

ложнений. Более выраженный лучевой патоморфоз отмечен у больных с однократным облучением (73 и 50% соответственно). При динамическом 2-летнем наблюдении отмечено, что при предоперационном облучении однократными высокими дозами на фоне гипоксии рецидивы отсутствовали (при предоперационном крупнофракционном облучении рецидивы выявлены в 4,3% случаев); отдаленные метастазы выявлены в 9,7% случаев (19,4% в контрольной группе). Методика предоперационной гипоксирадитерапии однократными высокими дозами может быть рекомендована в комбинированном лечении РМЖ.

Поступила 16.08.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-089.844

*С. Н. Блохин, К. П. Лактионов, С. М. Портной,
Н. Г. Кормощ, И. В. Коптяева*

К ВОПРОСУ О ПЕРВИЧНОЙ ПЛАСТИКЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОБСТВЕННЫМИ ТКАНЯМИ

НИИ клинической онкологии

Потеря молочной железы после радикального лечения по поводу рака воспринимается не только как физический недостаток, но и является для женщин серьезной психической травмой, которая оказывает решающее воздействие на ее поведение в быту и обществе.

По данным психологического анализа [3], у 90% наблюдаемых больных отмечались чувство неполноценности, у 75% — страх смерти, депрессия, отчаяние. Исчезновение полового влечения выявлено у 30% больных. У 22% после мастэктомии произошел межличностный конфликт с последующим распадом семьи.

В настоящее время реабилитация больных РМЖ стала серьезной медико-социальной проблемой. Как показывают анализ [3] и изучение социально-психологического статуса, 30% этих женщин не могут смириться

с потерей молочной железы. Медикаментозная терапия и применение наружного протезирования не устраняет депрессивного состояния у этой категории больных, выключая их из активной социально-трудовой деятельности.

Стремление одновременно с производством радикального онкологического вмешательства при РМЖ добиться восстановления формы органа является перспективным направлением модификации онкологических операций [1, 2]. В качестве пластического компонента таких операций наиболее привлекательно использование поперечного ректоабдоминального лоскута, позволяющего создать имитацию органа соответствующего объема без использования аллотрансплантата [4].

Поступая в клинику и общаясь с пациентами, которым выполнена радикальная мастэктомия, больная получает максимальную информацию о косметических неудобствах, связанных с этой операцией. В этот период у женщины определяется ее отношение к потере молочной железы. На этом этапе мы предлагаем выполнение пластической операции одновременно с радикальной мастэктомией. Отношение женщин к пластической операции различно и зависит от многих факторов, описание которых занимает специальный раздел психологии.

Мы предложили первичную пластику 22 больным, 3 отказались, 19 согласились на операцию (табл. 1). Говоря о психологическом статусе этих женщин после операции, мы отмечаем, что ни одна из женщин не сожалела о выполнении операции. У этих больных практически не появляется психических нарушений, которые есть у женщин перенесших радикальную мастэктомию.

Теперь мы хотим остановиться на методических подходах к выполнению этих операций. Техника выполнения молочной железы зависит от объема хирургического вмешательства, а также от предоперационного и послеоперационного (химиолучевого) лечения. При небольших опухолях (T1—2), локализующихся в нижних квадрантах, мы выполняем радикальную резекцию молочной железы. Иногда из отдельного разреза выполняется подмышечная лимфаденэктомия и редукционная пластика обеих молочных желез.

В послеоперационном периоде проводится лучевая терапия на область молочной железы, при необходимости полихимиотерапия. При небольших объемах молочных желез, когда редукционная пластика затрудни-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии процесса и вида операции

Вид операции	Стадии					Итого
	T1N0M0	T2N1M0	T1N2M0	T3N2M0	T4N1M0	
Радикальная резекция в редукционном варианте	1	3	—	—	—	4
Радикальная резекция с пластикой ректоабдоминальным лоскутом	—	5	—	—	—	5
Подкожная мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией и пластикой ректоабдоминальным лоскутом на одной мышце	—	—	1	—	—	1
Радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы и пластикой ректоабдоминальным лоскутом на двух мышцах	—	4	—	4	1	9
Всего...	1	12	1	4	1	19

Т а б л и ц а 2. Осложнения после операций при раке молочной железы с одномоментной пластикой

Вид операции	Осложнения				Итого
	грыжа	некроз пупка	расхождение донорской раны	частичная или полная утрата донорского лоскута	
Радикальная резекция в редукционном варианте	—	—	0	0	0 из 5
Радикальная резекция с пластикой ректоабдоминальным лоскутом	1	0	0	0	1 из 5
Подкожная мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией и пластикой ректоабдоминальным лоскутом на одной мышце	0	0	0	0	0 из 1
Радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы и пластикой ректоабдоминальным лоскутом на двух мышцах	0	1	1	0	2 из 9
Всего...	1	1	1	0	3 из 19

тельна, мы использовали часть поперечного абдоминального лоскута на противоположной прямой мышце, для восполнения дефекта после резекции железы. Использование противоположной мышцы диктуется тем, что в послеоперационный период парастеральная зона подвергается облучению, что может привести к нарушению кровотока по внутренней грудной артерии. Техника операции следующая: выполняются резекция молочной железы в необходимом объеме и лимфаденэктомия. Возникший дефект кожи и ткани молочной железы восполняется за счет части абдоминального лоскута, перемещенного на контрлатеральной мышце через туннель к месту дефекта (5 случаев). В случаях, когда выполняется радикальная мастэктомия, связанная с большой потерей ткани, для пластического закрытия дефекта грудной стенки (подмышечной и подключичной областей) и создания объема молочной железы мы выполняем пластику ректоабдоминальным лоскутом на двух мышцах. Перемещение ректоабдоминального лоскута на двух мышцах дает возможность сохранить практически весь объем донорской ткани и покрывает потребности ткани, возникающие после радикальной мастэктомии (9 случаев).

В одном случае при множественности зачатков опухоли была выполнена подкожная мастэктомия с первичной пластикой поперечно ректоабдоминальным лоскутом на одной противоположной прямой мышце.

Говоря о косметическом эффекте, являющимся основной целью этих операций, следует отметить, что наилучший первичный косметический эффект достигается при редукционных вариантах резекции, а также при восполнении дефекта частью лоскута.

Косметический эффект при первичной пластике после радикальной мастэктомии является недостаточным из-за различной эластичности кожи здоровой железы и вновь сформированной, а также вследствие отсутствия соска и ареолы, поэтому выполняется второй этап, в ходе которого производятся пластика сосково-ареолярного комплекса и коррекция здоровой железы. Все выполненными нами пластические операции не нарушали сроков и объемов предоперационного и послеоперационного химиолучевого лечения. Проводимая

химиолучевая терапия в значительной степени повышает риск развития осложнений, но обычно эти осложнения не наносят значительного ущерба косметическому эффекту, что в значительной мере дает преимущества перед первичной пластикой с использованием силиконовых эндопротезов, когда осложнения в зоне сформированной молочной железы заканчиваются отторжением протеза и полной потерей косметического эффекта.

Осложнения были следующими (табл.2): у 1 больной образовалась послеоперационная грыжа, возникновение этого осложнения связано с нарушением послеоперационного режима. Грыжа была устранена путем укрепления брюшной стенки лавсановой сеткой. В 1 случае возник некроз пупка, некротизированная ткань была иссечена, рана зажила вторичным натяжением, втянутый рубец, оставшийся на месте пупка, в значительной степени имитирует пупочное втяжение. У 1 пациентки произошли некроз жировой клетчатки и образование полости между вновь сформированным пупком и донорским рубцом. Рана была консервативно очищена и на 5-е сутки наложены вторичные швы.

В раннем послеоперационном периоде (24—30 ч) необходима борьба с венозным стазом в перемещенном лоскуте. Мы считаем, что это состояние способно привести к некрозу лоскута. Венозный стаз в условиях предоперационной лучевой терапии на парастеральную зону возникает в 90% случаев из-за лучевого повреждения внутригрудной вены, по которой осуществляется венозный дренаж из лоскута. С целью предупреждения и устранения венозного стаза использовали следующие методы: при выделении прилежащей ножки мы оставляем большее количество перфорантных сосудов, при выделении внутригрудной артерии и вены на стороне, подвергшейся лучевому воздействию, стараемся минимально обнажать сосудистый пучок; при выборе разворота лоскута используем поворот на 90°, что дает наименьшее натяжение на прилежащую ножку. После операции мы придаем больной сидячее положение для облегчения венозного оттока. Если перечисленные выше мероприятия не дали эффекта и стаз нарастает, мы ставим на лоскут медицинские пиявки. Время на-

блюдения — от 1 до 24 мес. Практически все больные удовлетворены косметическим эффектом и хорошо себя чувствуют.

Первый опыт включения пластических операций в комплекс лечения РМЖ внушает оптимизм. При дальнейшей работе в этом направлении предстоит оценить значение предоперационной и послеоперационной химиолучевой терапии на жизнеспособность лоскута, изучить проблемы, связанные с рецидивами опухоли, т.е. их частоту, возможности диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасименко В. Н., и др. // *Вопр. онкол.* — 1983. — №10. — С.2—15.
2. Демидов В. П., Пак Д. Д., Евтягин В. В. // *Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы/Тез. симпозиума.* — С.-Петербург, 1993. — С.31—32.
3. Малыгин Е. Н., Марилова Т. Ю. // *Вопросы пластической хирургии молочной железы/Тезисы конференции.* — М., 1989. — С.26.
4. Hartampf C. R., Scheflan M., Black P. W. // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1982. — Vol.69. — P.216—221.

Поступила 16.08.93 г.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 612.017.1:616-006

Е. Ю. Москалева, Н. А. Илюшина, В. Н. Тарасов,
Б. Ш. Чиквашивили, В. П. Летагин, А. В. Караулов

ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК ЛИМФОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической диагностики, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики, г. Москва

Предрасположенность отдельных лиц к развитию опухолевых заболеваний связывают с обусловленной различными причинами нестабильностью генома отдельных клеток. Важная роль в развитии генетической нестабильности принадлежит врожденным или приобретенным нарушениям процессов репарации ДНК [1, 2]. Снижение способности лимфоцитов к репарации ДНК обнаружено не только при заболеваниях, сопровождающихся врожденной предрасположенностью к развитию опухолей (пигментная ксеродерма, анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия, синдром Кокэйна), но и у больных раком молочной железы до проведения им химио- или радиотерапии [4, 9, 11]. Подобные изменения в системе репарации могут приводить к накоплению в периферической крови клеток с поврежденной структурой ДНК. При этом следует подчеркнуть, что нарушение стабильности генома лимфоцитов, обусловленное врожденными факторами, повреждающими воздействиями или индуцированное опухолевым процессом, приведет к нарушению функций иммунокомпетентных клеток, развитию иммунодефицитных состояний и прогрессии опухолевого процесса. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение структуры ДНК

лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови первичных больных раком молочной железы до и после химиотерапии по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров.

Материалы и методы. Обследовано 58 здоровых доноров и 38 первичных больных раком молочной железы разной степени тяжести до начала химио- или химиорадиотерапии перед мастэктомией. Тяжесть заболевания характеризовалась размером опухоли и наличием и количеством метастазов по стандартной клинической классификации. Химиотерапию назначали по схеме Купера (винкристин 1—1,5 мг внутривенно, 5-фторурацил 750 мг внутривенно, метотрексат 40 мг внутривенно, циклофосфан 1 г внутримышечно в 1, 8 и 15-е сутки), больные получали также преднизолон 30 мг перорально с 1-е по 15-е сутки и индометацин по 150 мг перорально с 1-го дня лечения в течение 1 года.

Забор венозной крови у здоровых доноров и обследуемых больных осуществляли в утренние часы (до 11 часов утра) натощак. В качестве стабилизатора использовали глюкоглицер. Лимфоциты выделяли из свежей крови [6] при центрифугировании лейкоцезы через градиент фиколл-пак (Pharmacia). Лейкоцезы получали после предварительного отделения основной массы эритроцитов при их агглютинации в течение 15 мин после добавления к образцу крови равного объема 3% раствора декстрана Т500 (Pharmacia). Лимфоциты собирали с интерфазы на границе раздела плазма—фиколл, а гранулоциты, содержащие в основном нейтрофилы, получали из осадка после удаления примеси эритроцитов с помощью гипотонического шока. Выделенные клетки 3 раза промывали фосфатно-солевым буфером и использовали для исследования. Фракция лимфоцитов содержала помимо этих клеток 10—20% моноцитов и 5—10% гранулоцитов.

Структуру ДНК изучали с помощью прямого флуориметрического метода [5] и модификации [12] с использованием в качестве флуорофора бромиды этидия. При этом оценивали скорость щелочной денатурации ДНК в % ДНК, остающейся в виде двунитевой ДНК через 60 мин инкубации лизата клеток при 15° С после предварительного установления денатурирующего значения pH 12,8 в течение 30 мин при 0° С. Количество двунитевой ДНК D, остающейся в пробах после щелочной обработки, рассчитывали по формуле: $T = (P - B) / (T - B) \cdot 100\%$, где B — фоновая флуоресценция проб, позволяющая оценить вклад всех других компонентов среды, кроме двунитевой ДНК, в общую флуоресценцию (она определяется после обработки лизатов ультразвуком и щелочью pH 12,8 для полной денатурации ДНК); T — полная флуоресценция, обусловленная двунитевой ДНК и флуоресцирующими примесями; P — флуоресценция, определяемая долей двунитевой ДНК после щелочной денатурации. Величина D тем меньше, чем выше количество однонитевых разрывов и щелочелавильных сайтов, которые в щелочных условиях превращаются в разрывы. Флуориметрию проводили на флуориметре «Jasco FP 550» при длине волны возбуждения 520 нм и эмиссии — 590 нм.

Статистическую обработку проводили с помощью метода Стьюдента и метода гистограмм, исходя из предположения, что исследуемый признак (величина D) подчиняется закону однонормального распределения. Расчет теоретической кривой производился исходя из стандартной дисперсии.

Результаты и обсуждение. Состояние структуры ДНК лимфоцитов и нейтрофилов здоровых доноров и больных раком молочной железы оценивали по величине D, отражающей скорость щелочной денатурации ДНК лизатов клеток в стандартных условиях щелочного лизиса. Она определяется количеством однонитевых разрывов (ОР), присутствующих в клеточной ДНК, и/или щелочелавильных сайтов (ЩЛС), которые в процессе щелочного лизиса превращаются в ОР. Снижение величины D свидетельствует об увеличении ОР или ЩЛС в клеточной ДНК т.е. о повреждении и частичной фрагментации ДНК клеток. У здоровых доноров этот показатель для лимфоцитов колеблется от 69,3 до 98,6%, составляя в среднем $81,9 \pm 1,0\%$. Частота встречаемости различных значений этого показателя соответствует