

Г.Ц. Дамбаев, В.Э. Гюнтер, И.А. Хлусов, В.Е. Хитрихеев, Л.В. Загребин,
Е.Г. Соколов, М.М. Соловьев

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОПАТОЛОГИИ

Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Томск

В настоящее время увеличился удельный вес онкологической патологии в общей структуре заболеваемости; сохраняется высокий уровень смертности при онкологических заболеваниях. Своевременная диагностика, оптимальный выбор терапии способствуют улучшению результатов лечения. Применение современных технологий улучшает результаты хирургического лечения у данной категории больных. В сообщении представлен опыт хирургического лечения пациентов с онкологической патологией грудной и брюшной полостей с использованием новой технологии. При хирургическом лечении рака легких использовались методики герметизации культи бронха с использованием конструкций из сверхэластичных материалов с памятью формы, методика лимфодиссекции ультразвуковым деструктором-аспиратором оригинальной конструкции. При хирургическом лечении рака пищевода, желудка, поджелудочной железы применялись оригинальные способы наложения функциональных анастомозов. С применением имплантатов с памятью формы выполнялись резекции печени и поджелудочной железы. Результаты проведенных экспериментальных исследований по применению клеточной терапии перспективны для реабилитации пациентов.

Ключевые слова: онкология, имплантаты

Благодаря разработкам НИИ ММ при ТГУ и СФТИ Томска сплавов с памятью формы отечественная медицина получила уникальные материалы из никелида титана, обладающего био-инертностью, биоадгезивностью, имеющего сквозную пористость. Разработанные конструкции из никелида титана с успехом применяются для реконструктивно-пластических операций, в том числе и для замещения костных дефектов. Пористый никелид титана (ПНТ) является корректным материалом для замещения различных полостей. Живые ткани легко прорастают в пористой структуре никелида титана; при этом между живой тканью и имплантатом формируется непосредственная связь, подтвержденная морфологическими исследованиями. После прорастания ткани в пористой матрице образующийся композиционный материал способен обеспечить микроциркуляцию жидкости в тканях организма. Биосовместимость пористых материалов из никелида титана позволяет им длительно функционировать в организме не отторгаясь, при этом обеспечивать стабильную регенерацию клеток и создавать надежную фиксацию с тканями, а также механическое сцепление и химическое взаимодействие с компонентами элементного состава имплантата. Реакция костной ткани на имплантацию, например, заключается в том, что между костью и имплантатом формируется непосредственная связь с образованием зрелых костных структур как на границе кость-имплантат, так и в порах имплантата.

Материалы с памятью формы открыли новые возможности в остеонкологии. Их применение дает возможность размещать дефекты длинных и коротких трубчатых костей, позвонков, пластику средней и верхней зон лица; использовать стандартные эндопротезы в более широком диапазоне; сокращать сроки иммобилизации и уменьшать реакцию отторжения. В костной онкологии используются различные конструкции, порошковые формы, нити из никелида титана, композиционные устройства. Кроме того, пористые материалы из никелида титана, насыщенные растворами антибиотиков, приобретают выраженные антимикробные свойства.

Обладая капиллярным эффектом, имплантаты способны удерживать и постепенно отдавать раствор антибиотика в течение длительного времени, что очень важно при реконструктивных операциях у онкологических больных, ослабленных предоперационной лучевой и химиотерапией.

В настоящее время клеточная и тканевая трансплантации рассматриваются как перспективный метод лечения широкого спектра патологии, включая онкологические и онкогематологические заболевания. Тем не менее существуют проблемы клеточной терапии (строгий отбор пациентов, иммунные реакции хозяина, расселение трансплантированных клеток в организме, быстрая их утилизация, краткосрочный эффект лечения), которые можно решить либо минимизировать с помощью применения носителей-инкубаторов для клеточного материала. Они позволяют ставить вопрос о возможности создания, выращивания и имплантации искусственных органов, пролонгации терапевтических эффектов трансплантированных клеток.

Последний (6-й) Мировой конгресс по биоматериалам, состоявшийся в США в 2000 г., обозначил различные направления поиска материалов для конструирования носителя, например, полимеров, керамики, металлов. В практике Томских лечебных учреждений почти 20 лет активно используется никелид титана, обладающий наиболее оптимальными физико-химическими и биомедицинскими свойствами, делающими его «невидимым» для гомеостатических систем организма. В связи с этим экспериментальное и клиническое тестирование ПНТ как перспективного носителя для формирования гибридных имплантатов и искусственных органов представляло несомненный интерес.

Работа носит комплексный характер и выполнялась в клинике (раковые больные) и эксперименте (культивирование *ex vivo* и *in vivo*).

В экспериментальной части исследований клетки костного мозга вымывали из бедренной кости мышей CBA/CaLac препаративной средой RPMI-1640 с 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), разводили пол-

ной культуральной средой (без гидрокортизона) до требуемой концентрации жизнеспособных нуклеаров. Затем во взвесь миелокарицитов помещали кубик ПНТ. Через 24 ч ПНТ переносили в другие пробирки, определяли число засеявшихся в него клеток и выращивали в течение 6 недель при 37°C и 5% CO₂ в культуральной среде следующего состава: 12,5% ЭТС, 12,5% лошадиной сыворотки, 300 мг/л L-глутамина, 2,5×10⁻⁵ М 2-меркаптоэтанола, 10⁻⁶ гидрокортизона гемисукцината и 75% RPMI-1640. Каждую неделю меняли половину среды (1 мл).

Считали число ядросодержащих, а также жизнеспособных миелокарицитов в культуральной среде; оценивали морфологию клеток. Количество кокшированных прекурсоров грануломоноцитопоза (КОЕ-ГМ) и гранулоцитопоза (КОЕ-Г) в жидкой фазе определяли методом колониеобразования в метилцеллюлозной культуре ткани при клонировании миелокарицитов в течение 7 сут. В качестве стимуляторов роста применяли супернатант стимулированных ФГА спленоцитов мыши (10%) в комбинации с рекомбинантным Г-КСФ человека (6 нг/мл).

Искусственную эмбриональную печень человека создавали *in vitro* путем засеивания фетальных клеток 11-й недели гистации в конечной концентрации 20×10⁶ на 1 пластину из ПНТ. Под эфирным наркозом по одному искусственному органу имплантировали каждой из 20 трехмесячных мышей линии AKR/JY. Контрольную группу составляли 20 животных. Через 4 дня после операции трансплантации и на 4, 5, 7 и 9-й мес. у мышей изучали состояние системы крови. Оценка состояния органов системы крови (костный мозг, периферическая кровь, тимус, селезенка) требовалась для определения эффективности работы имплантатов и причин гибели животных.

В клинике проводили субъективную и объективную оценки (система крови, иммунный статус, направленность основного процесса) 10 онкологических и 3 онкогематологических больных до и в разные сроки (1 нед. – 6 мес.) после имплантации гибридных имплантатов. Их создавали путем засеивания ПНТ аутологичными, ксенонными (свинными) и/или эмбриональными клетками с последующим коротким (в течение 24 ч) прекультивированием *in vitro* в среде RPMI-1640, содержащей 5–10% ЭТС либо гомологичной сыворотки крови пациента. Панель гибридных имплантатов является продуктом ноу-хау, разрешенным к клиническому применению приказом МЗ РФ (протокол Комитета по новой медицинской технике № 11 от 23.12.1999). Имплантацию проводили через троакар в прямую мышцу живота под местной анестезией.

Статистическую обработку результатов осуществляли согласно t-критерию Стьюдента и T-критерию Вилкоксона. Интегральный показатель (ИП), характеризующий снижение (<100%) либо увеличение (>100%) суммы изучаемых показателей относительно их исходных величин, вычисляли, как описано ранее.

Поскольку гибридные имплантаты предполагают комбинацию биоматериала(ов) и живых клеток для длительного нахождения в организме, на первом этапе мы изучили влияние ПНТ на жизнедеятельность клеток *ex vivo* и *in vivo*. Длительное культивирование клеток ко-

стного мозга (ДККМ) согласно модели, предложенной М. Dexter, оказалось удобной системой для изучения. Результаты показали: через 6 нед. инкубации на ПНТ *in vitro* доля выживших клеток костного мозга, продуцируемых из ячеек носителя в жидкую среду, варьировала в пределах 58–82%, что соответствовало цифрам 1-й недели инкубации. При этом культура отдельных клеток на ПНТ приобретала свойства, сближающие ее с нативной тканью. Так, молодые, близкие к стволовым, клетки (например, клетки-предшественники гранулоцитопоза и грануломоноцитопоза, КОЕ-Г.ГМ) находятся внутри пор и плохо выходят в окружающую среду (так называемый костно-мозговой барьер).

В дальнейшем изучалось поведение гибридных имплантатов (ПНТ + фетальные гепатоциты человека) в организме мышей AKR/JY и реакция животных, страдающих спонтанной Т-клеточной лимфомой, на имплантацию. Лимфома имеет свойства и гематосаркомы, и солидной опухоли, что было удобным для аппроксимации полученных данных в онкологическую практику.

Оказалось, что имплантат успешно приживается, так как за исключением первоначального нейтрофильного лейкоцитоза, обусловленного реакцией стресса на оперативное вмешательство, в последующие 3 мес. заметных колебаний лейкоцитарной формулы не наблюдалось. Более того, через 3–4 нед. после введения в организм искусственная печень человека начинала активно работать. Об этом свидетельствует 3-кратное увеличение уровня эритроцитов с фетальным гемоглобином, происходящих из эритроидных прекурсоров фетальной печени и в норме практически не встречающихся у взрослых мышей. Одним из положительных эффектов является постимплантационная активация эритрона реципиентов, что проявлялось в увеличении (на 274%; $p < 0,05$) числа ретикулоцитов в крови. Кроме того, на 26% снижалась активность опухолевого процесса, что было обусловлено, вероятно, развитием реакции трансплантат против опухоли. Очень важным для дальнейших исследований следует признать развитие в 33% случаев реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

С одной стороны, иммунологический конфликт свидетельствует о созревании фетальных ксенонных клеток, слабо экспрессирующих антигены главного комплекса гистосовместимости, в зрелую иммуногенную ткань. В этом случае речь уже не может идти об эмбриональной терапии, сталкивающейся с острыми этическими проблемами. С другой стороны, зафиксированный уровень РТПХ при огромном количестве пересаженного мышам клеточного материала можно считать умеренным, по-видимому, вследствие иммуноизолирующих, барьерных свойств ПНТ.

Таким образом, экспериментальный блок исследований показал, что в системах *in vitro* и *in vivo* отдельные клетки, пересаженные на ПНТ, активно созревают и формируют единую тканевую структуру. Это позволяет гибридные имплантаты, имеющие ПНТ в качестве носителя, перевести в разряд гибридных искусственных органов, предназначенных, соответственно, для временной либо постоянной замены утраченной функции природного прототипа.

Трансплантация отдельных клеток выполняет в основном пластическую функцию строительного материала для клеток организма-реципиента. Введение кле-

ток на носителе из пористого никелида титана позволяет трансплантату сформировать собственное микроокружение, защищаться от иммунных клеток хозяина (и таким образом опосредованно активировать их), обмениваться информацией, брать на себя утраченные либо сниженные функции хозяина, т. е. вести себя как полноценный, дополнительный орган для заместительной терапии.

Помимо иммуномодулирующего эффекта в основе предложенного метода коррекции лежит снижение свободнорадикальных и гипоксических процессов. Механизмом защиты клеток и маркером перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются сульфгидрильные (SH) группы эритроцитов, значительно сниженные у пациентов. Глутатиону, на который приходится 90% всех SH-групп, и SH-группам принадлежит решающая роль в газотранспортной функции эритроцитов, сохранении энергетики клетки, предохранении ферментов от инактивации, гемоглобина и других белков – от окислительного денатурирования и мембран – от воздействия перекисей. Другими словами, это интегральный показатель направленности окислительно-восстановительных, анаболических, катаболических и дезинтоксикационных реакций организма.

Одним из наиболее старых и вновь возрождающихся методов лечения злокачественных опухолей является биотерапия, осуществляемая путем активизации естественных защитных механизмов или введения естественных полимерных молекул (цитокinov). В полной мере принципы биотерапии имеют место в случае гибридных искусственных органов на ПНТ, обладающих при экспериментальном злокачественном росте противоопухолевым, иммуномодулирующим и адаптогенным эффектами. В связи с этим определялась возможность новой техники активной неспецифической иммунотерапии больных с неоперабельными опухолями либо резистентными к радио- и химиотерапии.

Исследуемая группа включала 10 пациентов с солидными опухолями IV стадии различной локализации (поджелудочная железа, кишечник, легкое и бронхи, яичник, голова-шея) и 3 онкогематологических больных (лимфобластная лимфосаркома, ХЛЛ, ХМЛ). Соблюдался индивидуальный подход к онкологическим больным, которым применялись различные варианты терапии: иммунореабилитацию, иммунокоррекцию, оба варианта одновременно. Гибридные искусственные органы на ПНТ создавались по оригинальной биотехнологии в зависимости от вида и локализации опухоли с привлечением ксеногенного, аллогенного и аутогенного клеточных материалов. Таким образом, сформирована и постоянно совершенствуется панель имплантатов, позволяющих разнообразно управлять направленностью корректирующей терапии.

Не следует рассматривать разрабатываемый нами метод как альтернативу современным способам лечения рака. Все они используются в комплексе, дополняя друг друга. Так, первичный скрининг показал, что гибридные искусственные органы уже через 3–4 нед. после имплантации онкологическим больным, получавшим массивные курсы химио- либо рентгенотерапии, восстанавливают показатели системы крови, что важно для непрерывности противоопухолевой терапии. Предлагаемый метод может заменить либо дополнить многократные

инъекции дорогих и не всегда эффективных препаратов рекомбинантных факторов роста.

С другой стороны, гибридные имплантаты обладали активными иммуномодулирующими свойствами: 3-месячный мониторинг на примере 17 показателей иммунного статуса продемонстрировал, что ответ иммунной системы на имплантацию напоминает реакцию стресса на экстремальные раздражители. В первые 2 нед. у пациентов с солидными опухолями отмечалось падение интегральных иммунологических индексов (фаза шока) в периферической крови (до 71% от опухолевого контроля; $p < 0,05$). С 3-й нед. показатели возрастали (реакция тревоги) и стабилизировались в течение последующих 3 мес. на статистически достоверном уровне 140–160% от опухолевого контроля (фаза резистентности).

Наиболее активно (в 2–3 раза) повышались отдельные показатели клеточного иммунитета, в частности спонтанный НСТ-тест, число NK-клеток, активных (CD25+) и апоптозных лимфоцитов (CD95-маркер). CD95 (Fas, APO-1) является рецептором Fas-лиганда, который принадлежит к семейству факторов некроза опухолей, обладающих противоопухолевым, апоптотическим, провосполительным и антимикробным действием, которое реализуется в том числе через Т-киллеры и NK-клетки иммунологического надзора. В совокупности эти данные могут служить косвенным подтверждением противоопухолевого действия применяемой терапии.

С 3-го мес. исследования возрастал уровень гуморального иммунитета (иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы), что может быть критической точкой повторной терапии вследствие способности гуморальных факторов способствовать опухолевой прогрессии.

Клинически активация иммунитета сопровождалась стабилизацией процесса либо уменьшением объема и фрагментацией первичных узлов солидных опухолей, дегидратацией злокачественных клеток, что было документально зафиксировано при помощи рентгенологических, эндоскопических методов и ядерно-магнитного резонанса по крайней мере у 4 пациентов. Продолжается мониторинг 7 из 10 пациентов данной группы.

У онкогематологических больных повышение СВ95-маркера в периферической крови свидетельствовало о прямой гибели злокачественных клеток после разработанной нами иммунокоррекции. На данном этапе она наиболее эффективна в отношении хронических лейкозов, скорее всего, в силу быстротечности острых форм заболевания. Так, в случае хронического миелолейкоза интенсивная многокурсовая полихимиотерапия позволила лишь в 2 раза снизить клеточность злокачественного клона в крови, доходившую до 55 Г/л.

В отличие от существующей техники вакцинотерапии злокачественных опухолей, проводимой в отсутствие иммуносупрессивных воздействий, иммунокоррекция при помощи гибридных искусственных органов, созданных на основе аутологичного материала, допускает применение цитостатических препаратов.

Проблема профилактики бронхоплевральных осложнений в торакальной хирургии и в онкопульмонологии, в частности, не утратила своей актуальности. До последнего времени бронхиальный свищ с эмпиемой плевры наблюдается у 2–16% больных после пневмо-

нэктомии, являясь основной причиной летальных исходов в послеоперационном периоде, причем за последние 25 лет этот показатель изменился незначительно. Одним из ключевых моментов развития осложнений после резекции легких является метод обработки культи бронха. Перфорирующий характер широко применяемых ручных и механических швов нарушает биологическую герметичность культи бронха, что приводит к транслокации микрофлоры из просвета культи бронха в ее стенку, перибронхиальные ткани и плевральную полость; это создает условия для развития эмпиемы плевры даже при механической герметичности культи бронха.

Нами разработан метод герметизации культи бронха зажимом из сверхэластичного никелида титана с памятью формы, предотвращающий транслокацию микрофлоры и, как показали ранее выполненные экспериментальные исследования, обеспечивающий заживление культи бронха первичным натяжением [Патент РФ № 2032384 от 10.04.95 г.].

Предоперационная подготовка и ведение послеоперационного периода были традиционны для хирургии легких. Техника оперативного вмешательства отличалась от общеизвестных технологий лишь этапом обработки культи бронха. Наложение зажима выполняли по следующей технологии. Зажим помещали в охлажденный до плюс 6–8°C стерильный физиологический раствор. Бранши зажима разводили в стороны, затем помещали бронх между браншами зажима на расстоянии 2–4 мм от его устья с таким расчетом, чтобы при срабатывании зажима его бранши располагались между хрящевыми полукольцами бронха. Под воздействием температуры окружающих тканей зажим нагревался и его бранши смыкались. После этого выполняли отсечение удаляемой части легкого. Плевризацию культи производили, в зависимости от ситуации, медиастинальной плеврой, непарной веной, лоскутом париетальной плевры или тканью оставшейся части легкого.

В клинике госпитальной хирургии имени А.Г. Савиных Сибирского государственного медицинского университета за период с 2000 по 2003 год с использованием предлагаемой технологии выполнено 34 оперативных вмешательства.

Возраст больных колебался от 18 до 69 лет; 88% составили мужчины, из них 80% – трудоспособного возраста. Всего выполнено 34 операции, в том числе по поводу злокачественных опухолей легких – 15 (44%), хронических неспецифических заболеваний легких – 17 (50%) и 2 (6%) – по поводу врожденных аномалий развития. Объем выполненных оперативных вмешательств представлен в табл.

Таблица

Объем выполненных оперативных вмешательств

Лобэктомии		Билобэктомии		Пневмонэктомии	
С	справа	С	справа	слева	справа
5	9	–	4	10	6
Всего 34 операции					

В послеоперационном периоде у одного больного после нижней билобэктомии справа по поводу гангренного абсцесса на 18-е сут после операции развилась тромбоэмболия легочной артерии оставшейся верхней доли. После безуспешной попытки консервативного ле-

чения на 22-е сут произведены реторакотомия и верхняя лобэктомия по поводу гангрены. В раннем послеоперационном периоде умерло 2 больных (5,9%); в обоих случаях летальный исход наступил на 5-е сут после операции. При патологоанатомическом исследовании у одного больного, которому выполнена пневмонэктомия по поводу хронической послеоперационной эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищем, диагностирован обширный инфаркт миокарда. В другом случае, у больного с гигантским абсцессом правого легкого пневмонэктомия была выполнена по жизненным показаниям в связи с рецидивом легочного кровотечения II степени. Смерть наступила в результате тромбоэмболии ветвей левой легочной артерии и развития острой дыхательной недостаточности. Патологоанатомической находкой в этом случае явилось обнаружение при микроскопии бронхоалоальвеолярного рака оставшегося легкого. При морфологическом исследовании культей бронхов у умерших больных были получены данные, характерные для процесса заживления по типу первичного натяжения, детально изученного в нашем предыдущем экспериментальном исследовании. У остальных 32 больных мы не наблюдали ни одного послеоперационного осложнения, связанного с применением предлагаемой технологии.

Таким образом, данные клинической апробации нового метода герметизации культи бронха путем ее эластичного сдавления извне зажимом из никелида титана с памятью формы позволяют утверждать, что метод обеспечивает сохранение жизнеспособности культи бронха и заживление ее первичным натяжением.

Внедрение в клиническую практику новых технологий позволило значительно расширить показания и объем оперативных вмешательств по поводу доброкачественных и злокачественных опухолей грудной стенки, злокачественных опухолей органов грудной клетки с инвазией в грудную стенку и метастатических поражений грудной стенки, поэтому проблема коррекции дефектов костно-хрящевого каркаса по-прежнему актуальна. Известные в настоящее время оперативные методы с применением ауто- и аллотрансплантатов, как правило, значительно удлиняют время операций, усложняют их и наносят дополнительную травму больному. Известные гетеро- и аллотрансплантаты не всегда удовлетворяют хирургов по критериям прочности, биосовместимости, обеспечению эластичности костно-хрящевого каркаса грудной клетки применяемых материалов.

Нами предложен метод анатомического и функционального восстановления костно-хрящевого каркаса грудной стенки и ликвидации косметического дефекта с помощью имплантата оригинальной конструкции из никелида титана (Патент РФ № 2157151).

Конструкция искусственного ребра представляет собой три расположенные последовательно одна под другой пластины, по геометрическим характеристикам близкие к костному прототипу. Средняя пластина выполнена из никелида титана марки ТН-10 с эффектом сверхэластичности, а крайние – из пористого никелида титана, напоминающего по структуре губчатую костную ткань. Пластины скреплены между собой проволокой из никелида титана той же марки, спирально оплетающей все 3 пластины и фиксированной узлами с обоих концов конструкции. Такой способ скрепления

пластин обеспечивает возможность их микроперемещения друг относительно друга во время дыхательных экскурсий.

Экспериментальные исследования выполнены на 53 взрослых беспородных собаках обоего пола с массой тела 12–15 кг. Всем животным под общей анестезией выполняли поднадкостничную резекцию трёх ребер. Удаленные фрагменты ребер в основной группе (33 животных) замещали предлагаемым имплантатом, который помещали в образованное ложе таким образом, чтобы проксимальный конец конструкции плотно примыкал к костной части ребра, а дистальный – к хрящевой. Иммобилизация протеза в ложе ребра осуществлялась путём точной подгонки его длины во время операции в соответствии с размером резецированного фрагмента ребра, плотного ушивания надкостницы и других окружающих тканей. В 1-й контрольной группе (10 животных) удаленные ребра замещали протокриловыми протезами; во 2-й контрольной группе (10 животных) замещения резецированных ребер не выполняли. Операции и выведение животных из опыта проведены в отделе патологической физиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77.

В послеоперационном периоде осуществлялось клиническое наблюдение; функцию внешнего дыхания исследовали методом спирографии; интеграцию имплантатов в реберно-хрящевой каркас оценивали методами обзорной рентгенографии, радиоизотопной двухфазной радиосцинтиграфии, микроскопическим исследованием шлифов пористых пластин из никелида титана и гистологическим исследованием прилежащих к имплантатам тканей.

Послеоперационных осложнений, как местных, так и общих, не возникало. Гистологическая структура окружающих тканей у животных экспериментальной группы во все сроки послеоперационного периода практически идентична таковой у животных 2-й группы сравнения, что свидетельствует о биологической инертности имплантатов и никелида титана. К третьему месяцу послеоперационного периода имплантаты из никелида титана были фиксированы к надкостнице – извлечь их было возможно, только резецировав прилежащие к имплантату оставшиеся отрезки ребер. В более поздние сроки послеоперационного периода интеграция имплантатов из никелида титана прогрессировала, и через шесть месяцев после операции имплантаты были покрыты тканью костной плотности.

У животных 1-й группы сравнения в ранние сроки послеоперационного периода отмечали развитие острого неспецифического воспаления с очагами некроза в ложах резецированных участков ребер и очаги аутолитических изменений в оставшихся проксимальных и дистальных отрезках резецированных ребер, что было расценено как реакция тканей на протокрил. Вследствие острого гнойного воспаления, перенесённого в ранние сроки, у собак 1-й группы сравнения на стороне операции развивался выраженный плеврофиброз.

Грубые нарушения формы грудной клетки в месте отсутствующих ребер отмечены у собак 2-й контроль-

ной группы, у которых к 21-м сут послеоперационного периода начала формироваться втянутость участка грудной стенки, достигавшая максимальной выраженности к 12 мес. наблюдения. При этом, гистологически в ложах резецированных участков ребер определяются в ранние сроки послеоперационного периода молодая соединительная ткань, в поздние сроки – грубая фиброзная ткань.

Динамика показателей функции внешнего дыхания в экспериментальной группе и 1-й группе сравнения, в целом, схожа. К 18-му мес. послеоперационного периода показатели жизненной емкости легких, частоты дыхательных движений и минутного объема дыхания (МОД) статистически значимо не различались между собой и достоверно не отличались от таковых показателей в контрольной группе. Разница в динамике изменения функции внешнего дыхания между 1-й группой сравнения и экспериментальной группой хорошо прослеживается при исследовании минутного объема дыхания – к 18-му мес. значение МОД в экспериментальной группе приближается к таковому в контроле, достоверно не отличается от него, а в 1-й группе сравнения значение МОД достоверно ($p < 0,05$) отличается в худшую сторону от значений МОД в экспериментальной и контрольной группах.

При исследовании шлифов пористых пластин через 1 месяц отмечали большое количество «свободных» пор, не заполненных тканевыми структурами. В некоторых порах имела хрящевая ткань. Рентгенологически в эти сроки отмечали лишь образование костной мозоли на границе «имплантат-кость». Через 3 месяца после операции поры заполнены, в основном, соединительной и хрящевой тканью. Количество «свободных» пор незначительно. Признаки интеграции костной ткани в имплантат впервые были выявлены через 6 мес. после операции – большинство пор заполнены как костной, так и хрящевой и соединительной тканью. В костную фазу двухфазной радиоизотопной остеосцинтиграфии отмечено накопление радиофармпрепарата в проекции имплантатов, которое при этом было ниже в сравнении с интактными ребрами. Через 15 мес. и в последующие сроки наблюдения накопление радиофармпрепарата в проекции имплантатов и интактных ребер было идентичным. Рентгенологически вдоль всего эксплантата определяли облако затемнения, по плотности соотносимое с костными частями неоперированных ребер. При исследовании шлифов пористых пластин в те же сроки поры всех исследованных шлифов заполнены преимущественно костной тканью.

Таким образом, разработан новый метод замещения дефектов костной части ребер эксплантатом оригинальной конструкции из никелида титана. Результаты эксперимента позволяют говорить о принципиальной возможности замещения более обширных дефектов костно-хрящевого каркаса грудной клетки.

Еще одним аспектом применения сплавов никелида титана в лечении онкологических больных является использование устройств для создания компрессионных анастомозов. Первые устройства в виде канцелярской скрепки были созданы профессором Р.В. Зиганьшиным в Тюмени в восьмидесятых годах прошлого столетия.

Они широко используются при выполнении различных оперативных вмешательств. Наиболее грозным

осложнением является несостоятельность анастомоза. Как было показано, использование компрессионных устройств из никелида титана позволяет снизить вероятность несостоятельности анастомоза даже в условиях перитонита.

На основании проведенных исследований нами были созданы новые виды устройств, позволяющие создавать компрессионные анастомозы с клапанными свойствами (Патент РФ № 2118511), а также устройства, делающие возможным формирование компрессионного анастомоза без порции ручного шва. Эти устройства могут применяться как при радикальных операциях на пищеводе, желудке и кишечнике, так и при наложении различных обходных анастомозов во время паллиативных операций у онкологических больных. При их использовании удастся сократить время операции и упростить самый ответственный этап – создание анастомоза.

Техническая простота позволяет выполнять операции с созданием компрессионных анастомозов из мини-доступа с видеоподдержкой. Примером такой операции является энтеростомия для восстановления питания онкологических пациентов с нарушением проходимости пищевода. Мы выполняем эту операцию, когда создание гастростомы невозможно или планируется использовать желудок для пластики в дальнейшем. Поскольку операция выполняется, как правило, у ослабленных, истощенных больных, количество неудач весьма высоко. Поэтому понятно стремление использования наименее травматичного способа – “видеоассистированная операция”. Наиболее грозным осложнением является несостоятельность межкишечного анастомоза. Как было показано, применение компрессионных устройств из никелида титана позволяет снизить вероятность несостоятельности обходного анастомоза даже в условиях перитонита.

Операция начинается с лапароскопии, при которой производится осмотр брюшной полости и выбирается мобильная петля кишки для энтеростомы максимально близко к связке Трейца (30–40 см). Через разрез 7–8 см в левой эпигастральной области петля кишки выводится на переднюю брюшную стенку. Формирование комп-

рессионного анастомоза производится устройством для наложения бесшовных компрессионных анастомозов в виде двух витков никелидтитановой проволоки, соединенных спиралью. В двух случаях формирование анастомоза производилось “бок – в бок”, в трех – “конец – в бок”. После наложения устройства кишка погружалась в брюшную полость и формировалась энтеростома.

Операция легко переносится пациентами; на следующие сутки после операции они ходили. Кормление через энтеростому начинали после восстановления перистальтики на 2-ые–3-ьи сут. Отделяемое из энтеростомы было незначительным и не вызывало мацерации кожи.

Таким образом, при использовании данной методики удастся сочетать малую травматичность вмешательства с простотой формирования и надежностью компрессионного анастомоза.

Заключение. Имплантаты с памятью формы, разработанные в НИИ ММ, дают возможность повысить радикализм оперативных вмешательств у онкологических больных и уменьшить риск операций.

NEW TECHNOLOGIES IN ONCOPATHOLOGY TREATMENT

**G.C. Dambaev, V.E. Gyunter, I.A. Khlusov,
V.E. Khitrikheev, L.V. Zagrebin,
E.G. Sokolovich, M.M. Solov'ev**

At present time the oncological pathology specific weight in morbidity general structure increased and the high level of oncological diseases mortality remained. Prompt diagnosis, optimal therapy choice promote the treatment results improvement. The experience of surgical treatment of the patients with oncological pathology of thoracic and abdominal cavities using new technologies has been presented in the article. The method of bronchial stump seal using construction made of over-elastic material with form memory, method of lymph dissection with ultra sound destructor-aspirator of original design has been used under tumor surgical treatment. The original methods of functional fistulization have used during esophagus, stomach, and pancreas tumor surgical treatment.