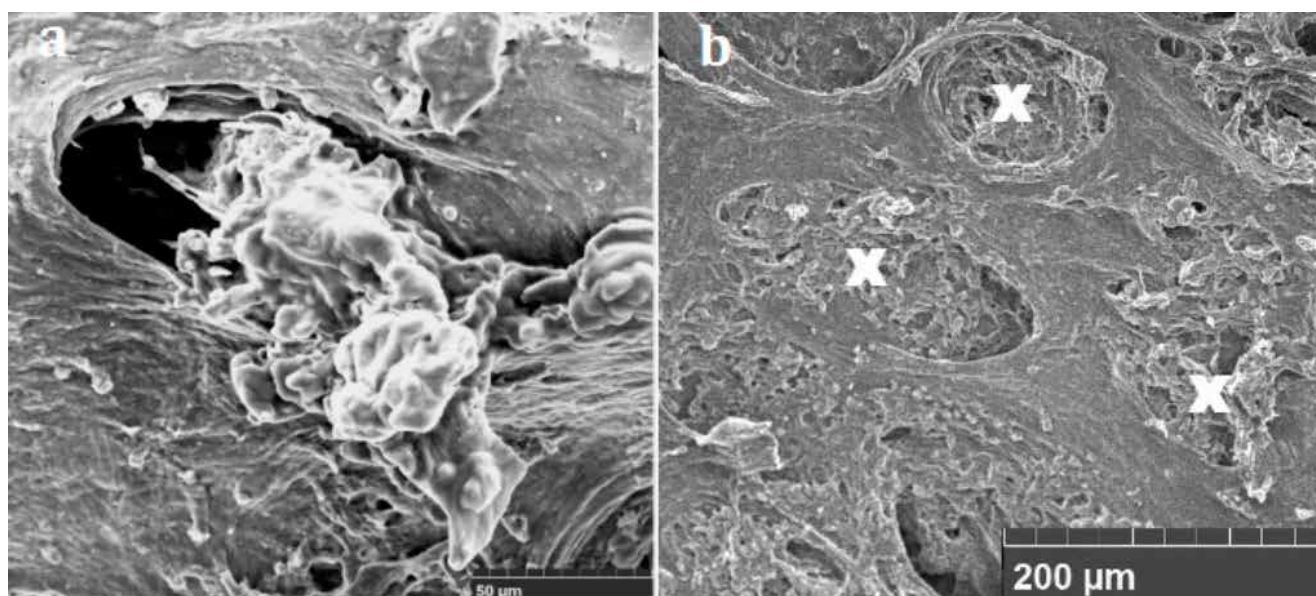


Рис. 4. Сканограмма участка диафрагмальной брюшины при перитонеальном канцероматозе. Серозно-лимфатические люки субтотально (a) и тотально (b) заблокированы опухолевыми клетками

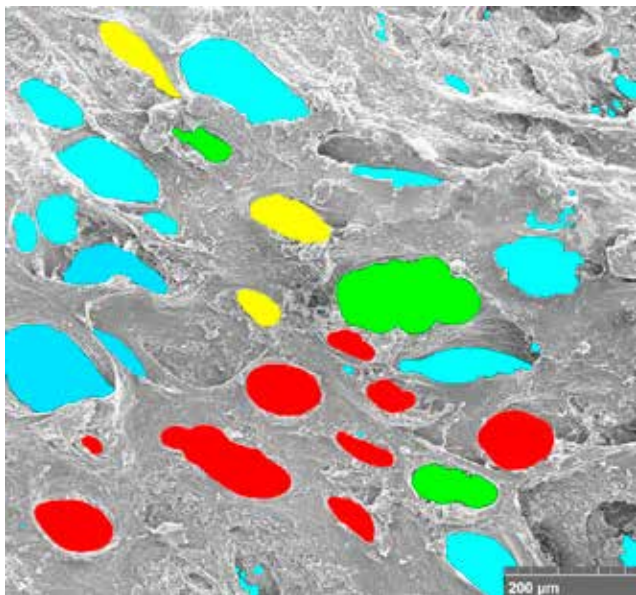


Рис. 5. Этап ручной маркировки серозно-лимфатических люков диафрагмальной брюшины при перитонеальном канцероматозе (на площади 1850 мкм²)

Маркеры СЛЛ наносились на отдельный графический слой в программе «AdobePhotoshopCC» и затем извлекались в отдельный файл с белым фоном. После маркировки СЛЛ диафрагмальной брюшины (всего 24 образца от 6 пациентов) производился подсчет их количества в автоматическом режиме с помощью программы «ImageProplus 6.0» (рис. 6).

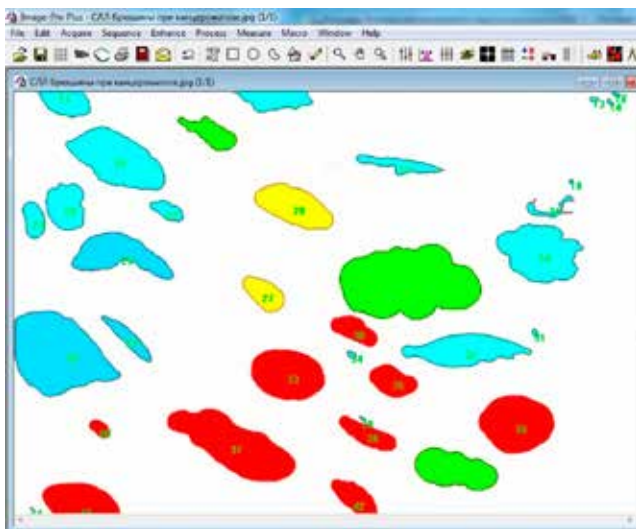


Рис. 6. Этап программного подсчета количества серозно-лимфатических люков диафрагмальной брюшины при перитонеальном канцероматозе (на площади 1850 мкм²)

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы "Statistica 8.0". Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Если показатель имел нормальное распреде-

ление, то применялись методы параметрической статистики. Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни. В качестве руководства для статистической обработки использовались материалы «Статистического анализа медицинских данных» [5].

Площадь одного сканируемого образца составила примерно 35 120 мкм². Общая площадь всех сканируемых образцов – 844 760 мкм². Площадь всех СЛЛ – 272 620 мкм². После проведения автоматического подсчета количества СЛЛ были выведены основные их показатели. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительные показатели типов серозно-лимфатических люков в зависимости от функционального состояния диафрагмальной брюшины при перитонеальном канцероматозе по количеству и размерам (на площади 844 760 мкм²)

Типы СЛЛ диафрагмальной брюшины при ПК	Количество СЛЛ	Размеры СЛЛ	Размеры СЛЛ	Размеры СЛЛ
		максимальное значение, мкм	минимальное значение, мкм	среднее значение*, мкм
1 тип	1370±41	220,31	3,05	49,18±4,37
2 тип	141±4	208,11	61,78	127,61±13,25
3 тип	154±5	183,12	73,22	116,69±10,35
4 тип	328±10	207,24	34,12	102,65±8,48

*Примечание: $p < 0,0001$

Количественному определению по критерию Колмогорова-Смирнова были подвергнуты в общей сложности 1993 СЛЛ диафрагмальной брюшины.

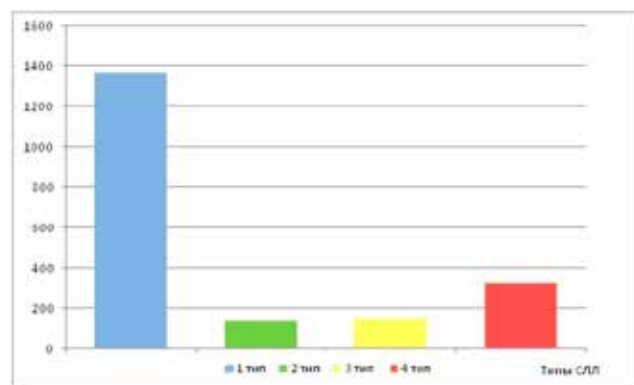


Рис. 7. Сравнительная диаграмма количества типов серозно-лимфатических люков при перитонеальном канцероматозе

Количество СЛЛ 1 типа, свободных от опухолевых клеток, составило 68,8% (1370) и их наибольшее количество. Количество СЛЛ 2 и 3 типов, частично блокированных опухолевыми клетками,

составило 7,1% (141) и 7,7% (154) соответственно. На долю СЛЛ 4 типа, тотально пораженных опухолевыми клетками, пришлось 16,5% (328) (рис. 7).

Как видно из сравнительной гистограммы, относительно крупные СЛЛ (150 мкм и более) определяются практически во всех типах СЛЛ, но наибольшее их количество - в 1 типе, являющимися функционально-активными (свободными от опухолевых клеток). Размеры СЛЛ 2 и 3 типа в среднем составили от 60 до 210 мкм, СЛЛ 4 типа - от 30 до 210 мкм. При этом относительно мелкие СЛЛ (20 мкм и менее) определяются только в 1 типе, и их количество варьирует в общей сложности от 20 до 50 (рис.8).

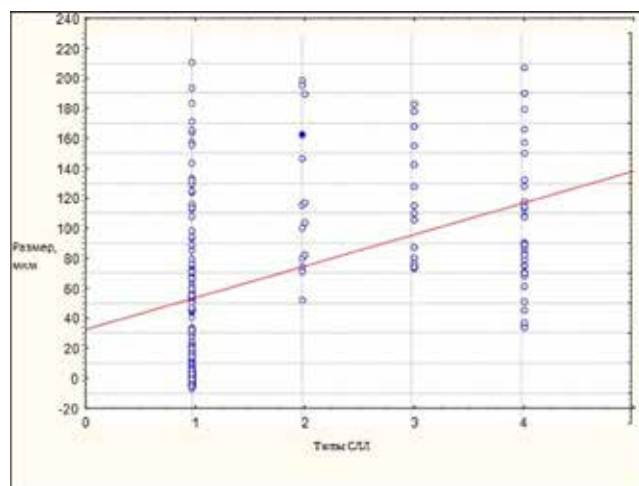


Рис. 8. Сравнительная гистограмма распределения типов СЛЛ диафрагмальной брюшины при перитонеальном канцероматозе по размерам

В общедоступной литературе о механизмах циркуляции полостной жидкости в брюшной полости известны лишь отдельные факты, касающиеся проницаемости кровеносных и лимфатических сосудов брюшины разных областей.

Увеличение масштабов поражения при ПК рано или поздно приводит к полной окклюзии всех оставшихся СЛЛ, что клинически проявляется различными видами осложнений, в частности, асцитом, интерстициальным отеком. Необходимо отметить, что скопление жидкости в интерстициальном пространстве может быть обусловлено как увеличением транссудации, так и вследствие перемещения её из внутриклеточного пространства во внеклеточное внесосудистое пространство при различных видах изменений осмотической биологических жидкостей. Наконец, необходимо помнить, что у данной категории пациентов на процессы нарушения резорбции жидкости из брюшной полости может также влиять гемодинамическая недостаточность сердца, венозный застой при гипертензии в системе воротной вены.

Выводы

1. Выделены функциональные классы СЛЛ при ПК, несущие разную функциональную нагрузку, что имеет важное практическое значение при срабаты-

вании компенсаторных возможностей брюшинного покрова, обеспечивающих процессы реабсорбции перитонеальной жидкости.

2. При ПК преобладают СЛЛ 1 типа - 68,8%, свободные от опухолевых масс и их преобладающее большинство (1370). Количество СЛЛ 2 и 3 типов, частично блокированных опухолевыми клетками, составляют 7,1% (141) и 7,7% (154) соответственно. На долю СЛЛ 4 типа, тотально пораженных опухолевыми клетками, приходится 16,5% (328).

3. Относительно крупные СЛЛ (150 мкм и более) и мелкие (20 мкм и менее) определяются только в 1 типе. При этом ни в одном из исследуемых образцов СЛЛ не было выявлено филаментов.

4. Представленная альтернативная лимфогенная теория диссеминации опухолевых клеток по брюшному покрову при терминальных стадиях рака рассматривает лимфатическую систему как единое целое. При этом локусом поражения являются СЛЛ, определяющие масштабы поражения при ПК.

5. Нам представляется, что эти данные послужат опорной точкой оптимизации лекарственной терапии для профилактики метастазирования и снижения его масштабов при раке. Исследования в данном направлении продолжаются.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Перитонеальный канцероматоз – новый взгляд на проблему [Электронный ресурс] // Креативная онкология и хирургия, 2013. - №1 (10.03.2013). - URL: <http://eoncosurg.com/?p=3294> (дата обращения: 11.03.2014).
2. Ганцев Ш.Х. Презентации: Перитонеальный канцероматоз – новый взгляд на проблему [Электронный ресурс] // Креативная онкология и хирургия. - 2013. - №1 (26.11.2013). - <http://eoncosurg.com/prezentatsiiperitoneal-ny-j-kantserom> (дата обращения: 13.03.2014).
3. Ганцев Ш.Х., Соломенный С.В., Ишмуратова Р.Ш. и др. Применение растровой электронной микроскопии высокого разрешения в наноанатомических исследованиях брюшины [Электронный ресурс] // Креативная онкология и хирургия. - 2014. - №1 (05.03.2014). - URL: <http://eoncosurg.com/primenenie-rastrovoj-e-lektronnoj-mikroskopii-vy-sokogo-razresheniya-v-nanoanatomicheskikh-issledovaniyah-bryushiny>
4. Димитров Н.Г. К микроскопической анатомии кровеносных сосудов диафрагмы // Морфологические основы микроциркуляции. – М., 1965. – С. 90-97.
5. Караганов Я.Л. Структурные основания механизмов лимфообразования / Я.Л. Караганов, В.В. Банин // Арх. АГЭ. – 1984. – Т.88. – №2. – С. 5-21.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2002.
7. Azzali G. The lymphatic vessels and the so-called "lymphatic stomata" of the diaphragm: a morphologic ultrastructural and three-dimensional study // Microvasc. Res. - 1999. – Vol. 57. – P. 30-43.

8. Broche F., Tellado J.M. Defence mechanisms of the peritoneal cavity // Curr. Opin. Crit. Care. – 2001. – Vol. 7. – P. 105-116.

9. Dandy W.E., Rowntree L.G. Peritoneal and pleural absorption, with reference to postural treatment // Annals of Surgery. – 1914. – Vol. 59. – P. 587-596.

10. Ellis H. / The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions // Surgery, Gynecology and Obstetrics, 1971. – Vol. 133. – P. 497-511.

11. French J.F., Florey A.W., Morris B. The absorption of particles by the lymphatics of the diaphragm // Q. J. Exp. Physiol. – 1960. – Vol. 45. – P. 88-103.

12. Levine S., Saltzman A. Postinflammatory increase of lymphatic absorption from the peritoneal cavity: role of diaphragmatic stomata // Microcirc. Endoth. Lymphatics, 1988. – Vol. 5. – P. 399-413.

13. Negrini D., Del Fabbro M., Gonano C. et al. / Distribution of diaphragmatic lymphatic lacunae / Journal of Applied Physiology, 1992. – Vol. 72. – P. 1166-1172.

14. Sadeghi B. / Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 358-363.

15. Sugarbaker P.H. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure / P.H. Sugarbaker, Y. Yonemura // Oncology. – 2000. – Vol. 58. – №2. – P. 96-107.

16. Yonemura Y., Canbay E., Liu Y. et al. / Trans-Lymphatic Metastasis in Peritoneal Dissemination // J. Gastroint. Dig. Syst. – 2013. – S12: 007. doi:10.4172/2161-069X.S12-007.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МИНИДОСТУПА В ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ

О.М. Абрамзон, И.И. Каган, С.Н. Лященко, А.В. Залощков

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия

Абрамзон Олег Моисеевич,

профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
д-р мед. наук, профессор,
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,
тел. 8 (3532) 74-50-66,
e-mail: aom56@mail.ru

Каган Илья Иосифович,

профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии имени С.С. Михайлова ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д-р мед. наук,
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,
тел. 8 (3532) 77-93-86,
e-mail: kaganil@mail.ru

Лященко Сергей Николаевич,

профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии имени С.С. Михайлова ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д-р мед. наук,
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,
тел. 8 (3532) 77-93-86,
e-mail: serglyashenko@mail.ru

Залощков Артём Вячеславович,

очный аспирант кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,
тел. 8 (3532) 74-51-56,
e-mail: zaloshkovartem@mail.ru

Представлены результаты оперативного вмешательства из минидоступа у пациентов с доброкачественными опухолями и буллами лёгких, а также лимфаденопатией средостения. На фронтальных и аксиальных компьютерно-томографических срезах с помощью несложных расчётов показана возможность точной дооперационной локализации миниторакотомии по межреберью и условным линиям грудной клетки, а также оптимизации её длины, в зависимости от глубины расположения патологического очага. Разработанная методика позволила уменьшить длину разреза, сократить время операции и сроки введения анальгетиков в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: миниторакотомия, очаговая патология лёгких, средостения.

OPTIMIZATION POSSIBILITIES OF MINI-ACCESS IN THORACIC SURGERY

O.M. Abramzon, I.I. Kagan, S.N. Lyachshenko, A.V. Zaloshkov

Orenburg State Medical Academy

The results of minimal access surgery in patients with benign tumors and lung bullae and also with mediastinal lymphadenopathy are presented. On the front and axial CT slices the possibility of accurate preoperative localization of mini-thoracotomy on intercostal space and conventional chest lines was demonstrated by simple calculations as well as the optimization of its length depending on the depth of the pathological focus. The developed method has allowed to reduce the length of the cut, to reduce the time of operation and the time of introduction of analgesics in the postoperative period.

Keywords: mini-thoracotomy, focal pathology of lungs, mediastinum.

Введение

В последние годы всё большее внимание торакальных хирургов привлекают высокотехнологичные малоинвазивные вмешательства [10,13]. Они применяются при различной лёгочно-плевральной патологии и имеют определённые преимущества, такие, как высокая диагностичность, малая операционная травма, позволяющая проводить раннюю активизацию пациента, а также укорочение сроков оперативного вмешательства и пребывания в стационаре, что несёт в себе несомненный экономический эффект [5,9].

В понятие торакальных малоинвазивных технологий входят видеоторакоскопия и миниторакотомия, наиболее часто – с видеоподдержкой, получившая название в зарубежной литературе, как VATS–операция [11,12]. Миниторакотомный доступ используется также самостоятельно и является во многих случаях альтернативой видеоторакоскопии [2]. Методика применяется, как с диагностической целью, так и с лечебной [3,4]. При локализации патологического процесса в различных сегментах лёгкого или в средостении применяются соответствующие доступы, от оптимальности которых напрямую зависят возникающие технические трудности и необходимость конверсии [6].

Компьютерная томография (КТ), получившая в последние годы широкое распространение, сопоставима с пироговскими распилами человеческого тела, но позволяет индивидуализировать полученные результаты. Работ, использующих комплекс данных прижизненной анатомии для определения оптимального трансторакального минидоступа при различных патологических процессах в лёгких и средостении, нет.

Цель исследования

Топографо-анатомическое обоснование и разработка наиболее оптимальных миниторакотомных доступов при различной локализации патологических процессов лёгких и средостения.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 60 пациентов мужского пола, второго зрелого возраста, без

патологии органов грудной клетки (то есть в группе, где наиболее часто встречается изучаемая патология), а также 80 оперированных больных с различными патологическими процессами в лёгких и средостении, которым оперативное вмешательство выполнялось из минидоступа с проведением предварительной компьютерной томографии. У 38 пациентов были выявлены периферические опухоли, в 24 случаях – буллы лёгкого. У 18 больных имелась лимфаденопатия средостения. Наиболее часто поражаемыми сегментами при опухолевом процессе оказались слева – S2, справа – S4. Буллы, как правило, локализовались в S1, S2, S3, чаще с правой стороны. Оперированные пациенты были разделены на две равноценные по паспортным данным и очаговой патологии группы. В основной (33 больных) группе производили индивидуальный расчёт длины и локализации доступа. В группе сравнения (47 пациентов) оперативные вмешательства выполняли по стандартной методике [9]. В качестве сравниваемых критериев использовали время операции, необходимость расширения минидоступа и его длину, а также длительность послеоперационного болевого синдрома и введения анальгетиков. Компьютерно-томографическое исследование, выполненное при помощи компьютерных программ-«просмотрщиков» PhilipsDICOMViewer, DicomWorks и E-film, состояло из трёх последовательных этапов. На первом – у 60 неоперированных больных определяли тип грудной клетки: мезо-, брахи- или долихоморфный. Для этого на КТ-граммах определяли номер тела грудного позвонка, которому соответствовало патологическое образование, а также измеряли эпигастральный угол. Далее определяли индекс ширины грудной клетки, составляющий отношение поперечного размера к передне-заднему, умноженное на 100. На втором этапе исследования в основной группе оперированных пациентов определяли локализацию будущего минидоступа. С этой целью выбирали оптимальный для визуализации патологического очага аксиальный срез компьютерограммы. На последнем, зная номер выбранного тела позвонка, локализовали межреберье и наиболее близко расположенную к очагу условную линию грудной клетки.

На третьем этапе работы определяли оптимальную длину миниторакотомии. Для этого использовали критерии А.Ю. Созон-Ярошевича [8], разработанные автором для оптимизации классических доступов. С этой целью на оптимальном срезе аксиальной компьютерограммы выполняли построение равнобедренного треугольника (рис. 1), с углом у его вершины в 300, называемым, согласно данным А.Ю. Созон-Ярошевича, углом операционного действия (УОД). Предполагаемый минидоступ (АВ) являлся основанием этого треугольника, а его вершиной (С) – наиболее отдалённая точка патологического очага. Проводили биссектрису равнобедренного треугольника (DC), представляющую ось операционного действия (ООД) и соответствующую расстоянию от кожи до патологического очага, включая его диаметр. Биссектриса являлась общей стороной двух полученных прямоугольных треугольников (е, f), с углом (α) у вершины в 150. Измеряли длину биссектрисы. Зная величину угла α в прямоугольном треугольнике и значение прилежащего катета (биссектриса), определяли длину противолежащего катета, учитывая тот факт, что тангенсом (tg) острого угла в прямоугольном треугольнике называется отношение противолежащего катета к прилежащему: $\text{tg } \alpha = \text{DB}/\text{DC}$. Для этого тангенс угла α (для 150 = 0,27) умножали на измеренную длину биссектрисы DC (прилежащий катет). Двойное значение противолежащего катета DB и составляло длину минидоступа.

Обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel-2007 и пакета «SPSS Statistics».

Результаты и обсуждение

При определении типа грудной клетки оказалось, что большая часть пациентов имела брахиморфный тип (51,6%); в 36,7% случаев отмечался мезоморфный тип, в 11,7% – долихоморфный. Было установлено, что при движении по ходу рёбер сзади наперёд от паравертебральной до парастернальной линии межреберье, соответствующее в аксиальном срезе определённому позвонку, смещается при брахиморфном типе грудной клетки на 2-3 ребра вниз, при мезоморфном – на 3, при долихоморфном – на 3-4 ребра. Таким образом, зная межреберье по соответствующей условной линии грудной стенки, наиболее близко расположенное к патологическому очагу, мы могли точно локализовать место будущего минидоступа.

Измерения периферических образований в лёгких показали, что в среднем поперечный размер составил $2,1 \pm 0,67$ см, продольный – $2,0 \pm 0,54$ см. Максимально образования, включая их величину, находились на расстоянии $17,2 \pm 0,82$ см от кожи (ООД), минимально – в $6,7 \pm 0,53$ см. Учитывая прямую зависимость травматичности оперативного вмешательства от длины минидоступа [1], в основной группе индивидуально рассчитывали его оптимальный размер, который, в свою очередь, был прямо пропорционален удалённости патологического очага от кожи и составил в среднем

$4,45 \pm 0,38$ см (максимально – $5,3 \pm 0,21$ см, минимально – $3,6 \pm 0,56$ см). В своих исследованиях мы использовали минимально возможный угол операционного действия в 300, учитывая рекомендации А.Ю. Созон-Ярошевича, согласно которым УОД в 250 и меньше неудобен и затрудняет проведение оперативного вмешательства. В некоторых случаях, при уверенном клиническом (рентгеновский архив, макроскопическая картина) диагнозе доброкачественной опухоли выполняли её вылучивание после рассечения висцеральной плевры. У всех остальных пациентов проводили атипичную резекцию лёгкого с помощью сшивающего аппарата УО или с помощью зажимов и последующим прошиванием лёгочной ткани атравматическим шовным материалом (викрил с условным номером 3/0). В ходе операции использовали общехирургические инструменты и фиксирующий крючок со световодом. При срочном гистологическом исследовании в обеих группах в 5,3% случаев была диагностирована аденокарцинома, что заставило расширить доступ до классической торакотомии и выполнить лобэктомия. У остальных пациентов морфологически были верифицированы: гамартохондрома лёгкого – в 71,1% случаях и туберкулома – у 23,6% больных.

Размер булл составил от $1,5 \pm 0,42$ см до $12,3 \pm 0,85$ см. В 20,8% случаев они были одиночными, в 79,2% – множественными. С учётом длины минидоступа в основной группе у 7 больных удалось выполнить иссечение булл с помощью сшивающего аппарата фирмы «Ethicon», у 3 пациентов рану лёгкого ушивали ручным швом.

Биопсию лимфатического узла средостения выполняли слева, так как интубировать для односторонней вентиляции легче правый бронх. В этой ситуации, если наибольший узел, выбранный на компьютерограмме, локализовался в 5 межреберье, приходилось с учётом ширины средостения смещать минидоступ латеральнее на 2-3 см. Гистологически у 13 пациентов был диагностирован саркоидоз, у 4 – туберкулёз, у 1 – лимфогранулематоз.

В основной группе больных ни в одном случае не требовалось для улучшения условий выполнения оперативного вмешательства расширять миниторакотомия, длина которой в среднем была $4,8 \pm 0,15$ см; время операции составило $59,6 \pm 1,54$ минут. В группе сравнения в 8,5% случаев пришлось расширить доступ от 1 до 4 см с его средним размером $6,2 \pm 0,12$ см ($p < 0,01$); время оперативного вмешательства составило $73,2 \pm 2,13$ минут ($p < 0,01$). Отмечено укорочение длительности болевого синдрома и, соответственно, введения анальгетиков в основной группе ($4,3 \pm 0,21$ суток) по сравнению с контрольной ($6,2 \pm 0,21$ суток) – $p < 0,01$.

Выводы

1. Миниторакотомные доступы, являясь альтернативой видеоторакоскопии, позволяют выполнять оперативные вмешательства при доброкачественных опухолях и буллах лёгких, а также при средостенной лимфаденопатии с использованием общехирургического инструментария.

2. Несложные индивидуальные расчёты, выполненные на аксиальных срезах компьютерограмм, позволяют точно определить локализацию и длину минидоступа.

3. Оптимизация миниторакотомных доступов позволяет уменьшить их длину, укоротить время оперативного вмешательства и длительность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Аллахвердян А.С. Сравнительная оценка травматичности видеоассистированных доступов при хирургическом лечении неспецифического спонтанного пневмоторакса / А.С. Аллахвердян, В.С. Мазурин, С.В. Додонкин, А.А. Харькин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – №6. – С. 43-45.
2. Баландина И.А., Амарантов Д.Г., Панюшкин Д.В. и др. Экспериментальное определение места выполнения миниторакотомии при различных локализациях патологических процессов в лёгком / Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты) // Дистанционная научно-практическая конференция, посвящённая 110-летию со дня рождения профессора Александра Петровича Соколова. – Пермь. – 2007. – С.32 – 33.
3. Измайлов Е.П., Дергаль С.В., Титов А.Н. и др. Выбор доступа при видеоассистированной миниторакотомии у больных // XI съезд хирургов Российской Федерации. – 2011. – Волгоград. – С. 601 – 602.
4. Колос А.И., Токобаев А.К. О роли миниторакотомии в хирургическом лечении осложнённых травм грудной клетки // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – №1. – С. 70.
5. Мотус И.Я., Бабинцев Д.В., Вдовина Е.А., Неретин А.В. Малоинвазивные оперативные доступы в хирургии легких, средостения и плевры // Материалы Уральской межрегиональной науч.- практ. конференции «Хирургия минидоступа». – Екатеринбург, 2005. – С. 106 – 107.
6. Пилькевич Д. Н. Малотравматичные и эндоскопические резекции лёгкого в диагностике и лечении различных заболеваний органов дыхания // III международная конференция «Актуальные вопросы эндоскопической хирургии». – СПб, 2008. – С. 53-55.
7. Созон-Ярошевич А.Ю. Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. – М.: Медгиз, 1954. – 180 с.
8. Фергюсон М. К. Атлас торакальной хирургии / М. К. Фергюсон; пер. с англ. под ред. акад. М. И. Перельмана, проф. О. О. Ясногородского. – М., 2009. – 302 с.
9. Яновский А.В., Фокин А.А., Фастаковский В.В. Использование минидоступа в лечении пострадавших с проникающими ранениями груди // Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии. сб. науч. работ. – выпуск 4. – Челябинск. – 2007. – С.118 – 122.
10. Fang W.-t., Xu M.-y., Chen G., Chen Y., Chen W.-h. Minimally invasive approaches for histological diagnosis of anterior mediastinal masses // Chinese Medical Journal. – 2007. – Vol. 120. – №8. – P. 675-679.
11. Eichfeld U., Dietrich A., Ott R., Kloeppel R. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Pulmonary Nodules After Computed Tomography-Guided Marking With a Spiral Wire // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 79. – №4. – P.313-316.
12. Manlulu A., Lee T., Thung K., Wong R. Current indications and results of VATS in the evaluation and management of hemodynamically stable thoracic injuries // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2004. – Vol. – 25. – №6. – P. 1048-1053.
13. Vohra H. A., Adamson L., Weeden DF. Does video-assisted thoracoscope pleurectomy result in better outcomes than open pleurectomy for primary spontaneous pneumothorax? // Inter Cardio. Thor. Surg. – 2008. – №7. – P. 673-677.

МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ДУГИ АОРТЫ И АНОМАЛИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

**О.В. Валик, А.С. Ильин, Д.Б. Дробот, П.В. Теплов,
Н.И. Петровская, А.В. Токарев, К.А. Ильиных**

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Красноярск
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Валик Оксана Валерьевна,

зав. диагностическим отделением Федерального центра
сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярска,
660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45,
тел. 8 (391) 226-82-24,
e-mail: valikov@krascor.ru

Ильин Алексей Сергеевич,

зав. детским кардиохирургическим отделением
Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии
г. Красноярска, канд. мед. наук,
660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45,
тел. 8 (391) 226-82-40,
e-mail: ilinas@krascor.ru

Дробот Дмитрий Борисович,

профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии
Красноярского государственного медицинского университета им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д-р мед. наук,
660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45,
тел. 8 (391) 297-63-42,
e-mail: profdrobot@mail.ru

Теплов Павел Викторович,

сердечно-сосудистый хирург ФГБУ Федеральный центр сердеч-
но-сосудистой хирургии г. Красноярска,
660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45,
тел. (391) 226-82-67,
e-mail: teplovpv@gmail.com

Петровская Наталья Игоревна,

врач-рентгенолог Федерального центра сердечно-сосудистой
хирургии г. Красноярска,
660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45,
тел. 8 (391) 226-82-34,

e-mail: petrovskaya.xray@gmail.com

Токарев Андрей Владимирович,

сердечно-сосудистый хирург Федерального центра сердечно-со-
судистой хирургии г. Красноярска, канд. мед. наук,
660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45,
тел. 8 (391) 226-82-94,
e-mail: tokarevich_av@mail.ru

Ильиных Константин Александрович,

зав. отделением детской реанимации Федерального
центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярска,
660020, Россия, г. Красноярск, ул. Караульная, д. 45,
тел. 8 (391) 226-82-77,
e-mail: kilinyh@krascor.ru

Пороки развития аорты зачастую являются причиной критических состояний в неонатальном периоде. Метод МСКТ позволяет получить детальное представление об анатомии порока и выявить сопутствующую бронхо-легочную патологию. В работе представлен сравнительный анализ данных 27 пациентов первого года жизни с патологией дуги аорты, которым была выполнена ЭхоКГ и МСКТ. После анализа обоих методов исследования у 4 пациентов выявлено несоответствие данных ЭхоКГ и МСКТ, что привело к изменению хирургической тактики. Также по данным МСКТ, у 2

пациентов выявлен стеноз трахеи, в одном случае - изолированный, в другом - за счет сдавления сосудистым кольцом. МСКТ является высокоинформативным методом диагностики патологии дуги аорты и сопутствующей бронхо-легочной патологии у детей первого года жизни.

Ключевые слова: МСКТ, коарктация аорты, перерыв аорты, брахиоцефальные артерии.

MULTISPIRAL COMPUTER TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF THE CONGENITAL DISEASE OF THE AORTA AND BRACHIOCEPHALIC ARTERIES IN CHILDREN FIRST YEAR OF LIFE

**O.V. Valik, A.S. Ilin, D.B. Drobot, P.V. Teplov,
N.I. Petrovskaya, A.V. Tokarev, K.A. Ilinykh**

**Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk
Prof. V.F.Voyno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University**

Aortic malformations often cause critical states in the neonatal period. MSCT method allows you to get a detailed understanding of the anatomy of vice and identify concomitant bronchopulmonary disease. This paper presents a comparative analysis of 27 patients of the first year of life with the pathology of the aortic arch, which were performed echocardiography and MSCT. After analysis of both research methods in 4 patients revealed a discrepancy echocardiography and MSCT data which led to a change in surgical approach. Just according to SITC 2 patients revealed tracheal stenosis, in one case, isolated, in another due to compression of the vascular ring. MSCT is a highly informative method for diagnosing pathology of the aortic arch and associated bronchopulmonary disease in children in the first year of life.

Keywords: computer tomography, coarctation of aorta, the aorta break, brachiocephalic artery.

Введение

Пороки развития аорты зачастую являются причиной критических состояний и летальности в неонатальном периоде [5,8]. Диагностика патологии аорты у новорожденных и детей первого года жизни до сих пор остается актуальной проблемой, требующей точной визуализации для планирования доступа и объема кардиохирургического вмешательства.

Стремительное развитие неинвазивных и инвазивных методов исследования сердечно-сосудистой системы повлекло за собой необходимость создания алгоритма диагностики у детей первого года жизни. Диагноз врожденного порока сердца (ВПС) в подавляющем большинстве случаев традиционно устанавливается методом ЭхоКГ [6]. Однако, этот метод носит субъективный характер, что обусловлено сложностью визуализации дуги аорты и сосудов, особенно у новорожденных детей. Сочетание сложных сосудистых аномалий и аномалий бронхо-легочной системы может быть причиной недооценки критичности порока сердца [2,12]. В то же время, современные диагностические возможности кардиохирургических клиник позволяют применять такие методы визуализации сосудов и органов средостения, как мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ангиокардиография. Все эти методы конкурируют между собой, обладая разной степенью информативности и риском для здоровья пациента.

Цель исследования

Оценить возможности применения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у детей первого года жизни с патологией аорты и брахиоцефальных артерий.

В данном анализе представлено использование МСКТ как альтернативного метода диагностики, позволяющего во многих случаях отказаться от проведения инвазивной ангиокардиографии и получить детальное представление об анатомии порока и сопутствующих патологиях.

Материалы и методы

В ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" г. Красноярск в период с 2011 по 2013 г. было прооперировано 83 пациента с патологией дуги аорты, включающую коарктацию аорты и/или гипоплазию дуги аорты, перерыв дуги аорты и двойную дугу аорты. Для анализа были отобраны 27 детей первого года жизни, которым выполнялись ЭхоКГ и МСКТ аорты с целью диагностики патологии, а так же послеоперационной оценки результата.

Возраст больных составил от 2 дней до 9 месяцев ($1,9 \pm 0,5$ мес.), масса тела - $2,4 - 7,2$ ($4,3 \pm 0,2$) кг. В качестве контрастного вещества применяли только неионный контрастный препарат «Ультравист-370» в объеме 1,5-2,5 мл/кг веса со скоростью введения 1-2,5 мл/сек. МСКТ с

внутривенным болюсным введением «Ультравист 370» проводили на аппарате SIEMENS SOMATOM SENSATION 64 на «оптимизированном детском протоколе» в режиме пошагового сканирования с обязательной проспективной синхронизацией с ЭКГ (задержка триггера 50-65% от интервала R-R), с толщиной среза 1,5 мм и адекватным выбором количества и скорости введения контрастного вещества, времени задержки в зависимости от массы, возраста и гемодинамических особенностей порока.

В соответствии с инструкцией по введению «Ультрависта 370» была использована следующая схема введения контраста: новорожденным детям контраст вводился в дозе 2,5 мл/кг, пациентам первого года жизни - 2,0 мл/кг. Введение контрастного усиления осуществляли с помощью автоматического иньектора «MEDRAD Stelland», время задержки введения контраста составляло в среднем 4-8 секунд. Время задержки начала сканирования колебалось от 23,79 до 25,80 сек. и зависело от выбранного венозного доступа, диаметра канюли, частоты сердечных сокращений, веса пациента и конкретных задач, стоявших перед исследователем. Все пациенты перенесли процедуру удовлетворительно.

МСКТ грудного отдела аорты с в/в контрастным усилением проводилась в условиях внутривенной анестезии, инвазивного мониторинга ЭКГ, ЧСС, насыщения крови кислородом. Интубация трахеи и ИВЛ проводилась только в случае выполнения хирургического лечения в день проведения исследования.

Результаты

Расчет гипоплазии дуги аорты проводился по отношению к восходящей аорте, либо масса пациента +1 по методу, описанному Tsang V. [13]. По данным ЭХОКГ (аппарат Phillips iE 33) патология дуги аорты заподозрена у 27 пациентов, среди которых изолированная коарктация аорты выявлена у 17 детей, коарктация аорты в сочетании с гипоплазией дуги – у 6 детей, перерыв дуги аорты – у 3 больных и двойная дуга аорты – у 1 ребенка. У 1 больного с подозрением на коарктацию аорты заподозрена патология отхождения правой подключичной артерии – aberrantная правая ПКА. В 2 случаях во время ЭХОКГ исследования достоверно оценить анатомию аорты и брахиоцефальных сосудов не удалось в виду плохой визуализации, что связано с правосторонней дугой аорты.

Сопутствующей патологией, по данным ЭХОКГ, у 6 детей являлся двухстворчатый аортальный клапан (ДАК), из них у 3 – с развитием обструкции левого выводного тракта (ОЛВТ), у 11 – открытый артериальный проток (ОАП), у 11 – дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), и у 4 больных выявлены ВПС с унiventрикулярной гемодинамикой (в 3 случаях – единственный желудочек сердца и у 1 больного – синдром гипоплазии левых отделов сердца). Полученные при ЭХОКГ данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сердечно-сосудистая патология, выявленная методом ЭХОКГ

Сосудистая патология	Количество (%)	Сопутствующая патология	Количество (%)
Коарктация аорты	17 (63%)	ОАП	3 (17,6%)
		ДАК	2 (11,7%)
		ОЛВТ	1 (5,8%)
		ДМЖП	7 (41,2%)
		Унiventрикулярная гемодинамика	2 (11,7%)
Коарктация аорты с гипоплазией дуги	6 (22,2%)	ОАП	5 (83,3%)
		ДАК	3 (50%)
		ОЛВТ	2 (33,3%)
		ДМЖП	2 (33,3%)
		Унiventрикулярная гемодинамика	2 (33,3%)
Перерыв дуги аорты	3 (11,1%)	ДАК	1 (33,3%)
		ОАП	2 (66,6%)
		ДМЖП	2 (66,6%)
Двойная дуга аорты	1 (3,7%)		

После проведения МСКТ патология дуги аорты верифицирована у 25 пациентов, у 1 пациента выявлена праворасположенная дуга аорты без дефектов контрастирования на всем протяжении, у 1 патология аорты не выявлена, однако диагностирован значимый стеноз трахеи.

Диагноз коарктации аорты подтвержден у 16 детей, коарктации с гипоплазией дуги аорты – у 5, перерыв дуги аорты – у 3 (рис. 1), двойная дуга аорты – у 1 пациента.



Рис. 1. Пример МСКТ-исследования у новорожденного ребенка. Сагитальный срез и 3D – реконструкция дуги аорты: перерыв дуги аорты, тип А. Метод МСКТ позволяет визуализировать на одном снимке всю анатомию аорты

Сопутствующая патология, выявленная по данным МСКТ: ОЛВТ – 1 ребенок, ОАП – 12, ДМЖП – 9, пороки с унивентрикулярной гемодинамикой – 2, стеноз трахеи – 2. Полученные при МСКТ данные представлены в таблице 2.

Таблица 2
Сердечно-сосудистая патология, выявленная методом МСКТ

Сосудистая патология	Количество	Сопутствующая патология	Количество
Коарктация аорты	16 (59,3%)	ОАП	4 (23,5%)
		ОЛВТ	1 (5,8%)
		ДМЖП	5 (29,4%)
		Унивентрикулярная гемодинамика	2 (11,7%)
Коарктация аорты с гипоплазией дуги	5 (18,5%)	ОАП	5 (83,3%)
		ДМЖП	2 (33,3%)
		Унивентрикулярная гемодинамика	2 (33,3%)
Перерыв дуги аорты	3 (11,1%)	ОАП	3 (100%)
		ДМЖП	2 (50%)
Двойная дуга аорты	1 (3,7%)	Стеноз трахеи	1
Правая дуга аорты без дефектов контрастирования	1 (3,7%)		
Без патологии аорты	1 (3,7%)	Изолированный стеноз трахеи	1

У 5 больных выявлена гипоплазия дуги аорты: у 3 больных – тип А, у 1 – тип В и у 1 пациента – тип С (рис. 2). Также по данным МСКТ, у 11 пациентов выявлена особенность отхождения сосудов от дуги аорты, в том числе у пациентов с гипоплазией дуги аорты: отхождение левой общей сонной артерии (ОСА) и брахиоцефальных артерий (БЦА) одним стволом – 6, близкое расположение устьев БЦА и левой ОСА – 3, самостоятельное отхождение левой ПА от дуги аорты – 1, aberrантная правая подключичная артерия – 1 (таблица 3).

Таблица 3
Варианты отхождения плечевоголовных сосудов

Анатомия отхождения плечевоголовных сосудов	ЭхоКГ	МСКТ
Вариант отхождения БЦА и ЛОСА коротким общим стволом	1 (3,7%)	6 (22,2%)
Близкое расположение устьев БЦА и ЛОСА	1 (3,7%)	3 (11%)
Самостоятельное отхождение левой ПА от дуги аорты	-	1 (3,7%)
Правая aberrантная подключичная артерия	-	1 (3,7%)

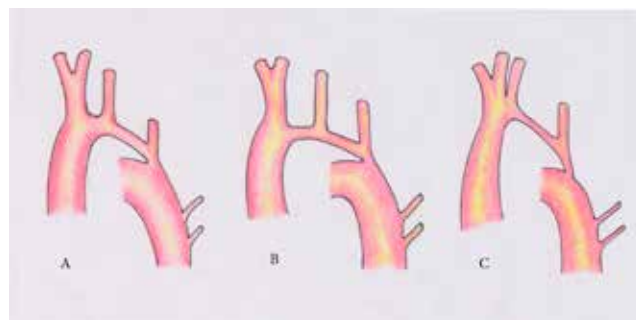


Рис. 2. Варианты отхождения супрааортальных артерий от дуги аорты и типы гипоплазии дуги аорты: А – гипоплазия дистальной дуги, В – гипоплазия сегмента между проксимальной и дистальной дугой, С – отсутствие проксимального сегмента и протяженная гипоплазия дистального сегмента дуги аорты

У 4 больных выявлено несоответствие данных ЭхоКГ и МСКТ, что потребовало изменения первоначально предполагаемой хирургической тактики. Совместный сравнительный анализ данных ЭхоКГ и МСКТ позволил выбрать правильную тактику хирургической коррекции с одномоментным устранением патологии дуги аорты и сопутствующих ВПС из срединного доступа при двухжелудочковой коррекции и из бокового доступа у пациентов с изолированной коарктацией аорты и пациентов с унивентрикулярной гемодинамикой как первый этап одножелудочковой коррекции.

Обсуждение

На сегодняшний день метод МСКТ в сочетании с ЭхоКГ является одним из приоритетных в диагностике патологии дуги аорты у детей первого года жизни. Достоверность метода МСКТ описана как российскими, так и зарубежными авторами [1-7, 10-12]. В работе Юрпольской Л.А. [7] проведен обширный анализ использования различных методов диагностики ВПС у детей, в том числе метода МСКТ. Автор показывает, что метод обладает 99-100% чувствительностью и специфичностью у детей с коарктацией аорты, включая перерыв дуги аорты и сосудистые кольца. В статье Сухаревой Г.Э. с соавторами [6] говорится, что рентгеновская компьютерная томография предоставляет возможность одномоментной комплексной оценки анатомии сердца с крупными сосудами и бронхолегочной патологией, что является более объективным способом диагностики в клинической практике. В данной работе мы пытались рассмотреть МСКТ как комплексный метод визуализации сочетанной патологии, определяющей хирургическую тактику.

В зарубежной литературе [9, 10, 12] во многих учебных изданиях по детской кардиологии описывается применение МСКТ наряду с методами ангиографии и МРТ как рутинного метода в клинической практике. Тем не менее, к его недостаткам следует отнести то, что качество визуализации зависит от ЧСС и количества срезов, которые выполняет аппарат. Кроме того, метод не позволяет избежать

введения контрастного вещества и не обладает возможностью проследить движение контраста во времени, таким образом, не позволяя получить данные инвазивной физиологии и гемодинамики, что делает МСКТ менее информативным по сравнению с ангиокардиографией. Учитывая риски проведения аортографии у новорожденных и младенцев в критическом состоянии, связанные с необходимостью глубокой анестезии, большой лучевой и контрастной нагрузкой и пункцией центральной артерии, оба этих метода диагностики можно считать конкурентноспособными. Метод МРТ, обладая наименьшей инвазивностью и отсутствием лучевой нагрузки, требует анестезиологической подготовки ребенка и наличие дополнительного (не магнитного) анестезиологического оборудования, что ограничивает его рутинное применение во многих клиниках. Кроме того, МРТ не всегда позволяет обойтись без введения контраста для детальной визуализации дуги аорты и вариантов отхождения брахиоцефальных сосудов.

Учитывая множество существующих вариантов хирургической коррекции, все большее внимание со стороны хирургов обращено не только на степень и протяженность гипоплазии дуги аорты, но и на варианты отхождения плечеголовных сосудов от дуги аорты, а также сопутствующую патологию сердца [5,8,11,13]. В нашей практике метод МСКТ хорошо зарекомендовал себя при оценке анатомии крупных сосудов и бронхолегочной патологии. Комплексная диагностика патологии дуги аорты позволяет заранее планировать объем оперативного лечения и прогнозировать отдаленный результат операции.

Выводы

1. МСКТ является высокоинформативным методом диагностики аномалий аорты и сосудов, а также сопутствующей бронхо-легочной патологии. МСКТ позволяет точно определить тип гипоплазии аорты, что определяет выбор хирургической тактики.

2. Использование МСКТ-изображений в трех проекциях позволяет точно локализовать пораженную анатомическую структуру.

3. МСКТ с внутривенным контрастным усилением у детей первого года жизни, в том числе новорожденных в критическом состоянии, является безопасным и минимально инвазивным методом исследования.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Иваницкий А.В., Ким А.И., Рогова Т.В., Макаренко В.Н., Вишнякова. Электронно-лучевая томография в диагностике КоА и перерыва

дуги аорты у детей первого года жизни // Грудная и сердечно – сосудистая хирургия. – 2004. – №1. – С. 21-25.

2. Макаренко В. Н., Юрпольская Л.А. Компьютерная томография в диагностике врожденных пороков сердца у детей // Вестник Российской Академии медицинских наук: Ежемесячный научно-теоретический журнал. – 2009. – №3. – С. 6-15.

3. Оганесян С. С., Аракелян В. С., Никонов С. Ф., Джангулян Н. Г. Сочетание коарктации аорты с аномалиями брахиоцефальных артерий // Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. – М., 2005.

4. Сухарева Г.Э., Емец И.Н., Каладзе Н.Н., Руденко Н.Н., Ялынская Т.А., Рокицкая Н.В. Роль современных методов визуализации в диагностике сложных врожденных пороков сердца у детей // Здоровье ребенка. – 2010. – №1. – С. 20-22.

5. Brown J.W., Rodefeld M.D., Ruzmetov M. Transverse aortic arch obstruction: when to go from the front // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu. – 2009. – №9. – P. 66-69.

6. Darabian S., Zeb I., Rezaeian P., Razipour A., Budoff M. Use of noninvasive imaging in the evaluation of coarctation of aorta // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2013. Vol.1. – №37. – P. 75-78.

7. Man Harun S., Faridah Y., Spiral CT angiography in an infant with a hypoplastic aortic arch // Biomed Imaging Interv J. – 2006. – Vol.2. – №2. – P. 11-14.

8. Schertler T., Wildermuth S., Teodorovic N., Mayer D., Marincek B., Boehm T. Visualization of congenital thoracic vascular anomalies using multi-detector row computed tomography and two- and three-dimensional post-processing // Eur. J. Radiol. – 2007. – Vol.61. – №1. – P. 97-119.

9. Sigal-Cinqualbre A., Lambert V., Ronhean A., Paul J.F. Role of MSCT and MRI in the diagnosis of congenital heart disease // Arch. Pediatr. – 2011. – Vol.18. – №5. – P. 617-627.

10. Tsang V., Kaushal S. Coarctation aortoplasty: repair for coarctation and arch hypoplasia with resection and extended end-to-end anastomosis // Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol.88. – №6. – P. 1932-1938.

11. Türkvtan A., Akdur P.O., Olçer T., Cumhur T. Coarctation of the aorta in adults: preoperative evaluation with multidetector CT angiography // Diagn. Interv. Radiol. – 2009. – Vol.15. – №4. – P. 269-274.

12. Utuk O., Karaca M., Bayturan O., Onel G., Tezcan U.K., Bilge A.R. Coarctation of the aorta evaluated with 64-row multislice computed tomography // Int. J. Cardiol. – 2006. – Vol.111. – №1. – P. 169-171.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

А.А. Власов, А.В. Власов, В.В. Плотников, А.В. Важенин

ГБУ Курганский областной онкологический диспансер, г. Курган
ГБУ Шадринская больница скорой медицинской помощи, г. Шадринск
ГБУ Курганская областная клиническая больница, г. Курган
ГЛПУ Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск

Власов Артем Александрович,

зам. главного врача по клинко-экспертной работе ГБУ Курганского областного онкологического диспансера, канд. мед. наук,
641000, Россия, Курганская обл., г. Курган, ул. Карбышева, д. 33,
e-mail: droncovlasov@shadrinsk.net

Власов Александр Владимирович,

зав. онкологическим отделением ГБУ Шадринской больницы скорой медицинской помощи,

Плотников Валерий Васильевич,

зав. колопроктологическим отделением ГБУ Курганской областной клинической больницы, д-р мед. наук, профессор кафедры клинических дисциплин ТюмГМА,

Важенин Андрей Владимирович,

зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ЮУГМУ, глав. врач ГЛПУ Челябинский областной клинический онкологический диспансер, д-р мед. наук, профессор

В основу многоцентрового ретроспективного клинического исследования легли результаты оперативного лечения больных раком толстой кишки с января 2003 по декабрь 2013 года. Пациенты были разделены на 4 группы с различными способами формирования анастомозов. При сравнительной оценке ранних послеоперационных осложнений отмечено статистически значимое снижение общего числа осложнений ($n=1$; 1,4%) в группе исследования, где применялся компрессионный сшиватель кишечника. Все три способа компрессионного анастомоза имели статистически значимо меньше несостоятельств анастомоза ($P<0,05$), общего числа осложнений ($P<0,01$) и летальности ($P<0,05$) в сравнении с ручным швом. Клинические исследования в отдаленные сроки свидетельствуют о том, что компрессионные толстокишечные анастомозы не подвержены рубцеванию. При анализе отдаленных результатов выявлено, что формирование компрессионных толстокишечных анастомозов достоверно снижает число стриктур ($P<0,01$) в сравнении с ручным анастомозом. Применение новой технологии компрессионного анастомоза является эффективным и надежным методом восстановления непрерывности толстой кишки у онкологических больных.

Ключевые слова: рак толстой кишки, компрессионный анастомоз, компрессионный сшиватель кишечника.

COMPARATIVE EVALUATION OF TECHNIQUES IN COLONIC ANASTOMOSIS

A.A. Vlasov, A.V. Vlasov, V.V. Plotnikov, A.V. Vazhenin

Kurgan Regional Oncology Center, Kurgan
Shadrinsk Emergency Hospital, Shadrinsk
Kurgan Regional Hospital, Kurgan
Chelyabinsk Regional Oncology Center, Chelyabinsk

A multicenter retrospective clinical trial was conducted between January 2003 to December 2013 in patients undergoing elective and emergency colon cancer resections. The patients were divided into 4 groups with different methods of colonic anastomoses.

According to the comparative evaluation of early postoperative complications, there was a statistically significant decrease in the total number of complications ($n=1$; 1,4%) in the study group with using compression anastomotic device. All three methods of compression anastomosis had statistically and significantly fewer anastomotic leaks ($P<0.05$), the total number of complications ($P<0.01$) and mortality ($P<0.05$) a comparison manual double-layer suture. The compression colonic anastomosis not prone to scarring and significantly reduces cases of strictures ($P<0.01$) a comparison manual double-layer suture in long-term results. The use of new technology of compression anastomosis is an effective and safe method in colon cancer surgery.

Keywords: colon cancer, the compression anastomosis, compression anastomotic device.

Введение

Колоректальный рак занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости во всех развитых странах. Так, в Европе и США злокачественные новообразования толстой кишки занимают второе место по распространённости и имеют вторую по величине летальность [22]. На сегодняшний день статистические данные свидетельствуют о том, что в России колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций. За последние 20 лет рак толстой кишки переместился в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с 6-го на 3-е место [4, 9].

Рост заболеваемости ведет к увеличению количества операций. Наиболее опасными и непредсказуемыми в абдоминальной хирургии являются операции на толстой кишке. Они до сих пор сопровождаются достаточно большим числом послеоперационных осложнений и смертельных исходов [24].

Основной проблемой этих операций остается несостоятельность кишечного анастомоза, которая, по данным разных авторов, составляет от 1,6% - 28,4% [5,16,22].

Послеоперационная летальность остается достаточно высокой и достигает 23,8% [1,2,10,14].

В настоящее время основным видом хирургического шва толстой кишки в силу своей простоты и доступности является ручной узелковый шов. Однако, не следует забывать, что ему присущи многие недостатки: краевое нарушение кровоснабжения тканей анастомоза, их ишемия и некроз, что, в свою очередь, приводит к функциональным, нередко анатомическим нарушениям оперируемого органа [8]. Кроме того, шовный материал, используемый в хирургической практике, обладает целым рядом отрицательных качеств: отсутствием биосовместимости, биodeградации, прочности и атравматичности, наличием "пилящего" эффекта. Фитильность нитей, выраженная реакция тканей в виде некроза в зоне соустья и возникновение септического процесса с обязательным заживлением тканей вторичным натяжением приводит нередко к рубцовому сужению кишечного соустья [13,17]. Анастомозы, сформированные ручным способом, бактериально проницаемы при физической герметичности, что вызывает спаечный процесс и даже перитонит [6,18].

В середине XX века созданные в СССР сшивающие скрепочные аппараты, а чуть позже более совершенные зарубежные аналоги не смогли улуч-

шить результаты операций на желудочно-кишечном тракте [7,21,25].

И все-таки, несмотря на постоянное совершенствование механического шва, основным недостатком его является сквозное прошивание стенок кишки со всеми вытекающими последствиями и осложнениями [12,19].

Все это заставляет хирургов искать новые пути решения проблемы анастомозирования толстой кишки.

Более трех десятилетий в нашей стране и за рубежом усиленно возрождается идея бесшовного анастомоза, основоположниками которой по праву можно считать F.N. Denans (1826) и J.B. Murphy (1892). К этой великолепной идее вернулись Н.Н. Каншин и соавторы (1982-2001), внедрившие в клиническую практику аппараты компрессионного шва АКА-2, АКА-4, ЛПК-25, АСК-01. Также, К.И. Мышкин (1986), О.К. Скобелкин (1991) и Б.Е. Патон (2000), применившие магнитные сплавы для формирования анастомозов, соединение тканей лучом лазера и электросваркой.

В качестве альтернативных средств для создания компрессионных анастомозов применяются устройства с эффектом «памяти» формы, созданные на основе никелида титана. Отличительной чертой этих устройств от других компрессионных аппаратов является постепенная дозированная компрессия тканей, биохимическая и биомеханическая совместимость с живыми тканями [3]. Несмотря на это, компрессионный шов толстой кишки еще не получил широкого распространения в России. В начале XXI века это направление медицины получило развитие за рубежом. Уже прошли экспериментальные исследования и внедрены в клиническую практику компрессионные аппараты Hand CAC – 30™ и LARA™ [11,15,20].

Создание эффективных, простых и надежных хирургических технологий, основанных на достижениях современного материаловедения, представляется важной и интересной задачей.

Проблема надежности анастомоза толстой кишки не только не потеряла своей актуальности, напротив, она приобрела особую остроту в колоректальной хирургии.

Цель исследования

Сравнить результаты хирургического лечения больных раком толстой кишки, у которых были применены различные способы формирования кишечных анастомозов.

Материалы и методы

В основу клинического исследования легли результаты оперативного лечения больных раком толстой кишки, которые находились на лечении в онкологическом отделении ГБУ Шадринской больницы скорой медицинской помощи, колопроктологическом отделении ГБУ Курганской областной клинической больницы и ГБУ Курганском областном онкологическом диспансере с января 2003 по декабрь 2013 года. Исследование многоцентровое, рандомизированное, ретроспективное. Операции в группе исследования и группах сравнения выполнялись в разных лечебных учреждениях, независимыми друг от друга хирургическими бригадами, по единой, разработанной нами технике.

Для формирования компрессионных анастомозов были использованы: устройство Зиганьшина-Гюнтера - УЗГ, сферическое устройство для наложения компрессионного анастомоза толстой кишки - УКА, аппарат для наложения толстокишечных анастомозов - КТА (патент РФ № 58330) и компрессионный сшиватель кишечника - КСК (патент РФ № 110246) (рис. 1).



Рис. 1. Компрессионные устройства (1-КТА, 2-КСК, 3-УЗГ, 4-УКА)

В первую группу сравнения вошли 215 (32,4%) пациентов с ручным двухрядным способом формирования анастомоза по Ламберу-Альберту. Во вторую группу сравнения вошли 134 (20,2%) больных, которым накладывали толстокишечные анастомозы «бок в бок» при помощи УЗГ. В третью группу сравнения вошли 244 (36,7%) больных, которым накладывались компрессионные толстокишечные анастомозы «конец в конец» при помощи УКА. В исследуемой группе был 71 (10,7%) пациент, которым формировали толстокишечные анастомозы «конец в конец» с помощью КСК. Каждый больной давал информированное письменное согласие на участие в клиническом исследовании в соответствии с положениями Нюрнбергского кода и Хельсинской декларации о защите прав пациентов и руководствуясь стандартами GCP (Good Clinical Practice - добросовестная клиническая практика).

Критериями исключения больных из исследования были: возраст младше 18 лет, распространенный перитонит, сепсис, карциноматоз, шкала ASA > 4, наличие противопоказаний для проведения общей анестезии, психические расстройства у пациента, отказ пациента от участия в исследовании.

Всего было выполнено 664 операции по поводу рака толстой кишки. Подавляющее большинство оперированных больных - 596 (89,8%) были старше 50 лет, из них 202 (30,4%) - старше 70 лет. Женщин и мужчин было примерно поровну. Кроме того, 448 (67,5%) пациентов имели сопутствующие заболевания, а у 51 (7,7%) из них были произведены комбинированные операции. Все эти факторы значительно затруднили подготовку больных к операции, проведение оперативного лечения и ведение послеоперационного периода. Характер заболевания, послуживший причиной операции, показан в таблице 1.

Таблица 1

Характер заболевания, послуживший причиной операции

Диагноз	Группа исследования	Группы сравнения			P
		№1	№2	№3	
Рак червеобразного отростка	1 (1,4%)	1 (0,5%)	1 (0,7%)	1 (0,4%)	P > 0,05
Рак слепой кишки	9 (11,3%)	37 (17,2%)	40 (29,9%)	26 (10,7%)	
Рак восходящего отдела ободочной кишки	6 (8,5%)	23 (10,7%)	31 (23,1%)	31 (12,7%)	
Рак правого изгиба ободочной кишки	4 (7,0%)	24 (11,2%)	18 (13,4%)	14 (5,7%)	
Рак поперечно-ободочной кишки	5 (7,0%)	31 (14,4%)	15 (11,2%)	8 (3,3%)	
Рак левого изгиба ободочной кишки	4 (5,6%)	5 (2,3%)	5 (3,7%)	13 (5,3%)	
Рак нисходящего отдела ободочной кишки	8 (11,3%)	11 (5,1%)	6 (4,5%)	34 (13,9%)	
Рак сигмовидной кишки	21 (29,6%)	63 (29,3%)	13 (9,7%)	81 (33,2%)	
Рак ректосигмоидного отдела	13 (18,3%)	20 (9,3%)	5 (3,7%)	36 (14,8%)	
Всего	71 (100%)	215 (100%)	134 (100%)	244 (100%)	

Примечание: для оценки статистической значимости различий использован критерий χ^2

Характер выполненных операций представлен в таблице 2.

Сравниваемые группы были однородны по полу, возрасту и характеру заболеваний.

Результаты и обсуждение

Нами было изучено время, затраченное на формирование анастомозов (таблица 3).

Таблица 2

Сравнительная характеристика количества выполненных операций на толстой кишке в группах

Название операции	Группа исследования	Группы сравнения			P
		№1	№2	№3	
Правосторонняя ГКЭ	20 (28,2%)	85 (40,5%)	90 (67,2%)	72 (29,5%)	P > 0,05
Резекция поперечно-ободочной кишки	5 (7,0%)	31 (6,2%)	15 (11,2%)	8 (3,3%)	
Левосторонняя ГКЭ	12 (16,9%)	16 (12,9%)	9 (6,7%)	41 (16,8%)	
Резекция сигмовидной кишки	17 (23,9%)	63 (24,9%)	10 (7,5%)	81 (33,2%)	
Субтотальная колэктомия	6 (8,5%)	-	6 (4,5%)	6 (2,5%)	
Передняя резекция	11 (15,5%)	20 (11,4%)	4 (2,9%)	36 (14,8%)	
Всего	71 (100%)	215 (100%)	134 (100%)	244 (100%)	

Примечание: для оценки статистической значимости различий использован критерий χ^2

Таблица 3

Среднее время формирования толстокишечных анастомозов

Способ формирования анастомоза			
Ручной двухрядный	компрессионный УЗГ	компрессионный УКА	компрессионный КСК
19,2±0,45*	6,2±0,49 минут	6,5±0,65 минут	5,8±0,25 минут

Примечание: для оценки статистической значимости различий использован критерий t-Стьюдента, где *P < 0,05

В группе с ручным двухрядным анастомозом было отмечено статистически достоверно значимое увеличение затраты времени на формирование анастомоза.

Диагностические методы в раннем послеоперационном периоде были направлены на изучение качества созданного анастомоза. Контроль за отторжением и миграцией компрессионных устройств осуществляли проведением обзорной рентгенографии брюшной полости.

Таблица 4

Средние сроки отторжения компрессионных устройств

Способ формирования анастомоза			
компрессионный УЗГ	компрессионный УКА	компрессионный КСК	P
9,3±0,3 суток	9,4±1,6 суток	9,6±1,6 суток	>0,05

Примечание: для оценки статистической значимости различий использован критерий t-Стьюдента

Рентгенологические и эндоскопические исследования свидетельствуют о том, что компрессионные устройства отторгаются из зоны соустья на 8-15 сутки, в среднем на 9 сутки самостоятельно и выходят из организма естественным путем. По средним срокам отторжения компрессионных устройств также не было выявлено статистически значимой разницы (P > 0,05).

Изучая результат операций, регистрировали осложнения, связанные с качеством шва сформированного соустья.

Рентгенологическими и эндоскопическими методами были изучены форма моделей и функциональные свойства сформированных анастомозов, наличие воспалительных изменений в зоне соустья.

Сравнительный анализ непосредственных результатов оперативного лечения представлен в таблице 5.

Таблица 5

Сравнительная характеристика ранних послеоперационных осложнений

Осложнение	Группа исследования (n=71)	Группы сравнения			P
		№1 (n=215)	№2 (n=134)	№3 (n=244)	
Несостоятельность анастомоза	-	11 (5,1%)	4 (2,9%)	5 (2,0%)	0,116
Абсцесс брюшной полости	-	1 (0,5%)	2 (1,6%)	2 (0,8%)	0,437
Инфильтрат брюшной полости	-	1 (0,5%)	1 (0,7%)	1 (0,4%)	0,548
Перитонит	1 (1,4%)	3 (1,4%)	-	2 (0,8%)	0,559
Непроходимость	-	4 (1,9%)	-	-	0,487
Эвентрация	-	2 (0,9%)	-	-	0,624
Нагноение послеоперационной раны	-	5 (2,3%)	-	-	0,437
Кровотечение	-	1 (0,5%)	-	-	0,548
Пневмония	-	1 (0,5%)	-	1 (0,4%)	0,624
Инфаркт миокарда	-	1 (0,5%)	-	-	0,548
Тромбоэмболия	-	1 (0,5%)	-	-	0,548
Острая сердечно-легочная недостаточность	-	3 (1,4%)	1 (0,7%)	-	0,487
Острая печеночно-почечная	-	-	1 (0,7%)	-	0,548
Всего осложнений	1 (1,4%)	34 (15,8%)	9 (6,7%)	11 (4,5%)	0,040
Летальность	-	14 (6,5%)	4 (2,9%)	5 (2,0%)	0,111

Примечание: для оценки статистической значимости различий использован критерий χ^2

При оценке сравнительной характеристики ранних послеоперационных осложнений отмечено статистически значимое снижение общего числа осложнений в группе исследования ($P < 0,05$). При формировании толстокишечных анастомозов с помощью КСК осложнений, связанных с качеством шва и летальности, выявлено не было.

Все три способа компрессионного анастомоза имели статистически значимо меньшее число осложнений ($P < 0,01$) и летальности ($P < 0,05$) в сравнении с ручным швом. При сравнении осложнений со стороны брюшной полости и связанных с качеством анастомоза также были получены статистически значимо лучшие результаты в группах компрессионного анастомоза в сравнении с ручным способом формирования шва (рис. 2 и рис. 3).

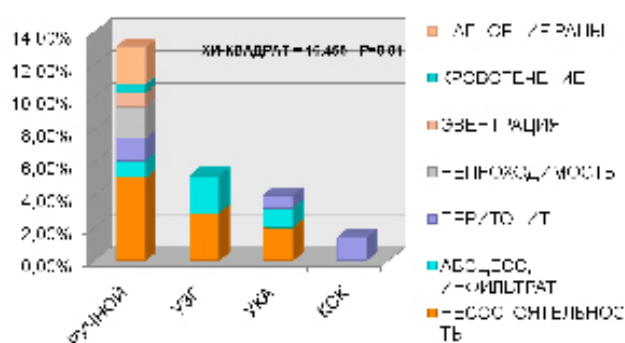


Рис. 2. Диаграмма осложнений со стороны брюшной полости

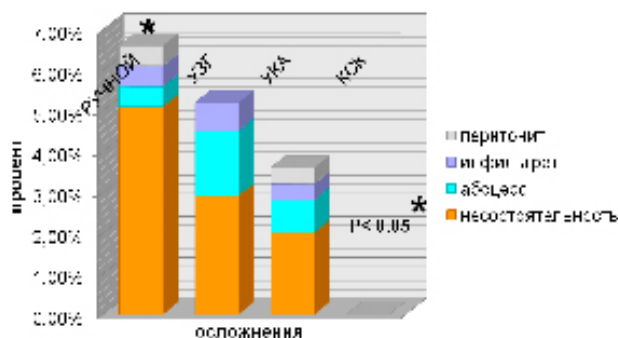


Рис. 3. Диаграмма осложнений, связанных с качеством шва

Сравнительное изучение частоты несостоятельности анастомоза в группах с компрессионным соустьем показало достоверно значимое её снижение ($\chi^2 = 4,819$; $P = 0,028$) в сравнение с ручным двухрядным швом.

Для объективизации клинических результатов изучаемых групп нами были проведены видеоэндоскопическое и рентгеновизуографическое исследование.

При эндоскопическом исследовании соустье, сформированное ручным швом, имело округлый вид с четко определяющимся гиперемизированным валиком слизистой с неровными краями. Почти у 1/3 пациентов в зоне анастомоза определялись инкапсулированные лигатуры, деформирующие зону

шва. Анастомоз чаще был сомкнут, при инсуффляции воздуха соустье свободно разводилось и безболезненно пропускало эндоскоп. Воспалительных изменений выше анастомоза не определялось. У 26 (41,3%) пациентов были выявлены воспалительные изменения в зоне соустья. Осмотр тонкой кишки был болезненным. Слизистая толстой кишки была отечная, гиперемизированная. Эндоскопическая картина была характерна для хронического колита.

У 8 (3,7%) пациентов были выявлены стриктуры зоны анастомоза с нарушением функции. При этом слизистая толстой кишки была бледная, атрофичная, у двух пациентов в области анастомоза был выявлен отек, гиперемия, повышенная контактная кровоточивость. У 6 пациентов со значительным сужением просвета анастомоза до 7 мм гиперемии и отека слизистой не было, обнаружена грубая рубцовая ткань в области анастомоза. Протяженность стриктур составляла от 5 до 15 мм. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой анастомоза атипических клеток не было найдено, диагностированы лишь признаки воспаления и наличие грубой соединительной ткани.

Также у 3 (1,4%) пациентов в сроки от 6 до 12 месяцев были выявлены кишечные свищи, которые впоследствии были ликвидированы при помощи консервативного и оперативного лечения.

При эндоскопическом исследовании толстокишечных анастомозов по типу «бок в бок», выполненных с помощью УЗГ, выявлено, что соустье моделировало заданную компрессионным устройством форму щелевидного возвышения, при раздувании воздухом легко и безболезненно раскрывалось. Кишечное содержимое порционно поступало через анастомоз. Диаметр соустья соответствовал размерам УЗГ. В ручной порции анастомоза отмечались воспалительные изменения: отек, гиперемия, деформация линии узловых швов.

При колоноскопии анастомозы «конец в конец», сформированные с помощью УКА, моделировали заданную устройством кольцевидную форму. Соустье выглядело в виде четкой ровной циркулярной розовой складки слизистой выступающей на 2 - 4 мм. Слизистая в зоне анастомоза была гиперемизирована. Соустье при «инструментальной» пальпации было умеренно болезненно, подвижно, эластично. При инсуффляции воздуха анастомоз хорошо разводился и был свободно проходим для эндоскопа.

Эндоскопическая картина анастомозов, сформированных с помощью КСК, была схожа с анастомозами, выполненными УКА. Анастомозы «конец в конец» также были равны диаметру используемого КСК. Соустье выглядело в виде циркулярной узкой розовой складки слизистой толстой кишки, выступающей в просвет на 2 мм. Слизистая в зоне анастомоза была слегка гиперемизирована. Соустье при «инструментальной» пальпации было умеренно болезненно, подвижно, эластично.

Ирригоскопию больные переносили легко, болевой синдром во время исследования практически отсутствовал. Зона соустьев определялась как дефект наполнения щелевидной и округлой формы,

с ровными четкими очертаниями. Пальпация зоны анастомоза была безболезненная, подвижность ограниченная.

Всего у 2 (0,8%) больных, которым формировали анастомозы при помощи УКА, при обследовании в сроки от 6 месяцев после операции были выявлены сужения анастомоза без нарушения функции. Один больной перенес несостоятельность анастомоза, у второго была сформирована превентивная трансверзостома. Других поздних осложнений связанных с качеством шва выявлено не было.

Сравнительный анализ отдаленных результатов оперативного лечения в исследуемой и контрольных группах выявил значимо меньшее число стриктур в группах с компрессионным способом анастомозирования ($P < 0,01$).

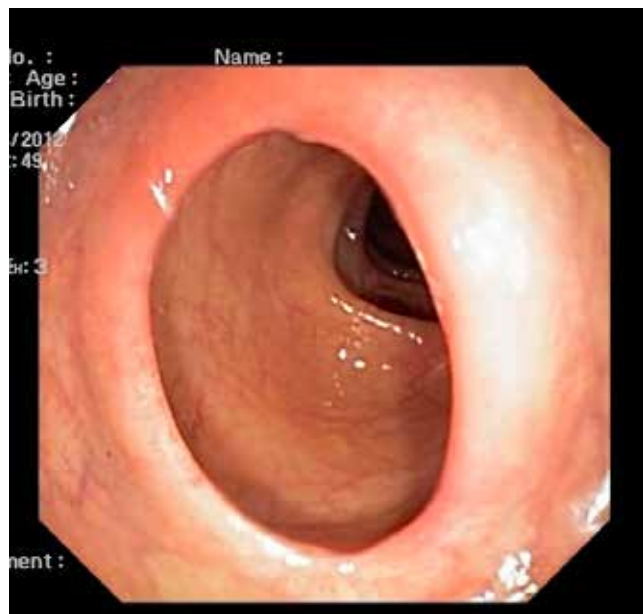


Рис. 4. Больной С., 42 года. Эндоскопическая фотография толстокишечного анастомоза конец в конец, сформированного при помощи КСК (6 месяцев после операции)



Рис. 5. Контрольная ирригоскопия у больного Г., 65 лет, 6 месяцев после операции. Зона колоректального соустья прослеживается в виде небольшой складки

Выводы

1. Применение новой технологии компрессионного шва позволяет стандартизировать форму и размеры соустья, управлять временем и процессом заживления анастомоза и сократить число ранних послеоперационных осложнений и летальности. Клинические исследования в отдаленные сроки свидетельствуют о том, что компрессионные толстокишечные анастомозы не подвержены рубцеванию. Это позволяет получить более благоприятные отдаленные результаты операций.

2. При сравнительном изучении непосредственных результатов операций на толстой кишке было выявлено статистически значимо большее число осложнений ($P < 0,01$) и летальности ($P < 0,05$) в группе ручного шва в сравнении с группами компрессионных анастомозов. При анализе отдаленных результатов выявлено, что формирование компрессионных толстокишечных анастомозов достоверно снижает число стриктур ($P < 0,01$) в сравнении с ручным анастомозом.

Список литературы

1. Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А., Самигуллин А.А. Хирургическое лечение рака толстой кишки, осложненного острой кишечной непроходимостью // Вопросы онкологии. - 2013. - Прил. к №3. - Т. 59. - С. 538.
2. Бондарь В.Г. Первично-восстановительная тактика хирургического лечения рака толстой кишки, осложненного полной кишечной непроходимостью / В.Г. Бондарь, В.Х. Башеев, Ю.И. Яковец // Украинский Журнал Хирургии. - 2009. - №1. - С. 16-18.
3. Гюнтер В.Э., Аникеев С.Г., Матюнин А.Н., и др. Технология изготовления полуфабрикатов из никелида титана (стержней, проволоки) и сверхтонких нитей: Методическое пособие. - Томск: Изд-во МИЦ, 2013. - 24 с.
4. Давыдов М.И., Аксель М.Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. - Т. 22. - № 3 (прил. 1). - С. 64.
5. Захаренко А.А., Бабков О.В., Суворов Д.А., Безмозгин Б.Г., Трушин А.А., Тен О.А. Лечебно-диагностический алгоритм оказания медицинской помощи больным с колоректальным раком, осложненным острой кишечной непроходимостью // Вопросы онкологии. - 2013. - Т. 59. - Прил. к №3. - С. 580.
6. Коновалов Д.Ю., Каган И.И., Есипов В.К., и др. Клиническая и эндоскопическая оценка заживления микрохирургических анастомозов ободочной кишки // Морфология. - 2008. - Т.134. - №5. - С. 75.
7. Кечеруков А.И., Алиев Ф.Ш., Чернов И.А., и др. Применение устройств с эффектом памяти формы в хирургии желудочно-кишечного тракта. Проблемы, перспективы // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине. - Томск.: Изд-во «НПП МИЦ», 2007. - С. 39-41.
8. Молокова О.А., Баженов Д.В., Соловьев Г.С. Морфогенез провизорного органа-регенерата при компрессионных анастомозах пищеварительного

канала / О.А. Молокова, Д.В. Баженов, Г.С. Соловьев // Морфология – 2011. – Т. 140. – № 5. – С. 101.

9. Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П., Простов М.Ю. Показатели онкологической помощи больным колоректальным раком в России // Онкология. – 2013. – № 6. – С. 41-43.

10. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Мехдиев Д.И. и др. Современные подходы в хирургической тактике при осложненном раке толстой кишки // Колопроктология. – 2011. – №3(37). – С. 89.

11. Avgoustou C. Compression anastomosis in colon and rectal surgery with the NiTi ColonRing. / C. Avgoustou, P. Penlidis, A. Tsakpini, C. Sioros, D. Giannousis // Tech Coloproctol. – 2012. – Vol. 16. – P. 29-35.

12. Berho M. Histopathologic advantages of compression ring anastomosis healing as compared with stapled anastomosis in a porcine model: a blinded comparative study / M. Berho, S.D. Wexner, A.M. Botero-Anug, D. Pelled, J.W. Fleshman // Dis Colon Rectum. – 2014. – Apr. – Vol. 57(4). – P. 506-513.

13. Bretagnol F. Long-term functional results after sphincter-saving resection for rectal cancer / F. Bretagnol, H. Troubat, C. Laurent, F. Zerbib, J. Saric, E. Rullier // Gastroenterol Clin Biol. – 2004. – Vol. 28. – P. 155-159.

14. Choy P.Y. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses / P.Y. Choy, I.P. Bissett, J.G. Docherty // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol. 7(9). – CD004320.

15. Dauser B. Historisches: Kompressionsanastomosen in der kolorektalen Chirurgie / B. Dauser, F. Herbst // Chirurgie. – 2012. – Vol. 3. – P. 38-41.

16. Fazio V.W. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients / V.W. Fazio, R.P. Kiran, F.H. Remzi, J.C. Coffey, H.M. Heneghan // Ann Surg. – 2013. – Apr. – Vol. 257. – №4. – P. 679-685.

17. Forshaw M. Endoscopic alternatives in managing anastomotic strictures of the colon and rectum /

M.J. Forshaw, G. Maphosa, D. Sankararajah, M. Parker, M. Stewart // Tech coloproctol. – 2006. – Vol. 10. – P. 21-27.

18. Krasniqi A. A comparison of three single layer anastomotic techniques in the colon of the rat / A. Krasniqi, L. Gashi-Luci, S. Krasniqi // Int J Surg. – 2009. – Vol. 7(1). – P. 31-35.

19. Lim C.B. Characterization of materials eliciting foreign body reaction in stapled human gastrointestinal anastomoses / C.B. Lim, R.D. Goldin, A. Darzi, G.B. Hanna // Br J Surg. – 2008. – Aug. – Vol. 95(8). – P. 1044-1050.

20. Masoomi H. Compression anastomosis ring device in colorectal anastomosis: a review of 1800 patients / H. Masoomi, R. Luo, S. Mills, J. Carmichael, A. Senagore, M. Stamos // Am J Surg. 2013. – Vol. (4). – P. 447-451.

21. Neutzling C.B. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery / C.B. Neutzling, S.A. Lustosa, I.M. Proenca, E.M. Silva, D. Matos // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Vol. 2. – №15. – P. 2.

22. Sajid M.S. Single layer versus double layer suture anastomosis of the gastrointestinal tract / M.S. Sajid, M.R. Siddiqui, M.K. Baig // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Vol. 18. – № 1. – CD005477.

23. Siegel R. Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // Ca Cancer J Clin. – 2013. – Vol. 63. – P. 11.

24. Wexner S.D. Landmark study comparing surgical approaches for rectal cancer // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013. – May. – Vol. 10(5). – P. 263-264.

25. Zbar A., Nir Y., Weizman A., Rabau M., Senagore A. Compression anastomosis in colorectal surgery: a review / A. Zbar, Y. Nir, A. Weizman, M. Rabau, A. Senagore // Tech Coloproctol. – 2012. – Vol. 6. – P. 187-199.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Р.Н. Галиуллин

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

Галиуллин Рамиль Назибович,

заочный аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии
и стационарзамещающих технологий,

450112, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Нежинская, д. 28,

тел. 8 (347) 240-13-13,

e-mail: ramilg1984r@mail.ru

Представлен анализ результатов применения лапароскопических вмешательств у 1641 больного, оперированных в ГКБ № 8 г. Уфы, с острой хирургической патологией за период 1998 - 2011 гг. Представлен анализ лечения больных после лапароскопических

операций: холецистэктомии, аппендэктомии, ушивания прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, устранения острой спаечной кишечной непроходимости, санации и дренирования поджелудочной железы при панкреонекрозе, программируемые санации при перитоните, устранения заворотов кишечника, ушивания кровоточащих язв, ушивания ножевых ранений органов брюшной полости, остановки кровотечений из паренхиматозных органов, гинекологических операций на органах малого таза. Доказано, что число послеоперационных осложнений при экстренных лапароскопических вмешательствах значительно ниже, чем при традиционном хирургическом доступе.

Ключевые слова: видеолaparоскопия, видеоэндоскопические операции, экстренные хирургические вмешательства, послеоперационные осложнения.

LAPAROSCOPIC SURGERY IN EMERGENCY SURGERY OF THE ABDOMINAL CAVITY

R.N. Galiullin

Bashkir State Medical University

The analysis of the results of the use of laparoscopic surgery in 1641 patients operated in the hospital № 8 (Ufa), with acute surgical pathology for the period 1998 – 2011 is presented. The analysis of the treatment of patients after laparoscopic surgery: cholecystectomy, appendectomy, suturing perforated gastric ulcer and duodenal ulcers, eliminate acute adhesive intestinal obstruction, sanitation and drainage of the pancreas with pancreatic necrosis, soft refurbishment in peritonitis, bowel volvulus removal, repair for bleeding ulcers, suturing stab wounds abdominal organs, stopping bleeding from parenchymal organs, gynecological operations on the pelvic organs has done. It is proved that the number of postoperative complications in emergency laparoscopic procedures is much lower than the traditional surgical approach.

Keywords: videolaparoscopy, videoendoscopic surgery, emergency surgery, post-operative complications.

Введение

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост числа операций, выполненных на органах брюшной полости. Вместе с тем растет число оперативных пособий, выполняемых по экстренным показаниям. В связи с этим все большее значение приобретает вопрос развития и внедрения новых малоинвазивных технологий в неотложной хирургии (1,3). Одним из таких способов оперативных вмешательств является видеолaparоскопия. При внедрении в клиническую практику лапароскопии основным сдерживающим фактором являлась высокая стоимость лапароскопической аппаратуры и инструментария. Однако по мере накопления опыта было доказано, что затраты полностью компенсируются за счет сокращения времени пребывания больных в стационаре, снижении послеоперационных осложнений и летальности [2,4]. Немаловажное значение имеют очевидные косметические преимущества видеолaparоскопии, особенно у женщин.

В начальный период внедрения лапароскопии в экстренную хирургию более 70% всех операций составляли диагностические лапароскопии при аппендиците и тупой травме живота, что определяло в дальнейшем тактику и характер оперативного по-

собия. В настоящий момент это соотношение резко изменилось в сторону выполнения таких операций, как холецистэктомия, аппендэктомия, ушивание перфоративной язвы, ушивание кровоточащих язв, адгезиолизис.

Цель исследования

Применение видеоэндоскопических операций у больных с экстренной хирургической патологией с целью снижения трудоемкости и продолжительности оперативного вмешательства, профилактики послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

Видеоэндоскопические вмешательства выполнены у 1641 пациента с неотложными хирургическими заболеваниями в период с 1998 по 2011 г.г. На сегодняшний день в нашей клинике активно применяются лапароскопические методы: холецистэктомии, аппендэктомии, ушивания прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, устранение острой спаечной кишечной непроходимости, санация и дренирование поджелудочной железы при панкреонекрозе, программируемые санации при перитоните, устранение заворотов кишечника, ушивание кровоточащих язв, ушивание ножевых

ранений органов брюшной полости, остановка кровотечений из паренхиматозных органов, гинекологические операции на органах малого таза.

Наибольшее количество видеолaparоскопии (935) выполнено с диагностической целью.

Результаты и обсуждение

Видеолaparоскопия позволила избежать выполнения лапаротомии у 205 (22%) пациентов с подозрением на острый аппендицит. Наиболее часто при диагностической лапароскопии выявлялся мезаденит, пельвиоперитонит, кисты желтого тела.

Использование видеолaparоскопии при закрытой травме живота позволяет своевременно выявлять повреждения органов брюшной полости. Показанием к диагностической лапароскопии при повреждениях живота считаем клинические проявления перитонита, повреждение таза, травмы почек, мочевого пузыря.

При подтверждении диагноза острого аппендицита во время выполнения диагностической лапароскопии произведена видеолaparоскопическая аппендэктомия. Противопоказанием к лапароскопической аппендэктомии являлся распространенный гнойный перитонит, аппендикулярный инфильтрат, выраженный спаечный конгломерат в области слепой кишки. Лапароскопическая аппендэктомия выполнена 184 больным с различными формами острого деструктивного аппендицита. Формирование культи червеобразного отростка осуществлялось лигатурным способом. Осложнений в раннем послеоперационном не отмечено. В послеоперационном периоде больные после видеолaparоскопической аппендэктомии в обезболивающих препаратах нуждались значительно реже, чем после традиционной аппендэктомии, что значительно повышало физическую активность пациентов в раннем послеоперационном периоде.

У пациентов с острым холециститом выполнено 328 срочных холецистэктомий. При этом в 14-х случаях произведен переход на лапаротомию в связи с необходимостью ревизии общего желчного протока.

Видеолaparоскопия выполнена 52 больным с острой кишечной непроходимостью (ОКН). Спаечная непроходимость выявлена в 31, заворот сигмовидной кишки – в 11 случаях, заворот тонкой кишки в – 7, ущемлении внутренних грыж живота – в 3 случаях. В экстренном порядке оперированы 32 (62%) больных, остальные – после предоперационной подготовки. Среди пациентов со спаечной кишечной непроходимостью у 12 в анамнезе были неоднократные вмешательства на органах брюшной полости.

Переход на лапаротомию осуществлен у 6 (12%) больных по разным причинам: ввиду массивного спаечного процесса – у 2 больных, резкого вздутия петель кишечника – у 3, при некрозе кишки – у 1 больного.

Отработка показаний и противопоказаний применения видеолaparоскопии при ОКН продолжает совершенствоваться. С целью определения воз-

можности проведения лапароскопического вмешательства, профилактики осложнений необходимо анализировать данные рентгенографии органов брюшной полости, ультразвукового сканирования висцеропариетальных сращений. Введение первого троакара было оптимальным после проведения открытой лапароскопии и пальцевой ревизии брюшной полости, при этом стилет не использовался, что значительно снижало риск перфорации полого органа. Противопоказанием для проведения лапароскопии было интимное сращение органов с париетальной брюшиной, выраженность спаечного процесса 4 степени по А.Блинникову, при перфорации и кровотечении из полого органа на фоне ОКН. Для интраоперационной профилактики спаечной болезни брюшины в конце операции вводили дезагреганты, раствор Реамберина.

Эндохирургическим способом было прооперировано 96 больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Мужчин было 52, женщин – 4. Возраст пациентов составлял от 19 до 70 лет. Ушивание перфоративной язвы на передней стенке двенадцатиперстной кишки проведено в 47 случаях, язвы желудка – в 9 случаях. По экстренным показаниям поступили в стационар через 1-6 часов после начала заболевания 36 больных, через 6-12 часов – 14 больных, через 12-24 часа – 6 больных. Всем больным до операции выполнялась фиброгастродуоденоскопия под анестезией для определения размера и локализации язвы. Размеры перфорационного отверстия составили от 2 до 5 мм. Ушивание проводилось через все слои в один ряд с наложением интракорпоральных узловых швов. При прорезывании или сомнении в герметичности швов накладывали дополнительно зет-образный шов. Затем проводилась адекватная санация брюшной полости с удалением фибриновых пленок. Ушивание прободной язвы выполнялось в основном лапароскопически. Однако при больших язвах выполняли санацию брюшной полости, затем минилапаротомным доступом производили иссечение язвенного дефекта и ушивание однорядным швом. Несостоятельность швов развилась в 3-х случаях, что потребовало выполнения лапаротомии.

Видеолaparоскопия активно применяется для диагностики ранних послеоперационных осложнений. В ближайшем послеоперационном периоде лапароскопия была выполнена 25 больным с подозрением на перитонит или внутрибрюшное кровотечение. В 9 случаях диагностирован распространенный перитонит, что послужило основанием для выполнения экстренной лапаротомии. У 12 больных при лапароскопии был выявлен местный перитонит, что позволило произвести лапароскопическую санацию и избежать релапаротомии. При развитии ранней спаечной кишечной непроходимости 8 больным произведен лапароскопический адгезиолизис. В 5 случаях при развитии желчного перитонита после холецистэктомии выполнена лапароскопическая диатермокоагуляция ложа желчного пузыря. 2 больным при несостоятельности культи пузырного протока после холецистэктомии повтор-

но наложены клипсы, произведена лапароскопическая санация брюшной полости.

При анализе результатов применения видеолaparоскопии установлено, что средняя длительность пребывания в стационаре больных с острым холециститом составила 7,6 дня, острым аппендицитом - 5,2 дня, прободной язвой желудка - 7,3 дня, панкреонекрозом - 12,3 дня.

Заключение

Видеолaparоскопия является высокоэффективным, безопасным, малотравматичным способом хирургического лечения, дающая наименьшее количество послеоперационных осложнений и способствующая более ранней активизации больных.

Постоянное повышение квалификации эндохирурга, адекватный отбор больных и тщательное соблюдение техники вмешательства позволяет свести к минимуму риск экстренного хирургического вмешательства.

Список литературы

1. Ермолов А.С., Гуляев А.А., Ярцев П.А., Пахомова Т.В., Гришин А.В. Лапароскопия в неотложной абдоминальной хирургии // Хирургия. - 2007. - № 7. - С.57-59.
2. Рутенбург Г.М., Пузаков С.Ю., Богданов Д.Ю. Диагностическая лапароскопия при травмах живота и критических состояниях // Эндоскопическая хирургия. - 2012. - № 4. - С. 39-42.
3. Сорока А.К. Рациональная диагностика и варианты лечения перфоративной пилородуоденальной язвы у лиц молодого возраста // Эндоскопическая хирургия. - 2013. - №3. - С. 3-7.
4. Шаповольянец С.Г., Ларичев С.Е., Тимофеев М.Е. Лапароскопические вмешательства при острой спаечной тонкокишечной непроходимости // Эндоскопическая хирургия. - 2013. - №4. - С. 3-8.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ

М.Р. Гараев, А.И. Грицаенко, М.А. Нартайлаков, В.Д. Дорофеев

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа**

Гараев Марат Раилевич,

ассистент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики
ИПО, хирург 1 категории отделения гнойной хирургии ГБУЗ РКБ
им. Г.Г. Куватова

Грицаенко Андрей Иванович,

зав. операционным отделением ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова,
врач-хирург, доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой
диагностики ИПО, канд. мед. наук,
450005, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132,
тел. 8 (347) 279-03-92,
e-mail: oper.ai@mail.ru

Нартайлаков Мажит Ахметович,

зав. кафедрой общей хирургии с курсом лучевой диагностики
ИПО, проректор по лечебной работе ГБОУ ВПО «Башкирский
государственный медицинский университет,
д-р мед. наук, профессор

Дорофеев Вадим Давидович,

зав. отделением гнойной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова,
врач-хирург, канд. мед. наук

Абсцессы печени различного генеза являются группой тяжелых гнойных заболеваний печени и считаются одной из сложных проблем гепатобилиарной системы. В статье приведены современные данные о причинах развития и микробиологическом составе возбудителей абсцессов печени.

Ключевые слова: абсцесс, печень, возбудители.

CAUSES OF DEVELOPMENT LIVER ABSCESSSES

M.R. Garayev, A.I. Gritsayenko, M.A. Nartaylakov, V.D. Dorofeyev

Bashkir State Medical University
G.G.Kuvatov's Republic Clinical Hospital

Liver abscesses of various origins are the group of severe purulent diseases of the liver and it is considered one of the difficult problems of the hepatobiliary system. The article presents the current data on the causes and microbiological composition of pathogens liver abscesses.

Keywords: liver, abscess, pathogens.

Введение

По литературным данным, среди причин возникновения абсцессов печени (АП) выделяют следующие: холангиогенные (22,4-93,5%), гематогенные (5,1-59,6%), посттравматические (4,3-32%), абсцессы, возникающие вследствие инфицирования паразитарных кист (14,7-85,3%), криптогенные (4,3-44,8%) [2-4, 6-10, 13, 15, 17, 20-23]. Отдельные авторы дифференцируют пилефлебические и септические пути заноса инфекции в печень, иногда отдельно выделяются послеоперационные и контактные АП [2, 6, 7, 9-12, 14, 16, 19, 22-24]. При сохранении АП без значимой динамики в размерах в течение трёх месяцев и дольше они классифицируются как хронические [18].

Цель исследования

Изучить пути проникновения инфекции в печень с верификацией основных возбудителей и определением их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы

За период с 2006 по 2014 годы в хирургических отделениях РКБ им. Г.Г. Куватова проведено лечение 138 пациентов с АП. В 132 (95,7%) случаях, после дообследования и подготовки проводилось оперативное лечение, в процессе которого производился забор содержимого инфицированной полости для микробиологического исследования путем посева на питательные среды и определения чувствительности к антибактериальным препаратам, шире всего применяемым в лечении АП.

Основываясь на анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведено изучение структуры причин развития АП. В структуре преобладали гематогенные (65 случаев - 47,1%) и холангиогенные (41 случай - 29,7%) пути занесения инфекции в печень. Посттравматические АП составили 7,2 % (10 случаев), инфицирование остаточной полости после эхинококкэктомии - 4,3% (6 случаев). По 3 случая пришлось на инфицированные непаразитарные кисты (2,2%), нагноение эхинококковых кист (2,2%), возникновение АП вследствие перехода воспаления со стенки желчного пузыря (2,2%). В 7 наблюдениях (5%) причина возникновения инфицированного полостного образования печени (ИПОП) не была определена. 14 случаев (10%) ИПОП являлись рецидивными: преимущественно рецидивировали холангиогенные АП (11 случаев). Клинически значимым сопутствующим заболеванием чаще всего являлся сахарный диабет, который встречался в

наших наблюдениях - в 17 случаях (12,3%).

По литературным данным, среди возбудителей ИПОП часто встречаются следующие микроорганизмы: аэробы - кишечная палочка (4,2-34,8%), клебсиеллы (17,4-26%), стрептококки (до 16,7%), стафилококки (13-22,8%), актиномицеты (2,4-4,2%), реже - синегнойная палочка, энтерококки, ацинетобактеры, протеи; анаэробы - бактероиды (до 39,6%), анаэробные кокки (до 16,7%), фузобактерии (до 6,2%) [2, 3, 5, 6, 10, 16, 20]. Смешанная микрофлора наблюдается в 39,4-41% наблюдений [1, 6, 16]. Отсутствие роста микроорганизмов отмечается в 0,8-17,1% случаев [1, 5, 6, 12, 16, 21].

Спектр возбудителей, высеваемых из ИПОП, по результатам наших исследований, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Микробиологический спектр возбудителей ИПОП по результатам микробиологического исследования

№ п.п.	Вид микроорганизма	Абсолютное количество	Относительное количество, %
1	Klebsiella pneumoniae	26	19,8
2	Escherichia coli	15	11,4
3	Enterococcus faecalis	15	11,4
4	Staphylococcus spp.	8	6,1
5	Pseudomonas aeruginosa	7	5,3
6	Streptococcus spp.	7	5,3
7	Анаэробы	4	3,0
8	Acinetobacter	2	1,5
9	Амебы	2	1,5
10	Enterococcus spp.	1	0,8
11	Cerratia marcenses	1	0,8
12	Citrobacter spp.	1	0,8
13	Providencia	1	0,8
14	Pantoca agglomerans	1	0,8
15	Stenotrofomonas	1	0,8
16	Proteus spp.	1	0,8
17	Candida	1	0,8
18	Ассоциация микроорганизмов	4	3,0
19	Рост бактерий не обнаружен	34	25,8
	Итого:	132	100

Таким образом, бактериологический анализ содержимого ИПОП показал, что среди выявленных возбудителей преобладает грамотрицательная флора, наблюдавшаяся в 39,4% (52 случая). Чаще всего обнаруживались: *Klebsiella pneumoniae* - в 19,8% (26 случаев), *Escherichia coli* - в 11,4% (15 случаев), *Pseudomonas aeruginosa* - в 5,3% (7 случаев). Грамположительная флора была обнаружена в 30,3% (40 случаев). Чаще всего высевались: *Enterococcus faecalis* - в 11,4% (15 случаев), *Staphylococcus spp.* - в 6,1% (8 случаев), *Streptococcus spp.* - в 5,3% (7 случаев). Анаэробы были обнаружены в 4 случаях (3%). У 4 пациентов (3%) флора была полимикробной: с наибольшей частотой встречалось сочетание грамотрицательной флоры с анаэробами. В одном случае выселились грибы рода *Candida* (0,8%). В двух случаях при микроскопии обнаружены амебы (1,5%). В 25,8% (34 случая) посеvy содержимого ИПОП роста микрофлоры не дали, что можно объяснить тем фактором, что контингент пациентов с ИПОП, поступавших в нашу клинику, был представлен в основном людьми, длительно получавшими антибактериальную терапию в стационарах по месту жительства до поступления в РКБ.

Была проведена оценка чувствительности высеянных микроорганизмов к антибиотикам аминогликозидового ряда, цефалоспорином 2, 3 и 4 поколения, фторхинолонам, пенициллинам, карбапенемам. Результаты определения чувствительности представлены в таблице 2.

Таблица 2
Резистентность возбудителей ИПОП к антибактериальным препаратам по результатам микробиологического исследования

Антибиотики	Вид микроорганизма					
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
	%					
Ампициллин	69,2	33,3	71,4	53,3	47,5	14,3
Амоксициллин клавуланат	19,2	13,3	28,6	26,7	S	S
Имипенем	11,5	S	14,3	6,7	S	S
Меропенем	3,8	S	S	6,7	S	S
Гентамицин	26,6	46,7	28,6	46,7	12,5	28,6
Амикацин	11,5	26,6	57,1	53,4	12,5	14,3
Цефтриаксон	11,5	20	42,9	73,3	12,5	28,6
Цефотаксим	7,7	26,7	42,9	26,7	S	14,3
Цефуросим	15,4	33,3	28,6	33,3	S	S
Цефтазидим	34,6	13,3	42,8	26,7	12,5	S
Цефаклор	7,7	20	28,6	46,6	S	S
Цефепим	15,4	26,7	14,3	26,7	S	14,3
Ципрофлоксацин	7,7	46,6	42,8	40	25	S
Норфлоксацин	11,5	33,3	28,6	26,7	S	S

Примечание: S – микроорганизм чувствителен к антибактериальному препарату

Как видно из данных, представленных в таблице, определяется довольно высокий процент резистентных штаммов к препаратам группы пенициллинов (14,3 - 69,2%), аминогликозидам (11,5 - 57,1%), цефалоспорином 2-го поколения (7,7 - 46,6%), цефалоспорином 3-го поколения (7,7 - 73,3%) и фторхинолоном 1-го поколения (7,7 - 46,6%). В меньшем количестве наблюдений определяется стойкость микроорганизмов к цефалоспорином 4-го поколения (7,7 - 26,7%) и фторхинолоном 2-го поколения (11,5 - 33,3%). Наиболее чувствительными микроорганизмы оказались к карбапенемам, резистентность к которым составила 3,8 - 14,3%. Была выявлена высокая частота полиантибиотикорезистентности: среди энтерококков - в 70% наблюдений, среди энтеробактерий - в 36,5%, у синегнойной палочки - в 71%.

Выводы

1. Гематогенный и холангиогенный пути являются основными для попадания инфекции в печень.
2. Возбудители ИПОП в настоящее время представлены широким спектром микроорганизмов с преобладанием грамотрицательной флоры, из которой первое место по частоте занимает *Klebsiella pneumoniae*.
3. Микробиологическое исследование содержимого ИПОП с определением антибиотикочувствительности обязательно для проведения адекватной медикаментозной терапии.

Список литературы

1. Абсцессы печени: опыт использования ультразвукового исследования в диагностике и лечении в трансплантологическом центре / А.М. Федорук // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 106-107.
2. Абсцессы печени / С.А. Пышкин // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 103.
3. Благитко Е.М. Абсцессы печени: динамика причин и исходов / Е.М. Благитко, С.Н. Пашина, А.А. Беспалов // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 83.
4. Возможность малоинвазивной технологии при лечении абсцессов печени / Н.У. Арипова // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 78-79.
5. Галимзянов Ф.В. Крпотогенные абсцессы печени: хирургическая тактика и результаты лечения / Ф.В. Галимзянов, М.И. Прудков, Б.Б. Гафуров // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 85-86.

6. Комплексная терапия и хирургическое лечение холангиогенных абсцессов печени / Т.А. Кадошук // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 91-92.
7. Кулезнева Ю.В. Мини-инвазивные методы лечения абсцессов паренхиматозных органов брюшной полости / Ю.В. Кулезнева, Е.А. Смирнов, А.В. Мусатов // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 95-96.
8. Малоинвазивные вмешательства у больных с абсцессами печени / М.А. Бородин // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 84-85.
9. Место резекции в комплексном лечении абсцессов печени / С.М. Ахмедов [и др.] // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 81.
10. Минимально инвазивные методики в лечении абсцессов печени / Б.Н. Котив // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 94-95.
11. Множественные холангиогенные абсцессы печени – лечебная тактика с учётом особенностей билиарной гипертензии / О.И. Охотников // Актуальные вопросы хирургической гепатологии: Материалы XVI Международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ. - 2009. - С. 135.
12. Оптимизация диагностики и лечения абсцессов печени / М.Ф. Заривчацкий // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 90-91.
13. Пантелеев В.С. Хирургическое лечение альвеококкоза печени и его гнойных осложнений / В.С. Пантелеев, М.А. Нартайлаков // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XIX Международного Конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. - 2012. - С. 94-95.
14. Погребняков В.Ю. Особенности ведения больных с пункционным дренированием абсцессов печени / В.Ю. Погребняков, Б.Н. Хавень // Актуальные вопросы хирургической гепатологии: Материалы XVI Международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ. - 2009. С. 138.
15. Погребняков В.Ю. Особенности рентгенохирургического лечения абсцессов печени / В.Ю. Погребняков, С.А. Гончаров, Б.Н. Хавень // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 102.
16. Потапов В.В. Современные аспекты диагностики и лечения абсцессов печени / В.В. Потапов, А.В. Пархоменко, В.А. Карапыш // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX Юбилейного Международного Конгресса ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. - 2013. - С. 249-250.
17. Пункционный метод лечения абсцессов печени / С.Х. Бакиров // Актуальные вопросы хирургической гепатологии: Материалы XVI Международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ. - 2009. - С. 108.
18. Резекционный метод лечения хронических абсцессов печени / О.Г. Котенко // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 126.
19. Саипов М.Б. Особенности клиники и оперативного лечения описторхозных абсцессов печени / М.Б. Саипов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. - 2011. - Т.6, № 2. - С. 294-295.
20. Федоровский В.В. Результаты лечения больных с абсцессами печени / В.В. Федоровский, С.А. Старостин, М.В. Мешков // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 105.
21. Хирургическая тактика в комплексном лечении перивезикальных и холангиогенных абсцессов печени / Т.А. Кадошук // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 92-93.
22. Хирургическое лечение абсцессов печени / Г.Г. Ахаладзе // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 80.
23. Хирургия абсцессов печени в эндемичном очаге описторхоза / Д.П. Кислицин // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 93-94.
24. Чрескожные и чреспеченочные вмешательства в лечении абсцессов печени / С.У. Рахманов // Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - 2014. - С. 104.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПРИ ДИСТАЛЬНОМ БЛОКЕ ХОЛЕДОХА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Д.Э. Зdziтовецкий, А.В. Ковалев

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России
Муниципальная больница №6 им. Н.С.Карповича, г. Красноярск

Дмитрий Эдуардович Зdziтовецкий,
зав. кафедрой и клиникой хирургических болезней
им. проф. Ю.М. Лубенского, д-р мед. наук,
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Александр Владимирович Ковалев,
рентгенохирург,
660062, Россия, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17,
e-mail: kovaliov1982@mail.ru

В статье представлен анализ хирургического лечения больных с дистальным блоком холедоха злокачественной этиологии. Предложено модифицированное устройство для чрескожного чреспеченочного дренирования желчевыводящих путей (патент № 132331 А61В17/00, БИПМ №26, 20.09.2013), который улучшает результаты лечения больных.

Ключевые слова: дистальный блок, холедох, злокачественная механическая желтуха.

SURGICAL TREATMENT FOR DISTAL BLOCKS CHOLEDOCHUS IN PATIENTS WITH MALIGNANT JAUNDICE

D.E. Zdzitovetsky, A. C. Kovalev

Prof. V. F. Vojno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University
N.S. Karpovitch's Municipal Clinical Hospital №6, Krasnoyarsk

The article presents the surgical treatment of patients with distal unit choledochus. It was proposed the modified biliary drainage for recognizing drainage, which improves patient outcomes.

Keywords: distal unit, choledochus, malignant obstructive jaundice.

Введение

Злокачественные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны составляют до 15% всех опухолей желудочно-кишечного тракта и имеют тенденцию к росту заболеваемости [1,3,10]. В 75-95% случаев они сопровождаются развитием синдрома механической желтухи, что часто является не только первым клиническим симптомом болезни, но и свидетельствует о запущенности и распространенности процесса [7,13]. Единственным шансом на благоприятный исход лечения может служить радикальная хирургическая операция, однако операбельность при отдельных нозологиях рака билиопанкреатодуоденальной зоны остается невысокой и составляет 5-28% [2,4,6].

Паллиативное хирургическое лечение преследует цели продления и улучшения качества жизни пациентов. Однако, у большинства больных основным видом медицинской помощи остается

симптоматическая терапия [8,9]. На современном этапе применяется 3 способа паллиативного желчеотведения: трансабдоминальные операции, в том числе видеолапароскопические, трансдуоденальные эндоскопические ретроградные методики и чрескожные чреспеченочные вмешательства [1,11,13]. Не существует единых критериев выбора способа лечения, все они, наряду с достоинствами, имеют и несомненные недостатки [5,6,12].

В литературе встречаются противоречивые данные о результатах чрескожного чреспеченочного дренирования (ЧЧД): количество осложнений после операции наблюдается в пределах от 4% до 41,9%; несмотря на малую травматичность, госпитальная летальность составляет от 7,9% до 25% [1,3,6,13].

Цель исследования

Анализ результатов хирургического лечения при дистальном блоке общего желчного протока.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 95 больных, находившихся на лечении в I хирургическом отделении (хирургической гепатологии) ГKB№6 им. Н.С. Карповича, г. Красноярск, с 2011 по 2014 гг. с диагнозом: механическая желтуха опухолевого генеза, дистальный блок холедоха.

Билиодигестивный анастомоз по Байли-Смирнову, дренирование по Зассе-Краковскому и чрескожно-чреспеченочное дренирование проводили по стандартной методике.

Все больные были разделены на 3 группы:

Первую группу составил 31 больной, которым были выполнены билиодигестивные анастомозы (БДА).

Вторую группу составили 32 пациента, которым выполнено чрескожно-чреспеченочное дренирование стандартным дренажом.

Третью группу составили 32 пациента, которым выполнено чрескожно-чреспеченочное дренирование модифицированным дренажом.

Таблица 1

Соотношение некоторых параметров у больных в разных группах

Показатель	Группы больных			p
	1 (n=31)	2 (n=32)	3 (n=32)	
	медиана (25%; 75%)	медиана (25%; 75%)	медиана (25%; 75%)	
Билирубин	199,3 (132,2; 269,3)	153,5 (129,4; 230,2)	177,7 (135,9; 279,2)	$p_{1,2}=1,000$ $p_{2,3}=0,649$ $p_{1,3}=1,000$
Показатель	Абс. (%±S%)	Абс. (%±S%)	Абс. (%±S%)	p
Пол (мужчины)	13 (41,9±9,1)	12 (37,5±8,7)	9 (28,1±8,1)	$p_{1,2}=0,920$ $p_{2,3}=0,720$ $p_{1,3}=0,370$
Кол-во больных старше 60 лет	27 (87,1±6,1)	26 (81,3±7,0)	30 (93,8±4,6)	$p_{1,2}=1,000$ $p_{2,3}=0,649$ $p_{1,3}=1,000$
Количество больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями	5 (16,1±6,7)	4 (12,5±5,9)	6 (18,8±7,0)	$p_{1,2}=0,387$ $p_{2,3}=0,128$ $p_{1,3}=0,321$

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, степени выраженности желтухи и характеру сопутствующей патологии ($p > 0,05$).

Математическая обработка результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 12.0» на персональном компьютере.

При нормальном распределении применяли параметрические методы, при сравнении двух групп – односторонний критерий Стьюдента. Все значения приведены в виде средней арифметической (M) и средней ошибки средней (m).

Если распределение существенно отличалось от нормального, использовали непараметрические

методы – оценку разности средних с помощью критерия Манна – Уитни. При ненормальном распределении количественные показатели приводились в значении медианы с указанием области 50% квартиля: M* (range).

Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и двухстороннего точного метода Фишера для четырехпольной таблицы. Относительные величины, выраженные в процентах, приводили в тексте диссертации с ошибкой процента. Степень отличий считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из данных таблицы 2 следует, что изначальные средние значения общего билирубина были одинаковы у больных всех сравниваемых групп ($p=0,649-1,000$). После хирургического лечения на третий день средние значения уровней общего билирубина снизились во всех группах однотипно и не отличались между тремя группами ($p=0,338-1,000$). На 7 сутки после оперативного лечения у всех больных уровень билирубина продолжал снижаться, однако средние значения уровня общего билирубина у больных третьей группы были значимо ниже, чем у больных первой и второй группы ($p=0,001$).

Таблица 2

Средние значения общего билирубина у больных в динамике

Группы больных	При поступлении		На 3 день после операции		На 7 день после операции	
	медиана (25%; 75%)	p	медиана (25%; 75%)	p	медиана (25%; 75%)	p
1 (n=31)	199,3 (132,2; 269,3)	$p_{1,2}=0,649$ $p_{1,3}=1,000$	136,1 (85,4; 183)	$p_{1,2}=1,000$ $p_{1,3}=1,000$	57,4 (34,3; 74,9)	$p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,517$
2 (n=32)	153,5 (129,4; 230,2)	$p_{2,1}=0,649$ $p_{2,3}=1,000$	104,5 (75,9; 165,9)	$p_{2,1}=1,000$ $p_{2,3}=0,338$	76,3 (68,6; 117,9)	$p_{2,1}=0,002$ $p_{2,3}=0,001$
3 (n=32)	177,7 (135,9; 279,2)	$p_{3,1}=1,000$ $p_{3,2}=1,000$	132,1 (113,8; 212,1)	$p_{3,1}=1,000$ $p_{3,2}=0,338$	45,5 (33,4; 69,5)	$p_{3,1}=0,517$ $p_{3,2}=0,001$

Продолжительность госпитального периода (таблица 3)

Таблица 3

Продолжительность госпитального периода у больных трех групп сравнения

Клинические группы	Средний койко-день	p
1 (n=31)	25,6±1,6	$p_{1,2}=0,005$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$
2 (n=32)	19±1,1	
3 (n=32)	10,8±0,6	

У больных третьей группы госпитальный период был значительно меньше, чем у больных первой группы ($p=0,001$) и меньше, чем у больных второй группы ($p=0,001$).

Эффективность лечения подтверждают непосредственные результаты в группах сравнения. Данные о количестве послеоперационных осложнений и летальности в трех группах представлены в таблице 4.

Таблица 4

Послеоперационные осложнения и летальность в трех группах

Группы больных	1 (n=31)	2 (n=32)	3 (n=32)
Летальность, осложнения	абс. (%±S%)	абс. (%±S%)	абс. (%±S%)
Послеоперационная летальность	1 (3,3±3,3)	3 (9,4±5,2)	0 (0)
	$p_{1-2}=0,319$; $p_{2-3}=0,119$; $p_{1-3}=0,429$		
Кровотечение/гемобилия	2 (6,5±4,5)	3 (9,4±5,2)	1 (3,3±3,3)
	$p_{1-2}=0,515$; $p_{2-3}=0,306$; $p_{1-3}=0,448$		
Холангит	6 (19,4±7,2)	5 (15,6±6,5)	0 (0)
	$p_{1-2}=0,477$; $p_{2-3}=0,026$; $p_{1-3}=0,011$		
Дислокация дренажа	0 (0)	3 (9,4±5,2)	0 (0)
	$p_{2-1}=0,125$; $p_{2-3}=0,119$		
Нагноение мягких тканей вокруг дренажа/п/о раны	2 (6,5±4,5)	3 (9,4±5,2)	1 (3,3±3,3)
	$p_{1-2}=0,515$; $p_{2-3}=0,306$; $p_{1-3}=0,448$		
Всего осложнений	11 (35,5±8,7)	17 (53,1±4,3)	2 (6,3±4,4)
	$p_{1-2}=0,248$; $p_{2-3}=0,001$; $p_{1-3}=0,005$		

Таким образом, в третьей группе после хирургического лечения осложнения возникли в наименьшем количестве, по сравнению со второй группой ($p=0,002$) и третьей группой ($p=0,005$). Летальный исход после хирургической коррекции наступил у 1 больного (3,3 ± 3,3) из первой группы, 3 больных (9,4 ± 5,2) из второй группы, в третьей группе летальных исходов не было.

Заключение

Таким образом, проведенный сравнительный анализ данных результатов лечения больных с механической желтухой показал, что использование модифицированного устройства позволяет в целом улучшить результаты их комплексного лечения, способствует сокращению сроков стационарного лечения, уменьшению послеоперационных осложнений.

Список литературы

1. Гарин А.М. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. – М., 2007. – 300 с.

2. Карпачев А.А. Эндоскопические рентгенэндо-билиарные вмешательства при механической желтухе, вызванной раком панкреатобилиарной зоны / А.А. Карпачев, И.П. Парфенов, В.Д. Полянский // Фундамент. исслед. – 2011. – № 1. – С. 68-75.

3. Ревякин В.И. Роль методов, повышающих диагностическую эффективность эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии в диагностике заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной области / В.И. Ревякин, В.С. Прокушев, И.Э. Попова // Эндоскопич. хир. – 2004. – № 6. – С. 34.

4. Савельев В.С. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей при механической желтухе / В.С. Савельев, В.И. Прокубовский, М.И. Филимонов // Хирургия. – 1988. – № 1. – С. 37.

5. Шаповальянц С.Г. Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / С.Г. Шаповальянц, А.Г. Паньков, А.Г. Мыльников / РЖГК. – 2008. – Т. 18. – № 6. – С. 57 - 66.

6. Шаповальянц С.Г. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе / С.Г. Шаповальянц, А.Ю. Цкаев, Г.В. Грушко // Анналы хир. гепатол. – 1997. – Т. 2. – С. 117 - 122.

7. Donelli G. Plastic biliary stent occlusion: factors involved and possible preventive approaches / G. Donelli, E. Guaglianone, R. Di Rosa // Clin. Med. Res. – 2007. – Vol.5. – №1. – P. 53 - 60.

8. Isayama H. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for nonresectable pancreatic head cancer (JMtest): Covered Wallstent versus DoubleLayer stent / H. Isayama, I. Yasuda, S. Ryozaawa // Dig. Endosc. – 2011. – Vol.23. – №4. – P. 310 - 315.

9. Harada R. Large balloon dilation for the treatment of recurrent bile duct stones prevents short-term recurrence in patients with previous endoscopic sphincterotomy / R. Harada, H. Maguchi, K. Takahashi // J. Hepatobil. Pancreat. Sci. – 2013. – Vol. 20. – №5. – P. 498 - 503.

10. Kida M. Recent advances of biliary stent management / M. Kida., S. Miyazawa, T. Iwai // Korean J. Radiol. – 2012. – Vol.13. – № 1. – P. 62 - 66.

11. Kloek J.J. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma / J.J. Kloek, N.A. van der Gaag, Y. Aziz. // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol.14. – № 1. – P. 119 - 125.

12. Paulson A.S. Therapeutic advances in pancreatic cancer / A.S. Paulson, H.S. Tran Cao et al. // Gastroenter. – 2013. – Vol. 144. – № 6. – P. 1316-1326.

13. Son J.H. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice / J.H. Son, J. Kim, S.H. Lee // Am. J. Surg. – 2013. – Vol.206. – N 1. – P. 40 - 46.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОГО ОКРУГА ГОРОД УФА ЗА 2011 - 2013 ГОД

Л.Н. Кудряшова, Л.Р. Назмиева

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсами по онкологии и патологической анатомии ИПО
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа

Кудряшова Любовь Николаевна,

зав. отделением паллиативной помощи РКОД,
доцент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО, канд. мед.наук,
450075, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,
Пр. Октября, д. 73/1,
тел. 8 (3472) 48-53-03,
e-mail: kudryashova-lyubov-777@mail.ru

Назмиева Люция Рафиловна,

доцент кафедры общественного здоровья и организации
здравоохранения с курсом ИПО, канд.мед.наук,
450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (3472) 72-62-52,
e-mail: ukdgm@yandex.ru

В работе представлен статистический анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗН) населения города Уфы в 2013 г., отражена динамика основных показателей по онкологической заболеваемости за период с 2011 по 2013 гг. и дан сравнительный анализ показателей с 2003 г., подробно представлены структура и половозрастной анализ заболеваемости ЗН. Рассчитан индекс накопления контингента, показатели относительной смертности и годичной летальности.

Ключевые слова: заболеваемость, индекс накопления, смертность, относительная смертность, годичная летальность.

INCIDENCE OF MALIGNANT NEW GROWTHS OF THE POPULATION OF THE CITY DISTRICT UFA FOR 2013

L.N. Kudryashova, L.R. Nazmieva

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with Courses of Oncology and Pathological Anatomy
of Institute of Postgraduate Education
Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

In this work the statistical analysis of incidence and mortality from malignant new growths of the population of the city of Ufa in 2013 are submitted. Dynamic of the main indicators on oncological incidence for 3 years is reflected and comparison since 2003 is given, the structure and the gender and age analysis of malignant new growths are presented in details. The index of accumulation of the contingent, indicators of relative mortality and year lethality are calculated.

Keywords: incidence, accumulation index, mortality, relative mortality, year mortality.

Введение

Рост заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований (ЗН) приводит к значительным социально-экономическим потерям не только в России, но и других странах мира [1, 3]. Так, по данным В.В. Старинского с соавт., озвученным на VIII съезде онкологов, в структуре смертности ЗН в России в 2011 году занимали 2 место

(15,0%), уступая лишь заболеваниям системы кровообращения (55,5%) [5].

Организация онкологической помощи в современных условиях основывается на систематическом анализе динамики заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей, что позволяет принимать научно обоснованные решения по вопросу оказания специализированной онкологической по-

мощи населению [2,4]. Оценить реальную картину заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в г.Уфе позволяет ситуационный анализ фактических статистических данных за 2011-2013 гг.

Материалы и методы

В основу статьи положена ситуация с уровнем онкологической заболеваемости в 2003 г. и за период с 2011 – 2013 гг. в г. Уфе и Республике Башкортостан (РБ). При этом для исследования взяты выкопировки данных о заболеваемости и смертности населения из официальных отчетных форм №7 и №35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» по г.Уфе. Статистическая обработка данных производилась средствами Microsoft Windows XP с помощью компьютерных программ Microsoft Word XP, Microsoft Excel XP. В процессе обработки и анализа материалов применялись аналитический метод, а также методы санитарной статистики (оценка достоверности различий средних и относительных величин) [6].

Результаты и обсуждение

В г. Уфе за 2013 год взято на учет первичных больных со ЗН 3240 человек, что на 196 случаев меньше, чем в 2012 г и на 43 случая меньше по сравнению с 2011 г. (2012 г. – 3436 чел, 2011 г. – 3283 чел.). Заболеваемость ЗН в г.Уфе за 2013 г. составила 322,9 на 100 тыс. населения. Как видно на рис.1, уровень заболеваемости ниже по сравнению с 2012 г. на 1,1% и выше, чем в 2011 г на 3,1%. Учитывая, что показатель за три года изменялся неравномерно и разнонаправленно, с целью определения тенденции к снижению или увеличению проведен сравнительный анализ заболеваемости с 2003 годом, в результате которого установлено, что имеется рост на 3,4% ($p=0,01$).

За период с 2011 по 2013 год показатель заболеваемости ЗН по РБ вырос на 3,33 % и в 2013 г. составил 287,8 случаев на 100 тыс. населения. Несмотря на это, данный показатель ниже по сравнению с таковым по г.Уфе на 10,9% ($p=0,04$).

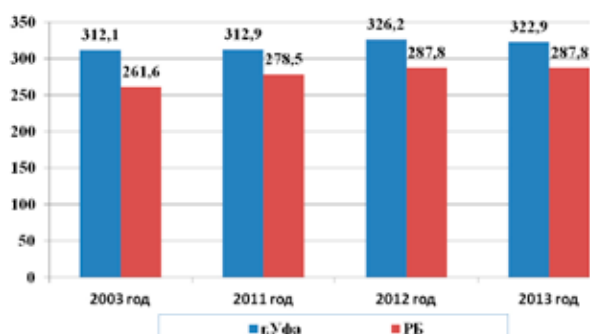


Рис. 1. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями населения г. Уфы и РБ за 2003 и 2011- 2013 гг. (на 100 000 населения)

Анализ статистических данных по г. Уфе за 2013 г. показал, что в структуре первичной заболеваемости ЗН по нозологии ранговые места распределились следующим образом (таблица 1): на первом

месте - молочная железа - 14,2% (459 больных); на втором - кожа - 10,8% (336 больных); на третьем - предстательная железа - 9,8% (312 больных); далее - легкие 9,5% (315 больных); желудок – 6,5% (209 больных); ободочная кишка – 5,4% (189 больных) и прямая кишка – 5,3% (184 больных).

За период 2011 – 2013 гг. отмечается рост заболеваемости по г. Уфе раком: предстательной железы - с 18,7 до 31,7; меланомой - с 4,5 до 5,2; шейки матки - с 4,8 до 7,5; яичников - с 8,3 до 9,8 на 100 тыс. населения. В то же время, наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком: полости рта - с 8,3 до 7,3; желудка - с 22,6 до 21,3; ободочной кишки - с 18,9 до 18,1; прямой кишки - с 19,4 до 17,0; легких - с 32,5 до 31,2; костей - с 3,0 до 0,6 на 100 тыс. населения. За указанный период на прежнем уровне остался показатель заболеваемости ЗН губы - 1,2; кожи - 34,6; щитовидной железы - 2,8 на 100 тыс. населения.

Анализ данных по половому признаку позволил установить, что впервые выявленных случаев заболеваний раком среди женщин больше, чем среди мужчин. Так, доля женщин, впервые взятых на учет в течение 2013г. – 54,0% (1895 случаев), а мужчин - 46,0% (1616 случаев).

Злокачественные опухоли встречаются во всех без исключения возрастных группах, но все же максимальное число заболевших раком в г. Уфе в 2013г. приходится на возрастную группу от 60 до 69 лет – 28,3 %. Такая же ситуация и в половозрастной структуре, т.е. максимальное число заболевших ЗН приходится на возрастную группу от 60 до 69 лет и среди мужчин (30,6%), и среди женщин (26,2%). Высокий процент заболевших раком наблюдается и в возрастных группах от 70 до 79 лет и от 50 до 59 лет – 27,4 и 22,5% соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Заболеваемость злокачественными новообразованиями по половозрастным группам населения г. Уфы за 2013 г.

Возрастная группа	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
До 19 лет	16	1,0	14	0,7	30	0,9
От 20 до 29 лет	16	1,0	30	1,6	46	1,3
От 30 до 39 лет	35	2,1	76	4,0	111	3,2
От 40 до 49 лет	83	5,1	184	9,7	267	7,6
От 50 до 59 лет	356	22,0	433	2,3	789	22,5
От 60 до 69 лет	496	30,6	496	26,2	992	28,3
От 70 до 79 лет	485	30,3	478	25,2	963	27,4
От 80 лет и старше	145	9,0	199	10,5	344	9,8
Итого	1616	100	1895	100	3511	100

Показателем, отражающим распространенность ЗН у населения, является индекс накопления контингента (ИНК). За период с 2011 по 2013 гг. отмечается увеличение ИНК с 7,4 до 8,1. При сопоставлении данных ИНК в г. Уфе за 2013 г. в сравнении с 2003 г. (ИНК - 5,7) также имеется рост, что указывает на повышение качества лечения больных злокачественными опухолями за анализируемый период и, как следствие - увеличение продолжительности жизни пациентов.

При анализе смертности от ЗН за 2011-2013 гг. в г. Уфе можно отметить наметившуюся тенденцию к ее снижению (рис.2). Так, показатель смертности в г. Уфе снизился со 154,0 в 2011 г. до 144,1 в 2013 г. на 100 тыс. населения. В РБ показатель смертности за вышеуказанный период изменялся по-разному, и если в 2011 г. он составлял 136,2 на 100 тыс. населения, в 2012г. - 133,5, то в 2013 г. составил 134,0. При сопоставлении вышеуказанных показателей по г. Уфе и РБ необходимо отметить, что городской выше республиканского на 9,9% ($p=0,023$).

Сравнительный анализ показателя смертности от ЗН в 2003 и 2013 гг. также показал его снижение как в г.Уфе (на 16,0%), так и в целом по РБ (на 12,8%) ($p=0,047$; $p=0,038$).

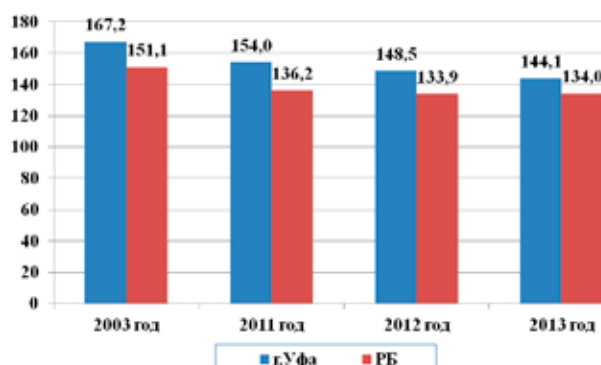


Рис. 2. Динамика смертности населения от злокачественных новообразований в г.Уфе и РБ в 2003 г. и 2011-2013 гг. (на 100 000 населения)

В структуре смертности от ЗН за последние годы существенных изменений не произошло, и ведущие позиции занимали смертельные исходы от ЗН: легких - 16,0% (245 человек); желудка - 11,1% (171 человек); молочной железы - 10,2% (156 человек); ободочной кишки - 8,1% (124 человека); прямой кишки - 7,9% (121 человек), предстательной железы - 4,6% (70 человек).

За три года отмечался рост смертности от рака: меланомой - с 1,7 до 2,3; шейки матки - с 2,4 до 2,9; яичников - с 3,9 до 4,1; предстательной железы - с 5,7 до 6,4; мочевого пузыря - с 2,7 до 3,1; пищевода - с 3,4 до 4,3 на 100 тыс. населения. Снизились смертность от ЗН по следующим нозологиям: полости рта - с 6,1 до 2,2; прямой кишки - с 12,6 до 11,1; костей - с 1,1 до 0,6; молочной железы - с 18,1 до 14,3; желудка - с 18,0 до 15,7; легких - с 23,5 до 22,5 на 100 тыс. населения. За анализируемый период показатель смертности от злокачественных опухолей

не изменился при раке гортани - 1,8; щитовидной железы - 0,6; тела матки - 3,3; мочевого пузыря - 3,1 на 100 тыс. населения.

Анализ смертности от ЗН в 2013 г. по половому признаку позволил установить, что умерших от рака среди женщин меньше, чем среди мужчин. Так, доля мужчин, умерших от злокачественных опухолей в течение 2013 г. - 51,8% (812 больных), а женщин - 48,2% (755 больных).

Анализ половозрастной структуры смертности от ЗН за 2013 г. в г.Уфе показал, что наибольшее число умерших приходится на возрастную группу от 70 до 79 лет (30,6%). Причем если наибольшее число мужчин, умерших от ЗН в 2013 г. приходится на возрастные группы от 60 до 69 лет (30,9%), то среди женщин - от 70 до 79 лет (33,6%) (таблица 2).

Таблица 2
Половозрастной анализ смертности от злокачественных новообразований населения г.Уфы за 2013 г.

Возрастная группа	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
До 19 лет	4	0,5	2	0,3	6	0,4
От 20 до 29 лет	3	0,4	6	0,8	9	0,6
От 30 до 39 лет	13	1,6	18	2,4	31	2,0
От 40 до 49 лет	41	5,0	55	7,3	96	6,1
От 50 до 59 лет	176	21,7	145	19,2	321	20,5
От 60 до 69 лет	251	30,9	165	21,9	416	26,5
От 70 до 79 лет	225	27,7	254	33,6	479	30,6
От 80 лет и старше	99	12,2	139	18,4	228	14,6
Итого	812	100	755	100	1567	100

Темп снижения смертности от ЗН наглядно отражает показатель относительной смертности. По годам показатель относительной смертности распределился следующим образом: 2011 г. - 50,4%; 2012 г. - 46,7%; 2013 г. - 47,4%. Учитывая, что показатель относительной смертности за 3 года изменялся неравномерно и разнонаправленно, провели сравнение вышеуказанного показателя с 2003 г. В результате установлено, что в 2003г. он составил 54,2%, что выше по сравнению с 2013 г. ($p=0,043$).

Одним из важных показателей в онкологии является годовая летальность - число умерших больных, проживших с момента установления диагноза ЗН менее года из числа впервые взятых на учет. За анализируемый период отмечается снижение показателя годичной летальности как в г.Уфе, так и в РБ с 25,4 до 21,3% и с 28,0 до 25,6% соответственно. Причем, как видно на рис.3, вышеуказанный пока-

затель годичной летальности в г.Уфе ниже республиканского.

При сопоставлении данных годичной летальности 2003 и 2013 гг. установлено, что доля больных, умерших в течение года от рака, за 10 лет снизилась в г. Уфе на 64,3%, по РБ - на 30,6% ($p=0,05$).

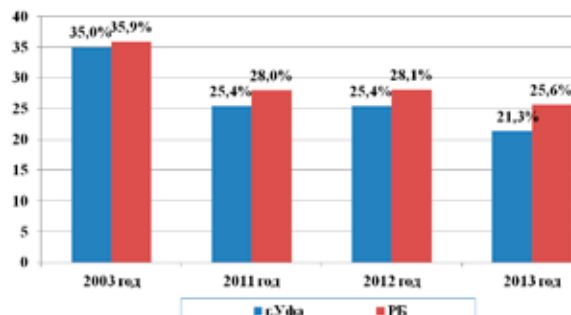


Рис. 3. Динамика годичной летальности от злокачественных новообразований населения г.Уфы и РБ (в %) в 2003 г. и 2011-2013 гг.

В структуре годичной летальности за 2013 год ранговые места занимали ЗН следующих локализаций: легкие – 18,1% (132 человека); желудок – 15,5% (113 человек); прямая кишка – 6,3% (46 человек); ободочная кишка – 5,7% (42 человек); молочная железа – 4,5% (33 человека).

За 2011 – 2013 гг. отмечалось снижение доли больных, умерших от рака в течение года с момента постановки диагноза: полости рта - с 4,6 до 1,6%; ободочной кишки - с 7,1 до 5,6%; легких - с 21,0 до 18,1%; мочевого пузыря - с 2,2 до 1,8%. Повысился показатель годичной летальности от рака: пищевода - с 1,9 до 3,7%; прямой кишки - с 5,6 до 6,3%; меланомой - с 5,7 до 1,2%; молочной железы - с 3,1 до 4,5%. Относительно стабильной за анализируемый период оставалась годичная летальность от рака: яичников - 2,7%; щитовидной железы - 0,4%.

Выводы

1. Заболеваемость ЗН в г.Уфе за 2013 г. составила 322,9 на 100 тыс. населения, что ниже по сравнению с 2012 г. на 1,1% и выше, чем в 2011 г на 3,1%. В структуре первичной заболеваемости ЗН по локализации ранговые места занимают: молочная железа – 14,2%; кожа – 10,8%; предстательная железа – 9,6%; легкие – 9,5%; желудок – 6,5%; ободочная кишка – 5,4% и прямая кишка – 5,3%.

2. Максимальное число заболевших раком в г. Уфе в 2013 г. приходится на возрастную группу от 60 до 69 лет – 28,3 %. Такая же ситуация в возрастной структуре: среди мужчин - 30,6% заболевших и среди женщин - 26,2% заболевших.

3. Показатель смертности от ЗН в г. Уфе снизился с 154,0 в 2011 г. до 144,1 в 2013 г. на 100 тыс. населения. В структуре смертности от ЗН ведущие позиции занимают смертельные исходы от ЗН: легких – 16,0%; желудка – 11,1%; молочной железы – 10,2%; ободочной кишки – 8,1%; прямой кишки – 7,9%, предстательной железы – 4,6%.

4. За анализируемый период отмечается снижение показателя годичной летальности как в г. Уфе, так и в РБ с 25,4 до 21,3% и с 28,0 до 25,6% соответственно. В структуре годичной летальности за 2013 год ранговые места занимают ЗН следующих локализаций: легкие – 18,1%; желудок – 15,5%; прямая кишка – 6,3%; ободочная кишка – 5,7%; молочная железа – 4,5%.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Амбулаторно-поликлиническая онкология / Ш.Х. // Руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448 с.
2. Кудряшова Л.Н. Ситуационный анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Республики Башкортостан и г.Уфа за 2001 – 2010гг., как основа модернизации онкологической службы / Л.Н. Кудряшова // Научно-практические аспекты модернизации онкологической службы регионального уровня: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием; 24-25 мая 2012. – Красноярск: ООО «Сиенит-КрАЗ». – 2012. - С. 91-99.
3. Кудряшова Л.Н., Назмиева Л.Р., Габитова Д.М. Смертность от злокачественных новообразований населения Республики Башкортостан и города Уфы за 2001 – 2010гг. / Л.Н. Кудряшова, Л.Р. Назмиева, Д.М. Габитова // Креативная онкология и хирургия, электр. журнал. – <http://eoncology.com/?p=1924>, 2012 г.
4. Ручкин В.Н., Кудряшова Л.Н., Назмиева Л.Р. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Республики Башкортостан и города Уфы за 2001 – 2010гг. / В.Н. Ручкин, Л.Н. Кудряшова, Л.Р. Назмиева// Креативная онкология и хирургия, элект. журнал. – <http://eoncology.com/?p=1723>, - 2012 г.
5. Старинский В.В. Мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи онкологическим больным. / В.В. Старинский с соавт.// Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику. Материалы VIII съезда онкологов России 11-13 сентября 2013 г., СПб., Т. 1. – С. 197-198.
6. Харисова, И.М., Шарафутдинова Н.Х. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учебно-методическое пособие. – Уфа, 1999. – 146 с.

ВОЗМОЖНОСТИ АРТРОПЛАСТИКИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА ФОНЕ СУБКОМПЕНСИРОВАННОГО КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Т.Б. Минасов, И.Р. Гафаров, И.Б. Минасов, К.Х. Сироджов, К.К. Каримов

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра травматологии и ортопедии с курсом ИПО
Институт последипломного образования медицинских кадров Республики Таджикистан,
кафедра травматологии и ортопедии

Минасов Тимур Булатович,

доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИПО,
канд. мед. наук,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
e-mail: m01b@ya.ru

Гафаров Ильфат Ратмирович,

аспирант кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИПО,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел./факс 8-917-478-62-64,
e-mail: gaфарov80@mail.ru

Минасов Искандер Булатович,

аспирант кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИПО
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
e-mail: m01b@ya.ru

Сироджов Кутбудиин Хасанович,

зав. кафедрой травматологии и ортопедии Института последипломного образования медицинских кадров
Республики Таджикистан, канд. мед. наук,

Каримов Киемиддин Камолиддинович,

ассистент кафедры травматологии и ортопедии Института
последипломного образования медицинских кадров
Республики Таджикистан, канд. мед. наук,

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, д. 59

Проанализированы результаты клинического и лучевого мониторинга у пациентов, перенесших артропластику тазобедренного сустава, на фоне субкомпенсированного костного метаболизма. Изучена эффективность золедроновой кислоты в сочетании с препаратами кальция и активными метаболитами витамина ДЗ. Изучены объективные параметры функциональной активности, субъективное восприятие пациентами качества жизни, а также количественные параметры лучевого мониторинга. Отмечено, что короткие курсы антирезорбтивной терапии эффективно влияют на параметры функциональной активности и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: артропластика, костный метаболизм, антирезорбтивная терапия, минеральная плотность, костная ткань, остеоартроз.

TOTAL HIP REPLACEMENT POSSIBILITIES FOR PATIENTS WITH SUFFERED BONE METABOLISM

T.B. Minasov, I.R. Gafarov, I.B. Minasov, K.Kh. Syroedjov, K.K. Karimov

Bashkir State Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics, Ufa, Russia
Institute of Postgraduate Medical Education, Republic of Tajikistan

The results of clinic and X – ray monitoring after total hip replacement of patients with disturbed bone metabolism had been analyzed. Zoledronic acid effectiveness combined with calcium and Vit D was studied. Parameters of functional activity, life quality and DEXA monitoring had been researched. Thus we can conclude that short time treatment is effective for life quality and functional activity.

Keywords: arthroplasty, bone metabolism, antiresorbptive treatment, mineral density, bone, osteoarthritis.

Введение

В настоящее время отмечается увеличение продолжительности жизни граждан всех развитых государств. В связи с этим деструктивно – дистрофические заболевания скелета обрели широкое распространение и важную социальную значимость. Намечился объективный феномен повышения требований к качеству медицинской помощи и уровню социальной реинтеграции больных с заболеваниями крупных суставов скелета. В этом смысле артропластика стала одним из основных методов лечения декомпенсированных форм дегенеративных поражений и травм в области тазобедренного сустава

Широкое внедрение артропластики обеспечивает эффективную социальную и бытовую реинтеграцию пациентов. Накопился огромный опыт как в мировой, так и отечественной практике по оценке исходов данной медицинской технологии, осмысление этого феномена привело к анализу выживаемости имплантатов, которое обусловлено как местной, так и общей реакцией организма на искусственный кинематический узел. Известно, что у пациентов на фоне нарушенного костного метаболизма выживаемость имплантатов значительно меньше, например при иммуно - воспалительных заболеваниях [1]. Однако малоизученным остается вопрос, насколько результат артропластики зависит от качества костной ткани оперированного сегмента и минерального гомеостаза пациента в целом. В связи с этим представляет интерес системная оценка костного метаболизма в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава.

В отечественной литературе описаны различные подходы к вопросам послеоперационного ведения пациентов на фоне субкомпенсированного костного метаболизма. Так, одни авторы доказывают необходимость мониторинга костного метаболизма и последующей превентивной комбинированной антирезорбтивной терапии с применением препаратов кальция, метаболитов витамина Д₃, бисфосфонатов [1,3,6,7, 9] либо стронция ранелата [2], что, по их мнению, существенно снижает риск асептической нестабильности, в то время как другие авторы считают, что необходимость в подобной терапии в раннем послеоперационном периоде отсутствует, так как основную роль в ближайшей и среднесрочной перспективе играет первичная стабильность, достигнутая в системе «кость- имплант» интраоперационно [5]. Однозначного ответа не дает и анализ зарубежной литературы. Подобная полярность мнений отражает отсутствие единого понимания роли местного и общего костного метаболизма на результат двигательной реабилитации, а также патогенеза асептической нестабильности в послеоперационном периоде, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения как преморбидного состояния костного метаболизма, так и его особенностей в послеоперационном периоде.

Цель исследования

Оценка эффективности комбинированной антирезорбтивной терапии на эффективность дви-

гательной реабилитации и физический компонент качества жизни пациентов, перенесших артропластику тазобедренного сустава.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты двигательной реабилитации у 72 пациенток с остеоартрозом тазобедренного сустава (III – IV стадии по Kellgren - Lawrence), перенесших тотальную бесцементную артропластику, наблюдавшихся в клинике травматологии и ортопедии БГМУ с 2011 по 2014 годы. Средний возраст пациентов на момент включения составил $63,41 \text{ лет} \pm 12,15 \text{ SD}$ ($59 - 87 \text{ лет}$). В проспективное исследование включались пациенты с Т - критерием шейки бедренной кости оперированной конечности в диапазоне от – 1 до – 2,5 SD.



Рис. 1. Оценка антропометрических параметров

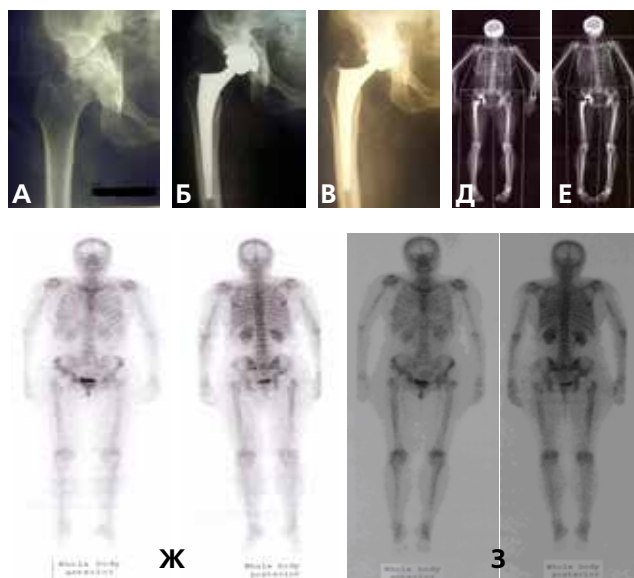


Рис. 2. Данные лучевого мониторинга в динамике

а – рентгенограмма тазобедренного сустава до операции; б – через год после операции; в – через 3 года после операции; д – DXA на 3 месяце после операции; е – DXA через 3 года после операции; ж – сцинтиграфия скелета через 1 год после операции; з – сцинтиграфия скелета через 3 года после операции

В послеоперационном периоде пациентам основной группы ($n = 37$) была рекомендована комбинированная антирезорбтивная терапия с включением 1000 мг кальция, 2000 МЕ витамина ДЗ, а также внутривенной инфузии 5 мг золедроновой кислоты (Novartis GmbH). Пациентам группы сравнения ($n = 35$) был рекомендован прием комбинированного препарата кальция и витамина ДЗ в аналогичных дозировках. Группы формировались с учетом сопоставимости возрастных диапазонов, антропометрии и степени деминерализации оперированной конечности по данным абсорбциометрии. Не подвергались анализу результаты артропластики, выполненной с нарушениями технологии, таких как положения бедренного компонента во фронтальной плоскости по отношению к механической оси бедренной кости более чем на 20 градусов, расположения вертлужного компонента, не совпадающего с центром ротации тазобедренного сустава.

Пациенты активизировались в раннем послеоперационном периоде: была рекомендована частичная нагрузка весом тела на оперированную конечность с дополнительной опорой. Оценка параметров функциональной активности по шкалам Harris Hip Score, опросника SF – 36 и ULSA проводилась через 3, 6, 12 и 18 месяцев после операции. Анализ данных лучевого мониторинга при помощи методики рентгеновской абсорбциометрии в режиме «все тело» проведен через 6, 12 и 18 месяцев наблюдений. Клинический пример: Пациент Б., 61 год, диагноз: посттравматический остеоартроз III – IV стадии по Kellgren - Lawrence, декомпенсированная форма, артропластика в 2010 году, системный остеопороз (рис.1 и 2).

Статистическая обработка данных выполнена при помощи методов описательной статистики, оценивались средние значения клинических и инструментальных методов диагностики, стандартное отклонение, стандартная ошибка, дисперсия признаков (по методике Фишера), различия считались достоверными при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Отдаленные результаты двигательной реабилитации в сроки от 12 до 18 месяцев был проанализированы у 32 (86,4%) пациентов основной группы и 29 (82,8%) пациентов группы сравнения. Оценка параметров функциональной активности по шкале Harris Hip Score через месяц после артропластики значимых различий в сравниваемых группах не выявила, однако различия становились значимыми уже к концу 3 месяца наблюдений. В частности, достоверно отличалась выраженность болевого синдрома через год после артропластики. Среднее значение NHS в основной группе составило $75,9 \pm 5,4$ SD, что было достоверно выше по сравнению с группой сравнения, аналогичный параметр у которой был равен $71,6 \pm 4,2$ SD ($p < 0,01$). При этом достоверность различий сохранялась вплоть до 24 месяца наблюдений, на 3 году значение NHS снизилось, что было связано с возрастом пациентов (рис. 3).

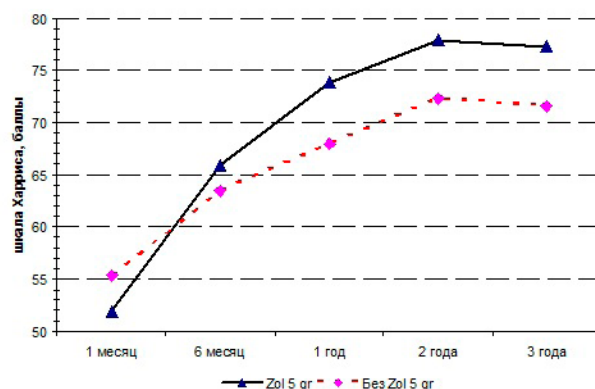


Рис. 3. Медианы HHS сравниваемых групп в послеоперационном периоде

В целом восстановление функциональной активности было более эффективным у пациентов основной группы, количество хороших (более 80) и удовлетворительных (более 70 баллов) функциональных результатов через год после артропластики в которой составило 26 (81,25%) случаев, что было достоверно выше по сравнению с группой сравнения, сопоставимые результаты у которых были выявлены у 21 (72,41%) пациента.

Параметры качества жизни, по данным шкал SF – 36, демонстрировали положительную динамику на протяжении реабилитационного периода у пациентов обеих групп. Однако достоверные преимущества были отмечены у пациентов основной группы уже через 3 месяца после артропластики, в частности, по параметрам физического, эмоционального и социального компонента качества жизни. У пациентов группы сравнения отмечено более медленное восстановление витального и психологического компонента качества жизни, что было связано как с функцией оперированной конечности, так и с субъективным общим состоянием здоровья. Низкие значения данных параметров отмечены даже через 6 месяцев после артропластики (рис. 4).

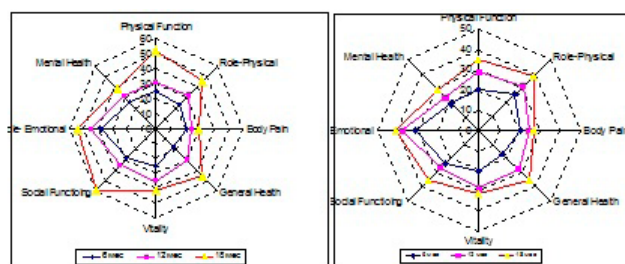


Рис. 4. Средние значения трансформированных шкал SF – 36
а – основная группа; б – группа сравнения

Данные лучевого мониторинга у пациентов группы сравнения на этапе 6 месяцев свидетельствовали о формировании участков просветления преимущественно в 1 и 7 перимплантных зонах Gruen. На этапах 12 и 18 месяцев отмечались аналогичные изменения во 2 и 6 зонах Gruen. На спондилограммах у пациенток группы сравнения в динамике отмечено прогрессирование кифотической

деформации в грудном отделе позвоночника с перестройкой позвонков в виде двоякоогнутых деформаций формированием степени до 2 по Genant. При этом у пациентов основной группы процессы деминерализации как оперированной конечности, так и позвоночника были менее интенсивными (рис. 5).

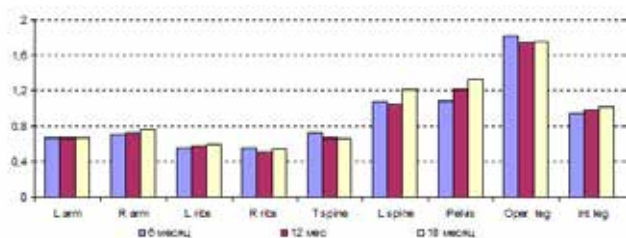


Рис. 5. Параметры МПКТ у пациентов группы сравнения

Анализ данных рентгеновской абсорбциометрии в режиме «все тело» через 6 месяцев после операции у пациентов группы сравнения выявил значимое снижение МПКТ во всех сегментах скелета (рис. 5), при этом наиболее интенсивные изменения отмечены в грудном отделе позвоночника и оперированной конечности, что в среднем по группе составило от - 3,39 до -6,22%, что было достоверно больше по сравнению с основной группой пациентов ($p < 0,05$). Оценка аналогичных параметров у пациентов основной группы выявила стабилизацию МПКТ и даже некоторый ее прирост по сравнению с базовыми значениями, в частности до 1,2% в области верхних конечностей и до 2,3% в области неоперированной нижней конечности (рис 6).

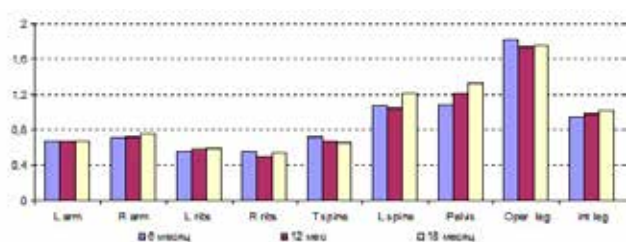


Рис. 6. Параметры МПКТ у пациентов основной группы

Обсуждение

Артродластика сопряжена с альтерацией костной ткани в периимплантной зоне, что запускает локальную и системную воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, влияет на локальный и системный минеральный гомеостаз.

Все пациенты в группе испытывали ту или иную степень декомпенсации костного метаболизма. Лучевой мониторинг позволил оценить последовательность структурных нарушений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в непосредственном периоде артродластики тазобедренного сустава. Было установлено достоверное снижение боли и восстановление функциональной активности пациентов в основной группе, получивших ме-

дикаментозную коррекцию при нарушенном костном метаболизме. Так, МПКТ в оперированном сегменте контрольной группы имела достоверную динамику тренда стрессового ремоделирования. МПКТ напрямую коррелировала с клинической манифестацией травматической болезни и очерчивала оптимальность функциональной реабилитации. Проведенные исследования позволили установить особенности костного метаболизма на фоне предпременорбиды ее декомпенсаций в условиях медикаментозной коррекции и без таковой.

Однако проведенное исследование на популяции пациентов, перенесших артродластику на фоне субкомпенсированного костного метаболизма, свидетельствует о том, что выполненное хирургическое вмешательство, как и связанная с ней вынужденная иммобилизация конечности, приводят к декомпенсации минерального гомеостаза, что негативно влияет на эффективность двигательной реабилитации как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

Анализ параметров клинического и лучевого мониторинга у пациентов основной группы свидетельствовал о стабилизации показателей МПКТ и оптимальном восстановлении качества жизни пациентов уже на этапе 3 месяцев наблюдений, что доказывает эффективность коротких курсов комплексной антирезорбтивной терапии в послеоперационном периоде и, несомненно, обосновывает необходимость дальнейшего морфологического подтверждения эффективности подобной терапии, что найдет отражение в наших последующих работах.

Список литературы

1. Губанов А.В. Профилактика тяжелого посттравматического остеоартроза в амбулаторных условиях / А.В. Губанов, В.Г. Самодай // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. - Т.5. - № 2. - С. 486-491.
2. Минасов Т.Б. Эффективность комбинированной терапии постменопаузального остеопороза с использованием препаратов двойного действия / Т.Б. Минасов, Б.Ш. Минасов // Травматология и ортопедия России. - 2011. - №4. - С 92-94.
3. Миронов С.П. Метод фармакологической коррекции метаболизма костной ткани для улучшения результатов эндопротезирования тазобедренного сустава / С.П. Миронов, С.С. Родионова, А.Ф. Колондаев // Остеопороз и остеопатия. - 2006. - №3. - С. 44-47.
4. Родионова С.С. Влияние алендроната в комбинации с альфакальцитолом на формирование биологической стабильности эндопротеза тазобедренного сустава у лиц с системным остеопорозом / С.С. Родионова, Т.Н. Тургумбаев // Остеопороз и остеопатия. - 2013. - №1. - С. 24-28.
5. Тихилов Р.М. Опыт применения конического бедренного компонента Wagner в эндопротезировании тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов., В.С. Сивков, В.А. Артюх // Травматология и ортопедия России. - 2008. - Т. 47. - №1. - С. 5-11.

6. Gerald Fried. MD. The Effect of a Single Infusion of Zoledronic Acid on Early Implant Migration in Total Hip Arthroplasty / Gerald Fried. MD Roman Radl, MD., Christoph Stihsen, MD., Peter Rehak, PhD., Reingard Aigner, MD., and Reinhard Windhager, MD // J Bone Joint Surg America. - 2009. - Vol. 91. - №2. - P. 274-281.

7. John P. Bilezikian, MD Efficacy of Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis / John P. Bilezikian, MD // The American Journal of Medicine. - 2009. - Vol. 122. - №2A. - P.14-21.

8. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. / Kanis JA,

Johnell O. // Osteoporos Int. - 2005. - Vol. 16. - №3. - P.229-238.

9. Kinov P. Effect of risendronate on bone metabolism after total hip arthroplasty: A prospective randomized study/ Kinov P, Peter Ivchev, Paullette Doukova., Andereas Leithner // Astro Orthop. Belg. - 2006. - Vol.1. - №72. - P. 44-50.

10. Ying Gao., En Luo., Jing Hu et al. Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats // Bone. - 2009. - Vol.44. - №2. - P. 225-232.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА МНОГОЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

И.Р. Рахматуллина

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Рахматуллина Ирина Робинзоновна,

декан лечебного факультета, профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО,

д-р мед. наук,

450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,

тел. 8 (347) 237-43-58,

e-mail: rahmatullina@rambler.ru

В статье проанализированы показатели заболеваемости раком предстательной железы в Республике Башкортостан с 1993 по 2002 гг. и с 2003 по 2012 гг. Проведен сравнительный анализ показателей первичной заболеваемости, получены закономерности уровня, динамики заболеваемости в разные годы в зависимости от возраста.

Ключевые слова: рак, предстательная железа, заболеваемость, темп прироста.

THE ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF PROSTATE CANCER IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN FOR THE LONG PERIOD OF OBSERVATION

I.R. Rakhmatullina

Bashkir State Medical University

The article analyzes the incidence of prostate cancer in the Republic of Bashkortostan from 1993 to 2002 and from 2003 to 2012, the levels of the primary disease, the patterns of the level, dynamics of morbidity in different years depending on age.

Keywords: cancer, prostate, incidence, growth rate.

Введение

Рак предстательной железы занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России

(12,1% в 2012 г.). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования предстательной железы в РФ увеличилось с 13245 случаев в 2002 году до 29082 случаев

в 2012 году. Заболеваемость раком предстательной железы возросла с 19,84 на 100000 населения (2002 г., «грубые показатели») до 43,89 в 2012 году, со среднегодовым темпом прироста 8,45% и приростом показателя за последние 10 лет в 157,78%. Смертность от рака предстательной железы в РФ также возросла с 11,32 на 100000 населения (2002 г., «грубые показатели») до 16,39 на 100000 населения в 2012 г, со среднегодовым темпом прироста -11,32% и темпом прироста – 53,87%. Абсолютное число умерших от рака предстательной железы возросло с 7556 в 2002 г. до 10861 в 2012 г. [1].

Во всем мире рак предстательной железы находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости и на пятом месте в структуре смертности от злокачественных новообразований среди мужчин. По приблизительным оценкам (GLOBOCAN, 2012), в 2012 году 1,1 миллиона мужчин в мире впервые заболели раком предстательной железы, что составило 15% в структуре заболеваемости мужского населения с почти 70% числом случаев (759000) в более развитых регионах. Заболеваемость раком предстательной железы во всем мире варьирует более чем в 25-кратном исчислении; наивысшие уровни - в Австралии/Новой Зеландии и США (заболеваемость 111,6 и 97,2 на 100000 населения соответственно). В Западной и Северной Европе рак предстательной железы становится распространенным в этих регионах из-за внедрения PSA-скрининга и последующей биопсии. Большинство международных различий в уровнях заболеваемости раком предстательной железы отражают различия в распространенности PSA-скрининга, который позволяет выявлять индолентные формы рака простаты, которые могли бы быть нераспознанными на протяжении всей жизни [7,14]. Соответственно оценкам, от 23% до 42% случаев рака предстательной железы в европейских странах и США могут быть выявлены в результате гипердиагностики в результате PSA-скрининга [8, 10]. Относительно низкие показатели смертности среди белого населения США и в некоторых европейских странах, где практика PSA-скрининга обычна, могут также поддерживать роль гипердиагностики в высоких показателях заболеваемости в этих странах. Однако, некоторые из региональных различий могут отражать реальную ситуацию. В двух исследованиях, проведенных перед внедрением PSA-скрининга, сообщается о сильной региональной корреляции между употреблением жира на душу населения и показателями заболеваемости и смертности, которые предположили среди причин возникновения рака предстательной железы употребление животного жира [2,16]. Эти находки были подтверждены последующими аналитическими исследованиями [4,11]. Также высокие показатели заболеваемости и смертности среди популяции черного населения США и других частях света (включая Ямайку и Тринидад и Тобаго) [6,18] могут отражать различия в генетически обусловленной восприимчивости [5,15]. Показатели заболеваемости в США, Канаде и Австралии в настоящее время уменьшаются после

выраженного прироста между поздними 1980-ми и ранними 1990-ми благодаря быстрому распространению PSA-скрининга, в то время как в Великобритании и других европейских странах продолжают незначительно расти из-за расширения осведомленности и постепенного внедрения PSA-скрининга [3]. Уровни смертности от рака простаты снижаются в большинстве западных стран, включая США, Канаду, Финляндию, Францию, Израиль, Италию, Нидерланды, Норвегию, Португалию, Швецию, Австралию [3]. Причина таких показателей неясна, но может быть следствием улучшения лечения либо ранней диагностики [12,13]. Однако недавнее рандомизированное исследование, проведенное в США, опровергло роль PSA-скрининга в уменьшении смертности от рака предстательной железы. Но, несмотря на это, другое европейское исследование показало его преимущества [9,17].

Цель исследования

В связи с актуальностью вышеизложенных вопросов и определяющего значения эпидемиологических исследований для разработки противораковых мероприятий нами выполнено исследование по изучению заболеваемости раком предстательной железы в Республике Башкортостан за двадцатилетний период с 1993 по 2002 гг. и с 2003 по 2012 гг. в сравнительном аспекте.

Материалы и методы

В задачи исследования входило изучение первичной онкологической заболеваемости раком предстательной железы за 20 лет (1993-2002 гг. и 2003-2012 гг.) мужского населения РБ. Сбор информации осуществлялся путем выкопировки данных из отчетной формы №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». При сборе первичной информации использовали свод статистических и отчетных данных (форма №61-ж), извещения на больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (форма № 090/у); форму №281; журналы учета, регистрации выявленных злокачественных новообразований, а также отчет о больных злокачественными новообразованиями (форма №35). Исследование проводилось сплошным методом. Были получены показатели первичной заболеваемости раком предстательной железы, закономерности уровня, динамики заболеваемости в разные годы в зависимости от возраста. Сведения о численности и половозрастном составе населения РБ были получены в Госкомстате РБ.

Результаты и обсуждение

На первом этапе был проведен анализ заболеваемости взрослого мужского населения РБ раком предстательной железы. Усредненный «грубый» показатель заболеваемости за 1993-2002 гг. новообразованиями указанной локализации составил 19,8 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 17,4. Соотношение их к соответствующим показателям заболеваемости всего мужского населения составило 1,3. Максимальным

уровень «грубого» показателя заболеваемости был в группе 75-79 лет (226,0), стандартизованного – в группе 70-74 года (3,57). Показатель заболеваемости возрастал после 60 лет (таблица 1).

Заболеваемость новообразованиями предстательной железы взрослого мужского населения РБ за исследуемый период 1993-2002 гг. возросла: среднегодовой темп прироста показателя составил 7% в год (рис. 1, таблица 2). Наибольшим среднегодовой темп прироста был в возрастных группах 45-49 лет (14,9%), 85 лет и старше (12,2%), 60-64 года (9,3%), 75-79 лет (8,6%), 80-84 года (7,8%), 70-74 года (7,0%).

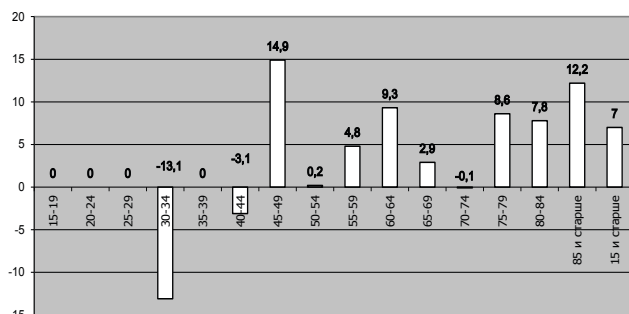


Рис. 1. Среднегодовой темп прироста и убыли «грубых» показателей заболеваемости новообразованиями предстательной железы возрастных групп взрослого мужского населения РБ с 1993 по 2002 гг. (%)

Таблица 2
Значения среднегодового темпа прироста показателей первичной заболеваемости раком предстательной железы с 1993 по 2002 гг. взрослого мужского населения РБ (на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста) в возрастных группах, %

№	Возрастные группы, лет	Темп прироста показателей среди мужского населения, %
1	15-19	0,0
2	20-24	0,0
3	25-29	0,0
4	30-34	-13,1
5	35-39	0,0
6	40-44	-3,1
7	45-49	14,9
8	50-54	0,2
9	55-59	4,8
10	60-64	9,3
11	65-69	2,9
12	70-74	-0,1
13	75-79	8,6
14	80-84	7,8
15	85 и старше	12,2
16	15 и старше	7,0
17	Все население	7,8

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости раком предстательной железы мужского населения РБ старше 15 лет с 2003 по 2012 гг. составил 28,1 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 26,9, превысив, таким образом, аналогичные показатели за предыдущий период наблюдения (19,8 и 17,4 соответственно, за период 1993-2002 гг.). Показатели «грубого» и стандартизованного показателя заболеваемости в отличие от предыдущего десятилетнего периода наблюдения демонстрируют рост в каждой отдельно взятой возрастной группе (таблица 3).

Как следует из таблицы 4, за рассмотренный период отмечено повышение уровня интенсивного показателя заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет новообразованиями молочной железы в среднем на 7,3% в год, что выше аналогичного показателя за предыдущий период наблюдения (7,0%).

Таблица 4
Значения среднегодового темпа прироста показателей первичной заболеваемости раком предстательной железы с 2003 по 2012 гг. взрослого мужского населения РБ (на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста) в возрастных группах, %

№	Возрастные группы, лет	Темп прироста показателей среди мужского населения, %
1	15-19	-
2	20-24	-
3	25-29	-
4	30-34	-
5	35-39	0
6	40-44	0
7	45-49	0
8	50-54	16,46
9	55-59	4,69
10	60-64	9,66
11	65-69	13,18
12	70-74	7,6
13	75-79	8,55
14	80-84	5,7
15	85 и старше	2,5
16	15 и старше	7,3
17	Все население	7,4

Таким образом, при изучении уровня и динамики заболеваемости раком предстательной железы в Республике Башкортостан можно отметить, что драматического увеличения среднегодового темпа прироста заболеваемости за два сравниваемых периода наблюдения не произошло. В противоположность трендам заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в западных странах, показатели в РФ и Республике Башкортостан увеличива-

Таблица 1
Тенденции первичной заболеваемости раком предстательной железы возрастных групп взрослого населения РБ за 1993–2002 гг. в "грубых" и стандартизованных показателях

№	Воз- растные группы	1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		Ср.мн. п-ль, гр.	Ср.мн. п-ль, ст.
		груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.		
1	15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	25-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,7	0,1	0	0	0,07	0,01
4	30-34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,4	0,1	0	0	0	0	0	0	0,8	0	0,22	0,01
5	35-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	40-44	0,8	0,1	0,8	0	0,7	0	0	0	0,6	0	0,6	0	0	0	0,6	0	0,6	0	0,6	0	0,53	0,01
7	45-49	1,4	0,1	4,3	0,3	3,6	0,2	2,7	0,2	2,5	0,1	2,3	0,1	0,7	0	0	0	0,7	0	4,9	0,3	2,31	0,13
8	50-54	9,4	0,5	3,1	0,2	7,2	0,4	3,6	0,2	6,9	0,3	9,1	0,5	11,3	0,6	9,5	0,5	8,6	0,4	9,6	0,5	7,83	0,41
9	55-59	10,4	0,4	19	0,8	27,9	1,1	22,3	0,9	22,1	0,9	23,1	0,9	14,3	0,6	14,3	0,6	23,9	1	15,9	0,6	19,3	0,78
10	60-64	19,8	0,8	37,7	1,5	52,5	2,1	51,4	2,1	52,5	2,1	58	2,3	55,2	2,2	54,6	2,2	40,9	1,6	44,1	1,8	46,7	1,87
11	65-69	69,4	2,1	74	2,2	121	3,6	101	3	126	3,8	114	3,4	85,6	2,6	110	3,3	113	3,4	89,8	2,7	100	3,01
12	70-74	139	2,8	121	2,4	170	3,4	235	4,7	245	4,9	211	4,2	166	3,3	167	3,3	201	4	137	2,7	179	3,57
13	75-79	129	1,3	147	1,5	218	2,2	245	2,5	296	3	256	2,6	283	2,8	197	2	223	2,2	271	2,7	226	2,28
14	80-84	84,8	0,4	151	0,8	183	0,9	234	1,2	278	1,4	247	1,2	163	0,8	155	0,8	131	0,7	166	0,8	179	0,9
15	85 и старше	39	0,2	77,1	0,4	103	0,5	68,9	0,3	184	0,9	274	1,4	77,8	0,4	77,1	0,4	94,5	0,5	110	0,6	111	0,56
16	15 и старше	10,5	11	12,9	12,8	23,3	18,6	23,4	19,2	24,3	22,4	23,7	21,5	19,4	17,1	19,8	16,7	21,5	17,9	19,3	16,4	19,8	17,4
17	Все насе- ление	7,9	8,6	9,6	10	15,4	14,4	15,5	15	18,7	17,5	18,4	16,8	15,2	13,3	15,7	13	17,3	13,9	15,5	12,8	14,9	13,5

Таблица 3
Тенденции первичной заболеваемости раком предстательной железы возрастных групп взрослого населения РБ за 2003–2012 гг. в «грубых» и стандартизованных показателях

№	Возрастные группы	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ср. мин. п-ль, гр.	Ср. мин. п-ль, ст.
		груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.		
1	15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,005
2	20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0,58	0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,058	0,005
3	25-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,59	0,05	0	0	0,059	0,005
4	30-34	0	0	0	0	0,75	0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,075	0,014
5	35-39	0	0	0	0	0	0	0,73	0,04	0	0	0	0	0	0	0,78	0,05	0,78	0,05	0	0	0,229	0,024
6	40-44	0	0	0,55	0,03	0	0	0	0	0,64	0,04	0,67	0,04	2,11	0,13	0	0	0	0	0	0	0,397	0,107
7	45-49	2,53	0,15	4,44	0,27	1,84	0,11	0	0	1,15	0,07	1,15	0,07	3,5	0,2	2,4	0,1	1,9	0,1	0	0	1,89	0,407
8	50-54	2,49	0,12	8,3	0,41	3,2	0,16	6,9	0,34	10,5	0,52	6,49	0,32	9,6	0,5	11,9	0,6	11,4	0,6	9,8	0,5	8,06	1,053
9	55-59	22,1	0,88	12,6	0,5	31,68	1,27	19,9	0,8	27,6	1,1	24,0	0,96	28,2	1,12	37,7	1,5	27,6	1,1	33,4	1,3	26,5	3,07
10	60-64	50,4	2,02	45,98	1,83	40,16	1,6	69,2	2,8	49,0	1,96	81,4	3,3	97,96	3,91	91,8	3,7	125,1	5,0	115,7	4,6	76,7	3,91
11	65-69	82,8	2,49	92,04	2,76	111,3	3,33	88,6	2,66	105,7	3,17	125,3	3,8	89,7	2,7	157,8	4,7	195,3	5,9	252,3	7,6	130,1	3,98
12	70-74	144,1	2,88	123,3	2,47	147,7	2,95	174,0	3,48	187,7	3,75	193,4	3,9	241,4	4,8	242,5	4,9	254,7	5,1	279,1	5,6	198,8	2,6
13	75-79	194,9	1,95	192,0	1,92	251,3	2,51	281,1	2,81	242,2	2,42	217,8	2,18	244,0	2,44	268,8	2,7	339,9	3,4	407,7	4,08	264	1,7
14	80-84	209,3	1,05	235,5	1,18	219,6	1,09	288,0	1,44	305,7	1,52	307,8	1,54	252,1	1,3	340,0	1,7	312,8	1,6	342,5	1,7	281,3	1,5
15	85 и старше	246,6	1,23	164,4	0,82	192,3	0,96	181,5	0,9	270,0	1,34	447,7	2,23	263,2	1,3	452,0	2,3	330,4	1,7	308,4	1,5	285,7	34,5
16	15 и старше	22,25	18,02	18,7	15,6	22,25	18,02	23,98	19,5	25,4	20,4	27,0	23,4	27,0	23,4	34,5	28,5	37,7	31,3	42,1	34,5	28,1	26,9
17	Все население	18,00	14,06	15,07	12,2	18,00	14,06	19,38	15,2	20,8	16,0	22,1	18,2	22,1	18,2	27,9	22,2	30,6	24,5	34,1	26,9	22,8	18,2

ются, также как в некоторых азиатских и восточно-европейских странах, таких как Япония, Сингапур, Польша, где PSA-скрининг не является общепринятым. Прирост заболеваемости, по всей вероятности, предположительно отражает вестернизацию, включая увеличение употребление животного жира, ожирение и ограничение двигательной активности. В связи с этим на региональном уровне необходимо развивать два направления, направленные на снижение заболеваемости и смертности от рака предстательной железы – повсеместное внедрение PSA-скрининга и повышение информированности населения о возможностях профилактики и раннего выявления рака предстательной железы.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. - 250 с.
2. Armstrong, B. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices / B.Armstrong, R.Doll // *Int J Cancer*. - 1975. - Vol. 15. - P. 617-631.
3. Baade, P.D. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends // P.D. Baade, D.R. Youlden, L.J. Krnjacki // *Mol Nutr Food Res*. - 2009. - Vol. 53. - P. 171-184.
4. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States / R.B.Hayes, R.G. Ziegler, G. Gridley // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. - 1999. - Vol. 8. - P. 25-34.
5. Germ-line mutations of the macrophage scavenger receptor 1 gene: association with prostate cancer risk in African-American men / D.C. Miller, S.L. Zheng R.L. Dunn // *Cancer Res*. - 2003. - Vol. 63. - P. 3486-3489.
6. High prevalence of screening-detected prostate cancer among Afro-Caribbeans: the Tobago Prostate Cancer Survey / C.H. Bunker, A.L. Patrick, B.R. Konety // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. - 2002. - Vol. 11. - P. 726-729.
7. Hsing A.W. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality / A.W.Hsing, L. Tsao, S.S. Devesa // *Int J Cancer*. - 2000. - Vol. 85. - P. 60-67.
8. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context / G. Draisma, R. Etzioni, A. Tsodikov // *J Natl Cancer Inst*. - 2009. - Vol. 101. - P. 374-383.
9. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial / G.L. Andriole, E.D. Crawford, R.L. Grubb // *N Engl J Med*. - 2009. - Vol. 360. - P. 1310-1319.
10. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends / R. Etzioni, D.F. Penson, J.M. Legler // *J Natl Cancer Inst*. - 2002. - Vol. 94. - P. 981-990.
11. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada / A.S. Whittemore, L.N. Kolonel, A.H. Wu // *J Natl Cancer Inst*. - 1995. - Vol. 87. - P. 652-661.
12. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study / S.M. Collin, R.M. Martin, C. Metcalfe // *Lancet Oncol*. - 2008. - Vol. 9. - P. 445-452.
13. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline / R.Etzioni, A.Tsodikov, A.Mariotto // *Cancer Causes Control*. - 2008. - Vol. 19. - P. 175-181.
14. Quinn M. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons / M.Quinn, P. Babb // *BJU Int*. 2002. - Vol. 90. - P. 162-173.
15. Results from a prostate cancer admixture mapping study in African-American men / C.H. Bock, A.G. Schwartz, J.J. Ruterbusch // *Hum Genet* 2009. - Vol. 126. - P. 637-642.
16. Rose D.P. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption / D.P. Rose, A.P. Boyar, E.L. Wynder // *Cancer*. - 1986. - Vol. 58. - P. 2363-2371.
17. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study / F.H. Schroder, J. Hugosson, M.J. Roobol // *N Engl J Med*. - 2009. - Vol. 360. - P. 1320-1328.
18. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica / F.E. Glover Jr., D.S. Coffey, L.L. Douglas // *J Urol*. - 1998. - Vol. 159. - P. 1984-1986, discussion 6-7.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА РАК ЯИЧНИКОВ И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л.В. Халикова

ГБОУ ВПО Башкирский Государственный медицинский университет, г.Уфа

Халикова Лариса Вячеславовна,
аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и
патологической анатомии ИПО Башкирского
государственного медицинского университета,
450000, Россия, Респ. Башкортостан,
г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
e-mail: anifas09@mail.ru

Изучено прогностическое значение таких факторов, как параметры иммунных реакций, доступные оценке при световой микроскопии, без дорогостоящих иммуно-гистохимических и молекулярно-генетических методов. Выявлено три признака, позволяющих прогнозировать исход рака яичников - среднее количество лимфоцитов в поле зрения микроскопа $\times 200$ на границе опухоли/метастаза, наличие или отсутствие там же непрерывности лимфоцитарного вала и плазмоцитов. Разработано уравнение регрессии для прогнозирования течения рака яичников, что должно способствовать улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: рак яичников, иммунный ответ, гистология, морфометрия, прогноз.

QUANTITATIVE HISTOLOGICAL STUDY OF THE IMMUNE RESPONSE FOR OVARIAN CANCER AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

L.V. Khalikova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Studied the prognostic significance of factors such as the parameters of immune responses available evaluation under light microscopy, without costly immunohistochemical and molecular genetic methods. Identified three characteristics that predicted the outcome of ovarian cancer - the average number of lymphocytes in the field of view of the microscope $\times 200$ on the border of the tumor / metastasis, presence or absence of the same continuity and plasmacytoid lymphocytic shaft. Developed a regression equation to predict the course of ovarian cancer, which should contribute to improved health outcomes.

Keywords: ovarian cancer, immune response, histology, morphometry, forecast.

Введение

Среди всех других видов злокачественных поражений женских половых органов рак яичников характеризуется наиболее неоднозначным, трудноопределяемым прогнозом и самыми высокими показателями смертности [7].

Это делает актуальным поиск прогностических критериев, от которых во многом зависит выбор лечебной тактики [2,4].

Патоморфологические факторы в прогностическом аспекте до недавнего времени изучены не были. Встречались отдельные публикации о том, что прогноз зависит от гистологического типа опухоли, степени ее дифференцировки, плоидности опухолевых клеток, митотического индекса [5]. В

качестве количественных морфологических критериев прогноза серозных раков яичников предложены, помимо параметров опухоли, количественные показатели иммунокомпетентных клеток (CD 68 (+), CD 8(+), CD 20 (+)) (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов) [6].

Но можно ли оценить лимфоплазмочитарную реакцию на опухоль как прогностический фактор, не прибегая к иммуногистохимии? Ответа на этот вопрос в доступной литературе нам найти не удалось.

Цель исследования

Разработка критериев прогнозирования исхода рака яичников на основе данных количественного

гистологического исследования реакции иммунной системы на раковую инвазию.

Материалы и методы

Для исследования случайным методом было отобрано 68 наблюдений больных раком яичников в возрасте от 20 до 73 лет, выбранных случайным образом и проходивших терапию на базе РКОД МЗ РБ. Три пациентки, умершие от других заболеваний, были исключены из исследования. Из остальных 20 умерли, остальные на момент исследования (через 3-4 года после оперативного вмешательства) были живы, и признаков рецидива или метастазов у них не обнаружилось.

Для определения степени распространенности опухолевого процесса использовали классификации по системе TNM (2003) и по стадиям FIGO (1991). Морфологическая классификация опухолей яичника проводилась согласно Международной гистологической классификации ВОЗ (1973).

При патоморфологическом исследовании сначала изучали макропрепараты яичников и большого сальника, полученные при их хирургическом удалении. Затем проводили гистологическое светоптическое исследование на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Для морфометрического исследования выраженности иммунной реакции на опухоль использованы удаленные во время оперативного вмешательства образцы ткани яичников из области опухоли и тканей на границе с ней, а также метастазы в сальник и прилежащая к ним ткань, если метастазирование имело место.

Измерения проводились в процессе световой микроскопии на х200 [1] и включали оценку следующих параметров:

- количество лимфоцитов в поле зрения х200 на удалении от опухоли;
- количество лимфоцитов в поле зрения х200 на границе с опухолью;
- непрерывность лимфоцитарного вала на границе с опухолью (признак кодировался 1 при наличии и непрерывности, 0 при отсутствии);
- количество нейтрофилов в поле зрения х200 на границе с опухолью;
- наличие плазмочитов на границе с опухолью (признак кодировался 1 при наличии и непрерывности, 0 при отсутствии).

Для анализа бинарных признаков (наличие – 1, отсутствие – 0) вычисляли хи-квадрат, так как он является непараметрическим, т.е. независим от типа распределения исходных данных.

Для количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартную ошибку, а также медиану, эксцесс и асимметричность, чтобы выяснить, близок ли тип распределения к нормальному. Для всех исследованных признаков медиана была недостаточно близка к средней арифметической величине, но эксцесс и асимметричность были больше 1, что говорило об отличии распределения данных величин от нормаль-

ного. Ввиду отличия распределения данной величины от нормального применение критерия Стьюдента не представлялось корректным, поэтому для сравнения мы использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (Т-критерий) и Крускала-Уоллиса для 1 степени свободы (т.е. для сравнения 2х групп) [3].

Вычисления произведены с помощью программы «Биостат», которая оценивает также достаточность размеров выборки для получения корректных результатов [3].

Для исследования взаимосвязи признаков вычисляли коэффициенты корреляции по Пирсону. Для регрессионного анализа мы выбирали параметры, которые имели наиболее высокие и статистически значимые коэффициенты корреляции с исходом и не имели существенной корреляции друг с другом [6].

Результаты и обсуждения

Были получены следующие результаты:

1. Количество лимфоцитов в поле зрения х200 на удалении от опухоли у выживших равнялось в среднем 492 (стандартная ошибка $m = 165,0$, стандартное отклонение 594,8, медиана 250), у умерших в среднем 682 (стандартная ошибка $m = 266,2$, стандартное отклонение 883,0, медиана 100). Т-критерий Манна-Уитни составил 133.5 ($p = 0.860$), критерий Крускала-Уоллиса $H = 0.055$ ($p = 0.814$). Таким образом, статистически значимых различий по этому признаку обнаружено не было.

2. Количество лимфоцитов в поле зрения х200 на границе с опухолью у выживших оставало в среднем 595 (стандартная ошибка $m = 191,7$, стандартное отклонение 0,3, медиана 400), у умерших в среднем 5 (стандартная ошибка $m = 1,9$, стандартное отклонение 6,3, медиана 5).

При сравнении групп критерий Крускала-Уоллиса составил $H = 10.251$ ($p = 0.001$), Т-критерий Манна-Уитни 83.0 ($p = 0.002$), что говорит о значимости обнаруженного различия (рис. 1).

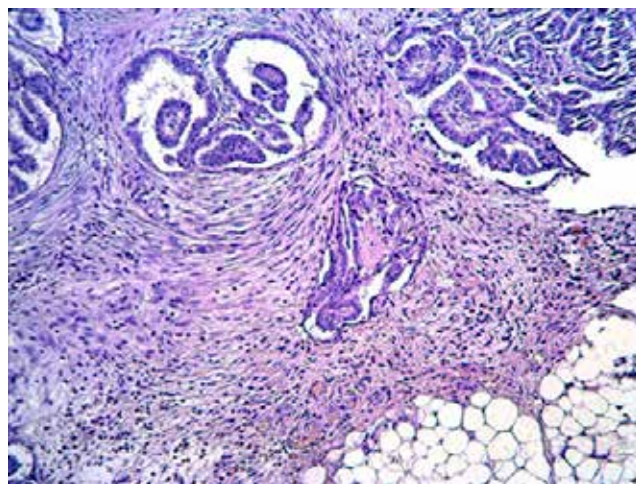


Рис. 1. Скудная лимфоцитарная реакция на метастаз в большой сальник. Исход – смерть. Микрофото, х 100

3. Непрерывность лимфоцитарного вала на границе с опухолью.

Для выживших этот показатель составил 53,8%, для умерших – 0. Величина критерия хи-квадрат соответственно равнялась 8,36, что выше критического значения и означает, что значимость данного результата $P > 95\%$ ($p < 0,05$), что достаточно для признания результата значимым в медицине и биологии (рис. 2).

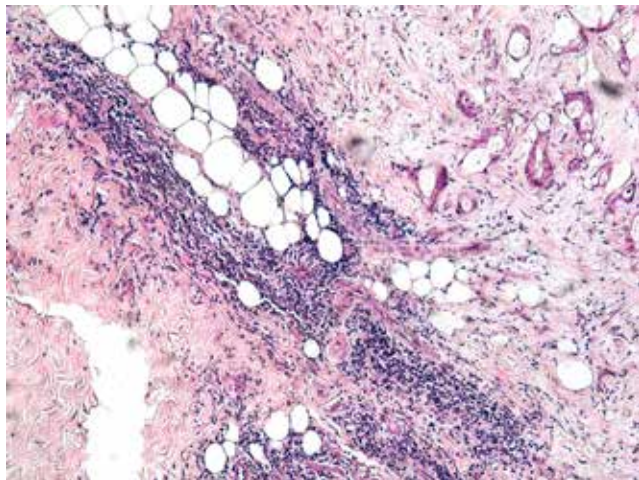


Рис. 2. Сплошной лимфоплазмочитарный вал на границе метастаза, микрофото x 100

4. Количество нейтрофилов в поле зрения x200 на границе с опухолью у выживших оставляло в среднем 0,2 (стандартная ошибка $m = 0,1$, стандартное отклонение 0,4, медиана 0), у умерших в среднем 5,5 (стандартная ошибка $m = 1,8$, стандартное отклонение 6,1, медиана 5).

При сравнении групп критерий Крускала-Уоллиса составил $H = 6.582$ ($p = 0.01$), Т-критерий Манна-Уитни 177.0 ($p = 0.011$), что говорит о значимости обнаруженного различия.

5. Наличие плазмочитов на границе с опухолью у выживших определялось в 30,8% наблюдений, у умерших не было обнаружено ни в одном. Величина критерия хи-квадрат составила 4,06, что выше критического значения. Таким образом, различие групп по этому признаку тоже достоверно ($p < 0,05$) (рис. 3).

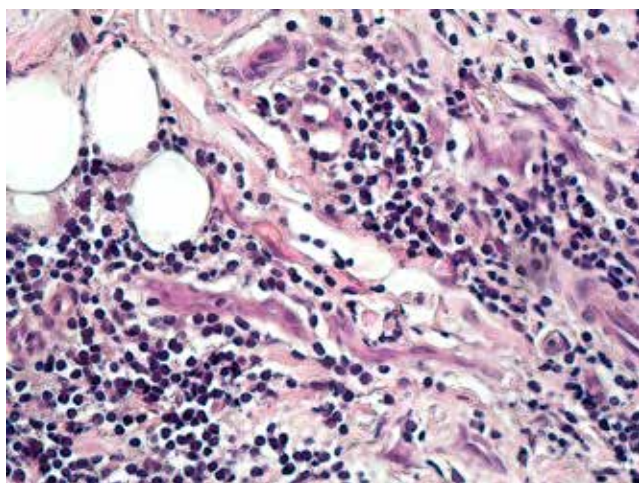


Рис. 3. Сплошной густой лимфоплазмочитарный вал на границе метастаза, микрофото, x 200

Гистомофометрические данные тоже были также подвергнуты многомерному корреляционному (по Пирсону) и регрессионному анализу.

Регрессионный анализ позволил получить следующую формулу:

$$\text{Outcome} = 0,32 + 0,17 * \text{lymphocytesNear} + 0,37 * \text{lymphocytesNoDiscret} + 0,38 * \text{plasmocytes},$$

где:

Outcome – исход (0 – смерть, 1 – выживание в течение 5 лет);

lymphocytesNear – среднее количество лимфоцитов в поле зрения микроскопа x200 на границе опухоли/метастаза;

lymphocytesNoDiscret – наличие или отсутствие (наличие кодируется 1, отсутствие – 0) непрерывности лимфоцитарного вала на границе опухоли/метастаза;

plasmocytes – наличие или отсутствие (наличие кодируется 1, отсутствие – 0) плазмочитов на границе опухоли/метастаза;

* – знак умножения.

Таким образом, три признака, легко определяемые при световой микроскопии и отражающие состояние защитных сил организма, – среднее количество лимфоцитов в поле зрения микроскопа x200 на границе опухоли/метастаза, наличие или отсутствие там же непрерывности лимфоцитарного вала и плазмочитов, – позволяют прогнозировать исход рака яичников.

Таким образом, выживают те больные раком яичников, у которых лимфоциты образуют непрерывный вал на границе с опухолью, их количество на границе с опухолью в поле зрения x200 составляет 400 и более, в составе вала имеются плазмочиты, а нейтрофилы отсутствуют или немногочисленны. Отдельные скопления лимфоцитов, особенно на отдалении от опухоли, на исход не влияют.

Объяснение таких результатов нам видится в защитной функции иммунной системы. Если она не истощена, то она реагирует на опухолевый рост формированием лимфоцитарного вала и его активностью, морфологическим признаком которой служит трансформация в плазмочиты. Истощение лимфоплазмочитарной реакции способствует опухолевому росту. Нейтрофилы не играют защитной роли, а их повышенное количество у умерших можно объяснить тем, что у них более интенсивный рост опухоли приводит к более сильному повреждению тканей на границе и к усиленной гибели самих опухолевых клеток, получающих недостаточно питания, на что и реагируют нейтрофилы.

Что касается скоплений лимфоцитов на отдалении от опухоли, то они, видимо, формируются без какой-либо связи с опухолью и не участвуют в реакции на нее.

Таким образом, местная реакция иммунной системы на опухоль играет важную роль в определении ее прогноза. При сохранной функции иммунной системы ей удастся задержать распространение опухоли до момента операции, и удаление первичного очага и метастазов ведет к излечению. Но у больных раком яичника часто обнаруживает-

ся истощение функциональных возможностей иммунной системы, морфологически проявляющееся атрофией лимфоидной ткани и заменой ее на жировую. В таких случаях стремительное распространение опухоли успевает произойти до операции, и последняя оказывается малоэффективной.

Заключение

Нами впервые изучено прогностическое значение таких факторов, как параметры иммунных реакций, доступные оценке при световой микроскопии, без дорогостоящих иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов. Разработано уравнение регрессии для прогнозирования течения рака яичников, что должно способствовать улучшению результатов лечения.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Ганцев Ш.Х. Метастазирование и лечение рака (новые данные и подходы к лечению) / Ш.Х. Ганцев // Креативная онкология и хирургия. – 2011. - №1. – URL: <http://eoncolog.com/?p=101> (12.05.2012).

3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / Гланц С. – М., Практика, 1998. – 459 с.

4. Колосов А.Е. Опухоли яичников и прогноз для больных: Руководство для врачей / А.Е. Колосов. – Киров, 1996. – 240 с.

5. Паниченко И. В. Опыт применения клинических и биологических факторов прогноза у больных раком яичников // Практикующий врач. – 2002. - №2. - С. 35-38.

6. Сергеев А.В. Иммуногистохимическая характеристика иммунокомпетентных клеток стромы серозных раков яичников и прогноз заболевания / Сергеев А.В. // Материалы IV конференции российских патологоанатомов «Новые методы и разработки в онкоморфологии», посвященной 100-летию со дня рождения академика АМН СССР Н.А. Краевского. – М., 2005. - С.139-142.

7. Хамитова Г.В. Региональные особенности распространенности рака яичников в Республике Башкортостан и Республике Татарстан / Хамитова Г.В., Рахматуллина И.Р. // Креативная хирургия и онкология. – 2010. - №3. - С. 27-31.

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЯЗЫКА

Ш.И. Мусин, Р.Р. Фархутдинов

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Мусин Шамиль Исмагилович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО Башкирского государственного медицинского университета,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 272-11-60,

e-mail: musin_shamil@mail.ru

Фархутдинов Рафагат Равильевич,

зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией Башкирского государственного медицинского университета,
д-р мед.наук, профессор,
450000, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Пушкина, д. 96/98,
тел.: 8 (347) 273-61-45,

e-mail: farkhutdinov@mail.ru

Высокая частота регионарного метастазирования рака полости рта в лимфатические узлы шеи формирует необходимость поиска новых информативных методов оценки состояния лимфатических узлов шеи. Одним из перспективных методов оценки состояния лимфоузлов шеи является исследование состояния свободнорадикального окисления методом регистрации хемилюминесценции. Исследование показателей хемилюминесценции в динамике - периоперационная оценка - позволяет оценить глубину нарушений в системе «свободнорадикальное окисление-антиоксидантная защита». Проведено исследование периоперационных показателей

хемилюминесценции 25 первичным больным раком языка. Определены показатели хемилюминесценции гомогената лимфатических узлов после выделения при лимфодиссекции и через 3 часа. Незначительное изменение показателя ХЛМ (Δ ХЛМ не более 20,5%) являлось неблагоприятным прогностическим фактором.

Ключевые слова: рак языка, регионарное метастазирование, периоперационная оценка, хемилюминесценция, лимфатический узел.

PERIOPERATIVE ASSESSMENT OF CHEMILUMINESCENCE INDICATORS OF LYMPH NODES IN TONGUE CANCER

Sh.I. Musin, R.R. Farkhutdinov

Bashkir State Medical University

The high frequency of regional metastasis of oral cancer in the lymph nodes in the neck forms need to find new methods of informative assessment of lymph nodes of the neck. One of the promising methods for assessment of lymph node status is to study free radical oxidation by detecting chemiluminescence. The study of dynamics of chemiluminescence – the perioperative evaluation – allows us to estimate the depth of irregularities in the system of "free radicals- antioxidant protection." The rate of change of perioperative indicators chemiluminescence is a prognostic factor. The study of perioperative indicators chemiluminescence in 25 primary patients with cancer tongue has done. A slight change in the chemiluminescence (Δ chemiluminescence not more than 20.5%) is unfavorable.

Keywords: tongue cancer, regional metastasis, perioperative evaluation, chemiluminescence, lymph node.

Введение

Метастазирование в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) является одной из ключевых проблем онкологии. Метастазирование в лимфатические узлы шеи при раке полости рта варьирует от 30 до 70%. Клинически реализованные метастазы в лимфатические узлы шеи наблюдаются у каждого третьего больного на момент обращения в лечебное учреждение. Метастазы в регионарные ЛУ являются наиболее значимым прогностическим фактором. Выживаемость при наличии метастазов в регионарные ЛУ снижается на 40-50% [1, 3].

Основными методами изучения состояния ЛУ являются визуализирующие методы и морфологическое исследование. Они основаны на различных физических методах (УЗИ, КТ, МРТ) и оценивают анатомо-структурные характеристики (размер, форма, структура, топика). Морфологическое исследование методом световой микроскопии позволяет оценить гистологическую структуру ЛУ. Особый интерес представляет оценка состояния свободнорадикального окисления (СРО) при злокачественных опухолях. Данные различных авторов о состоянии СРО и антиоксидантной системы в опухоли противоречивы. По данным Oberley, в опухолевой ткани поддерживаются низкие концентрации свободных радикалов с целью поддержания высокой пролиферативной активности [5]. По данным исследования Смирновой, опухолевая ткань, напротив, отличается высоким содержанием конечных продуктов свободнорадикального окисления [3]. Одним из методов, направленных на изучение процессов СРО, является регистрация хемилюминесценции (ХЛМ). По нашим данным, в метастатических ЛУ интенсивность ХЛМ повышена по срав-

нению с ЛУ, свободными от метастазов, поэтому изучение регионарного метастазирования, разработка новых методов оценки состояния ЛУ, разработка новых прогностических факторов при раке полости рта являются весьма актуальными. Данный метод открывает возможность использовать их в индивидуализации лечения и прогнозирования течения заболевания [2].

Цель исследования

Оценить состояние периоперационной ХЛМ в регионарных ЛУ при плоскоклеточном раке языка и рассмотреть их как показатель метаболической активности ЛУ, роль в патогенезе регионарного метастазирования, диагностическое и прогностическое значение данных показателей.

Материалы и методы

Материалом исследования явились лимфатические узлы, выделенные в ходе лимфодиссекции при раке полости рта. В исследовании приняло участие 25 первичных больных раком языка. Всем больным выполнены расширенные гемиглоссэктомии в период 2011-2012 гг. При лимфодиссекции было выделено от 10 до 20 лимфатических узлов. Проведено морфологическое исследование ЛУ и исследование ХЛМ гомогената ЛУ. Часть выделенного ЛУ направляли на морфологическое исследование, другую часть ЛУ гомогенизировали и исследовали показатели ХЛМ. По данным морфологического исследования, у 9 больных выявлены метастазы плоскоклеточного рака в регионарных ЛУ(N+), в 14 случаях ЛУ были свободны от метастазов(N-). Анализ ХЛМ проводили непосредственно во время операции (ХЛМ1) и через 3 часа после

выделения (ХЛМ2). Гомогенат лимфатического узла в количестве от 0,01 до 0,1 мл добавляли в модельную тест-систему, в которой инициировалось образование активных форм кислорода (АФК) [4]. Исследование ХЛМ проводили на аппарате «Хемилюминометр-003». Модельная тест-система, в которой инициировалось образование АФК, принималась за эталон для сравнения. Интенсивность ХЛМ гомогената ЛУ выражалась в сотых долях по сравнению с интенсивностью модельной системы, генерирующей АФК. При добавлении гомогената лимфатических узлов в модельную систему отмечалось усиление ХЛМ ($>100\%$ от контроля) или напротив подавление ($<100\%$ от контроля). Изменение ХЛМ свидетельствовало либо об усилении, либо об ослаблении свободнорадикального окисления в лимфатических узлах шеи при раке языка. Гомогенат ЛУ хранился в термостате при температуре $36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы "Statistica 6.0" (Stat soft, США). Во всех случаях достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей свободнорадикального окисления гомогената лимфатических узлов, свободных от метастазов, было выявлено подавление хемилюминесценции в модельной системе, генерирующей АФК на $37,5\%$ ($p=0,034$). Снижение интенсивности ХЛЛ, сопровождающее образование АФК в модельной системе на $37,5\%$, демонстрирует высокую антиоксидантную активность гомогената свободного от метастаза ЛУ.

В лимфоузлах, пораженных метастазами плоскоклеточного рака, напротив, было обнаружено повышение показателей ХЛМ на $25,5\%$ по сравнению с модельной системой, генерирующей АФК ($p=0,003$) (таблица 1, рис. 1). Данные изменения показателей ХЛЛ демонстрируют высокую свободнорадикальную активность гомогената метастатического ЛУ, увеличивающую интенсивность ХЛЛ модельной системы. Также отсутствие уменьшения интенсивности ХЛЛ модельной системы при добавлении гомогената метастатических ЛУ свидетельствует об истощении антиоксидантной системы (АОС).

Таблица 1

Периоперационные показатели ХЛМ в лимфатических узлах при раке полости рта, $p < 0,05$

Лимфатические узлы	Показатели ХЛМ1 непосредственно после ЛД, %	Показатели ХЛМ2 через 3 часа после ЛД, %	$\Delta\text{ХЛМ}$, %
Свободные от метастазов	$62,5 \pm 18,3$	$100,2 \pm 20,2$	$37,7 \pm 7,3$
Метастатические лимфоузлы	$125,5 \pm 30,3$	$145,9 \pm 14,6$	$20,4 \pm 5,2$
Модельная система	100	100	0

При исследовании динамики процессов СРО в лимфоузлах были установлены следующие данные.

При анализе ХЛМ в ЛУ свободных от метастазов интенсивности ХЛМ₂ по сравнению с ХЛМ₁ повысилась на $37,7\%$ ($p=0,065$). Данные свидетельствуют о полной деградации АОС в гомогенате ЛУ, свободных от метастазов, через 3 часа после выделения ЛУ.

В ЛУ метастатического характера интенсивность ХЛМ₂ при сравнении с ХЛМ₁ повысилась только на $25,3\%$ ($p=0,072$). Полученные результаты демонстрируют нарастание ХЛЛ в ЛУ, свободных от метастазов, и, напротив, незначительное повышение ХЛЛ в ЛУ метастатического характера.

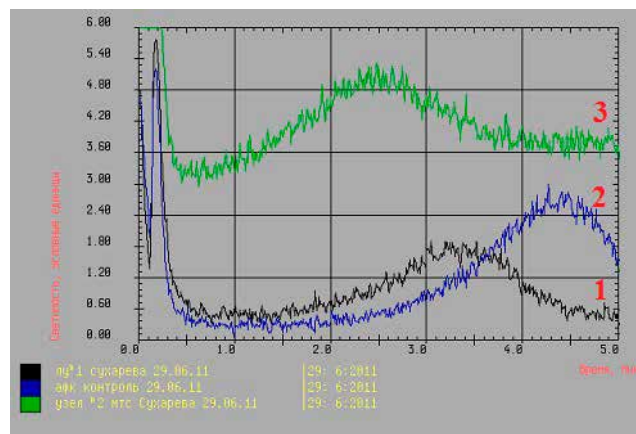


Рис. 1. Графики периоперационных показателей ХЛМ ЛУ, свободного от метастаза, больной К., 64 года: 1 – график интраоперационного показателя ХЛМ, гомогената ЛУ; 2 – график ХЛМ модельной системы, генерирующей АФК; 3 – график ХЛМ гомогената ЛУ через 3 часа

При анализе показателей периоперационной ХЛМ выявлены более высокие значения изменения в ЛУ, свободных от метастазов, тогда как в метастатических ЛУ разность показателей была существенно ниже ($37,7\%$ и $20,4\%$). Данные изменения, возможно, могут свидетельствовать о запущенных процессах свободнорадикального окисления и недостаточной эффективности антиоксидантной системы, поскольку в динамике показатель ХЛМ увеличился несущественно ($16,3\%$), тогда как периоперационные изменения показателей ХЛМ в лимфоузлах свободных от метастазов были существенны ($60,3\%$). Значительные изменения показателя ХЛМ демонстрируют изначально низкую интенсивность ХЛМ в ЛУ. При дальнейшем анализе выживаемости пациентов и разницы ХЛМ ($\Delta\text{ХЛМ}$) выявлено, что чем меньше разность между показателями ХЛМ, тем прогностически более неблагоприятным был исход. В группе больных, выживших без рецидива, в течение 2 лет уровень составил $35,6 \pm 6,4$. У больных с рецидивами в течение первых 2-х лет показатель $\Delta\text{ХЛМ}$ был ниже - $19,9 \pm 4,3$. Таким образом, высокий уровень ХЛМ в лимфоузлах – негативный прогностический фактор, демонстрирующий высокий потенциал прогрессирования заболевания. Динамическая оценка периоперационных показателей ХЛЛ демонстрирует метаболические изменения в лимфатических узлах при раке

полости рта. Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении имеют теоретический и практический интерес. Дальнейшие исследования и дооперационная оценка ХЛЛ, возможно, позволит более полноценно проводить периоперационную оценку состояния СРО в ЛУ и разработать новые методы для планирования лечения касательно регионарных ЛУ шеи. Это позволит максимально индивидуализировать лечение и даст возможность разработать новые методы для планирования лечения, оптимизировать имеющиеся методы касательно регионарных ЛУ шеи. Полученные данные обосновывают продолжение исследований в данном направлении.

Заключение

Проведенное исследование оценки состояния лимфатических узлов при раке полости рта методом анализа периоперационных показателей хемилюминесценции позволило изучить процессы свободнорадикального окисления в регионарных лимфатических узлах. Периоперационная оценка состояния лимфатических узлов демонстрирует глубину патологического процесса и позволяет использовать ее в качестве информативного прогностического критерия. При анализе разницы показателей хемилюминесценции значения показателей не более 19,9% являются прогностически более благоприятными. Дальнейшие исследования и возможная дооперационная оценка хемилюми-

несценции, возможно, позволит более полноценно проводить периоперационную оценку состояния свободнорадикального окисления в лимфатических узлах.

Список литературы

1. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2013. – 231 с.
2. Мусин Ш.И. Состояние свободнорадикального окисления в регионарных лимфатических узлах при плоскоклеточном раке головы и шеи / Ш.И. Мусин, Р.Р. Фархутдинов // Фундаментальные исследования. – 2013. – №5. – С.350-353.
3. Смирнова Л.П. Оценка прогностической значимости антиоксидантных ферментов при раке молочной железы / Л. П. Смирнова, Е.М. Слонимская, Е.В. Малахова, И.В. Кондакова // Сибирский онкологический журнал. – 2002. – № 3. – С.89.
4. Фархутдинов Р.Р. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Сборник докладов научно-практ. семинара. – М., 2005. – С.147 – 154.
5. Oberley T. Antioxidant enzyme levels as a function of growth state in cell culture / T. Oberley, S. Schultz, N.Li // Free Rad. Biol. Med. – 1995. – Vol. 19. – P. 53-65.

ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ИНДУЦИРОВАННОГО НЕОЛИМФОГЕНЕЗА НА МОДЕЛИ ПЕРЕВИВНОЙ ОПУХОЛИ

**Р.А. Рустамханов, К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин,
А.А. Хатмуллин, Р.М. Гарайшин, А.В. Дубровская**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Рустамханов Расул Айдарович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
e-mail: weather86@mail.ru
тел. 8 (347) 237-43-58,

Ганцев Камиль Шамилевич,

профессор кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ, д-р мед. наук

Кзыргалин Шамиль Римович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ

Хатмуллин Айрат Альфридович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ

Гарайшин Рустам Мазитович

врач отделения челюстно-лицевой хирургии ГКБ №21 г. Уфы,
канд. мед. наук

Дубровская Анастасия Владимировна.

клинический ординатор кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ

В эксперименте на модели перевивной опухоли (Саркома М-1) воспроизведен процесс неолимфогенеза, индуцированный опухолевым ростом, выявлены постнатальные индуцированные лимфатические узлы, проведен сравнительный анализ с лимфатическими узлами «в норме». Определены морфологические различия постнатальных индуцированных лимфатических узлов и лимфатических узлов «в норме».

Ключевые слова: перевивная опухоль, Саркома М1, лимфатический узел, неолимфогенез.

REPRODUCTION POSTNATAL INDUCED NEOLYMPHOGENESIS IN MODELING OF TUMOR GROWTH

**R.A. Rustamkhanov, K.Sh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin,
A.A. Khatmullin, R.I. Garayshin, A.V. Dubrovskaya**

Bashkir State Medical University, Ufa

In the experiment on the model of transplantable tumor models of Sarcoma M-1 neolymphogenesis process induced by tumor growth was reproduced, induced postnatal revealed lymph nodes were detected. Comparative data, defined morphological differences postnatal induced lymph nodes and normal lymph nodes were analyzed.

Keywords: transplantable tumor, Sarcoma M1, lymph node, neolymphogenesis.

Введение

Лимфатическая система является составной частью сосудистой и представляет собой добавочное русло венозной системы, в тесной связи с которой она развивается и с которой имеет сходные черты строения. Лимфатические узлы расположены по ходу лимфатических сосудов и вместе с ними составляют лимфатическую систему [3].

Лимфатические узлы — это активный «биологический фильтр», защитный барьер, препятствующий распространению по организму различных веществ — инфекционных агентов, вирусов, токсинов и раковых клеток.

По данным классических анатомических изданий, формирование лимфатической системы у человека завершается на этапе эмбриогенеза, и все изменения сводятся к уменьшению количества, общей массы лимфоидной ткани и ее активности. Под руководством профессора Ш.Х. Ганцева выполнен ряд исследований, в результате которых был выявлен феномен неолимфогенеза при метастатическом раке — образование новых упрощенного строения лимфатических узлов взамен тех, которые за счет метастатического блока стали афункциональными. На рис. 1 отображен вновь образованный лимфатический узел при метастатическом раке молочной железы. Он имеет один афферентный и один эфферентный сосуд (в норме — 4-6 афферентных и 1 эфферентный сосуд) [1].

По результатам исследований было доказано, что постнатально сформированные лимфатические узлы по многим параметрам проявляют более высокую противоопухолевую активность [6-14].

Современные достижения клеточной и молекулярной биологии создали предпосылки для актив-

ного влияния на противоопухолевый иммунитет. Предполагается, что иммунная система может эффективно противодействовать раковым клеткам, вплоть до полной их элиминации. Лимфатические узлы являются одним из важнейших компонентов противоопухолевой защиты. В практическом плане постнатальные индуцированные лимфатические узлы (ПНИЛУ) могут быть использованы в качестве субстрата для разработки новых методов биотерапии рака.

Цель исследования

Путем индукции опухолевым ростом воспроизвести в эксперименте процесс неолимфогенеза, выявить ПНИЛУ, провести сравнительный анализ ПНИЛУ с лимфатическими узлами «в норме».

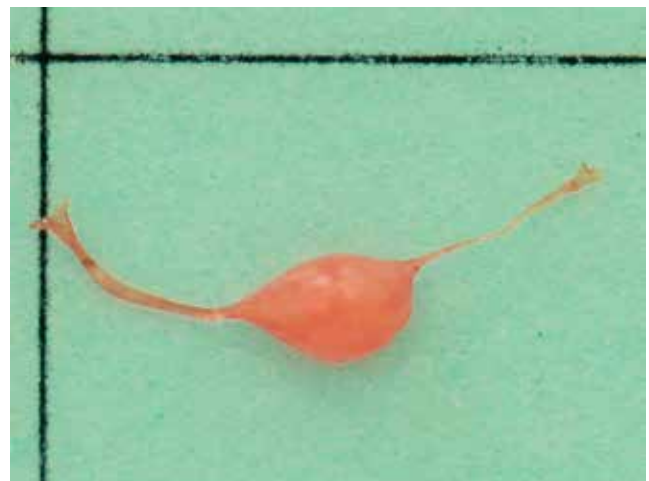


Рис. 1. Вновь образованный лимфатический узел при метастатическом раке

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института онкологии Башкирского государственного медицинского университета.

В эксперименте были использованы белые крысы-самцы, альбиносы линии «Wistar» из питомника «Рапполово», вес животных варьировался в пределах 120-180 грамм.

Для создания экспериментальной модели опухоли применялся перевиваемый опухолевый штамм Саркомы М1 с перевиваемостью 98-100% [5].

Животные были разделены на две группы: первая группа (основная) – 15 крыс, которым перевивался опухолевый штамм Саркома М1; вторая группа (контрольная) – 10 крыс без перевивных опухолей.

Животных содержали в стандартных условиях питьевого и пищевого режима при естественном световом дне в соответствии с действующими нормами содержания экспериментальных животных. Все манипуляции на животных проводили согласно международным этическим и научным стандартам планирования и выполнения исследований на животных.

Методика перевивки опухоли. После введения внутримышечно седатирующего препарата 0,1 мл 2% ксилазина гидрохлорида, «донорское» животное с саркомой фиксировали на операционном столике опухолью вверх. После обработки операционного поля 70% спиртовым раствором производили разрез кожи вдоль опухоли. Затем отсекаровали кожу и выделяли опухоль, осуществляли забор участков, свободных от некроза, помещали в чашку Петри и промывали 0,9% физиологическим раствором для освобождения от элементов крови. Опухолевую ткань тщательно измельчали механическим гомогенизатором до образования массы с фракцией, проходящей через просвет толстой иглы (1 мм), далее разбавляли ее 1:3 стерильным раствором «Хенкса». Трансплантацию и поддержку штамма проводили подкожно в правую боковую область живота по 0,5 мл взвеси [5]. Кожу в месте введения до и после инъекции обрабатывали 70% спиртовым раствором.

Некропию животных производили на 16 суток после перевивки опухоли.

Для забоя крыс использовали ветеринарный препарат с анестезирующим и анальгезирующим эффектом ксилазина гидрохлорида в летальной дозе - 1 мл 2%.

Детальные исследования проводили макро- и микроскопическими методами. Для документальной фиксации полученных данных использовали зеркальную цифровую камеру Canon EOS 5D Mark II (21,1-мегапиксельная CMOS-матрица размером 24×36 мм и максимальная чувствительность ISO до 25 600). При съемке использовали автоматическую калибровку показателей ISO. Микроскопию гистологических препаратов проводили на световом микроскопе Nikon Eclipse 80i с камерой Nikon DS-Filc.

Результаты и обсуждение

При перевивке опухолевых штаммов опухоль прижилась в 100% случаев.

Согласно литературным данным, в норме процесс развития лимфатических узлов у крыс начинается примерно на 11-е сутки эмбриогенеза и заканчивается через 2 недели после рождения животного [4].

В норме все лимфатические узлы имеют несколько афферентных лимфатических сосудов и один эфферентный сосуд. В подмышечной области у 9 крыс из 15 первой группы со стороны опухоли были выявлены ПНИЛУ, первичным критерием детекции послужило наличие только по одному афферентному и эфферентному лимфатическому сосуду. ПНИЛУ имели также меньший размер в сравнении с лимфатическими узлами, которые принимались за лимфатические узлы «в норме». В таблице 1 представлены параметрические показатели ПНИЛУ в трех взаимно перпендикулярных измерениях по осям X, Y, Z. Ориентация узла - параллельно оси X в наибольшем измерении.

Таблица 1

Параметрические показатели лимфатических узлов крыс первой группы

№ л/у	Размер по оси X, мм	Размер по оси Y, мм	Размер по оси Z, мм
1	1,9	1,1	0,4
2	2,8	1,8	0,6
3	2,6	1,6	0,5
4	2,2	1,3	0,4
5	3,2	2,3	0,7
6	3,2	2,0	0,7
7	2,6	1,8	0,4
8	1,9	1,2	0,4
9	2,3	1,4	0,6

На рис. 2 изображены ПНИЛУ крыс из первой группы на фоне неизмененных обычных лимфатических узлов.

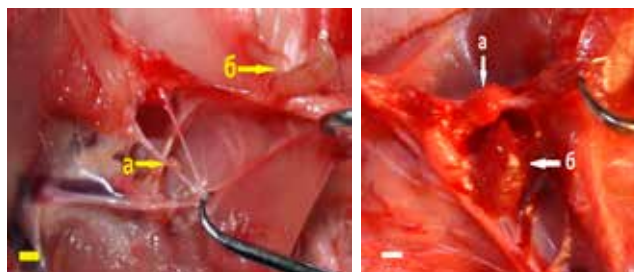


Рис. 2. Данные некропии. а – ПНИЛУ, б – лимфатический узел «в норме». Масштабный маркер – 2 мм

При изучении лимфатических узлов животных второй группы наблюдались обычного строения и размеров лимфатические узлы (рис. 3). Параметрические показатели лимфатических узлов крыс второй группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Параметрические показатели лимфатических узлов крыс второй группы

№ л/у	Размер по оси X, мм	Размер по оси Y, мм	Размер по оси Z, мм
1	5,5	3,4	0,8
2	5,5	3,3	0,8
3	5,7	3,5	0,9
4	5,6	3,3	0,8
5	5,9	3,8	0,9
6	5,6	3,6	0,8
7	5,5	3,3	0,8
8	5,8	3,8	0,9
9	5,7	3,6	0,8
10	5,9	3,8	0,9

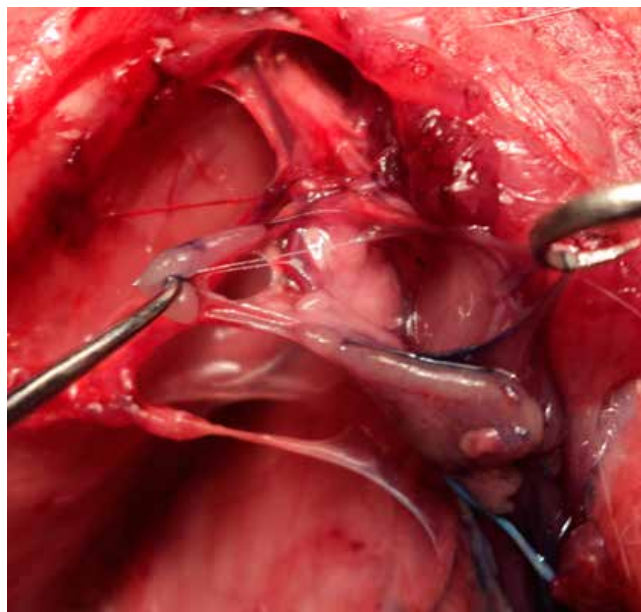


Рис. 3. Лимфатические узлы крысы второй группы

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью интегрированного пакета программ Statistica for Windows 8. Нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку один из показателей обеих выборок имел распределение, отличающееся от нормального, для статистического анализа применяли как параметрические, так и непараметрические тесты. Рассчитывали следующие статистические характеристики: среднюю арифметическую, ошибку средней, стандартное отклонение, 95% интервал доверия, медиану, нижний (25%) и верхний (75%) квантили. Статистические различия между выборками рассчитывали с помощью t-теста для независимых выборок, а также проверяли, используя ранговый тест Манна-Уитни.

Оба теста показывают статистически значимые различия по всем параметрическим измерениям. Тест Шапиро-Уилка является тестом на нормаль-

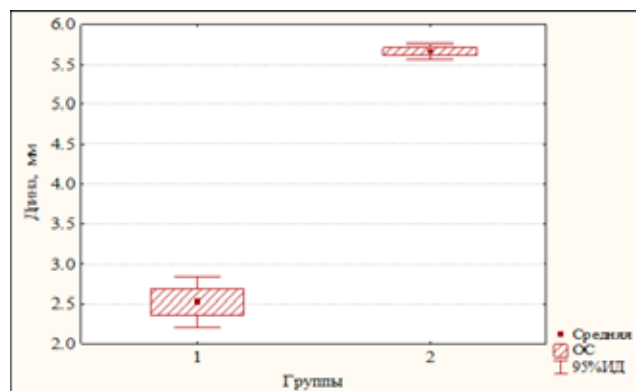


Рис. 4. Параметрические характеристики размеров лимфатических узлов в первой и второй группах исследуемых животных (измерения по оси X согласно табл. 1, 2). ОС – ошибка средней, 95% ИД – интервал доверия, t-тест для независимых выборок: $t=6.69$, $p=0.0000001$ (параметрический тест). Тест Манна-Уитни: $p=0.000224$ (непараметрический тест)

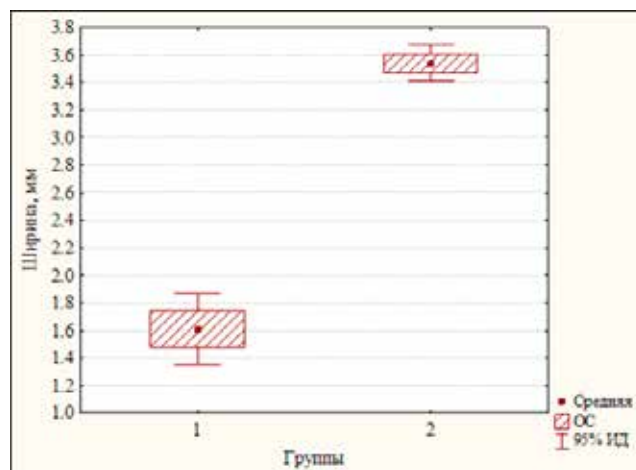


Рис. 5. Параметрические характеристики размеров лимфатических узлов в первой и второй группах исследуемых животных (измерения по оси Y согласно табл. 1, 2). ОС – ошибка средней, 95% ИД – интервал доверия, t-тест для независимых выборок: $t=4.15$, $p=0.000194$; тест Манна-Уитни: $p=0.000224$

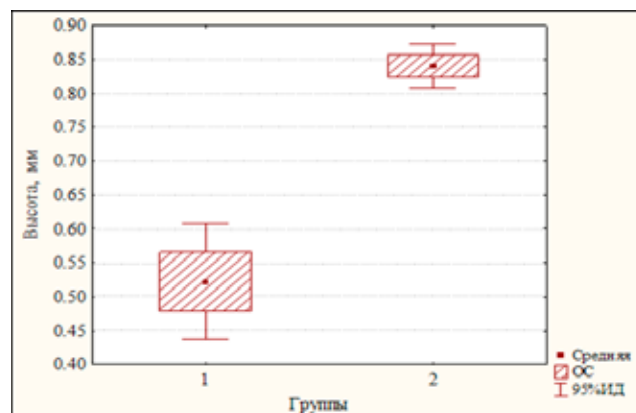


Рис. 6. Параметрические характеристики размеров лимфатических узлов в первой и второй группах исследуемых животных (измерения по оси Z согласно табл. 1, 2). ОС – ошибка средней, 95% ИД – интервал доверия, t-тест для независимых выборок: $t=6.67$, $p=0.0000001$; тест Манна-Уитни: $p=0.000163$

ность распределения; как видно из расчетов, измерения по осям X и Y имеют распределение, не отличающееся от нормального, тогда как распределение измерений по оси Z отличается от нормального.

По данным С.А. Кащенко, лимфатические узлы III возрастной группы крыс-самцов весом 150-200 грамм неполовозрелого периода в конце предслучного возраста соответствуют органомерическим показателям - $5,82 \pm 0,27$ мм, $3,7 \pm 0,24$ мм, $0,9 \pm 0,03$ мм [2].

Таблица 3
Параметрические показатели исследуемых крыс и литературных данных (Кащенко)

Параметр	1-я группа $\bar{C} \pm OC^*$	2-я группа $\bar{C} \pm OC^*$	Литературные данные (Кащенко) $\bar{C} \pm OC^*$
Количество лимфатических узлов	9	10	30
Измерение по оси X	$2,52 \pm 0,16$	$5,67 \pm 0,05$	$5,82 \pm 0,27$
Измерение по оси Y	$1,61 \pm 0,13$	$3,54 \pm 0,07$	$3,7 \pm 0,24$
Измерение по оси Z	$0,52 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,03$

* $\bar{C}$ – среднее значение, * OC – ошибка средней

Таблица 4
Сравнительный анализ показателей относительно литературных данных (Кащенко)

Группа животных	Ось измерения	Значение p при сравнении с литературными данными	Результат
1-я группа	X	0,00001	различия статистически значимы
	Y	0,00001	различия статистически значимы
	Z	0,00001	различия статистически значимы
2-я группа	X	0,7512	различия статистически незначимы
	Y	0,7051	различия статистически незначимы
	Z	0,2540	различия статистически незначимы

Таким образом, литературные данные по всем измерениям статистически значимо отличаются от аналогичных показателей первой группы, но не отличаются от второй.

Гистологическое строение ПНИЛУ и лимфатических узлов «в норме» представлено на рисунках 7 и 8.

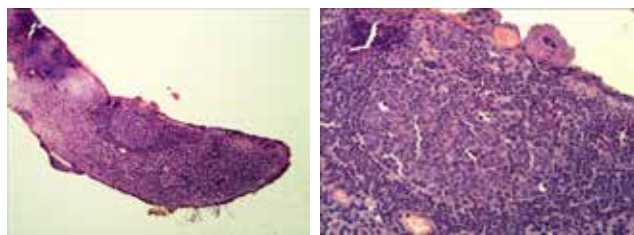


Рис. 7. Гистологическое строение ПНИЛУ.
Гематоксилин-эозин, х 100, х 600

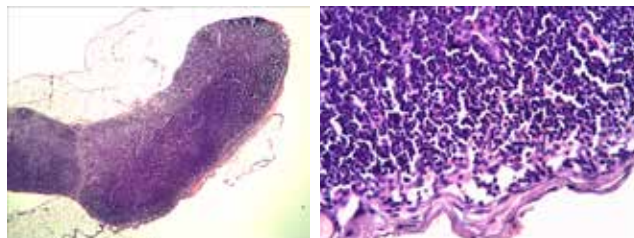


Рис. 8. Гистологическое строение лимфатического узла «в норме».
Гематоксилин-эозин, х 40, х 400

В гистологическом препарате, полученном из ПНИЛУ первой группы животных, определялись некоторые отличия от препаратов, полученных из лимфатических узлов второй группы животных. В ПНИЛУ определялись четкие лимфоидные фолликулы. В лимфатических узлах второй группы фолликулы четко не визуализировались. Также в ПНИЛУ было обнаружено большое количество расширенных полнокровных кровеносных сосудов. Небольшое количество нерасширенных полнокровных сосудов, стертость границ между кортикальной и паракортикальной зонами, более четкая визуализация капсулы была характерна для лимфатических узлов «в норме». Таким образом, ПНИЛУ имеют морфологические особенности в сравнении с лимфатическими узлами «в норме».

Заключение

Вновь образованные лимфатические узлы с одним афферентным и одним эфферентным сосудом были обнаружены только у животных, которым была произведена перевивка опухоли. При изучении животных второй группы (интактные животные) ни одного подобного образования выявлено не было. Статистическая обработка полученного материала, проведенная с помощью t-теста для независимых выборок, а также ранговый тест Манна-Уитни показали статистически значимые различия по всем параметрическим измерениям. Также были выявлены морфологические различия постнатальных индуцированных лимфатических узлов от лимфатических узлов «в норме».

В гистологическом строении лимфатических узлов были обнаружены изменения в фолликулярном аппарате, кровоснабжении, разграничении коркового и медуллярного слоев и капсуле. Полученные морфологические различия также позволяют предположить о различной функциональной активности исследованных лимфатических узлов.

Таким образом, образование и рост постнатальных индуцированных лимфатических узлов прямо или опосредованно индуцируется опухолью. Данный эксперимент подтверждает возможность воспроизведения постнатальной индукции неоплазмы при опухолевом росте на примере саркомы М-1.

Определение сигналинга, ответственного за неоплазматический рост, может послужить основанием для разработки новых методов в терапии злокачественных новообразований. Исследования в данном направлении продолжаются.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – №4. – С. 5–11.
2. Кащенко С.А., Петизина О.Н., Органометрические показатели лимфатических узлов крыс разных возрастных групп // Мир медицины и биологии. – 2011. – №1. – С. 29 – 31.
3. Привес М.Г. Анатомия человека. – М.: Медицина, 1985. – 454 с.
4. Туманов А.В. Развитие вторичных лимфоидных органов // Иммунология. – 2004. – № 2. – С. 120–128.
5. Шабад Л.М., Блох М.М. Новый перевиваемый штамм саркомы крыс М1 // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1947. – Т. 24 – №10. – С. 4.
6. Takeuchi H., Fujimoto A., Tanaka M., Yamano T., Hsueh E., Hoon D. CCL21 chemokine regulates chemokine receptor CCR7 bearing malignant melanoma cells / Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 2351-2358.
7. Marsters S.A., Ayres T.M., Skubatch M., Gray C.L., Rothe M., Ashkenazi A. Herpesvirus entry mediator, a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family, interacts with members of the TNFR-associated factor family and activates the transcription factors NF-kappa B and AP-1 / J. Biol. Chem., 1997. – Vol. 272. – № 22. – P. 14029-14032.
8. Soroosh P., Doherty T., So T. Herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) regulates the persistence of T helper memory cell populations // J. Exp. Med., 2011. – Vol. 208. – №4. – P.797-809.
9. Nomiyama H., Hieshima K., Nakayama T., Sakaguchi T. Human CC chemokine liver-expressed chemokine/CCL16 is a functional ligand for CCR1, CCR2 and CCR5, and constitutively expressed by hepatocytes / Int. Immunol., 2001. – Vol. 8. – P. 1021-1029.
10. Dorner B.G., Dorner M.B., Zhou X., Opitz C., Krocze R.A. Selective expression of the chemokine receptor XCR1 on cross-presenting dendritic cells determines cooperation with CD8+T cells // Immunity. – 2009. – Vol. 31. – №5. – P. 823-833.
11. Jackson R.S. 2nd, Cho Y.J., Stein S., Liang P. CYFIP2, a direct p 53 target, is leptomycin-B sensitive / Cell Cycle. – 2007. – Vol. 6. – №1. – P. 95-103.
12. Muller A., Homey B., Soto H., Ge N., Catron D., Buchanan M.E., Mc Clanahan T., Murphy E., Yuan W., Wagner S.N., Barrera J.L., Mohar A., Verastegui E., Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis / Nature. – 2001. – Vol. 410. – P. 50-56.
13. Gunn M., Tangemann K., Tam C., Cyster J., Rosen S., Williams L. A chemokine expressed in lymphoid high endothelial venules promotes the adhesion and chemotaxis of naive T lymphocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998. – Vol. 95. – P. 258-263.
14. Zlotnik A. Chemokines in neoplastic progression / Semin. Cancer Biol., 2004. – Vol. 14. – №3. – P.181-185.

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Т.В. Бочкова, Д.Р. Мухамадеева

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии**

Бочкова Татьяна Владимировна,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО,
450075, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,
e-mail: bochkova1976@bk.ru

Мухамадеева Дилара Рафаэловна,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО,
450075, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,
e-mail: bracciali@mail.ru

Статья посвящена обзору современных эндоскопических и лабораторных методик, которые основаны на достижении современной электронной техники. Они позволяют не только обнаружить патологические состояния и определить механизмы нарушения функций, но и задолго до появления первых клинических симптомов выявить эти нарушения и своевременно начать профилактическое лечение.

Ключевые слова: диагностика, современные эндоскопические методы, ранний рак, магнификационная эндоскопия, хромоэндоскопия, конфокальная лазерная эндоскопия, узкоспектральная эндоскопия, ультрасонография, флуоресцентная лазерная спектроскопия, капсульная эндоскопия, оптическая когерентная томография.

MODERN TRENDS OF ENDOSCOPIC AND LABORATORY DIAGNOSTICS IN TREATMENT OF EARLY CANCER OF STOMACH

T.V. Bochkova, D.R. Mukhamadeeva

Bashkir State Medical University,
Department of Oncology with courses of oncology and pathological anatomy

This article describes data reviews of the modern endoscopic and laboratory techniques which used in the detection of early forms of gastric cancer. Through advanced modern electronics, their high resolving power allow to detect pathological changes at an early stage of the disease, identify the mechanisms of their development for the future treatment and prevention.

Keywords: diagnostics, modern endoscopic methods, early cancer, endoscopy, chromoendoscopy, confocal laser endoscopy, narrow-spectral endoscopy, ultrasonography, fluorescent laser spectroscopy, capsular endoscopy, optical coherence tomography.

Введение

Развитие диагностики раннего рака желудка на современном этапе во многом связано с развитием новых эндоскопических и лабораторных методик, обеспечиваемых технологическим прогрессом.

Новейшие эндоскопические методы предполагают применение сочетанных диагностических пособий. Их эффективность основана, прежде всего, на применении совершенной аппаратуры, позволяющей четко визуализировать исследуемый объект и осуществлять при необходимости дополнительные диагностические и лечебные манипуляции. Использование видеоэндоскопов и дополнительных эндоскопических диагностических методов позволяет наиболее полно оценивать информацию и архивировать материал [8].

Магнификационная эндоскопия (Zoom-эндоскопия)

Применение Zoom-эндоскопии позволяет детально оценить строение эпителия, архитектуру слизистой, выявить ее неоднородность и нерегулярность, появляющиеся при патологических процессах. Увеличительная эндоскопия сейчас занимает одно из ведущих мест в диагностике патологии пищеварительного тракта. Метод основан на изменении фокусного расстояния между линзами на дистальном конце эндоскопа. Цифровые технологии позволяют на экране монитора получить

изображение увеличенного объекта без искажений и артефактов. Видеогастроскопы и дуоденоскопы позволяют получить изображение слизистой оболочки с увеличением до 115 раз. Большей эффективности можно достичь, комбинируя увели-

чительную эндоскопию с хромоэпидеоскопией, благодаря чему можно выявить пренеопластические процессы, а также рак желудка на ранних стадиях [16].

Для описания изменений слизистой на поверхности полиповидных образований была использована классификация, предложенная N. Sakaki в 2005 г. (рис. 1), которая основана на изменении формы желудочной ямки (Pit pattern), представляющей собой щелевидные вдавления покровного эпителия в собственную пластинку глубиной 0,1–0,2 мм, в которые открываются железы желудка и данных патогистологических исследований.

Согласно данной классификации, выделено 6 типов структур ямочного эпителия.

При магнификационном осмотре слизистой тела и дна желудка визуализировались ямки в виде округлого пятна (тип A), в препилорической области и привратнике выявлялись ямки в виде округлого стержня (тип B).

Эти типы соответствуют нормальной гистологической картине слизистой оболочки желудка. Следующие типы ямочного эпителия характерны для воспалительных и диспластических процессов слизистой: удлиненные прямые ямки (тип BC), ямки в виде удлиненного искривленного стержня (тип C), ямки в виде ворсинчатой полигональной формы (тип CD), ямки в виде сетки (тип D). После оценки типа эпителия и хромоэпидеоскопии слизистой желудка проводился забор биопсийного материала.

Показаниями для магнификационной эндоскопии являются подозрения на диспластические изменения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выявляемые при стандарт-

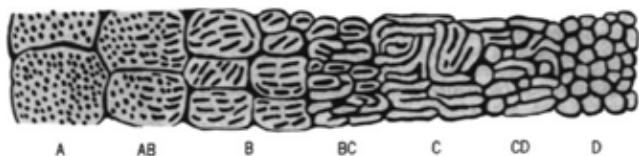


Рис. 1. Интерпретация микроструктуры слизистой желудка (типы A – D Sakaki N., Iida Y., Okazaki (Digestive Endoscopy V-17, 2005) в сотрудничестве с Mototsugu K., Yuichi S.)

ной эндоскопии, а также ГЭРБ, пищевод Барретта, язвенная болезнь желудка, доброкачественные эпителиальные образования, кишечная метаплазия и дисплазия эпителия, ранний рак, энтеропатии (целиакия).

Хромоэндоскопия

Хромоэндоскопия – метод окрашивания тканей во время выполнения рутинного эндоскопического исследования. Проводится с целью визуализации мелких поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, детализации их размеров, границ и структурных особенностей, а также для выбора участков для прицельной биопсии [9,10].

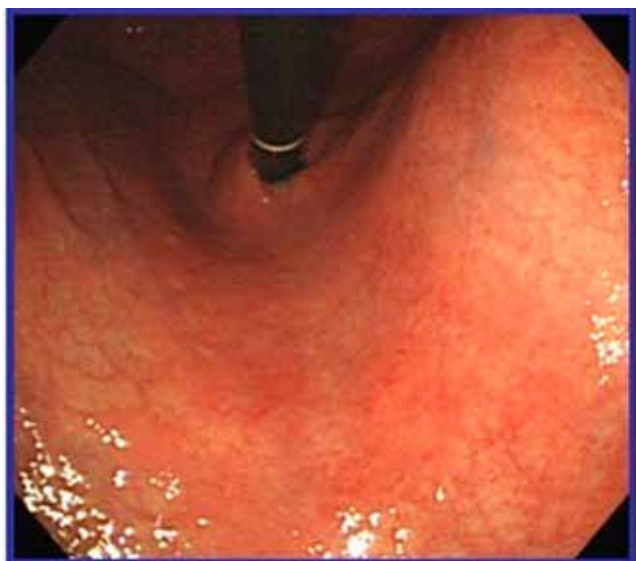


Рис. 2. Ранний рак, тип OIIa, умеренно дифференцированная аденокарцинома. Осмотр в белом свете

Красящие вещества, используемые для исследования, должны отвечать следующим требованиям:

- быть абсолютно безвредными;
- обеспечить резкий цветовой контраст с неизменной слизистой; исследуемого органа;
- воздействовать только на участки патологически измененной слизистой оболочки [4].

Техника хромоэндоскопии получила наибольшее развитие в Японии более 20 лет назад. Первое упоминание о хромоэндоскопии приведено Schiller в 1933г., использовавшим раствор Люголя для диагностики рака шейки матки.

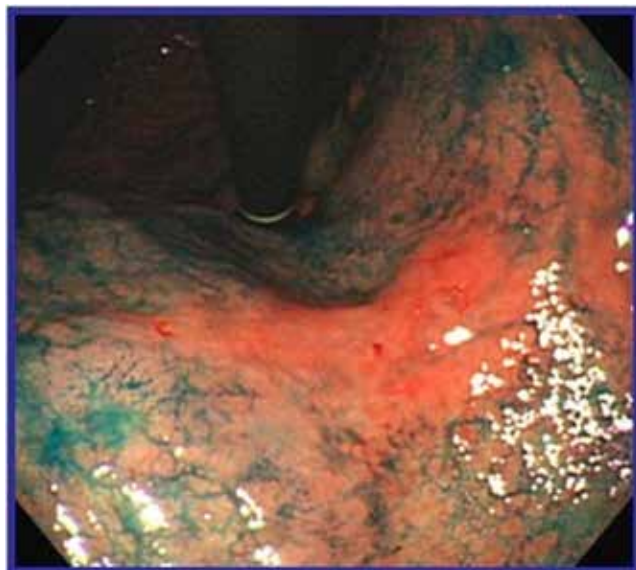


Рис. 3. Ранний рак тип OIIa умеренно дифференцированная аденокарцинома. Окрашивание р-ром индигокармина

K. Kawai et al. предложена следующая номенклатура и классификация красочно-распылительной техники в эндоскопии, согласно которой выделяется 4 основных вида действия всех красителей:

- контрастирование рельефа;
- биологическое окрашивание;
- химические реакции;
- флуоресценция [37].

Способность красителя к контрастированию используется для изучения рельефа слизистой оболочки - при орошении слизистой индигокармином становится более четким рельеф слизистой, на фоне которого легко выявляются незначительные очаги поражения.

Для идентификации эпителия используют абсорбируемые красители: метиленовый синий, нейтральный красный. Красящее вещество абсорбируется слизистой и проникает в цитоплазму (биологическое окрашивание) [30].

Определение типа эпителия посредством химической реакции (реактивное окрашивание) производится с помощью раствора Люголя, конго красного, индоциана зеленого [38].

Флуоресцентное окрашивание - это аппликация флуоресцирующих веществ или введение больному препарата, обладающего способностью избирательно накапливаться в клетках опухоли с последующим возбуждением флуоресценции лазером [33].

Проведение хромогастроскопии с изучением функционального состояния слизистой пищеварительного тракта получило название "функциональной эндоскопии".

Краситель может быть нанесен на поверхность органа напрямую (окрашивание через катетер, проведенный через эндоскоп, во время эндоскопического исследования) и непрямым методом (пациент может проглотить краситель до исследования, либо его вводят внутривенно, через зонд или клизму) [37].

Хромозендоскопия применяется для исследования не только желудка [35], но также пищевода, двенадцатиперстной кишки [20], тонкого и толстого кишечника.

Для диагностики ранних форм рака желудка проводится двойное контрастирование метиленовым синим в комбинации с конго красным. А с целью очищения слизистой оболочки от слизи, не позволяющей абсорбировать краситель, перед окраской раствором метиленового синего можно использовать 10% раствор ацетилцистеина. Избыток красителя затем смывается водой через катетер [9, 29]. Специфичность хромоэзофагоскопии в диагностике диспластических изменений слизистой достигает 90%, а плоскоклеточного рака – 16,5% [1, 18]. Тем не менее, по мнению некоторых авторов, интерпретация результатов окрашивания несколько субъективна.

Повысить эффективность хромоэндоскопии позволяет ее сочетание с увеличительной эндоскопией: специфичность выявления кишечной метаплазии при этом составляет 92,2%, а фундального эпителия – 100% [7].

Хромоэндоскопические методы еще не получили широкого распространения в клинической практике из-за увеличения длительности исследования и сложности некоторых методик.

Узкоспектральная эндоскопия (NBI)

Узкоспектральная эндоскопия (Narrow Band Imaging) – это новая диагностическая методика, основанная на оптическом преобразовании эндоскопического изображения, повышающем его контрастность, четкость и позволяющим выделить патологические участки слизистой оболочки пищеварительной системы путем использования специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует преимущества, в основном, двух световых волн длиной 415 нм и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта, так как эти световые волны хорошо поглощаются гемоглобином. Таким образом, световые фильтры позволяют получить детальное изображение сосудистого рисунка тканей, его изменений, характерных для патологических участков воспалительного генеза, а также для предраковых заболеваний и ранних форм рака.

Использование NBI увеличивает резкость изображения, позволяя дифференцировать едва различимые изменения структуры и цвета слизистой; подчеркивает рельеф слизистой, что является альтернативой хромоэндоскопии и позволяет определить наиболее точную зону биопсии [16].

Заложенная функция 70-кратного электронного увеличения преобразует эндоскопическое изображение в микроскопическое.

Показанием для проведения обследования является онкопоиск (верхние отделы желудочно-кишечного тракта и толстый кишечник). Особенно актуально для выявления очагов метаплазии и ати-



Рис. 4. Ранний рак, тип II c, высокодифференцированная аденокарцинома. Масштабный отрезок 2 мм

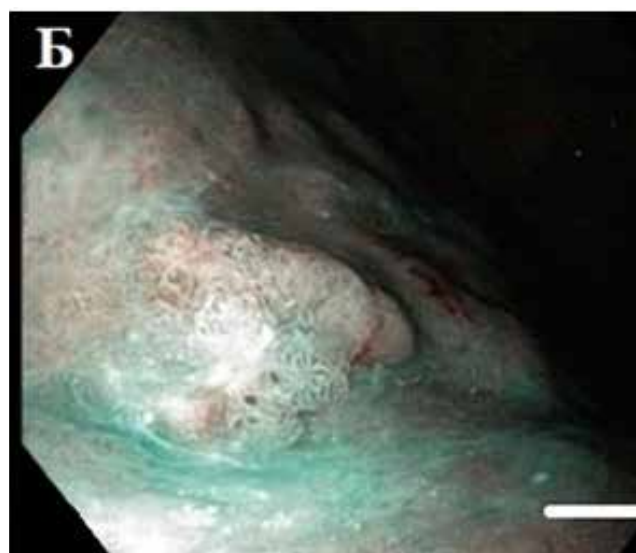


Рис. 5. Осмотр в режиме NBI

пии при эрозивно-язвенных поражениях неясной этиологии, полиповидных образованиях и подслизистых опухолях, эрозивном рефлюкс-эзофагите, пищеводе Баррета [36].

Аутофлуоресцентная эндоскопия (AFI)

Аутофлуоресцентная эндоскопия (Auto Fluorescence Imaging) – новейшая эндоскопическая методика, основанная на феномене аутофлуоресценции эндогенных флюорофоров слизистой оболочки пищеварительной системы. Организм человека содержит большое число молекул, обладающих феноменом аутофлуоресценции. В аспекте применения этого феномена в эндоскопической диагностике опухолей пищеварительного тракта наиболее важным представляются такие соединения, как восстановленная форма никотинамидинуклеотидфосфата, флавинадениндинуклеотид-рибофлавин-51-аденозиндифосфат, коллаген, эластин, порфирины [3,7]. Известно, что концентрация именно



Рис. 6. Ранний рак тип I, высокодифференцированная

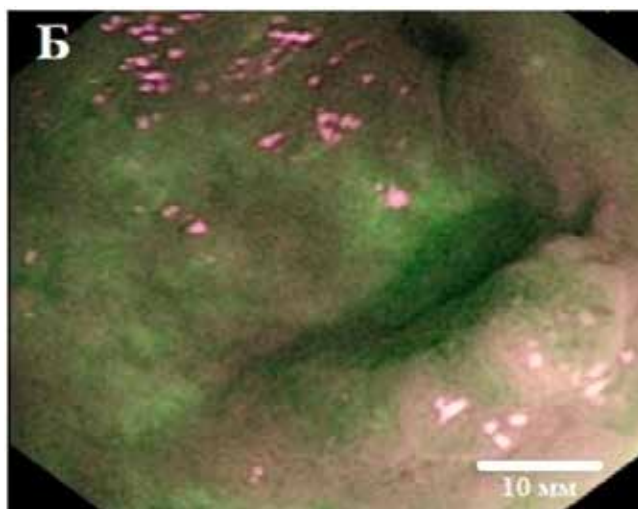


Рис. 7. Ранний рак, тип I, высокодифференцированная аденокарцинома, без дополнительных методик аденокарцинома, аутофлуоресцентная эндоскопия

этих субстанций значительно повышается в опухолевой ткани. Следовательно, при облучении узким спектром света с длиной волны $500+20$ нм (длина волны, вызывающая феномен аутофлуоресценции у обозначенных маркеров) увеличение интенсивности флуоресцентного свечения может указывать на наличие неопластических изменений в тканях. Более того, по интенсивности и цветовой гамме флуоресценции можно судить о типе новообразования и косвенно о глубине инвазии опухоли. В нормальной слизистой оболочке узкий световой спектр достигает подслизистого слоя, в связи с чем возникает светлое аутофлуоресцентное свечение зеленого цвета. Из-за того, что опухоль хорошо поглощает аутофлуоресценцию, она приобретает пурпурную окраску.

Немалый интерес представляет флуоресцентная лазерная спектроскопия, основанная на свечении под воздействием волн определенной длины очагов дисплазии и неоплазии, которые избирательно накапливают фотосенсибилизатор. Около 20 лет на-

зад были разработаны опухолеспецифичные фотосенсибилизаторы, способные концентрироваться в диспластических участках, избирательно поглощать свет определенной длины волны и флуоресцировать в возбужденном состоянии. Главным преимуществом этого метода являются: точность определения границ опухоли, выявление невидимых глазом очагов поражения и, как следствие - высокой информативности последующей биопсии [7, 16, 28].

Эндоскопическая ультрасонография

Эндосонаграфия - вид сочетанного эндоскопического исследования, имеющего достоинства гибковолоконной эндоскопии и диагностические возможности ультразвукового сканирования стенки изучаемого органа. Это дает врачу возможность под визуальным контролем максимально приблизить ультразвуковой датчик к объекту исследования и получить более четкую картину патологии исследуемого органа и других прилегающих анатомических структур. При ней появилась возможность не только осмотреть и оценить состояние слизистой оболочки желудка, но также изучить подлежащие слои. Пять анатомических слоев стенки желудка могут быть идентифицированы при этом исследовании с высокой степенью гистологической корреляции. Кроме того, эндоскопическая ультрасонография дает возможность оценить состояние ближайших органов и региональных лимфоузлов. В отличие от традиционного ультразвукового исследования, расположение датчика в просвете пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки исключает экранирование ультразвуковых волн воздухом [9,16]. Использование очень высоких частот ультразвука (12 и 20 МГц) обеспечивает высокое качество изображения с разрешающей способностью менее 1 мм, недоступное обычному ультразвуковому исследованию, компьютерной и магнито-резонансной томографии [17].

Основными показаниями для эндосонаграфии являются: подслизистые опухоли различных отделов желудочно-кишечного тракта с целью определения их топической локализации в слоях стенки, глубины поражения, проведение дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями; полиповидные образования различных отделов желудочно-кишечного тракта; дифференциальная диагностика между подслизистыми образованиями и экстраорганный компрессией; оценка степени язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и глубины поражения при опухолевом росте; диагностика объемных образований поджелудочной железы, БДС, внутрипротоковых опухолей, выраженности изменения паренхимы и протоков поджелудочной железы. Кроме того, ультрасонография может быть альтернативным методом ЭРХПГ, в том числе у лиц с повышенной чувствительностью к рентгеноконтрастным препаратам [2,9,17,34].

Пожалуй, этот метод является основным и практически единственным, позволяющим корректно определить стадию опухолевого процесса (Т) до лечения. По данным разных авторов, точность эндо-

сонографии составляет в среднем 80–90% [2,9,31]. Основными причинами ошибочной интерпретации глубины инвазии являются: плохая идентификация мышечной пластинки слизистой оболочки, которая зачастую пережимается раздутым и заполненным жидкостью баллоном на дистальном конце эхоэндоскопа, а также рубцовыми и воспалительными изменениями вокруг опухоли, изъязвлением поверхностных опухолей [9].

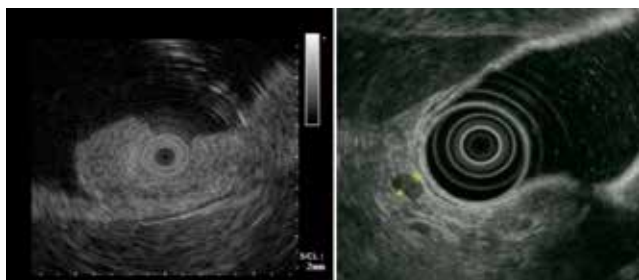


Рис. 8. Эндосонография. Определение глубины инвазии опухоли и наличия метастатически пораженных лимфоузлов

Конфокальная лазерная эндомикроскопия

Это принципиально новый метод эндоскопического диагностического исследования, который в полной мере может называться оптической биопсией или виртуальным неинвазивным гистологическим исследованием. Метод имеет пространственное разрешение 1 мкм, что в 10 раз выше, чем оптическая когерентная томография, однако глубина исследования ограничена 200 мкм. Метод позволяет получать и архивировать гистограммы в реальном времени, проводя продольные оптические срезы исследуемого участка слизистой оболочки пищевода, желудка, толстой кишки или бронхов.

При конфокальной микроскопии ненужная информация отклоняется и изучается только та, что находится в фокусе. На основании пилотного исследования на базе немецких клиник сделан вывод, что применение конфокальной эндомикроскопии уменьшает количество последующих диагностических биопсий в 4 раза [7,16]. Данная методика дает возможность определить с высокой точностью границы патологических изменений и на основании этого проводить органосохраняющие операции методом эндоскопической резекции слизистой.

Капсульная эндоскопия

Капсульная эндоскопия - процедура исследования пациента с помощью эндоскопической видеокапсулы, то есть встроенной в капсулу видеокамеры, совмещенной с передатчиком видеосигнала. В процессе прохождения ЖКТ капсула делает в течение нескольких часов несколько десятков тысяч снимков, которые передаются на антенны, размещенные на теле пациента, и записываются в память приемного устройства. Питание может осуществляться либо от встроенной батарейки, либо беспроводным способом от внешнего источника. С помощью капсульной эндоскопии появилась возможность получения изображений, ранее недоступных для эндоскопии участков тонкой кишки.

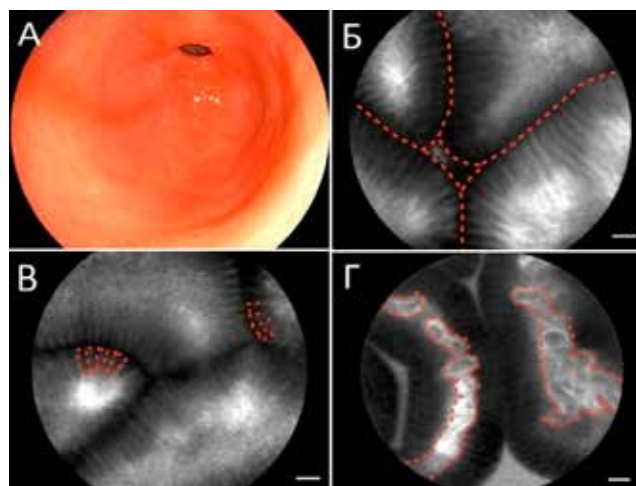


Рис. 9. Конфокальные и эндоскопические (Рис. А) изображения однослойного призматического эпителия пилорического отдела желудка. Рис. Б. Желудочные железы антруме имеют более вытянутую форму (красная пунктирная линия). Рис. В. Однослойный призматический эпителий правильной продолговатой формы (контуры обозначены красной пунктирной линией). Рис. Г. Кровеносные сосуды с эластичными стенками, содержащие в просвете светлый флуоресцеин (обведены красной линией)

При разработке показаний к проведению капсульной эндоскопии первое место отводилось скрытым гастроинтестинальным кровотечениям. Капсульная эндоскопия высокоэффективна в поиске источников рецидивирующих интестинальных кровотечений, особенно при отрицательных результатах гастроскопии, колоноскопии, ангиографии и даже превосходит по эффективности интраоперационную интестиноскопию и пушэнте-роскопию [22, 38]. Метод также является эффективным в выявлении воспалительных заболеваний тонкой кишки, эрозивно-язвенных поражений, включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, а также опухоли тонкой кишки. Во время исследования четко виден отек, гиперемия и дефекты слизистой оболочки. Высокое разрешение и увеличение при исследовании позволяют дифференцировать диффузные поражения при хроническом энтерите и лимфосаркоме. Показанием к проведению капсульной эндоскопии являлся также синдром хронических абдоминальных болей неясного генеза. Неоспоримы роль и значение капсульной эндоскопии в мониторинге синдромов полипоза и поверхностных поражений слизистой [6, 16, 27, 41].

Исследование неинвазивно, хорошо переносится, может проводиться амбулаторно, капсула одноразовая, что исключает возможность инфицирования пациента. С другой стороны, неуправляемость капсулы и невозможность исследования в реальном времени делает невозможной экспресс-диагностику угрожающих жизни состояний. Невозможность биопсии требует уточняющей диагностики для морфологической верификации выявленных изменений.

Осложнения связаны с возможной задержкой капсулы в желудочно-кишечном тракте на фоне механических препятствий, мешающих ее эвакуации – стенозирующие опухоли, рубцово-язвенные изменения. Другими, более редкими осложнениями при проведении капсульной эндоскопии, описанными в литературе, являлись аспирация видеокапсулы, задержка капсулы в грушевидном синусе, дивертикуле Меккеля [6, 25, 32].

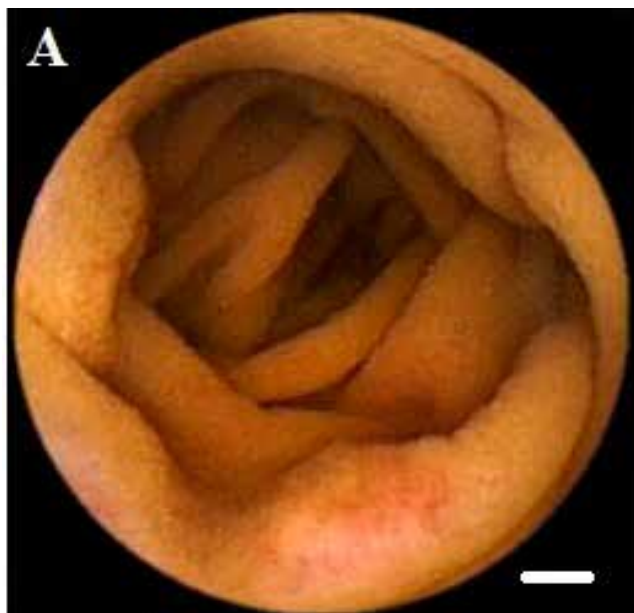


Рис. 10. Эрозия тощей кишки.
Масштабный отрезок 3 мм

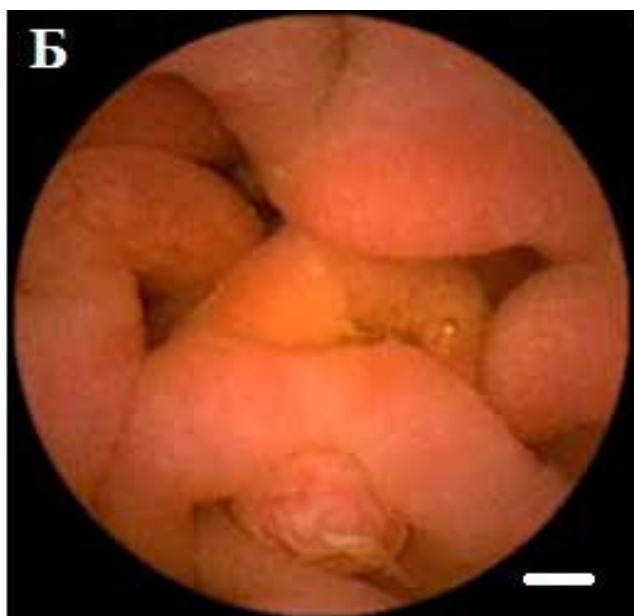


Рис. 11. Дольчатое полиповидное образование тощей кишки

Эндоскопическая оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) основана на измерении обратного рассеивания света в 2 плоскостях: оптический луч фокусируется на ткани, а эхо-задержка света, отраженного от вну-

тренней микроструктуры на различных глубинах, измеряется интерферометрией. При этом получается изображение тканей слизистой и подслизистой слоя в поперечном разрезе с высоким уровнем разрешения. Принцип действия аналогичен ультразвуковому с той лишь разницей, что используются инфракрасные, а не акустические волны [2, 5, 15]. Метод представляет большой интерес для клинического использования по ряду причин.

Разрешающая способность ОКТ составляет 10–15 мкм, что в 10 раз превышает разрешение других используемых в практике диагностических методов и предполагает изучение объекта на уровне оптической архитектуры ткани. Удаётся получить изображение микроскопических структур слизистой оболочки и слоя подслизистой рыхлой клетчатки (слизистые пищеводные железы, желудочные железы, лимфатические фолликулы, кишечные ворсинки и крипты, кровеносные сосуды) в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и толстой кишке. Наиболее качественные изображения были получены из пищевода и ободочной кишки, глубина проникновения инфракрасных волн в желудке несколько меньше. Получаемая информация отражает не только структуру ткани, но и особенности их функционального состояния. Метод не оказывает повреждающего воздействия на организм, он исключает травму и не имеет ограничений, присущих традиционной биопсии. Осложнений при использовании ЭОКТ не отмечено [5, 15]. Ввиду значительной стоимости и трудоемкости ОКТ не получила широкого клинического применения [5, 7, 15].

Лабораторная диагностика

Неоспоримым фактом является то, что для успешного лечения раковых заболеваний является раннее обнаружение. Превращение нормальной клетки в опухолевую сопровождается появлением новых антигенов на ее поверхности, по которым иммунная система начинает распознавать опухоль, т.к. эти антигены являются иммуногенными и стимулируют клеточный и гуморальный иммунные ответы [23]. Известно, что процесс активного формирования и агрессивного роста самых разных злокачественных опухолей сопровождается повышением продукции аутоантител (ауто-АТ) к опухолеассоциированным антигенам. [26]. Иммунный ответ возникает на ранних стадиях развития опухоли и, как результат, наличие аутоантител против опухолевых антигенов в сыворотке крови может стать эффективным средством для скрининга рака и ранней диагностики [23]. Одним из таких методов скрининга может стать технология Иммунокулус. Данная технология, основана на количественном анализе продукции специфических ауто-АТ к специализированным клеткам органов и/или тканей с учетом индивидуального уровня иммунореактивности организма человека [12]. Методы, основанные на технологии Иммунокулус, обеспечивают получение диагностических результатов, начиная со сверх ранних этапов развития патологии до клинической манифестации. Исследования проводятся с использованием методов иммуноферментного анализа

группы ЭЛИ-Тест (сокращенно от ELISA – Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay). Основным отличием технологии ЭЛИ-Теста является то, что при данных исследованиях не проводится оценка абсолютного содержания (концентраций) ауто-АТ в сыворотке крови обследуемого: результаты ЭЛИ-Тестов характеризуют не концентрации определенных ауто-АТ в сыворотке крови обследуемого, а нарушения нормальных соотношений между собой (искажения их «профилей иммунореактивности»). В настоящее время разработан, детально изучен и эффективно используется в медицинской практике ряд методов группы ЭЛИ-Тест, в частности ЭЛИ-П-Комплекс-12, ЭЛИ-Висцеро-Тест-24, ЭЛИ-Висцеро-Тест-16, ЭЛИ-ЖКТ-Тест и др.

Методы применяются для комплексной оценки состояния основных органов и систем тела человека. С помощью оценки изменений относительного сывороточного содержания ауто-АТ можно выявлять и оценивать выраженность тканевых повреждений, характерных для активных гастритов, дуоденитов, язв желудка, а также злокачественных опухолей соответствующей локализации и проводить мониторинг динамики их развития. При данной методике производится определение сывороточного содержания аутоантител, направленных к следующим антигенам:

- GaM-01 антиген – повышение ауто-АТ к нему сопровождается воспалительные и дегенеративные процессы в стенке желудка;
- GaS-03 антиген – рост антител сопровождается воспалительные и дегенеративные процессы в стенке желудка;
- Fc-Ig – фрагмент иммуноглобулинов; избыток антител к этому антигену – характерный признак хронических воспалительных процессов любой локализации;
- Избыток антител к двуспиральной ДНК – показатель активации процессов апоптоза, чаще всего обусловленного активным вирусным процессом (реже – аутоиммунными заболеваниями или злокачественными процессами);
- Коллаген – избыток ауто-антител к коллагену часто является признаком рубцовых изменений, происходящих в органе на фоне воспалительных процессов.

ЭЛИ-Тесты позволяют выявить патологические изменения в разных органах и тканях, предшествующих или сопровождающих развитие определенных болезней, но окончательный клинический диагноз болезни правомочен выставлять только врач, основываясь на совокупности клинических наблюдений и данных лабораторных исследований.

Заключение

Таким образом, современное развитие эндоскопической техники позволяет обследовать желудочно-кишечный тракт на большей протяженности при проведении в то же время мельчайшей, вплоть до микроскопии, детализации интересующих участков и оценить распространенность поражения вглубь стенки полого органа и за ее преде-

лы. Возможности такой доскональной диагностики открывают широкие перспективы наиболее раннего выявления заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что способствует развитию органосберегающих и малоинвазивных вмешательств и сократить или полностью исключить длительный период наблюдения за больными с проведением повторных биопсий. Методы, основанные на технологии Иммунокулус, позволяют выявить скрытые (доклинические) патологические процессы, имеющие или способные приобрести в будущем клиническую значимость.

Список литературы

1. Агамов А.Г., Политов Я.В., Кашин С.В. и др. Современные методики эндоскопической диагностики и лечения предопухолевой патологии и раннего рака пищевода // Альманах эндоскопии. - 2002. - №1. - С. 45–47.
2. Будзинский А.А., Белова Г.В., Садоков В.М. и др. Современные возможности эндоскопической диагностики заболеваний пищевода // Альманах эндоскопии. - 2002. - №1. - С. 5–10.
3. Великанов Е.В., Терещенко С.Г., Лапаева Л.Г., Никитина Н.В. Возможности флуоресцентной диагностики при обследовании пациентов с язвенным колитом // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии (Василенковские чтения)», 2009.
4. Гладкова Н.Д., Загайнова Е.В., Шахова Н.М. и др. Эндоскопическая оптическая когерентная томография: возможности и ограничения // Медицинский альманах. - 2008. - №1. - С. 24–29.
5. Домарев Л.В., Старков Ю.Г. Капсульная эндоскопия в диагностике заболеваний тонкой кишки // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2006. - № 5. - С. 11–15.
6. Лукина А.С., Неустроев В.Г. Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Баррета. Современное состояние и история вопроса // Клиническая эндоскопия. - 2008. - №3(16). - С. 28–36.
7. Никифоров П.А. Современные методы гастроинтестинальной эндоскопии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 1998. - № 4. - С. 6–9.
8. Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Малихова О.А. и др. Значимость хромоэндографии и увеличительной эндоскопии в решении диагностических проблем предопухолевой патологии и раннего рака желудочно-кишечного тракта // Consilium medicum. - 2005. - №7 (3). - С. 18–22.
9. Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Ефимов О.Н. и др. Современное состояние эндоскопической диагностики и лечения ранних форм рака пищевода и желудка // Современная онкология. - 2000. - № 2 (3). - С. 68–72.
10. Поддубный Б.К., Губин А.Н., Кувшинов Ю.П. и др. Внутриполостное ультразвуковое исследование (ВУЗИ) при лапароскопии в онкологии // Материалы IV японско-российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта «Эндоскопия в гастроэнтерологии: рациональная организация – передовые достижения», Москва 14 февраля 2002 г.

11. Полетаев А. Б. Иммунологический гомункулус (иммункулус) в норме и патологии. Биохимия. - 2002. - №67(5). - С. 721-731.
12. Симонов Н.Н., Мяукина Л.М., Филин А.М. и др. Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка (Tis N0M0 и T1N0M0) // Практическая онкология. - 2001. - № 3(7). - С. 25-29.
13. Сорокин И.С., Страхов А.Ф., Миронов Н.П. и др. Опыт применения автоматизированной флуоресцентной эндоскопии в диагностике рака желудочно-кишечного тракта // Материалы IV японско-российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта «Эндоскопия в гастроэнтерологии: рациональная организация – передовые достижения», 2002.
14. Снопина Л.Б., Гладкова Н.Д., Шахова Н.М. и др. Морфологическое обоснование оптической когерентной томографии – метода визуализации структур слизистых оболочек // Успехи современного естествознания. - 2003. - №10. - С. 97-98.
15. Старков Ю.Г., Солоднина Е.Н., Шишин К.В. Эволюция диагностических технологий в эндоскопии и современные возможности выявления опухолей желудочно-кишечного тракта // Pacific Medical Journal. - 2009. - №2. - С. 35-39.
16. Старков Ю. Г., Солоднина Е. Н., Шишин К. В. И др. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике хирургических заболеваний поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2008. - №1. - С. 21-24.
17. Ушаева Л.А., Балалыкин Д.А. Хромоэндоскопия в диагностике злокачественных новообразований // Эндоскопическая хирургия. - 2005. - №5. - С. 32-33.
18. Чиссов В.В., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей // Российский химический журнал. - 1998. - XLII. С. 5-16.
19. American Gastroenterological Association. Medical position statement: Evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding // Gastroenterology, 2000, №118. P. 197-201.
20. Appleyard M. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small bowel lesions // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 119. - P. 1431-1438.
21. Barkin J., O Loughlin. Capsule Endoscopy contraindications: complications and how avoid their occurrence // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. - 2004. - Vol. 14. - P. 61-65.
22. Costamagna G. et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 123. - P. 999-1005.
23. DuVall G. A., Kost J., Scheider D. et al. Laser induced fluorescence endoscopy: A pilot study of a real-time autofluorescence imaging system for early detection of dysplasia and carcinoma in the gastrointestinal tract // Endoscopy. - 1996. - Vol. 8. - P. 45.
24. Everett S.M., Axon TR. Early gastric cancer: disease or pseudo-disease // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 1350-1352.
25. Fennerty M.B., Sampliner R.E., McGee D.L. et al. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique // Gastrointest. Endosc. - 1998. - Vol. 3. - P. 696-699.
26. Fukuda M, Hirata K, Natori H. Endoscopic Ultrasonography of the Esophagus // World Journal of Surgery. - 2000. - Vol. 24. - P. 216-226.
27. Gortzak Y., Lantsberg L., Odes H.S. Video capsule entrapped in a Meckel's diverticulum // Journal of Clinical Gastroenterology. - 2003. - Vol. 37. - P. 270-271.
28. Gregorie H.B., Horger E.O., Ward I.I. et al. Hematoporphyrin-derivative fluorescence in malignant neoplasms // Ann. Surg. - 1968. - Vol. 16. - P. 820-822.
29. Hino S., Kakutani H., Ikeda K. et al. Hemodynamic analysis of esophageal varices using color doppler endoscopic ultrasonography to predict recurrence after endoscopic treatment // Endoscopy. - 2001. - Vol. 33. - P. 869-872.
30. Ida K., Kohli Y., Shimamoto K. et al. Endoscopic findings of fundic and pyloric gland area using dye scattering method // Endoscopy. - 1973. - Vol. 5. - P. 21-26.
31. Kara M., Ennahachi M., Fockens P. et al. Narrow-band imaging (NBI) in Barrett's esophagus (BE): what features are relevant for the detection of high-grade dysplasia (HGD) and early cancer (EC)? // Gastroenterology. - 2004. - Vol. 126. - P. 50.
32. Kawai K., Takemoto T., Suruci S. et al. Proposed nomenclature and classification of the dyespraying techniques in endoscopy // Endoscopy. - 1979. - Vol. 1. - P. 23-25.
33. Mori M., Adachi Y., Matsushima T. et al. Lugol staining pattern and histology of oesophageal lesions // Am. J. Gastroenterol. - 1993. - Vol. 8. - P. 701-703.
34. Mylonaki M., Fritscher-Ravens A., Swain P. Wireless capsule endoscopy: A comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 1122-1126.
35. Nakajima M. Functional endoscopy in the duodenum // Am. J. Gastroenterol. - 1975. - Vol. 6. - P. 240-242.
36. Saurin J.C. et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: Blinded comparison with video push enteroscopy // Endoscopy. - 2003. - Vol. 35. - P. 576-584.
37. Tada M., Katob S., Kohli Y. et al. On the dye spraying method in colonoscopy // Endoscopy, 1976. - Vol. 8. - P. 70-74.
38. Toriie S., Kohli Y., Akasaka Y. Et al. New trial for endoscopic observation of oesophagus by dye scattering method // Endoscopy. - 1974. - Vol. 6. - P. 1-6.

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NF-KB КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**К. Умезава, Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Р.С. Ямиданов,
К.Ш. Ганцев, Р.А. Амиров, М.В. Логинова**

Университет Айчи, г. Токио, Япония

Академия наук Республики Башкортостан, г. Уфа

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, научно-исследовательский институт онкологии БГМУ, г. Уфа

Казуо Умезава,

зав. кафедрой молекулярного скрининга мишеней лекарственных средств Медицинского университета Айчи, профессор

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

директор НИИО БГМУ, д-р мед. наук, профессор

Кзыргалин Шамиль Римович,

научный сотрудник НИИО БГМУ

Ямиданов Ренат Салеевич,

научный сотрудник НИИО БГМУ, канд. биол. наук

Ганцев Камил Шамилович,

научный сотрудник НИИО БГМУ, д-р мед. наук, профессор

Амиров Рустэм Ахмадуллович,

менеджер инновационных проектов НИИО БГМУ

Логинова Мария Владиславовна,

научный сотрудник НИИО БГМУ,

450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3,

тел. 8 (347) 237-43-58,

e-mail: prfg@mail.ru

Транскрипционный фактор NF-kB играет ключевую роль в различных физиологических процессах, таких как иммунный ответ, клеточная пролиферация, клеточный апоптоз и воспаление. Контролируя транскрипционную активность множества генов, ответственных за различные пути воспалительных и злокачественных процессов, NF-kB вовлечен в широкий спектр заболеваний. Отдельного внимания заслуживает участие сигнальных путей, регулируемых NF-kB, в канцерогенезе, ангиогенезе, в том числе и в устойчивости опухолей к химио- и радиотерапии. Сочетание онкологических и воспалительных процессов, сопровождающихся конститутивной активацией NF-kB, делает его одной из перспективных мишеней направленного фармакологического воздействия при терапии рака.

Ключевые слова: NF-kB, рак, лечение.

THE TRANSCRIPTION FACTOR NF-KB AS A THERAPEUTIC TARGET IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

K. Umezawa, Sh.Kh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, R.S. Yamidanov, K.Sh. Gantsev, R.A. Amirov, M.V. Loginova

Aichi University, Tokyo, Japan

Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa

Bashkir State Medical University, Scientific Research Institute of Oncology, Ufa

The transcription factor NF-kB plays a key role in various physiological processes such as immune response, cell proliferation, cell apoptosis and inflammation. Controlling the transcriptional activity of a number of genes responsible for different ways of inflammatory processes and of malignant, NF-kB is involved in a wide range of diseases. Special attention deserves part signalnych paths controlled NF-kB, in carcinogenesis, angiogenesis, including tumor and stability to chemotherapy and radiotherapy. The combination of cancer and inflammatory processes involving constitutive activation of NF-kB, making it a promising target for pharmacological intervention aimed at cancer therapy.

Keywords: NF-kB, cancer, treatment.

Транскрипционный фактор NF- κ B

NF- κ B – семейство димерных белков, включающее: NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), c-Rel, RelA (p65/NF- κ B3) и RelB. Различные сочетания димеров, обладающих на N-конце участком домена гомологии Rel, связываются со специфичной последовательностью в промоторной области ДНК и иницируют транскрипцию широкого спектра генов, контролирующего клеточный ответ на эндо- и экзо-сигналы [20]. Стимулы, индуцирующие ДНК-связывающую активность NF- κ B довольно разнообразны: провоспалительные цитокины (TNF α , EGF или IL-1), побочные продукты бактериальной и вирусной инфекции (лиганды к толл-подобным рецепторам), различные стрессовые факторы (физические и химические), T- и B-клеточные митогены, липополисахариды. Высококонсервативный Rel-домен ответственен за образование белковых димеров (гомо- и гетеродимеров), транслокацию в ядро, узнавание специфичной последовательности ДНК, связывание с белками-ингибиторами NF- κ B семейства I κ B [2]. В норме NF- κ B присутствует в цитоплазме в неактивной форме благодаря комплексу с I κ B, препятствующему проникновению NF- κ B в ядро. Семейство белков ингибиторов κ B (I κ B) состоит из классических I κ B-белков (I κ B α , I κ B β , I κ B γ), белков-предшественников NF- κ B (p100 и p105) и ядерных I κ B (Bcl-3, I κ BNS). Ключевую роль в NF- κ B - сигналинге играет регуляция взаимодействия NF- κ B с I κ B. Инициация активации NF- κ B продуцируется внеклеточными сигналами, которые регистрируются мембранными рецепторами и передаются внутрь клетки белковому сигнальному адаптеру, запускающему сигнальный каскад, активирующий I κ B-киназы (IKK). IKK-киназы фосфорилируют ингибиторную субъединицу NF- κ B/I κ B комплекса в цитоплазме, происходит ее убиквитин-зависимая деградация с помощью 26S протеасом и высвобождение NF- κ B от ингибиторного комплекса [13, 17, 33]. Этот путь активации, названный каноническим (или классическим), регулирует процессы иммунного либо противовоспалительного ответа, клеточную пролиферацию, подавление апоптоза. Запуск сигнального каскада происходит через сигнальные белки TRAF2 и TRAF6 после стимуляции лигандами (TNF α , IL-1, липополисахариды и фторболовые эфиры) их рецепторов (например, суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNFR).

Неканонический путь активации NF- κ B, задействованный в процессах лимфогенеза и адаптивного иммунного ответа, также развивается после стимуляции клетки, но уже через активацию киназы NIK, которая индуцирует фосфорилирование IKK α киназами C-терминального конца предшественника p100/NF- κ B2, что приводит к убиквитинилированию p100 и частичной протеасомной деградации до созревания димера p52/ NF- κ B2, способного транслоцироваться в ядро [17]. Активация этого пути происходит в основном в В-клетках и стимулируется через различные члены суперсемейства рецепторов TNF (например, BAFF и CD40L, либо Lymphotoxin-b) [8].

NF- κ B активизирует транскрипцию множества цитокинов, таких как IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , которые задействованы в иммунных процессах, однако их повышенная экспрессия может стать причиной воспаления [10]. Также NF- κ B активизирует транскрипцию молекул адгезии: E-selectin, ECAM-1, ICAM-1, and VCAM-1; регуляторов апоптоза: белки ингибиторы апоптоза (IAP), Bcl-xL, survivin, Bfl1, FLAP, каспазы, Fas; хемокинов: MCP-1, IL-8, RANTES; ростовых факторов: G-CSF, GM-CSF [27].

Роль NF- κ B в канцерогенезе

Являясь, с одной стороны, одним из важнейших транскрипционных факторов, регулирующих жизнедеятельность нормальной клетки, NF- κ B также играет ключевую роль в функционировании многих видов раковых клеток. Нарушения регуляции NF- κ B-зависимого пути обнаружены в клетках как солидных [3], так и гемопоэтических опухолей [6], где NF- κ B посредством изменения транскрипционной активности определенных генов влияет на такие параметры как: пролиферация, ангиогенез, рост опухоли, метастазирование, воспаление и подавление апоптоза [5, 10]. Одним из наиболее изученных механизмов NF- κ B является способность этого транскрипционного фактора влиять на экспрессию генов, продукты которых ингибируют или активируют апоптоз и ответственны за клеточное выживание как нормальных, так и злокачественных клеток (Fas, c-myc, p53, Bcl-2, cyclin D1, CDK2) [10]. Обнаружено, что NF- κ B останавливает программированный некроз, индуцируя гены, кодирующие белки-антиоксиданты [28]. NF- κ B регулирует множество генов, вовлеченных в такие процессы канцерогенеза как клональная экспансия, клеточная адгезия, кровоизлияние, деградация внеклеточного матрикса. Например, NF- κ B сигналинг регулирует продукцию простагландинов через провоспалительный ген COX2, который, как известно, гиперэкспрессирован во множестве видов рака, включая колоректальный рак и мезотелиому [19]. Схожие исследования показали вовлеченность в процессы канцерогенеза других NF- κ B-зависимых провоспалительных хемокинов: TNF [36], IL-1 [37], iNOS [21], MMP-9 [9].

Механизм конститутивной активации экспрессии NF- κ B в большинстве типов раковых клеток еще до конца не изучен, но сейчас уже можно выделить несколько причин его вызывающих: активация киназ, гиперэкспрессия цитокинов, нарушение регуляции поверхностных клеточных рецепторов, активация продуктов онкогенов и др. Возможными механизмами, объясняющими этот феномен, являются: нарушение активности IKK, сокращение жизни I κ B α (наблюдаемые при В-клеточной лимфоме), мутации I κ B α (лимфома Ходжкина), продукция TNF (лимфома Беркитта). Существует множество сообщений об аутокринной и паракринной активации NF- κ B в результате гиперэкспрессии лигандов и рецепторов: EGF [42], HER2/neu [38], TNF α [14], IL-1 [11], фактора роста гепатоцитов – HGF при раке предстательной железы [12] и интегринов [35]. Обнаружено влияние EGF рецептора и HER2/neu сиг-

налинга на активацию IKK и/или казеин киназы II, влекущих к конститутивной активации экспрессии NF- κ B в клетках рака молочной железы человека. Обе изоформы GSK-3 (гликогенсинтазы, GSK-3a и GSK-3b) вовлечены в регуляцию активности NF- κ B и клеточной пролиферации в клетках линии рака поджелудочной железы [47]. В процессы конститутивной активации NF- κ B вовлечены химерные белки и онкогены, такие как: Bcr-Abl – различные виды лейкемии, Malt-1 – при диффузной В-клеточной лимфоме [15], Muc-1 – различные виды карцином [1], Bcl-3 при карциномах молочной железы и Card-11 [26]. Ассоциированные с опухолью хромосомные транслокации, делеции и мутации в генах, кодирующих белки NF- κ B и I κ B – субъединиц, могут изменять связь этих белков с их регуляторами, что тоже может служить причиной конститутивной активации NF- κ B сигналинга.

NF- κ B и рак молочной железы

Как уже было сказано выше, гиперэкспрессия EGF рецепторов, особенно тирозинкиназного рецептора HER2, ведет к конститутивной активации NF- κ B при раке молочной железы (РМЖ). Абнормальная активация NF- κ B обнаружена у множества ER-независимых (гормонорезистентных) клеточных линий рака молочной железы человека (MDA-MB231, HMC1-8, SKBr3) [32]. Существует также большое количество клинических данных о повышенной активации NF- κ B при ER-негативном или ER-негативном/HER2-позитивном раке молочной железы по сравнению с ER-позитивным, доказывающим несомненную важность NF- κ B-сигналинга в классификации различных форм РМЖ [2]. Блокирование активности NF- κ B с помощью селективных ингибиторов в клетках такого типа (ER-негативных и HER2-позитивных) приводит к подавлению их активированной ранее пролиферации и увеличению апоптоза в пролиферирующих клетках. Несмотря на то, что ER-позитивные клетки РМЖ (например, MCF-7) не содержат повышенные уровни белков NF- κ B, обнаружено, что NF- κ B-сигналинг играет существенную роль и при ER-позитивных формах опухолей. Эндокринная монотерапия оказывается в 30-50% случаев малоэффективной при лечении ER-позитивных форм РМЖ [48]. Сравнительный анализ некоторых клеточных линий и клинических образцов РМЖ с нормальными прилегающими тканями показал более высокий уровень ДНК-связывающей активности NF- κ B, а именно p50 субъединицы в раковых клетках РМЖ, независимо от ER-статуса [48]. Обнаружено, что уровни белка NF- κ B-p65 выше в ER-отрицательных опухолях по сравнению с ER-положительными. Более высокие уровни NF- κ B-p65 обнаружены в опухолях, экспрессирующих Her-2/neu, однако ДНК-связывающая активность p65 не зависела от наличия этого рецептора при РМЖ.

NF- κ B и рак предстательной железы

Клетки линий предстательной железы человека, как и в случае РМЖ, обладают конститутивно активированным уровнем NF- κ B, что, в свою очередь, ведет к активации I κ B-киназного комплекса [45]. По

анalogии с результатами исследований РМЖ обнаружена корреляция между наличием гормонального рецептора (андрогенного, AR) и активацией транскрипционного фактора. Методами гель-шифт анализа, репортерными генными системами и анализом экспрессии NF- κ B-зависимых генов была обнаружена значительная конститутивная активация NF- κ B в AR-негативных линиях клеток предстательной железы (PC-3, DU145, Du-Pro), тогда как очень низкие уровни активности NF- κ B наблюдались в AR-позитивных клетках гормоночувствительных линий (LNCaP, CWR22Rv1). ДНК-связывающая активность NF- κ B гормононезависимых клеток CL-2, полученных из гормоночувствительной линии LNCaP, была значительно выше, чем в родительских клетках. Обнаружено, что наличие андрогенного рецептора ингибирует активность NF- κ B, или, наоборот, конститутивная активность NF- κ B включает компенсаторные механизмы клетки, что коррелирует с потерей AR-рецептора на поверхности мембраны и ведет к повышению выживания и ускорению клеточного роста в отсутствии андрогеновой активации [46].

NF- κ B и рак яичников

При раке яичников (РЯ) в большинстве случаев наблюдается постоянная активация NF- κ B, которая стандартно регулируется через сигналинг, инициированный цитокинами (IL-1, TNF α) и ростовыми факторами (EGF). Активация может быть инициирована повышенной экспрессией MEKK3 - киназы (активирована в более, чем 50% случаев РЯ), которая, в свою очередь, активирует IKK-комплекс, разрушающий связь субъединицы NF- κ B с белком-ингибитором I κ B [41]. В результате конститутивной активации NF- κ B при раке яичника повышается транскрипционный уровень антиапоптотических генов (CFLAR), экспрессия белков-антиоксидантов (супероксиддисмутазы), уровень регуляторных цитокинов (IL-6) и факторов ангиогенеза (IL-8). На ксенографтах РЯ человека было показано успешное применение ингибиторов NF- κ B в комплексной терапии противоопухолевыми препаратами, например, ингибиторы NF- κ B устраняли резистентность к паклитакселу на *in vivo* и *in vitro* моделях [40], повышали терапевтический эффект цисплатина [29]. На клеточных линиях РЯ (Caov-3) показано, что гиперэкспрессия Her-2/neu через NF- κ B-сигналинг ведет к повышению транскрипционной активности VEGF-C – фактора роста, принимающего участие в процессах лимфангиогенеза. Экспериментально на *in vivo* моделях ксенографтов РЯ обнаружено, что нокдаун противоопухолевого транскрипционного фактора - p53 в результате повышенной экспрессии и секреции хемокинов IL-8, GRO- α , IL-6, IL-1b и VEGF полностью контролируется на транскрипционном уровне p65-субъединицей NF- κ B [16].

NF- κ B и раковые стволовые клетки

Углубленное изучение пролиферации раковых клеток, процессов регенерации и устойчивости к различным видам противоопухолевой терапии позволило предположить о наличии особой субпопуляции клеток, ответственной за образование

вторичных опухолевых очагов и местный рецидив опухоли. Раковые клетки даже внутри одного типа опухоли функционально неоднородны. Обнаружены минорные субпопуляции клеток, обладающие высоким пролиферативным потенциалом, способностью к самообновлению и дифференцировке подобно стволовым клеткам. Подобные клетки были названы раковыми стволовыми клетками (РСК) [4]. Данный феномен активно изучается в последнее время. До сих пор не принято единой модели возникновения опухоли и последующего онкогенеза от РСК, однако их существование экспериментально подтверждено множеством научно-исследовательских групп [4]. Особенно убедительны эксперименты по ксенотрансплантации РСК-содержащих популяций *in vivo*, которые полностью восстанавливают гетерогенный состав первичной опухоли даже при серийных пассажах [34, 39]. Актуальность изучения биологии РСК продиктована тем, что многие современные технологии фармакологической терапии основаны на аресте клеточного цикла стремительно делящихся раковых клеток и связанные с ним молекулярные механизмы, рецепторы, мишени и сигнальные каскады [34]. РСК идут по иному пути развития в отличие от нормальных стволовых клеток, они не экспрессируют многие известные мишени и обладают резистентностью к лучевой и лекарственной терапии. Кроме того, они являются клетками, инициирующими онкогенез и метастазирование, поэтому таргетная терапия, направленная на выявление и элиминирование РСК после хирургического лечения и химиотерапии, является одним из ключевых моментов в предотвращении рецидивов опухоли [4, 34].

Как было сказано выше, РСК играют ключевую роль в метастазировании и фармакорезистентности злокачественных новообразований [34]. Интересным открытием оказалось, что дифференциально экспрессирующиеся маркеры (кластеры дифференциации) РСК и нормальных стволовых клеток схожи в зависимости от ткани, в которой они были обнаружены [34]. Например, CD34+CD38^{low} и CD34+CD38⁻ при распространенной форме лейкемии, CD133+ или CD15+ фенотип раковых клеток мозга, CD44+CD24^{low} или CD44+CD24⁻ фенотип РСК при раке молочной железы. Однако, воспроизводимость этих данных до сих пор под вопросом. NF-κB является одним из множества сигнальных путей, вовлеченных в процессы воспроизводства РСК, способствуя их экспансии в автономном режиме. Недавние исследования показали, что гормон-индуцированная NF-κB-зависимая активация РСК реализуется через сигнальный путь Notch в клетках базального эпителия рака молочной железы. Также на клетках базального типа РМЖ было показано, что конститутивная активация NF-κB провоспалительными цитокинами или разбалансированной экспрессией NIK внеклеточно ведет к повышению уровня экспрессии JAG1 в нестволовых раковых клетках. Это, в свою очередь, ведет к стимулированию Notch-сигналинга в РСК *in trans* и клеточной экспансии РСК в целом. На молекулярном уровне

сигнальные каскады, ответственные за онтогенез, такие как Wnt, Notch и Hedgehog, контролируют воспроизводство нормальных стволовых клеток, а также, видимо, участвуют в нарушении регуляции при многих формах рака молочной железы. Более того, обнаружено, что тирозинкиназный рецептор HER2, экспрессированный в 30% РМЖ и активирующий NF-κB через канонический путь [30], также регулирует РСК [22]. Исследования *in vitro* показали, что рак-инициирующие стволовые клетки линий рака предстательной железы человека, экспрессирующие маркеры плюрипотентных стволовых клеток (TRA-1-60, CD151, CD166), обладают повышенной активностью NF-κB. Использование *in vivo* моделей рака предстательной железы человека позволило обнаружить, что длительная активация потенциально канцерогенных сигнальных элементов, включая EGFP, Hedgehog, c-Мyc и NF-κB, может способствовать более агрессивному росту гормонозависимых фенотипов опухоли благодаря РСК и их следующим поколениям. Гормонотерапия и терапия доцетакселом на моделях рака предстательной железы у трансгенных мышей приводила к увеличению клеток, содержащих маркеры стволовых, подтверждая их критическую роль в приобретении резистентности, продолженном росте опухоли и рецидиве болезни [31].

Ингибиторы NF-κB

Более 25 лет академические и промышленные лаборатории изучают множественную роль NF-κB при онкологических заболеваниях, а также потенциальную возможность его коррекции. Среди наиболее успешных разработок встречаются как ингибиторы, так и модуляторы белков данного сигнального пути, фармакологическая активность которых направлена на ингибирование протеасом (бортезомиб), ингибирование IKK-комплекса (BAY 11-7082, BAY 11-7085, куркумин) или его элементов, активация IκBa, снижение ДНК-связывающей активности NF-κB, ингибирование IKKβ [23, 44]. Существует множество соединений, эффективность которых экспериментально доказана, однако сложность прохождения доклинических и клинических исследований молекул-кандидатов в том, что сигнальный путь NF-κB задействован в большом количестве жизненно важных процессов, протекающих в нормальной клетке, поэтому клиническое применение NF-κB ингибиторов до сих пор лимитировано ввиду их мультитаргетности и высокого уровня побочных эффектов [25].

Например, один из успешных ингибиторов NF-κB - препарат «Бортезомиб» компании Millennium Pharmaceuticals - одобренный FDA для клинической практики как противоопухолевое средство при множественной миеломе, показал, что он цитотоксичен для большого числа опухолевых клеток *in vitro* и вызывает задержку роста большинства неклинических моделей опухолей, но при этом при клинических испытаниях не показал объективного ответа у пациентов: РМЖ (Фаза II), гормонозависимый рак предстательной железы (Фаза II, монорежим и комбинация с преднизолоном), гормонорезистентный

рак предстательной железы (Фаза II, первая линия в сравнении с доцетакселом), рецидивный рак яичников (Фаза II, комбинация с пэгилированным липосомальным доксорубицином). Бортезомиб, являясь селективным ингибитором протеасомы 26S, деградирующую I κ B α (белок, связывающийся с NF- κ B для ядерной транслокации), блокирует активность NF- κ B, что приводит к апоптозу раковых клеток. В целом, соединение блокирует убиквитин-зависимую деградацию белка I κ B α , что ведет к пролонгации существования комплекса NF- κ B/I κ B и значительному снижению транскрипционной активности TNF α и IL-6, а также к уменьшению продукции iNOS и COX2 [43]. Бортезомиб обладает широким спектром побочных эффектов. Исследования пациентов с множественной миеломой (n=228), получавших бортезомиб, показали, что наиболее частыми побочными эффектами были астенические состояния (65%), тошнота (64%), диарея (51%), снижение аппетита (43%), запор (43%), тромбоцитопения (43%), периферическая нейропатия (37%), лихорадка (36%), рвота (36%), анемия (32%). У 14% пациентов наблюдался как минимум один эпизод 4 степени токсичности. Лечение было прекращено у 18% пациентов. На животных обнаружено, что бортезомиб может вызывать нарушения фертильности, прогрессирующую гипотензию, анемию и тромбоцитопению, токсичность в отношении ЖКТ.

Препарат Кураксин или CBCL-102, зарегистрированный более 70 лет назад компанией Bayer как средство от малярии, является гидрохлоридом хинакрина – вещества, обладающего двойным действием: увеличением секреции фосфолипазы 2A и ингибированием активации NF- κ B. Начало клинических испытаний противораковой терапии соединения основывалось на успешных исследованиях препарата на *in vitro* моделях опухолей, а также на эффективности терапии в отношении ксенографтов у животных. Доклинические исследования показали его эффективность при терапии гормонорезистентного рака предстательной железы [7]. В данный момент препарат находится в Фазе II клинических испытаний для терапии распространенного почечно-клеточного рака и гормонорезистентного рака предстательной железы, в Фазе I исследований для лечения метастазов солидных опухолей эпителиального происхождения в печень (Российская фармацевтическая компания ООО «Инкурон»).

Куркумин, являющийся полифенолом (куркуминоид, выделенный из корня куркумы) был разработан как терапевтический агент Центральным исследовательским институтом лекарств (США) и сейчас в комбинации с гемцитабином и целекоксибом находится в Фазе III клинических испытаний для лечения метастатического колоректального рака (Медицинский Центр "Сураски", Тель-Авив). Куркумин удаляет свободные радикалы, такие как супероксид анион и оксид азота и модулирует важные сигнальные каскады через NF- κ B, MAPK и JAK/STAT сигнальные пути [18]. Препарат ингибирует экспрессию многих провоспалительных медиаторов и

белков, включая цитокины, молекулы адгезии, гены рецепторов факторов роста. Основное действие куркумина – ингибирование фосфорилирования I κ B, которое ведет к уменьшению транслокации NF- κ B в ядро, этот механизм строго ассоциирован со снижением продукции провоспалительных хемокинов CXCL1, CXCL2, и CXCL8 и хемокинового рецептора CXCR4. Успешно прошел Фазу I для лечения прогрессирующего и метастатического рака молочной железы в комбинации с доцетакселом.

МК-231, известный также как Сулиндак, впервые коммерциализирован компанией Merck&Co (США) как противовоспалительное лекарство нестероидной природы. Проходит клинические испытания в Национальном институте рака (США) в качестве средства, предотвращающего рак легких у курильщиков с бронхиальной астмой. Находился в Фазе II испытаний комбинации с доцетакселом для лечения метастатического либо рецидивного рака молочной железы (Онкологический центр Фокс Чейз, США). МК-231 ингибирует деградацию I κ B β и Ras-зависимый сигнальный путь, что ведет к уменьшению активностей Akt1-киназы и транскрипционного фактора NF- κ B [24]. На эндометриальных клетках показано, что препарат практически полностью уменьшает активность NF- κ B и секрецию RANETS белков, блокирует TNF α - и IL-1 β -зависимую ДНК-связывающую активность NF- κ B. Сулиндак значительно уменьшает фосфорилирование и последующую деградацию I κ B-киназы, фосфорилирование и активацию NF- κ B, а также продукцию TNF α [37].

Еще одним ингибитором NF- κ B, находящимся в клинической разработке для лечения онкологических заболеваний по выбранным локализациям, является Копрекса – молбидат аммония. Не получил одобрения FDA для лечения начальных стадий болезни Вильсона-Коновалова (компания Пипекс Фармацевтикалс, США). Среди многих испытаний, находящихся на Фазах II-III, можно выделить исследование препарата в Корнельском университете. Исследователями обнародованы данные Фазы II клинических исследований у пациентов с РМЖ для предотвращения риска рецидива болезни.

Заключение

В большинстве случаев активация NF- κ B ведет к нарушению классических механизмов апоптоза раковых клеток и к их усиленной пролиферации, поэтому фармакологический поиск в данном направлении ориентирован на поиск эффективных селективных ингибиторов NF- κ B либо NF- κ B-зависимых сигнальных путей. Трудность поиска подобного лекарственного средства продиктована множественностью функций транскрипционного фактора, а также неоднозначностью его поведения при развитии опухоли. Существующие на данный момент ингибиторы I κ B β , I κ B α , протеасомы 26S и др. при длительном использовании проявляют выраженные токсические эффекты и негативно влияют на иммунную систему в целом. Поэтому на данный момент активно разрабатывается ис-

пользование ингибиторов в комбинированном действии с существующими противоопухолевыми препаратами. Необходимость такого подхода так же продиктована тем, что раковые клетки могут использовать NF- κ B как защитный механизм от лекарственной и лучевой терапии и тем, что многие противоопухолевые лекарства непосредственно индуцируют активность транскрипционного фактора NF- κ B в злокачественных клетках, провоцируя тем самым их устойчивость к фармакологическому воздействию. Изучение генома раковых клеток позволило определить ключевую роль NF- κ B в процессах канцерогенеза и критические точки его активации, однако в большинстве случаев активация NF- κ B в злокачественных клетках происходит не вследствие мутаций, а в ответ на воспалительные сигналы, идущие от их микроокружения. Большим подспорьем к эффективному использованию ингибиторов NF- κ B является развитие персонализированной медицины. Методы молекулярного профилирования опухолей, генетических нарушений регуляторов NF- κ B, оценка экспрессионного статуса NF- κ B-зависимых генов позволяют безошибочно определить необходимость использования данного вида терапии.

Список литературы

1. Ahmad R., Raina D., Trivedi V., Ren J., Rajabi H., Kharbanda S., Kufe D. MUC1 oncoprotein activates the I κ B kinase beta complex and constitutive NF- κ B signaling // *Nat. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 9. – P. 1419-1427.
2. Ahmed K.M., Cao N., Li J.J. HER-2 and NF- κ B as the targets for therapy-resistant breast cancer // *Anticancer Res.* – 2006. – Vol. 26. – №6B. – P. 4235-4243.
3. Basseres D.S., Baldwin A.S. Nuclear factor- κ B and inhibitor of κ B kinase pathways in oncogenic initiation and progression // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25. – P. 6817-6830.
4. Beck B., Blanpain C. Unravelling cancer stem cell potential // *Nat. Rev. Cancer.* – 2013. – №10. – P. 727-738.
5. Burstein E., Duckett C.S. Dying for NF- κ B? Control of cell death by transcriptional regulation of the apoptotic machinery // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 732-737.
6. Cilloni D., Martinelli G., Messa F., Baccarani M., Saglio G. Nuclear factor κ B as a target for new drug development in myeloid malignancies // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1224-1229.
7. De Souza P.L., Castillo M., Myers C.E. Enhancement of paclitaxel activity against hormone-refractory prostate cancer cells in vitro and in vivo by quinacrine // *Br. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 75. – №11. – P. 1593-1600.
8. DeAlmagro M.C., Vucic D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy // *Exp. Oncol.* – 2012. – Vol. 34. – №3. – P. 200-211.
9. Dong Z., Nemeth J.A., Cher M.L., Palmer K.C., Bright R.C., Fridman R. Differential regulation of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and TIMP-2 expression in co-cultures of prostate cancer and stromal cells // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 93. – P. 507-515.
10. Dutta J., Fan Y., Gupta N., Fan G., Gelinas C. Current insights into the regulation of programmed cell death by NF- κ B // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25. – P. 6800-6816.
11. Estrov Z., Shishodia S., Faderl S., Harris D., Van Q., Kantarjian H.M., Talpaz M., Aggarwal B.B. Resveratrol blocks interleukin-1 β -induced activation of the nuclear transcription factor NF- κ B, inhibits proliferation, causes S-phase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 987-995.
12. Fan S., Gao M., Meng Q., Latterra J.J., Symons M.H., Coniglio S., Pestell R.G., Goldberg I.D., Rosen E.M. Role of NF- κ B signaling in hepatocyte growth factor/scatter factor-mediated cell protection // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24. – P. 1749-1766.
13. Ghosh S., Baltimore D. Activation in vitro of NF- κ B by phosphorylation of its inhibitor I κ B // *Nature.* – 1990. – Vol. 344. – №6267. – P. 678-682.
14. Giri D.K., Aggarwal B.B. Constitutive activation of NF- κ B causes resistance to apoptosis in human cutaneous T cell lymphoma HuT-78 cells. Autocrine role of tumor necrosis factor and reactive oxygen intermediates // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 14008-14014.
15. Ho L., Davis R.E., Conne B., Chappuis R., Berczy M., Mhawech P., Staudt L.M., Schwaller J. MALT1 and the API2-MALT1 fusion act between CD40 and IKK and confer NF- κ B-dependent proliferative advantage and resistance against FAS-induced cell death in B cells // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – №10. – P. 2891-2899.
16. Isaiah G., SchauerJing Z., Zhen X., Xiaoqing G., Imelda M-U., Anil K.S., Peng H., and Jinsong L.. Interleukin-1 β Promotes Ovarian Tumorigenesis through a p53/NF- κ B-Mediated Inflammatory Response in Stromal Fibroblasts // *Neoplasia.* – 2013. – Vol. 15. – №4. – P. 409-420.
17. Jacobs M.D., Harrison S.C. Structure of an I κ B α /NF- κ B complex // *Cell.* – 1998. – Vol. 95. – №6. – P. 749-758.
18. Jagetia G.C., Aggarwal B.B. "Spicing up" of the immune system by curcumin // *J. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 19-35.
19. Kalgutkar A.S., Zhao Z. Discovery and design of selective cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic, anti-inflammatory drugs with potential utility as anti-cancer agents // *Curr. Drug Targets.* – 2001. – Vol. 2. – P. 79-106.
20. Karin M., Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death // *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – №3. – P. 221-227.
21. Klotz T., Bloch W., Jacobs G., Niggemann S., Engelmann U., Addicks K. Immunolocalization of inducible and constitutive nitric oxide synthases in human bladder cancer // *Urology.* – 1999. – Vol. 54. – P. 416-419.
22. Korkaya H., Paulson A., Iovino F., Wicha M.S.: HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27. – P. 6120-6130.

23. Kouroukis C.T., Baldassarre F.G., Haynes A.E., Imrie K., Reece D.E., Cheung M.C. Bortezomib in Multiple Myeloma: A Practice Guideline // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol). – 2013. – Vol. 13. – P. 463-469.
24. Kwon O., Kim K., He L., Jung M., Jeong S., Ahn J., Kim B. Complex formation of p65/RelA with nuclear Akt1 for enhanced transcriptional activation of NF-kappaB // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 365. – P. 771-776.
25. Lee C.H., Jeon Y.T., Kim S.H., Song Y.S. NF-kappaB as a potential molecular target for cancer therapy // Biofactors. – 2007. – Vol. 29. – №1. – P. 19-35.
26. Lenz G., Davis R.E., Ngo V.N., Lam L., George T.C., Wright G.W., Dave S.S., Zhao H., Xu W., Rosenwald A., Ott G., Muller-Hermelink H.K., Gascoyne R.D., Connors J.M., Rimsza L.M., Campo E., Jaffe E.S., Delabie J., Smeland E.B., Fisher R.I., Chan W.C., Staudt L.M. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma // Science. – 2008. – Vol. 319. – P. 1676-1679.
27. Li Q., Verma I.M. NF-kB regulation in the immune system // Nat. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 2. – P. 331-367.
28. Luo J.L., Kamata H., Karin M. IKK/NF-kappaB signaling: balancing life and death--a new approach to cancer therapy // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 2625-2632.
29. Mabuchi S., Ohmichi M., Nishio Y., Hayasaka T., Kimura A., Ohta T., Saito M., Kawagoe J., Takahashi K., Yada-Hashimoto N., Sakata M., Motoyama T., Kurachi H., Tasaka K., Murata Y. Inhibition of NF-kappaB increases the efficacy of cisplatin in vitro and in vivo ovarian cancer models // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – №22. – P. 23477-23485.
30. Merkhofer E.C., Cogswell P., Baldwin A.S.: Her2 activates NF-kappa B and induces invasion through the canonical pathway involving IKK alpha // Oncogene. – 2010. – Vol. 29. – P. 1238-1248.
31. Mimeault M., Batra S.K. Animal models relevant to human prostate carcinogenesis underlining the critical implication of prostatic stem/progenitor cells // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1816. – №1. – P. 25-37.
32. Nakshatri H., Goulet R.J. Jr. NF-kappaB and breast cancer // Curr. Probl. Cancer. – 2002. – Vol. 26. – P. 282-309.
33. Napetschnig J., Wu H. Molecular Basis of NF-kB Signaling // Annual. Review of Biophysics. – 2013. – Vol. 42. – P. 443-468.
34. Nguyen L.V., Vanner R., Dirks P., Eaves C.J. Cancer stem cells: an evolving concept // Nat. Rev. Cancer. – 2012. – Vol. 12. – №2. – P. 133-143.
35. Nikolopoulos S.N., Blaikie P., Yoshioka T., Guo W., Giancotti F.G. Integrin beta4 signaling promotes tumor angiogenesis // Cancer Cell. – 2004. – Vol. 6. – P. 471-483.
36. Noguchi Y., Makino T., Yoshikawa T., Nomura K., Fukuzawa K., Matsumoto A., Yamada T. The possible role of TNF-alpha and IL-2 in inducing tumor-associated metabolic alterations // Surg. Today. – 1996. – Vol. 26. – P. 36-41.
37. Peng Y., Power M., Li B., Lin T. Inhibition of IKK down-regulates antigen + Ig E-induced TNF production by mast cells: a role for the IKK-IkappaB-NF-kappaB pathway in IgE-dependent mast cell activation // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 77. – P. 975-983.
38. Pianetti S., Arsur M., Romieu-Mourez R., Coffey R.J., Sonenshein G.E. Her-2/neu overexpression induces NF-kappaB via a PI3-kinase/Akt pathway involving calpain-mediated degradation of IkappaB-alpha that can be inhibited by the tumor suppressor PTEN // Oncogene. – 2001. – Vol. 20. – P. 1287-1299.
39. Rajasekhar V.K., Studer L., Gerald W., Socci N.D., Scher H.I. Tumour-initiating stem-like cells in human prostate cancer exhibit increased NF- B signaling // Nat. Commun. – 2011. – Vol. 2. – P. 162.
40. Robert C. Bast Jr., Bryan Hennessy, and Gordon B. Mills The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – Vol. 9. – №6. – P. 415.
41. Samanta A.K., Huang H.J., Bast R.C. Jr., Liao W.S. Overexpression of MEKK3 confers resistance to apoptosis through activation of NFkappaB // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – №9. – P. 7576-7583.
42. Sethi G., Ahn K.S., Xia D., Kurie J.M., Aggarwal B.B. Targeted deletion of MKK4 gene potentiates TNF-induced apoptosis through the down-regulation of NF-kappa B activation and NF-kappa B-regulated antiapoptotic gene products // J. Immunol. – 2007. – Vol. 179. – P. 1926-1933.
43. Sinn D.I., Lee S.T., Chu K., Jung K.H., et al. Roh J.K. Proteasomal inhibition in intracerebral hemorrhage: neuroprotective and anti-inflammatory effects of bortezomib // Neuro sci. Res. – 2007. – Vol. 58. – P. 12-18.
44. Sorriento D., Illario M., Finelli R., Iaccarino G. To NFkB or not to NFkB: The Dilemma on How to Inhibit a Cancer Cell Fate Regulator // Transl. Med. UniSa. – 2012. – Vol. 4. – P. 73-85.
45. Suh J., Payvandi F., Edelstein L.C., Amenta P.S., Zong W.X., Gerlinas C., Rabson A.B. Mechanisms of constitutive NF-kappaB activation in human prostate cancer cells // Prostate. – 2002. – Vol. 52. – P. 183-200.
46. Suh J., Rabson A.B. NF-kappaB activation in human prostate cancer: important mediator or epiphenomenon? // J. Cell Biochem. – 2004. – Vol. 91. – №1. – P. 100-117.
47. Wilson W. III, Baldwin A.S. Maintenance of constitutive IkappaB kinase activity by glycogen synthase kinase-3alpha/beta in pancreatic cancer // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68. – P. 8156-8163.
48. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFkappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer // Endocr. Relat. Cancer. – 2005. – Vol. 12. – №1. – P. 37-46.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ»

«Креативная хирургия и онкология» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются результаты оригинальных исследований, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы.

Редакция руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» — так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься только статьи, оформленные в соответствии с этими требованиями.

В редакцию направляется 1 экземпляр статьи и ее электронный вариант (подписанный) с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на CD-диске (CD-RW) только в формате *.doc. Диск должен быть подписан (фамилия автора и название статьи). Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются. Электронный вариант статьи должен полностью соответствовать печатному тексту.

Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные 20 мм. Объем статьи должен составлять не менее 5 страниц печатного текста.

На последней странице основного текста должны быть подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Креативная хирургия и онкология». Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных. Редакция журнала не несет никакой ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи.

Для публикации статей аспирантов и соискателей обязательно рекомендательное письмо научного руководителя. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Редакция вправе изъять уже опубликованную статью, если выяснится, что в процессе публикации статьи были нарушены чьи-либо права или общепринятые нормы научной этики.

О факте изъятия статьи редакция сообщает автору, который представил статью рецензенту и организации, где работа выполнялась.

Схема построения статьи:

1. В начале 1-й страницы приводятся название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, наименование учреждения, где была выполнена работа. Далее приводятся полные Фамилия, Имя, Отчество автора и соавторов, должности, место работы с указанием индекса, рабочего телефона с кодом региона, адрес электронной почты. Далее следует резюме статьи на русском языке, ключевые слова (не более пяти). Резюме должно отражать основную цель исследования и его результат.

2. Далее на английском языке название статьи, инициалы, фамилия авторов, учреждение, где выполнена работа, резюме статьи, ключевые слова. Текст на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту.

3. Статья должна иметь введение (содержать краткое введение в проблему), цели и задачи исследования, материалы и методы исследования, результаты, заключение (выводы).

4. Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе. Список литературы печатается в алфавитном порядке (сначала публикации на русском языке, далее – иностранные), согласно ГОСТ 7.1-84. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников, то через запятую без пробела) в соответствии с номером в списке литературы.

5. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например, рак молочной железы (РМЖ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

6. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы готовятся в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Иметь порядковый номер и название. Место в тексте, где должен быть помещен рисунок, обозначается по тексту иллюстрацией либо квадратом с указанием в нем номера и названия рисунка. Иллюстрации (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) **представляются в электронном виде отдельными файлами в формате TIFF** (расширение для PC *.tif) в натуральную величину с расширением 300 dpi (точек на дюйм). Рисунки в виде внедренных в Word'95/97 файлов НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

8. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Таблицы должны быть внедрены в текст.

9. Диаграммы оформляются аналогично рисункам и **представляются в виде отдельных файлов в формате EXCEL** (*.xls) с указанием номера и названия диаграммы. Место в тексте, где должна быть помещена диаграмма, обозначается по тексту иллюстрацией либо квадратом с указанием в нем номера и названия диаграммы.

10. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

11. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

Образцы оформления литературы:

Статья в журнале	Суконко О.Г. Лимфодиссекция при раке почки // Хирургия. – 2003. – №7. – С. 2–5.
Книга	Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Михина З.П. и др. Консервативное лечение рака легкого. - М.: Литтерра, 2005. - 128 с.
Глава в книге, статья в сборнике	Сидоров М.А., Гансе В.В. Экстренные полостные эндоскопические исследования и операции // Хирургия: наука и труд. - Н.Новгород: НГМА, 1999. - С. 48—50.
Редакторы, составители в качестве авторов	Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. А.Н.Климова. - Л.: Медицина, 1989. - 176 с.
Материалы конференций	Рак молочной железы. Возможности комбинированного лечения // Тез. докл. II Всерос. науч.практ. конф. с международным участием. - Н. Новгород, 1995. - С. 211-224.
Иностранные издания	1. Irwin D. Antibody responses to hepatitis / D. Irwin, S. Millership // Commun. Dis. Public Health. – 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 139-140. 2. Control of hepatitis / F. Averboff, C. Shapiro, B. Bell et al. // J. Amer. Med Assoc. - 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 148-211.