

Раздел II

**КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ.
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.
НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

УДК УДК 616.71-006:615.832.97

О КРИТЕРИЯХ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОДЕСТРУКЦИИ
КОСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ

С.В.ДИАНОВ*

Для лечения больных костными опухолями с 1976 года в клинике травматологии и ортопедии Астраханской госмедикакадемии, по предложению Н.П.Демичева применяется криохирургический метод [3, 4]. Метод предложен для разрушения визуально неконтролируемых элементов опухолей при резекциях костей. Ответная реакция опухолевых тканей на криовоздействие и характер возникновения и развития деструкции опухолевых элементов до настоящего времени остаются малоизученными.

Цель – определение закономерностей нарушения структур опухолей при обработке их сверхнизкими температурами.

Прооперировано 1327 больных с онкологическими поражениями костей с 1964 по 2007 год, из которых у 526 производилась криообработка костных ран после классических резекций. На резекционный дефект воздействовали 3 циклами инстилляцией жидкого азота или контактной обработкой. Экспозиция цикла – до 3 минут, с последующим самооттаиванием. Воздействие сверхнизких температур изучено на фрагментах опухолей, взятых у 117 больных. размером 10×10×10 мм, отражены в табл.1.

Вид опухоли и количество фрагментов

Таблица 1

Вид опухоли	Количество фрагментов
Остеоид-остеома	24
Остеобластома	3
Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз)	78
Хондрома	33
Хондробластома	18
Гигантоклеточная опухоль(остеокластома)	54
Солитарная костная киста	48
Аневризмальная костная киста	15
Фиброзная дисплазия	24
Метафизарный фиброзный дефект	24
Хондросаркома	8
Итого:	329

Фрагменты новообразований подвергались инстилляционному и контактному криовоздействию *in vitro* (температура кипения жидкого азота – 195,8°). Контактное криовоздействие на фрагмент велось криоаппликатором, разработанным на кафедре холодильного оборудования Астраханского государственного технического университета [2]. Экспозиция криообработки проводилась до достижения максимального снижения температуры. Измерение температуры в области вмешательства контролировалось с помощью медь-константановых термопар и потенциометра. Исследуемые ткани фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина и проводились через спирты восходящей крепости. После заливки в парафин, изготавливались срезы толщиной 8-10 мкм, которые окрашивали гематоксилином – эозином. Оценка числа некротизированных элементов опухолевых элементов производилась с помощью микрометрической сетки [1]. Инстилляцией жидкого азота на гигантоклеточную опухоль, в течение первой минуты, её температура снижалась до –154°. Более продолжительное кипение жидкого азота на фрагменте опухоли не приводило к дальнейшим температурным изменениям.

Контакт охлаждённого зонда аппликатора давал снижение температуры ткани до –89° в течение первых 7-8 минут воздействия и на расстоянии до 2 мм от последнего. Гистологическое изучение препарата выявило отчётливый некроз клеток остеокластома. Всё пространство препарата занимал несистематизированный тканевой детрит.

Разрушенная цитоплазма гигантских клеток представлена гомогенной прозрачной массой. Одноядерные и гигантские клетки деформированы на периферии криовоздействия. Клеточные оболочки разорваны. Инстилляцией жидкого азота на гигантоклеточную опухоль, при морфометрической оценке результата вмешательства, разрушаются от 60% до 80% патологической ткани, а в зоне контактной криообработки, определяется от 80% до 100% некротизированных элементов. Своёобразно реагируют при проведении троекратного цикла «замораживание-оттаивание» и контактного криовоздействия. хрящеобразующие опухоли (остеохондромы, хондромы и хондробластомы).

Замораживание жидким азотом их фрагментов позволяет снизить температуру ткани до – 138° в первую минуту его подачи. Более длительная инстиляция не уменьшала явно температуры. До -53°, в течение пяти минут, температура опухоли снижалась при контакте с зондом криоаппликатора. Достигнуть большего снижения температуры за счет экспозиции не удалось. Морфологическое исследование хрящевого компонента опухолей, выявило дезориентацию структур хрящевой ткани и разрушенные хондроциты и хондробласты. Отдельные клетки представлены только третьей или половиной своего бывшего объёма, с разорванными клеточными оболочками. Зона криогенного влияния характеризуется однородной массой с контурами бывших клеток, в которых ядра отсутствуют или представлены их тенями. По краям криодеструкции отдельные ядра хондроцитов пикнотизированы и находятся на периферии прозрачной, плохо окрашивающейся цитоплазмы. На фоне полостей, заполненных разрушенной мертвой тканью, видны уплотнённые хондробласты с вытянутой неровной фестончатой формой (рис.1).

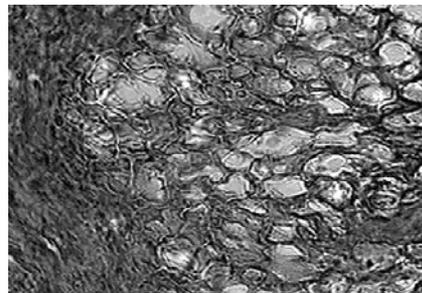


Рис.1. Микрофотограммы хондробластомы головки бедра больного С., 61 лет. Деструкция хондробластов и стромы в результате криовоздействия (окраска гематоксилином и эозином, ув. 7×10)

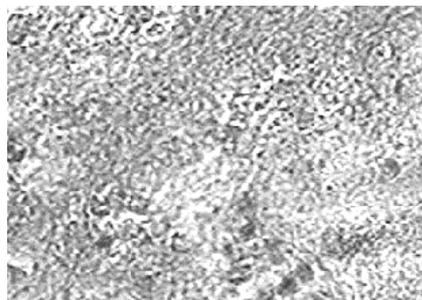


Рис.2. Микрофотограммы хондросаркомы плечевой кости больной С., 24 лет. Криовоздействие приводит к деструкции опухоли (окраска гематоксилином и эозином, ув. 7×10)

При заливке жидкого азота на опухоль, количество разрушенных хрящевых опухолевых клеток, определяемых морфомет-

* Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Астраханская ГМА, 414000, Астрахань, ул.Бакинская,121, т.8(512)258170

рически, достигает 50%, а по периферии криоконтакта – 70% на расстоянии до 2 мм от охлаждённого зонда. Хондросаркома оказалась чувствительной к сверхнизким температурам и реагировала на сверхнизкие температуры некрозом на расстоянии 2-3 мм от зоны воздействия. Разрушенные структуры опухоли и девитализация клеток наблюдалась до 80% исследуемой площади среза при инстилляционной и до 100% – при контактной. Минимально достигнутая температура при инстиляции -152°, а при контактном криовоздействии -96,5° к 9 минуте обработки.

Основное вещество опухоли было размыто, и в нём не дифференцировались контуры клеток. Ядра угадывались в виде легких слабоокрашенных теней или полностью отсутствовали. Ткань, подвергнутая криоконтакту, выступала в виде однородной бесформенной массы (рис.2).

Нам не удалось установить видимых нарушений тканей костеобразующих опухолей на морфологическом уровне, что по всей вероятности связано с низкой теплопроводностью остеогенных структур, но это не исключает возможных нарушений на субклеточном или молекулярных уровнях. Сохраненные операции произведены 8 больным с хондросаркомой, которые прослежены в сроки до 5 лет, после проведенной операции. В течение 5 лет у троих больных зарегистрированы рецидивы, причём у одной больной, обратившейся в терминальной стадии рецидивирования, отмечено метастазирование в легкое.

Результаты оперативного лечения доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей оценивались по отсутствию рецидива. Криогенное вмешательство позволило снизить число рецидивов доброкачественных новообразований в сравнении с традиционными резекциями костей (табл.2).

Таблица 1

Результаты оперативного лечения доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей

Виды опухолей	Характер вмешательства	Количество больных	Положительные результаты	Рецидив
Костеобразующие опухоли	криохирургическое	18	18	-
	традиционное	29	29	-
Хрящобразующие опухоли	криохирургическое	266	263	3
	традиционное	506	472	34
Гигантоклеточная опухоль	криохирургическое	52	44	8
	традиционное	15	10	5
Кистозные поражения	криохирургическое	100	97	3
	традиционное	61	52	9
Фибрознодиспластические поражения	криохирургическое	90	87	3
	традиционное	50	42	8
Итого		1187	1114	73
%		100%	93,8%	6,1%
±m%			±0,7%	±0,6%

Опухоли и опухолеподобные поражения костей, под воздействием сверхнизких температур претерпевают определенную девитализацию. Разрушение структуры клеток и соединительнотканной стромы опухоли, а также разрывы оболочек, связанны, по всей вероятности, с образованием кристаллов внутриклеточного льда. Достаточной для потери жизнеспособности подвержены распаду ткани хрящобразующих опухолей. Наиболее подвержены криодеструкции, из исследуемых опухолей, хондросаркомы и гигантоклеточные опухоли. Метод позволяет повысить абластичность проводимых резекций костей, благодаря деструкции визуально не контролируемых во время резекций патологических микроструктур, и исключить чрезмерную радикальность операции за счет дополнения криовоздействия. Результаты исследования дают возможность расширить показания к применению криогенных способов лечения в костной онкологии.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М., Медицина, 1990. – 379 с.
 2. Галимова Л.В. и др. // Медицинская криогенная техника: Мат-лы Всесоюз. школы. – М, 1988. – С.37–38.
 3. Демичев Н.П. Совершенствование методов лечения ортопедо-травматологических больных: Сб. науч. тр.– Ростов-на-Дону, 2001. – С.43–44.
 4. Демичев Н.П., Тарасов А.Н. Диагностика и криохирургия костных кист. – М.:МЕДПресс-информ, 2005. – 144 с.

УДК 616-006; 618.19

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ РЕЦИДИВОВ САРКОМЫ И РАКА ТЕЛА МАТКИ

Р.Ф. САВКОВА*, Л.Ф. ЮДИНА*, А.С. ДЗАСОХОВ*, М.А. ГЕРАЩЕНКО**

Гипоксия является необходимым условием для возникновения и роста опухолевой ткани и диссеминации опухоли в организме. Достоверно установлено, что парциальное давление кислорода в опухолевой ткани значительно ниже, чем в нормальной ткани поражённого органа: парциальное давление кислорода прогрессивно снижается и непосредственно в опухолевой ткани: от относительно низкого уровня гипоксии на периферии опухоли и вплоть до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где парциальное давление кислорода нулевое [1, 9].

Патогенез хронической тканевой гипоксии у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, носит двойственный характер. Первично хроническая тканевая гипоксия развивается из-за воздействия опухоли и продуктов её жизнедеятельности на организм пациента, впоследствии усугубляется острой тканевой гипоксией из-за токсического действия химиопрепаратов на здоровые ткани [4, 5, 6]. При прогрессировании опухолевого процесса в тканях организма накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что способствует снижению окислительно-восстановительного потенциала в этих тканях. Опухолевый рост ведет к спаду парциального давления кислорода во всех органах и тканях организма. По мере роста объёма опухоли снижение парциального давления кислорода в тканях нарастает. Опухоль и продукты её жизнедеятельности негативно действуют на энергетический обмен, разобщая процессы окислительного фосфорилирования в печени пациента [1,2,4,7,8].

Попытки использовать кислород при лечении злокачественных опухолей предпринимались с середины 20 века. В 30-х годах 20-го века впервые в клинической практике Mitchel применил ингаляцию кислорода при нормальном атмосферном давлении с целью повышения парциального давления кислорода в аноксических зонах опухоли. При злокачественных новообразованиях визуальных локализаций Saal, Palicho в 1957 году применяли подкожные инъекции кислорода. В это время было установлено, что аноксические участки опухоли возникают из-за выраженного нарушения микроциркуляции, а оксигенация способствует организации некротических (аноксических) участков опухоли, развитию новых кровеносных сосудов и микроциркуляторного русла, обеспечивая устранение или снижение тканевой гипоксии, тем самым создавая противоопухолевый эффект [4,6]. Гипербарическая оксигенация (ГБО) представляет собой ингаляцию кислорода при повышенном атмосферном давлении и относится к методам общей оксигенотерапии. У больных, получавших химиотерапию в условиях ГБО, отмечено ослабление побочных эффектов противоопухолевых препаратов. У больных раком яичников, получавших химиотерапию в условиях ГБО, снижалась токсичность циклофосфана и падала концентрация фибриногена в крови. У женщин, страдающих этим заболеванием, усиливалось мочеотделение после I сеанса ГБО, снижался объем асцита, исчезали тошнота и рвота. Среди других эффектов ГБО наблюдалось уменьшение повреждающего действия циклофосфана на биоэнергетический обмен у больных раком яичников [4, 8].

В исследовании воздействия оксигенотерапии на гомеостаз больных раком яичников в процессе цитостатической терапии было установлено повышение эффективности адьювантной полихимиотерапии по схеме СР (цисплатин + циклофосфан) в стандартных дозировках, рассчитанных с учётом площади поверхности тела пациенток [3]. С целью изучения возможности повышения эффективности цитостатической терапии химиорезистентного рецидива саркомы и рака тела матки авторами проведено лечение на фоне ГБО. В обоих случаях использовалась барокамера ОКА-МТ в режиме 0,5 ати, 10 сеансов по 40 минут. Сеансы ГБО проводились параллельно с цитостатической терапией с первого дня введения химиопрепаратов.

Пациентка Ч., 1951 г. р., в ноябре 2001 г. по месту жительства экстирпация матки без придатков по поводу миомы матки. Микропрепараты морфологами онкологических учреждений не консультированы, утеряны. В ноябре 2005 г. обратилась к гинекологу по месту жительства по поводу болей в нижних отделах

*Московский областной онкологический диспансер
 **ГРБ г. Балашиха