

логия, клиническая медицина. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 26-30.

Difficulties of morphological verification of thyroid nodules / O.S. Olifirova, V.A. Beloborodov, S.P. Shevchenko [et al.] // Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: biology, clinical medicine. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 26-30.

8. Шевченко С.П. Фоновая патология щитовидной железы как прогностический фактор заболеваемости раком щитовидной железы / С.П. Шевченко, Е.В. Карпинская, С.В. Сидоров [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения академии медицинских наук. – Новосибирск, 2011. – Т. 31, № 6. – С. 103-107.

Background of thyroid disease as a predictor of thyroid cancer / S.P. Shevchenko, E.V. Karpinskaya, S.V. Sidorov [et al.] // Bulletin of the Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences. – Novosibirsk, 2011. – V. 31. – № 6. – С. 103-107.

Н.С. Киприянова, К.С. Лоскутова

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОГЕННОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 616-08-035+616.006+616.5-076

Авторами проведен анализ результатов криодеструкции доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки у 7927 пациентов с 1994 по 2014 г. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения криохиргического метода лечения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: предопухолевые заболевания кожи и слизистой оболочки, криогенное лечение, профилактика, гистологическое исследование.

The authors analyzed the results of cryoablation of benign and malignant tumors of the skin and mucosa in 7927 patients from 1994 to 2014. The results of the study indicate high efficiency of cryosurgical treatment in outpatient settings.

Keywords: premalignant disease of skin and mucous membranes, cryogenic treatment, prevention, microscopic examination.

Криодеструкция – метод локального воздействия низких температур с лечебной целью, представляет собой замораживание тканей определенной области с помощью азота. Патологическая ткань подвергается разрушению под действием сверхнизких температур, при этом процесс некроза опухоли контролируется врачом. Ткань в зоне воздействия становится белой, холодной, плотной, нечувствительной. Происходит гибель опухолевых клеток путем образования вне- и внутриклеточных кристалликов льда, стаза крови, приводящих к аноксии и некрозу ткани, а также к гуморальному и клеточно-опосредованному ответу всего организма на криовоздействие.

Однако с помощью криогенного воздействия, независимо от типа применяемого криоаппарата, практически невозможно разрушить большой объ-

ем ткани. С этим связано то, что криохиргические методы применяют главным образом для лечения поверхностных образований кожи и слизистых оболочек, где объем разрушения невелик, область доступна для визуального наблюдения и не требуется сложных методов контроля [7].

По сравнению с другими хирургическими вмешательствами криохиргика имеет ряд преимуществ в виде простоты операции, возможности полного разрушения опухолевой ткани с активизацией защитных факторов, тормозящих дальнейшее развитие опухоли, безболезненность, гемостатический эффект замораживания и вполне удовлетворительный косметический эффект с отсутствием грубых рубцов, меньшее количество осложнений, возникающих после операции, таких как образование спаек, грубых и келоидных швов, нагноение. Кроме этого, при проведении криотерапевтических процедур выявлены иммуномодуляторное, адаптогенное, дестрессорное действия, повышение устойчивости организма к действию стресс-факторов физической, химической, психогенной природы и профилактика аллергических и аутоиммунных заболеваний. При криотерапевтическом воздействии достигается сенсibilизация всех защитных и

регуляторных систем организма, включая прооксидантную систему, систему апоптоза, иммунокомпетентные системы с восстановлением активности Т-хелперных и Т-киллерных подсистем иммунной системы. Этот патогенетический механизм особенно важен, т.к. известно, что растущее злокачественное новообразование и иммунная система находятся в сложных многоуровневых перекрестных взаимоотношениях, с иммуносупрессивным влиянием опухоли [1,3,4,8–11].

Большие возможности локальной криогенной терапии определили ее прогрессирующее, патогенетическое развитие. В настоящее время криогенный вид лечения стал стандартным методом терапии в амбулаторной онкологической практике, особенно в лечении доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек различной локализации. Показаниями для криохиргии служат локализация эпителиальных новообразований кожи в периорбитальной области, области носа, туловища, конечностей, половых органов, а также рецидивы опухоли после лучевой терапии, развитие новообразования на рубцах и т.д.

Несмотря на вышеизложенное, сведения о морфологии и характере первичного повреждения тканей при

КИПРИЯНОВА Надежда Сидоровна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, врач онколог высшей квалиф. категории ГБУ РС(Я) «Поликлиника №1», kiprinad2@mail.ru; **ЛОСКУТОВА Кюньня Саввична** – к.м.н., зав. лаб. ПАО ФГБНУ «ЯНЦ КМП», гл. внештат. патологоанатом МЗ РС(Я), зав. отделом ГБУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ», lockutovaks@mail.ru.

криодеструкции немногочисленны. Деструкция патологических образований с последующим замещением тканью в преобладающем числе случаев является основной целью криогенного лечения, как и других локальных видов лечения. Самые разнообразные формы гибели клетки могут быть вызваны идентичными явлениями, т.е. многие особенности патологических изменений под воздействием физических и химических агентов больше зависят от продолжительности воздействия, чем от его характера. Выживание клеток и их гибель существенно зависят от режимов охлаждения и замораживания биологических объектов и их оттаивания.

В настоящее время известно, что процесс криодеструкции ткани включает 2 фазы: первичное повреждение, связанное с непосредственным некрозом поверхностных слоев ткани под влиянием низкой температуры, и вторичное повреждение, обусловленное гибелью патологической ткани в результате нарушения гемодинамики, вызванного тромбозом и деструкцией стенок сосудов микроциркуляторного русла во всем объеме замораживания и в ходе асептического воспаления. Это вызывает вторичный ишемический некроз ткани. После криодеструкции возникает неглубокое повреждение ткани. Непосредственная гибель ткани происходит на незначительной глубине относительно криоаппликатора, а основной объем ткани подвергается ишемическому некрозу, то есть наиболее чувствительными к криовоздействию будут хорошо васкуляризованные или богатые водой ткани.

Репарация кожи после низкотемпературной деструкции характеризуется параллельно протекающими процессами резорбции детрита с помощью клеток фибробластической и макрофагальной популяций, а также организации очага повреждения. В результате происходит быстрое формирование регенерата, который имеет органотипическое строение [2,5,6].

Цель исследования – оценить эффективность криохирургического метода в онкологической практике в амбулаторных условиях путем проведения анализа результатов лечения новообразований кожи и слизистой оболочки и выявления структурных изменений, возникающих в тканях удаленных образований непосредственно после криодеструкции за период с 1994 по 2014 г.

Материалы и методы исследования. Криогенный метод лечения в онкологической практике стал при-

меняться в РС (Я) с 1994 г. по настоящее время. За анализируемый промежуток времени (1994–2014 гг.) были пролечены 7927 пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожных покровов и слизистой оболочки.

Криовоздействие проводилось методом криоаппликаций аппаратом КА-02, 3-4 циклами с двух полей и более в зависимости от размеров и локализации опухоли. Глубина криовоздействия не превышала 10 мм. Криовоздействие осуществлялось с помощью зондов различного диаметра (рис.1). Все пациенты получали лечение в амбулаторных условиях. Время экспозиции зависело от характера опухоли и составляло от 30 с при поверхностных новообразованиях кожи небольшого размера (поверхностный базальноклеточный рак, солнечный кератоз, себорейный кератоз) до 5 мин при язвенных, кистозных опухолях с поражением подлежащих тканей (базальноклеточный рак с изъязвлением, плоскоклеточный рак кожи, кератоакантома, опухоли из придатков кожи, ангиоматозный невус). При доброкачественных процессах и новообразованиях кожи и слизистых оболочек криодеструкция проводилась с захватом здоровой кожи на 0,5 см; при поверхностном базальноклеточном раке – с захватом 1-1,5 см; при плоскоклеточном раке кожи, язвенных, кистозных формах базальноклеточного рака – с захватом 2-2,5 см видимо неизменной кожи. В зависимости от характера образования криовоздействие проводилось от 1 до 3 раз. После криовоз-

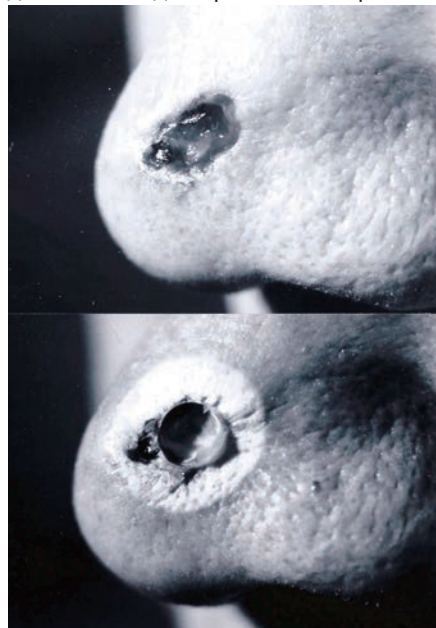


Рис.1. Б-ой Ф., 51 год. Базальноклеточный рак кожи носа до и в процессе лечения

действия назначалась противовоспалительная терапия очага поражения с использованием раствора перманганата калия, гелиомициновой мази, фастина и др., а при развитии вторичной инфекции – антибиотикотерапия.

Всем пациентам было проведено дооперационное морфологическое (гистологическое и цитологическое) исследование для подтверждения диагноза, выяснения гистологического типа опухоли и определения последующей тактики лечения и выбора метода криодеструкции. Полная криодеструкция образования проведена в 32,8% случаев, в 67,2% проведено гистологическое исследование. Все образцы ткани для гистологических исследований фиксировали в 10%-ном нейтральном растворе формалина. После промывки в проточной воде их обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин по общепринятой методике и готовили срезы толщиной 4-5 мкм на санном микротоме Leica. Срезы, депарафинированные ксилолом, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методам Ван-Гизона и Массона по общепринятым методикам.

Результаты и обсуждение. Подавляющее большинство пациентов со злокачественными новообразованиями были в возрасте старше 60 лет, с доброкачественными образованиями кожи и слизистой оболочки – от 30 до 59 лет. Гемангиомы и бородавки были диагностированы в основном у детей.

По локализациям злокачественные новообразования распределялись следующим образом: базальноклеточный рак кожи – 323, плоскоклеточный рак кожи – 13, рак нижней губы – 7. С доброкачественными образованиями было пролечено: внутридермальные папилломы кожи – 722, невусы – 422, гемангиомы – 571, кератопапилломы – 1117, себорейный кератоз – 595, атеромы – 107, бородавки плоские – 1401, холязион век – 54, папилломы и кисты полости рта (язычка, языка, миндалин, неба, дужек) – 143, гранулемы – 348, кондиломы наружных половых органов – 431 чел.

Криогенное лечение по поводу патологии шейки матки применялось у женщин детородного возраста и нерожавших. Пролечено 1673 женщины репродуктивного возраста со следующей патологией: эрозии и псевдоэрозии (эктопии, эктропионы и др.) шейки матки – 1490 (89,1%), лейкоплакии шейки матки – 17 (1,0%), кисты шейки матки – 163 (9,7%), полипы и папилломы – 3 (0,2%).

У 343 больных со злокачественными

ми новообразованиями в возрасте от 41 до 74 лет, лечившихся по этой методике, установлены следующие стадии: T1N0M0 – 183, T2N0M0 – 129, T3N0M0 – 29, T4N0M0 – 2 больных. Новообразования имели следующие локализации: базальноклеточный рак угла глаза – 45 больных, носа – 37, ушной раковины – 101, заушной области – 23, кожи лица – 86, кожи тела – 31; плоскоклеточный рак кожи лица – 6, тела – 7; рак нижней губы – 7. Базальноклеточный рак выявлен у 177 мужчин и 146 женщин, плоскоклеточный рак кожи у 8 и 5, рак нижней губы у 3 и 4 чел. соответственно.

Анализируя результаты проведенного лечения, можно отметить следующие эпидемиологические показатели криогенного метода лечения.

С базальноклеточным раком кожи чаще обращались мужчины от 57 лет и старше, проживающие в городе и приезжие, с локализацией процесса в заушной области и области носа, у коренных мужчин на ушной раковине, чаще на мочке уха. У городских приезжих женщин чаще наблюдалась локализация в углу глаза (рис. 2).

Непосредственные и отдаленные результаты с доброкачественными образованиями удовлетворительные (рис.3). Из 329 больных с базальноклеточным раком T1N0M0 живы 100%, без признаков рецидива и метастазов. У 5 пациентов с T2N0M0-процессом рецидивы отмечались через 2-3 года, им было произведено повторное криовоздействие, после чего отмечалось полное излечение.

6 пациентам с распространенным онкологическим процессом проводились повторные криовоздействия, затем 2 – лучевое лечение из-за рецидива. Умерло от прогрессирования

трое пациентов, у которых изначально был местнораспространенный процесс плоскоклеточного рака кожи, рецидивы на месте криолечения были отмечены через 2-3 года. Повторные криодеструкции не проводились. Двоим проведено 2-кратное оперативное лечение, затем лучевая терапия, одному проводились курсы паллиативной химиотерапии по поводу метастазов в легкие (которые выявлены через 4 года при контрольном обследовании).

При гистологическом исследовании операционного материала после 1-кратного криовоздействия выявлено, что все структурные элементы образования полностью сохранились (рис.4). Это позволило провести не только морфологическую верификацию, но и оценить состояние краев резекции.

При 2-кратном криовоздействии ткани в операционном материале не претерпевают заметных изменений. Нами обнаруживались участки так называемого эффекта пучения, который заключается в повышении растворимости газов в крови при охлаждении ткани и последующем освобождении их при оттаивании (по типу кесонной болезни) [5] (рис.5).

При 3-кратном криовоздействии в зоне контакта с криоаппликатором выявлено разрушение клеток опухоли и расположенных рядом тканей, некроз сосудов, снабжающих клетки опухоли кровью. В глубине ткани коллагеновые волокна были разволокнены, отечны, фрагментированы. Сосуды определялись с трудом. Периваскулярно были видны обширные кровоизлияния. Коллагеновые волокна в стенках сосудов располагались разрозненно, с явлениями разволокнения фибрилл, эндотелиоциты – с явлениями вакуольной дистрофии и некроза. Определялись

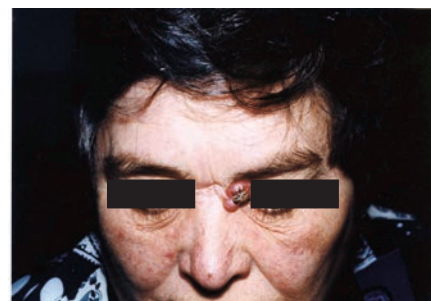


Рис.2. Б-ая М., 71 год. Базальноклеточный рак угла глаза, до и после криогенного лечения



Рис.3. Б-ой И., 58 лет. Базальноклеточный рак заушной области кожи после криогенного лечения

сосуды с очаговой деструкцией стенок и нарушением микроциркуляции в виде тромбозов. Стенки были отечны, с очагами разрывов, кровоизлияниями. Просветы расширенных вен обтурированы фибриновыми, красными и смешанными тромбами, характерными для коагуляционных воздействий и быстрого свертывания крови. Имелись сосуды с плазмой, вспененной пузырьками газа, что может быть связано с эффектом пучения.

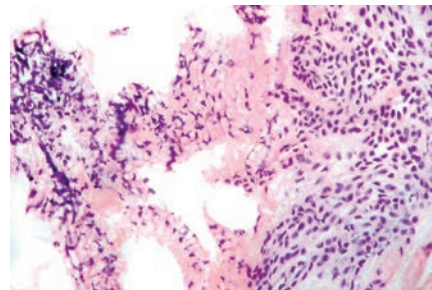


Рис.5. Б-ая С., 29 лет. Образование кожи спины. Операционный материал после двукратного криовоздействия: участок разрушения всех клеток стромы и паренхимы и плазма, вспененная многочисленными пузырьками газа. Окраска гематоксилином и эозином (ув.х 200)

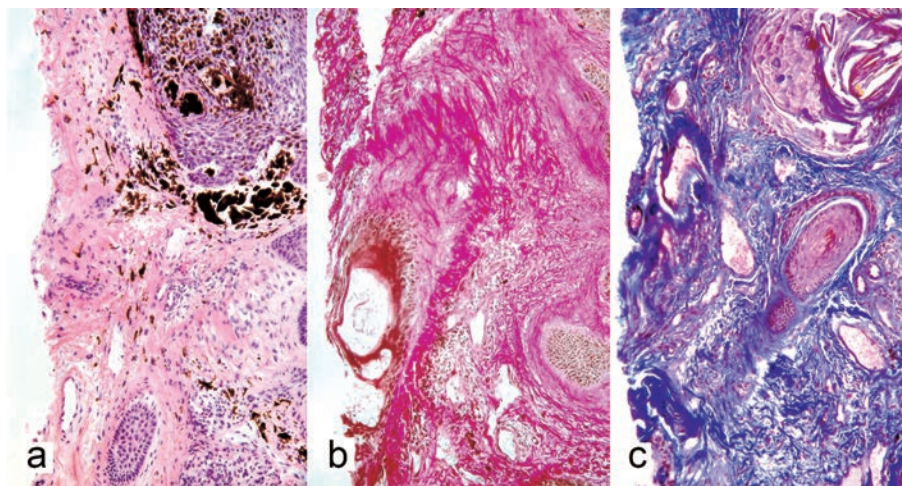


Рис.4. Б-ая В., 48 лет. Образование кожи мочки уха. Операционный материал после однократного криовоздействия с сохранением структурных элементов образования: а) окраска гематоксилином и эозином; б) окраска по Ван-Гизону; в) окраска по Массону (ув.х 200)

Таким образом, при криодеструкции первично возникают: 1) механическое повреждение структурных элементов тканей, расположенных под криоапликатором; 2) повреждение сосудистых стенок и нарушение реологических свойств крови. При этом именно сосудистое русло ткани подвергается максимальному разрушению. Это объясняется тем, что наибольшее количество воды, являющейся мишенью для криодеструкции, сосредоточено в сосудах. Для криокоагуляционного воздействия характерно возникновение стазов, тромбозов, выпадение обширных отложений фибрина. Кроме этого, выявленное расширение сосудов венозного русла связано, по-видимому, с рефлекторной реакцией на цикл криовоздействия по принципу «замораживание–оттаивание». Деструкция сосудов и нарушение реологических свойств крови приводят к блокаде кровотока в очаге криовоздействия, формированию очага ишемии.

Выводы. Анализ результатов и опыта 20-летнего использования криогенного метода в комплексном лечении доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки выявил его высокую терапевтическую эффективность при лечении доброкачественных и злокачественных новообразований (96%) на ранних стадиях заболевания.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения криохирургического метода лечения в амбулаторных условиях, так как он не вызывает общей реакции со стороны организма, не требует частых визитов к специалисту, инва-

зивен, достаточно прост в освоении, хорошо переносится пациентами и отличается простотой выполнения. Строго дозированное криовоздействие на опухоль позволяет отграничить и экранировать от кровотока удаляемую опухоль путем блокады кровотока в очаге криовоздействия. Состояние удаленных тканей зависит от длительности и кратности криовоздействия. Одно- и двукратное замораживание тканей позволяет сохранить материал для полноценного гистологического исследования.

Литература

1. Барышников Ю.А. Взаимодействие опухоли и иммунной системы / Ю.А. Барышников // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, № 3. – С. 127–130.
2. Baryshnikov Yu.A. Interaction of a tumor and immune system / Yu.A. Baryshnikov // Practical oncology. – 2003. – T.4, No. 3. – P. 127-130.
3. Бохунова Е.Н. Особенности репаративной регенерации тканей после криодеструкции, СВЧ-криодеструкции и СВЧ-деструкции: автореф. дис....д.б.н. / Е.Н. Бохунова. – М., 2004. – 328 с.
4. Bokhunova E.N. Features of reparative regeneration of fabrics after cryoablation, microwave krioablation and microwave destrutions: abstr. dis doc. biol. sc. / E.N. Bokhunova. – M., 2004. – P. 328.
5. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакуина, Т.С. Кузьменко. – М.: ИМЕДИС, 1998. – 565 с.
6. Garkavi L.H. Antistressor reaction and activation therapy / L.H. Garkavi, E.B. Kvakina, T.S. Kuzmenko. – M: IMEDIS, 1998. – P. 565.
7. Киселева Е.П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте / Е.П. Киселева // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124. – С. 589–601.
8. Kiselyova E.P. Mechanisms of involution

of timus in tumoral growth / E.P. Kiselyova // Achievements of modern biology. – 2004. – T. 124. – P. 589–601.

5. Межов-Деглин Л.П. Современная концепция разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / Л.П. Межов-Деглин, З.В. Калмыкова, О.А. Подшивалова // Гуманитарный вестник. – 2013. – Вып. 12.

Mezhov-Deglin L.P. The modern concept of destruction of biological fabrics at local krioablation / L.P. Mezhov-Deglin, Z.V. Kalmykova, O. A. Podshivalova // Humanitarian messenger. – 2013. – Iss. 12.

6. Румянцева Е.Е. Применение низких температур в лечении базалиом: автореф. дисс. ... к.м.н. – СПб., 2005. – 24 с.

Rumyantseva E.E. Use of low temperatures in bazalioma treatment: abstr. diss. ... cand. med. sc. / E.E. Rumyantseva. – Spb., – 2005. – P. 24.

7. Шафранов В.В. Концепция первичного повреждения биотканей при локальном криовоздействии / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, А.В. Таганов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2008. – №.17-2.

Shafranov V.V. The concept of primary damage of biofabrics at local cryoinfluence / V. V. Shafranov, E.N. Borkhunova, A.V. Taganov [et al.] // the Almanac of clinical medicine. – 2008. - No.17-2.

8. De Souza A.P. The immune system: endogenous anticancer mechanism / De Souza AP, Bonorino C. // Front Biosci. – 2012. –Vol. 1. – № 4. – P. 2354–2364.

9. Clarke S.L. CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells suppress anti-tumor immune responses in patients with colorectal cancer / S.L. Clarke, G.J. Betts, A. Plant // PLoS One. - 2006 – Vol.1., № 27. – P. 129.

10. Temperature-dependent activation of differential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model / A.T. Robilotto, J.M. Baust, R.G. Van Buskirk [et al.] // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2013. – Vol.16(1). – P.41-9.

11. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment / T.L. Whiteside // Cancer Treat Res. – 2006. – Vol. 130. – P. 103–124.

А.В. Смирнов, Г.Л. Снигур, Д.В. Перлин, Д.Ю. Гуров

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА

УДК 616-006.6-091

ФУВ «Волгоградский гос. мед. университет»: **СМИРНОВ Алексей Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, alexey-smirnov@rambler.ru, **СНИГУР Григорий Леонидович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sgrigoryl@mail.ru, **ПЕРЛИН Дмитрий Владиславович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, dvperlin@mail.ru, **ГУРОВ Дмитрий Юрьевич** – д.м.н., ассистент кафедры, gurov@vistcom.ru.

Проведена патологоанатомическая дифференциальная диагностика первичной высокодифференцированной аденокарциномы предстательной железы (сумма Глисона 6) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы при трансректальной биопсии предстательной железы с использованием оптимизированной панели антител к цитокератину 34βE12, цитокератинам 5 и 6, протеину P63, AMACR, PSA и/или PSAP, которая в 100% случаев способствовала установлению правильного диагноза, что позволяет рекомендовать для включения в порядок проведения прижизненной патологоанатомической диагностики рака предстательной железы помимо традиционного исследования материала из 12-24 точек биопсии с окраской микропрепаратов гематоксилином-эозином и определения степени злокачественности по шкале Глисона иммуногистохимическое исследование материала.

Ключевые слова: патологоанатомическая диагностика, биопсия, рак предстательной железы, иммуногистохимическое исследование.