

ЧАСТЬ II

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Поскольку до сих пор вопрос об этиологии опухолей окончательно не решен, их терапия основана на знании отдельных патогенетических звеньев этого процесса и направлена прежде всего на радикальную ликвидацию первичного очага опухоли и регионарных метастазов, профилактику развития отдаленных метастазов и восстановление нарушенного гомеостаза [51-56, 71].

Представление о злокачественном новообразовании как о процессе, с самого начала потенциально генерализованном, позволяет предположить, что местное лечебное воздействие на первичный очаг не всегда является достаточным.

Биологическим особенностям развития опухоли в большей степени отвечали бы методы общего, системного лечения во всех стадиях заболевания, которые, однако, не угнетали бы защитные реакции организма [6, 146]. Поэтому важной и актуальной задачей современной онкологии является поиск и внедрение именно таких методов.

Одной из попыток решения этой задачи является разработка в Кубанской государственной медицинской академии Д.А. Синицким метода лечения злокачественных новообразований, новизна которого заключается в одновременном и синхронном воздействии на все органы и системы больного вращающимся, плавно изменяющимся по амплитуде магнитным полем – вихревым магнитным полем (ВМП) [4]. Реализуется этот метод с помощью установки «Магнитотурботрон» [51].

Для внедрения данного метода в практику актуальной задачей являлась оценка его противоопухолевой эффективности как в эксперименте, так и в клинике при использовании стандартных методик онкологии.

В работе мы впервые представляем данные, оценивающие терапевтические возможности нового, не имеющего аналогов, метода лечения злокачественных новообразований как в эксперименте, так и в клинике. При применении перевиваемых опухолей животных отмечено тормозящее влияние ВМП на рост новообразований, вплоть до их полной регрессии. В лечении генерализованных форм опухолей молочной железы, меланомы кожи, щитовидной железы, рака шейки матки показаны терапев-

тические возможности нового способа при использовании определенных параметров магнитного поля. Впервые представлены результаты комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы с использованием ВМП. На достаточном клиническом материале подробно описаны качественные и количественные морфологические изменения, указывающие на наличие лечебного патоморфоза в карциноме молочной железы после терапии ВМП.

Результаты исследования могут использоваться как в экспериментальной онкологии, так и в комплексном лечении некоторых онкологических заболеваний. Результаты экспериментальной работы являются основой для дальнейших исследований по изучению механизмов влияния ВМП на злокачественный рост, отработки и прогнозирования других режимов ВМП, применения ВМП для комбинированных методик в экспериментальной терапии опухолей. Клинические исследования позволяют рекомендовать лечение ВМП в комплексе с лучевой терапией, химиотерапией или самостоятельно при отсутствии эффекта от специального лечения некоторых опухолей в зависимости от стадии заболевания.

ГЛАВА 1

ВИХРЕВОЕ МАГНИТНОЕ ПОЛЕ – НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

В настоящее время в онкологии имеется определенный интерес к физическим методам лечения [72]. Среди них в течение многих лет используется магнитотерапия. Изучение влияния магнитных полей на биологические системы и патологические процессы, развивающиеся в них, находит все больше сторонников. Магнитотерапия неонкологических заболеваний нашла широкое применение в клинической практике в течение последних десятилетий и отличалась достаточно высокой эффективностью, в частности при лечении ран [11, 31].

Интерпретация данных литературы по магнитобиологии и магнитотерапии представляет значительную трудность, что обусловлено использованием разных видов магнитного поля (постоянное, переменное, импульсное, вращающееся и т.д.), генерируемых различными установками.

Показано, что в биосфере постоянно происходят периодические электромагнитные процессы с частотами, распределенными по всему электромагнитному спектру. Любой участок этого природного электро-

магнитного спектра сыграл ту или иную роль в эволюции живых организмов, а это так или иначе отразилось на процессах их жизнедеятельности. Можно сказать, что любой участок спектра в той или иной степени биологически активен. Так, от инфракрасного диапазона до гамма-лучей эти виды биологической активности в той или иной степени обнаружены. Иначе обстоит дело с остальной обширной областью электромагнитного спектра – от сверхвысокочастотного до инфранизкочастотного, вплоть до «нулевой частоты».

Так как вихревое магнитное поле, генерируемое установкой «Магнитотурботрон», относится к полям особо низких частот (ОНЧ) – до 300 Гц, мы попытаемся осветить некоторые вопросы биологических механизмов взаимодействия и экспериментальные данные биологических эффектов этих полей. Установлено три физических механизма, путем которых постоянные и магнитные поля особо низкой частоты взаимодействуют с биологическим объектом.

Магнитная индукция. Этот механизм характерен как для постоянных, так и для переменных магнитных полей и осуществляется благодаря электродинамическим взаимодействиям с подвижными электролитами и индуцированию переменными полями токов Фарадея. В соответствии с законом Фарадея изменяющиеся во времени магнитные поля вызывают потенциалы и циркулирующие токи в биологических системах. Величины индуцированного электрического поля и плотности тока пропорциональны радиусу контура, тканевой проводимости и скорости изменения плотности магнитного потока.

Зависимость индуцированного поля и тока от радиуса контура, через который происходит потокосцепление, является очень важным фактором для биологических систем. Переменные поля умеренной напряженности на макроскопическом уровне могут возбуждать значительные циркулирующие токи, но на клеточном уровне существенно меньшие.

Для постоянных магнитных полей напряженностью менее 1Т установлена возможность нарушения в прохождении мембранного тока при проведении импульсов [138] и влияние на внутриклеточные ионные потоки [106].

При оценке реакции биологических систем на переменные магнитные поля важным фактором является форма волны. В практике используют много различных форм волны магнитного поля, включая синусоидальную, прямоугольную, зубчатую и импульсную. Для этих полей ключевое значение имеют два параметра: время подъема и спада сигнала,

которые определяют максимальную скорость изменения поля во времени и, соответственно, максимальные мгновенные показатели плотности тока, возбужденного в тканях. Также большое значение имеет проводимость ткани, которая в свою очередь зависит от частоты и различна для разных тканей.

In vitro показано, что импульсные магнитные поля, генерированные серийными (72 Гц) или повторными (16 Гц) импульсами, блокируют реакцию остеобластов мышцы на парашитовидный гормон [141, 96]. Наблюдаемые эффекты, вероятно, опосредованы в клеточной мембране блокированием связи рецептора с аденилатциклазой и циклического аденозинмонофосфата и являются частью усиления гормональной реакции. Процессы на уровне рецепторов клеточной мембраны участвуют в воздействии синусоидальных полей на цитотоксические функции Т-лимфоцитов [97].

Описаны многочисленные проявления воздействия электрических полей ОНЧ в клетках и тканях, наведенных импульсными магнитными полями. К их числу относятся стимуляция роста кости, регенерация нерва, дифференциация клеток, влияние на ионные потоки, синтез ДНК, РНК и белка [174, 185]. Экспериментальные данные показывают, что вероятным местом первичного взаимодействия является клеточная мембрана, и предполагают механизмы, в которых участвует индуцированное электрическое поле. Влияние поля на экспрессию гена, так же как инициирование и изменение транскрипции [114, 115], или на *lac* оперон [82] может быть опосредовано путем взаимодействия с генетическим аппаратом (хромосомами). Его воздействие на клеточные мембраны и (или) экспрессию гена может обуславливать аномалии развития [108, 181].

Другой потенциально важной мишенью, где происходит взаимодействие с ОНЧ, является нервная система. Исходя из предпосылки о наличии природных полей в центральной нервной системе J. Bernhardt [92] пришел к заключению, что магнитные поля в диапазоне частот 1-100 Гц, которые могут вызывать ток в тканях плотностью примерно 1 мА/м или менее, не оказывают непосредственного воздействия на электрическую активность мозга. Напряженность магнитного поля частотой 60 Гц, которая будет вызывать пиковую плотность тока такой величины в черепе человека, по расчету составит около 0,5 мТ [179].

Ключевым элементом в последовательности явлений, благодаря которым приложенные извне поля ОНЧ оказывают влияние на свойст-

ва клеток, является преобразующее сигнальное событие в клеточной мембране. Были предложены многочисленные теоретические модели трансмембранного сигнального процесса или процессов, которые запускаются индуцированными окологклеточными токами [83, 84, 85].

Электрические поля, индуцированные в тканях внешними низкоамплитудными магнитными полями ОНЧ, на несколько порядков ниже, чем градиент напряжения, который проходит через мембрану живой клетки. Поэтому было высказано предположение, что клеточная реакция на внешние поля ОНЧ может включать процесс усиления, при котором слабое электрическое поле, индуцированное во внеклеточной жидкости, действует как пусковой механизм для инициирования кооперативных явлений с большим радиусом действия в мембране клетки [84]. Главное положение, лежащее в основе этой теоретической концепции, заключается в том, что мембрана клетки находится в метастабильном, неравновесном состоянии, которое может быть существенно изменено слабыми электрическими раздражителями. Накопленная в результате этого коллективного возбуждения молекул энергия затем реализуется как метаболическая химическая энергия путем активации ионных насосов или ферментных процессов на мембране [85, 134].

Современные экспериментальные данные и теоретические модели подтверждают концепцию о том, что взаимодействия электромагнитных полей ОНЧ с живыми клетками происходят в специфических локусах мембраны. Слабые взаимодействия полей ОНЧ могут существенно изменять либо взаимодействия между лигандами и рецепторами на поверхности мембраны, либо трансмембранный переход электролитов [93, 127, 139, 147].

Магнитомеханические воздействия. Большое количество диамагнитных биологических макромолекул проявляет способность к ориентации в сильных магнитных полях, но это взаимодействие слабое. Имеется несколько примеров образования макромолекулярных ансамблей, проявляющих эффект ориентации в полях напряженностью менее 1Т. Это является результатом суммирования диамагнитных анизотропий отдельных молекул в ансамбле, что тем самым значительно увеличивает эффективность анизотропии и энергию магнитного взаимодействия для всего молекулярного агрегата [144].

Взаимодействие с электронами. Ряд органических реакций, при которых происходит перенос электрона через образование промежуточного соединения, содержащего радикальную пару, весьма чувствительны

к воздействию магнитных полей. Выявлены ферментные реакции, в ходе которых образуются промежуточные соединения. Ферментами, действие которых может приводить к образованию этих соединений, являются цитохром Р-450, липоксигеназа, циклооксигеназа. Все эти ферменты содержат железо и используют кислород как один из субстратов [171].

Первый опыт лечебного применения магнитного поля в онкологии относится к 1937 г., когда появилось сообщение Н. Spude [177] о регрессии рака молочной железы при воздействии на опухоль переменным магнитным полем.

В РНИОИ МЗ России в течение многих лет применяли местно переменное магнитное поле для лечения опухолей кожи, нижней губы, наружных половых органов, легкого, молочной железы и других локализаций. Отмечен хороший лечебный эффект при раке кожи, нижней губы и наружных половых органов как при самостоятельном применении магнитотерапии, так и в сочетании с лучевой и химиотерапией [57].

Целенаправленные исследования по использованию магнитных полей в онкологии и создание необходимой аппаратуры осуществляются сейчас во многих странах мира.

Разрабатываются способы воздействия на опухолевый рост посредством статических магнитных полей высокой напряженности [124, 164, 182]. Используются синусоидальные магнитные поля средней напряженности [52], пульсирующие однонаправленные магнитные поля ОНЧ [63]. Последние два способа прошли клиническую апробацию на группе больных злокачественными новообразованиями с положительным результатом. Компанией «Maxwell Lab., Inc.» создана установка для лечения онкологических больных с торговой маркой «Magneform» [62].

В Кубанской государственной медицинской академии (г. Краснодар), начиная с 1967 г., проводятся исследования по применению магнитных полей для лечения онкологических заболеваний. Результатом этих исследований явились изобретения на способ лечения и устройство, его реализующее [4, 60].

Новизна этих изобретений заключается в том, что больного подвергают общему воздействию вращающимся магнитным полем, индукция которого непрерывно, циклами изменяется – плавно увеличивается от нуля до установленного максимума, затем уменьшается до нуля, снова увеличивается до максимума и т.д. в течение всей процедуры. По аналогии с воздушным вихрем такое поле получило название «вихревое магнитное поле», а устройство – «Магнитотурботрон» (от лат. turbo – вихрь).

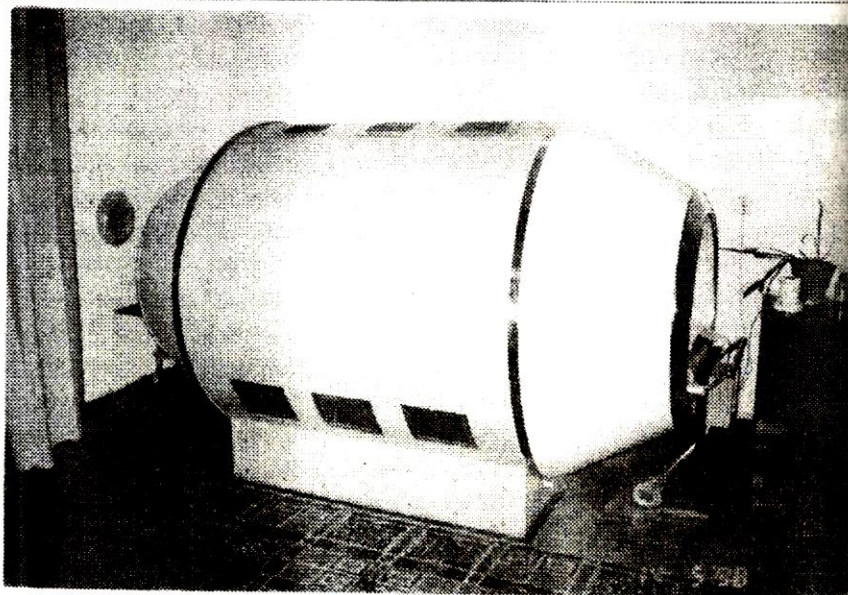


Рис. 1. Индуктор установки «Магнитотурботрон».

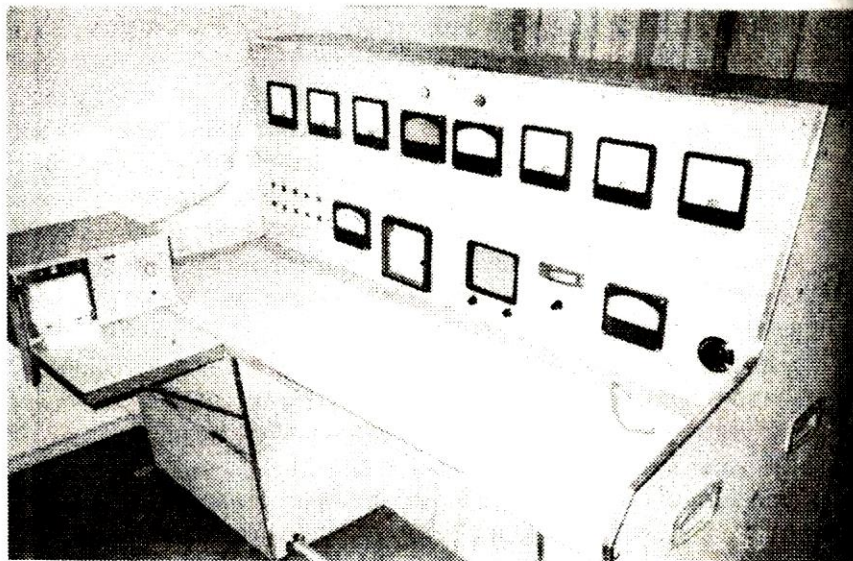


Рис. 2. Пульт управления установки «Магнитотурботрон».



Рис. 3. Преобразователь частоты установки «Магнитотурботрон».

Преобразователь частоты определяет частоту вращения магнитного поля в рабочей камере индуктора – 100 Гц (6000 об/мин). Запуск преобразователя осуществляется с пульта управления, а ток с его выхода питает обмотки индуктора. С пульта управления подаются управляющие сигналы на преобразователь и устанавливается необходимая индукция магнитного поля по величине тока в обмотках индуктора. Здесь же задается число циклов, величина максимального значения индукции магнитного поля, контролируется величина тока в обмотках индуктора, а также температура преобразователя и обмоток индуктора.

Магнитное поле, создаваемое в рабочей камере индуктора «Магнитотурботрона», образуется как сложная составляющая многофазного тока. Для описания образования этого вида магнитного поля необходимо отметить некоторые конструктивно-технические особенности аппарата «Магнитотурботрон».

Обмотка индуктора установки аналогична обмотке статора трехфазного двигателя или генератора переменного тока, что, в конечном счете, позволяет создавать в рабочей камере индуктора вращение вектора магнитной индукции по или против часовой стрелки.

Абсолютная величина вектора магнитной индукции изменяется циклично. При этом в начале цикла вектор магнитной индукции принимает нулевое значение, затем начинает плавно по синусоидальной зависимости увеличиваться и в определенный момент времени достигает максимального, заранее установленного, уровня, после чего также плавно его значение начинает уменьшаться и достигает к концу цикла нулевого значения. Длительность такого цикла – 120 с. Максимального значения вектор магнитной индукции достигает через 60 с после начала цикла и через 60 с принимает вновь нулевое значение. Количество циклов задается с пульта управления.

Распределение градиента вектора магнитной индукции в рабочей камере индуктора происходит следующим образом:

- в вертикальной плоскости величина вектора магнитной индукции в любой точке имеет одинаковое значение;
- в горизонтальной плоскости абсолютное значение вектора магнитной индукции в средней части равномерно уменьшается в зависимости от расстояния до центра горизонтальной оси рабочей камеры индуктора.

Для лечебного воздействия магнитное поле имеет следующие параметры: индукция при максимальном значении – 3 мТ, частота вращения – 6000 об/мин, длительность периода изменения индукции от нуля до максимума и обратно до нуля (1 цикл) – 120 с. Продолжительность процедуры – 50 минут (25 циклов).

Любой метод лечения в онкологии, будь то новый лекарственный препарат или другой, в конечном счете должен быть теоретически обоснован. Для ВМП пока четких механизмов реализации нет, но накоплено уже достаточно фактов, которые в какой-то степени могут объяснить лечебное влияние этого поля на опухоль.

Так, по данным В.П. Орлова [49], при воздействии на человека ВМП установки «Магнитотурботрон» средняя удельная мощность диссипации энергии электрических токов, индуцированных в организме, на шесть порядков меньше удельной мощности тепловыделения за счет процессов обмена веществ у взрослого человека в спокойном состоянии, т.е. теплового нагрева тканей не возникает.

Скорее всего, вероятным местом взаимодействия ВМП является клеточная мембрана [174]. В силу изолирующих свойств клеточной мембраны индукционное электрическое поле и наведенный ток проводимости имеют составляющие, тангенциальные к внутренней поверх-

ности мембраны. Если магнитное поле изменяется по гармоническому закону с частотой 100 Гц и амплитудой 3 мТ, а клетка аппроксимируется проводящим шаром радиусом 10 мкм, то амплитуда индукционного электрического поля вблизи внутренней поверхности мембраны будет равна 10 В/м², а максимальная плотность электрического тока – 10 А/см². На данное воздействие должны откликнуться процессы, наиболее зависящие от состояния цитозоля, вблизи поверхности мембраны. Таковыми являются процессы транспорта ионов, а именно – ускорение выхода Ca⁺⁺ в цитоплазму, через кальциевые каналы [124]. Увеличенная концентрация Ca⁺⁺ в цитоплазме может приводить к ранней активации эндонуклеаз, что в свою очередь вызывает процесс фрагментации ДНК. Все это способствует усилению апоптоза опухолевых клеток [124].

ВМП может оказывать также влияние на пролиферативные процессы, изменяя прохождение митотического сигнала к внутриклеточным структурам. Чувствительным звеном в этой цепи передачи могут быть примембранные белки. Биологическая активность этих белков управляется элементарным процессом связывания с имеющимися к ним средствами ионами. При связывании достаточного числа ионов белок становится биологически «активным». При определенных условиях может проявиться его ингибирующее влияние на митоз. Локальные изменения полей на клеточной мембране могут интенсифицировать гидролиз липидов, что способствует увеличению проницаемости мембран для ионов кальция, которые и оказывают существенное влияние на митоз [60].

В ряде работ указывается на роль иммунной системы в реализации противоопухолевого эффекта ВМП [128, 167, 178].

Так, известно, что при контакте с опухолевыми клетками происходит активация клеток естественной противоопухолевой резистентности (нейтрофилы, макрофаги). Активация выражается увеличением короткоживущих высокотоксичных активных форм кислорода. При взаимодействии с клетками-мишенями свободные кислородные радикалы играют роль киллинга-факторов. Образование и взаимодействие активных форм кислорода сопровождается сверхслабым свечением – хемолюминесценцией. Уровень хемолюминесценции может служить мерой продукции активных форм кислорода, а ее усиление компетентными клетками указывает на возрастание их специфической физиологической киллерной активности. Отмечено стимулирование хемолюминесценции на 50% при воздействии ВМП индукцией 3 мТ, а также достоверное усиление продукции активных форм кислорода клетками

крови доноров. Особый интерес имело изучение этих процессов в ходе развития перевиваемой опухоли В-16. Показано увеличение хемотропности более чем в 9 раз при достоверном увеличении доли нейтрофилов [48].

В клинических наблюдениях выявлено, что ВМП действует на все типы иммунокомпетентных клеток, изменяя их численность и функции, а также уровень активации – эффект ВМП носит иммуномодулирующий характер. Кроме того, ВМП влияет на уровень тимической сывороточной активности, под контролем которой находится процесс обновления иммунокомпетентных клеток периферической крови за счет притока клеток из костного мозга и дифференцировки клеток Т-ряда [9, 45, 46].

Отмечена также устойчивая тенденция к нормализации уровня иммуноглобулинов, снижению уровня ЦИК, достоверное повышение Т-хелперной активности (причем в основном за счет Т-активных лимфоцитов), повышение уровня фагоцитарного показателя и степени завершенности фагоцитоза [70].

Таким образом, к настоящему времени имеется достаточно данных о механизмах биологических эффектов магнитных полей. Основными физическими механизмами взаимодействия магнитных полей с организмом животных и человека являются магнитная индукция, магнитомеханические воздействия и взаимодействия с электронами радикалов. Биологические эффекты магнитных полей связаны с их действием на мембраны клеток, ионные потоки в клетке, которые приводят к изменению гормональных и ферментативных реакций, влияют на процессы дифференцировки клеток и их пролиферацию. Магнитные поля вызывают способность к ориентации макромолекул, а также взаимодействуют с электронами радикалов.

Приводятся данные о применении магнитных полей и установок, их генерирующих, в онкологии. В Кубанской государственной академии разработан метод и создана установка «Магнитотурботрон», его реализующая, которая отличается от других тем, что пациент подвергается общему воздействию вращающимся магнитным полем, индукция которого непрерывно, циклами изменяется от нуля до максимума и вновь уменьшается до нуля. Установка не имеет аналогов, а метод лечения является принципиально новым в онкологии.

ГЛАВА 2

ВЛИЯНИЕ ВМП НА ДИНАМИКУ РОСТА НЕКОТОРЫХ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВМП

В подходе к методологии решения соответствующих задач были использованы рекомендации по изучению факторов с предполагаемым противоопухолевым действием и новых химиопрепаратов с явной противоопухолевой активностью, изложенных в ряде монографий [9, 64, 72].

В проводимых на перевиваемых опухолях исследованиях изучали противоопухолевое действие ВМП при различной индукции (от 1 до 20 мТ) и продолжительности ежедневного воздействия (1-3-6-12 часов).

Экспериментальные исследования проводили на животных питомников «Столбовая» и «Рапполово». Использовали беспородных крыс, крыс линии Wistar, беспородных и линейных мышей.

Для проведения процедуры группу животных-опухоленосителей помещали в пластиковые коробки в рабочую полость индуктора установки «Магнитотурботрон» при нулевой индукции ВМП. Контрольных животных содержали во время процедуры в таких же условиях, только в полости имитированного индуктора.

Штаммы перевиваемых экспериментальных опухолей получали в опухолевом банке ОНЦ РАМН в специальных ампулах, которые при транспортировке хранили в термосах с сухим льдом. Перевивку опухолей осуществляли не более чем через одни сутки с соблюдением правил асептики и антисептики. Дальнейшее поддержание штаммов для перевивок следующих генераций проводили в виварии Кубанской государственной медицинской академии.

Для определения противоопухолевой активности ВМП использовали такие параметры, как:

- динамика изменения среднего объема или средней массы опухолей у животных-опухоленосителей в опытных и контрольных группах;
- изменение средних удельных скоростей роста опухолей в опыте и контроле и их обратные отношения;
- процент торможения роста опухоли;

- процент увеличения продолжительности жизни опытных животных;
- коэффициент активности торможения опухолевого роста.

Для определения объема опухоли использовали формулу R. Shreck [163]:

$$V = \frac{\pi}{6} A \times B \times C,$$

где A, B, C – три взаимно перпендикулярных диаметра опухоли, которые измеряли специальным циркулем на определенный период времени в зависимости от цели эксперимента.

Удельную скорость роста опухоли вычисляли по формуле:

$$\varphi = \frac{(\ln V_2 - \ln V_1)}{n},$$

где V_1 – объем опухоли при первичном измерении; V_2 – объем опухоли при повторном измерении; n – промежуток времени изменения объема от V_1 до V_2 .

Коэффициент активности торможения роста опухоли рассчитывали по формуле:

$$\chi = \frac{\varphi_k - \varphi_0}{\varphi_k},$$

где φ_0 – удельная скорость роста опухоли в опыте; φ_k – удельная скорость роста опухоли в контроле.

Процент торможения роста опухоли определяли по формуле:

$$\frac{V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}}{V_{\text{контроль}}} \times 100\%,$$

Процент увеличения продолжительности жизни опытных животных вычисляли по формуле:

$$\frac{\text{Ср. прод. жизни в опыте} - \text{Ср. прод. жизни в контроле}}{\text{Средняя продолжительность жизни в контроле}} \times 100\%$$

При формировании групп животных в опытную брали не менее 6 животных, контрольную группу рассчитывали по формуле:

$$A = \sqrt{b \times c},$$

где A – число животных в контрольной группе; b – число опытных групп; c – число животных в опытной группе.

В работе приведены данные по противоопухолевому влиянию ВМП на следующие виды перевиваемых опухолей:

I. Солидные:

- альвеолярный рак печени (РС-1);
- карциносаркома Уокера 256 (W-256);
- лимфосаркома ЛИО-1 (ЛИО-1);
- эпидермоидная карцинома легких Льюиса (LL).

II. Асцитные:

- лимфоидная лейкемия L-1210 (L-1210);
- лимфоцитарная лейкемия P-388 (P-388);
- гемоцитобластоз La (La).

2.2. Динамика роста РС-1 при воздействии ВМП

В опытах использовали третью генерацию опухоли. Опухоль измельчали с помощью гомогенизатора, гомогенизат разводили физиологическим раствором в соотношении 1:3 и перевивали подкожно в паховую складку животным.

В 4 экспериментах использовали крыс-самок линии Wistar массой 100-120 граммов, содержащихся в условиях вивария на обычном рационе.

В эксперименте 1 были 2 опытные группы животных (по 10) и контрольная (15). Применяли индукцию ВМП 3 мТ в 1-й группе и 15 мТ – во 2-й. Длительность процедуры – 1 час. Процедуры проводили ежедневно в течение 30 суток. Объем вводимого под кожу инокулята опухоли составлял 0,5 мл. Воздействие ВМП начинали на 10-е сутки после перевивки.

В эксперименте 2 были сформированы 2 опытные группы животных (по 10) и контрольная (15). Использовали индукцию ВМП для 1-й группы 3 мТ, для 2-й – 15 мТ. Воздействие ВМП осуществляли ежедневно в течение 30 суток при длительности процедуры 1 час. Объем вводимого под кожу инокулята опухоли – 0,2 мл. Воздействие начинали на 10-е сутки после перевивки.

В эксперименте 3 были 2 опытные группы (по 10) и контрольная (20). Индукция ВМП соответствовала опытным группам и составляла 3 мТ и 15 мТ. Длительность процедуры – 1 час, число процедур – 30. Объем инокулята опухоли составлял 0,2 мл. Воздействие начинали на 10-е сутки после перевивки.

В эксперименте 4 были сформированы 3 опытные группы (по 10) и контрольная (17). Животных 1-й группы подвергали воздействию ВМП индукцией 3 мТ, 2-й группы – с повышением индукции поля через каждые 10 суток (3 мТ, 9 мТ, 15 мТ), 3-й группы – индукцией 15 мТ. Воздействие осуществляли ежедневно в течение 30 суток по 1 часу и начинали на 10-е сутки после перевивки. Объем инокулята опухоли – 0,2 мл.

Анализируя данные эксперимента 1, можно было отметить, что у крыс 1-й опытной группы (рис. 4) на 18-е сутки после перевивки (9 процедур воздействия) средний объем опухолей составлял $1,51 \pm 0,41 \text{ см}^3$ и $1,24 \pm 0,22 \text{ см}^3$ – в контрольной группе. На 21-й день после перевивки средний объем опухолей уже был равен $2,96 \pm 0,77 \text{ см}^3$ при $3,80 \pm 0,45 \text{ см}^3$ в контроле, а удельная скорость роста стала в 1,67 раза меньше и равнялась $0,22 \text{ см}^3/\text{сутки}$ (в контроле – $0,37 \text{ см}^3/\text{сутки}$). На 24-е сутки наблюдения (2 недели воздействия) средняя удельная скорость роста стала равна $0,13 \text{ см}^3/\text{сутки}$ и в сравнении с контролем уменьшилась в 2,84 раза ($0,36 \text{ см}^3/\text{сутки}$). Средний объем опухолей составлял $4,32 \pm 0,97 \text{ см}^3$, в контроле – $11,12 \pm 1,16 \text{ см}^3$. Этому соответствовал процент торможения роста опухоли $61,15 \pm 19,71$. К 29-у дню (20 процедур ВМП) после перевивки удельная скорость роста оставалась прежней, но значительно превышала таковую в контроле. Процент торможения роста опухоли составлял $43,41 \pm 23,79$. Средний объем опухолей превышал таковой в контроле в 1,77 раза. В течение следующих 3 дней удельные скорости роста как в опыте, так и в контроле увеличились и, соответственно, были равны $0,15 \text{ см}^3/\text{сутки}$ и $0,26 \text{ см}^3/\text{сутки}$. Средний объем опухолей в опыте составил $12,98 \pm 2,32 \text{ см}^3$, в контроле – $32,13 \pm 3,11 \text{ см}^3$, чему соответствовал процент торможения роста опухоли $59,60 \pm 20,10$. В момент окончания воздействия ВМП процент торможения роста опухолей оставался высоким ($60,89 \pm 19,78$) при отрицательной удельной скорости роста ($-0,01 \text{ см}^3/\text{сутки}$). Торможение роста опухолей сохранялось и после окончания воздействия ВМП: на 39-й день после перевивки процент торможения был равен $34,97 \pm 25,50$, на 42-й – $57,29 \pm 20,67$, на 46-й – $48,29 \pm 22,74$. Во 2-й опытной группе (см. рис. 4) также наблюдалось торможение роста опухолей по сравнению с контролем на протяжении всего периода воз-

действия ВМП и в последующие дни. Однако оно было не столь выраженным, так как процент не превышал 50, колеблясь в пределах от 20 до 45, хотя в отдельные периоды наблюдения коэффициент активности торможения указывал на регрессию опухолей (35-е сутки после перевивки – 12,23).

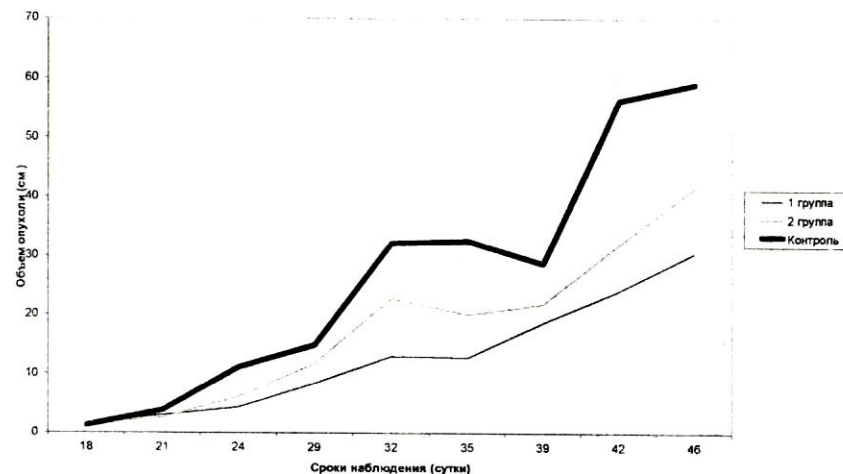


Рис. 4. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль РС-1, эксперимент 1).

В эксперименте 2 при анализе данных по опытным группам животных по сравнению с контролем отмечалось выраженное, тормозящее рост опухолей действие ВМП использованных индукций. На 25-й день после перевивки у животных 1-й опытной группы (рис. 5) средний объем опухолей равнялся $0,1 \pm 0,04 \text{ см}^3$, что почти в 3 раза меньше, чем в контроле. За последующие 4 дня средний объем опухолей увеличился до $0,80 \pm 0,17 \text{ см}^3$ при объеме $3,55 \pm 1,05 \text{ см}^3$ в контроле и процент торможения составлял $77,46 \pm 15,01$. На последний день воздействия (35-й день) средний объем опухолей был в 3,35 раза меньше, чем в контроле, а процент торможения роста опухолей, несколько уменьшившись, оставался значительным – $70,19 \pm 17,27$. В последующие дни эффект сохранялся и процент торможения роста опухоли на 41-е сутки после перевивки был равен $51,43 \pm 22,04$, на 47-е сутки – $52,94 \pm 21,69$. Средняя удельная скорость роста опухоли за весь период воздействия ВМП колебалась от $0,52$ до $0,05 \text{ см}^3/\text{сутки}$. Во 2-й группе (см. рис. 5) тормозящее влияние ВМП на

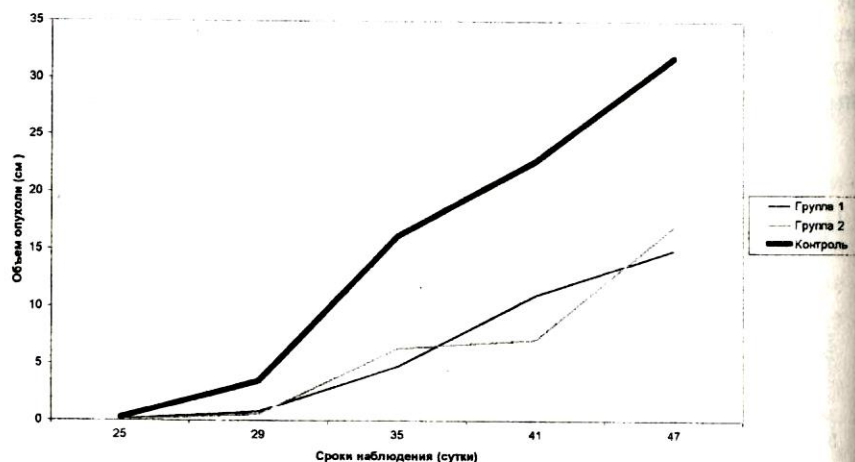


Рис. 5. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль РС-1, эксперимент 2).

рост опухолей было еще выраженнее. На 25-е сутки после перевивки средний объем опухолей в этой опытной группе был равен $0,02 \pm 0,01 \text{ см}^3$, что по сравнению с контролем ($0,29 \pm 0,09 \text{ см}^3$) меньше в 14,5 раза. К 29-у дню после перевивки средний объем опухолей в контроле увеличился до $3,55 \pm 1,05 \text{ см}^3$, а в опытной – до $0,59 \pm 0,19 \text{ см}^3$. Процент торможения роста опухолей был значительным – $83,38 \pm 12,89$. На последний день воздействия средний объем опухолей в опытной группе был в 3,17 раза меньше, чем в контроле. В последующие дни после окончания воздействия тормозящий эффект ВМП сохранялся и процент торможения на 41-й день после перевивки опухоли был равен $68,44 \pm 17,77$, на 47-й день – $48,43 \pm 23,14$. Средняя удельная скорость роста колебалась от $0,02$ до $0,85 \text{ см}^3/\text{сутки}$ на определенных этапах эксперимента.

В эксперименте 3 в 1-й опытной группе (рис. 6) на 25-й день после перевивки (15-й день воздействия ВМП) средний объем опухолей был равен $1,99 \pm 0,48 \text{ см}^3$, что по сравнению с контролем меньше в 1,44 раза. После 10 процедур ВМП средний объем опухолей в опытной группе ($7,33 \pm 0,96 \text{ см}^3$) был уже меньше в 2,07 раза по сравнению с контролем ($15,14 \pm 1,26 \text{ см}^3$). Процент торможения роста опухолей был равен $51,59 \pm 22,00$ при средней удельной скорости роста в опыте $0,33 \text{ см}^3/\text{сутки}$ и в контроле – $0,42 \text{ см}^3/\text{сутки}$. В последующие дни наблюдения средний объем опухолей оставался меньшим по сравнению с контролем, чему соответствова-

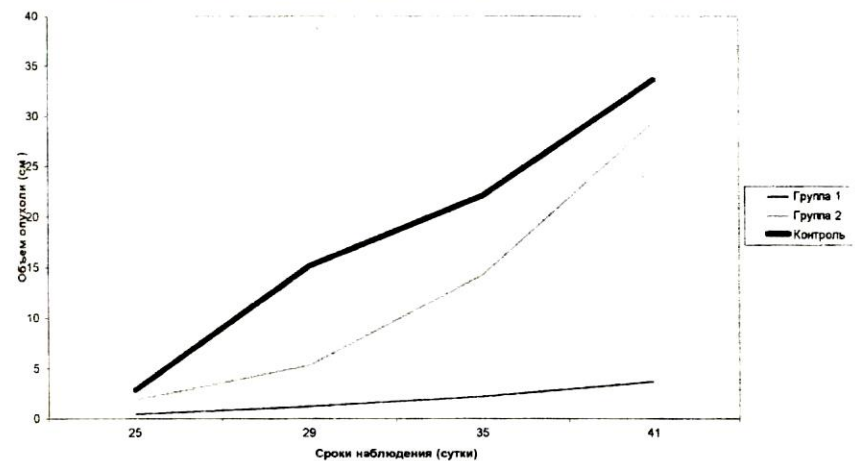


Рис. 6. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль РС-1, эксперимент 3)

ли процент торможения роста и средняя удельная скорость. Во 2-й опытной группе (см. рис. 6) после 15 процедур воздействия ВМП средний объем опухолей у животных был в 1,53 раза меньше, чем в контроле – соответственно $1,87 \pm 0,97 \text{ см}^3$ и $2,86 \pm 0,43 \text{ см}^3$. После 19 процедур, хотя средняя удельная скорость роста оставалась прежней при снижении ее в контроле, средний объем опухолей в опыте был значительно меньше контрольного, чему соответствовал высокий процент торможения роста ($64,86 \pm 18,75$). В последующие дни наблюдения средний объем опухолей у животных опытной группы был меньше, чем в контроле, но средняя удельная скорость роста превышала таковую в контроле и процент торможения роста на 35-й день наблюдения был равен $35,38 \pm 25,42$, на 41-й – $12,70 \pm 29,55$. В этом эксперименте также изучена средняя продолжительность жизни опытных животных и ее увеличение по отношению к контролю. На 80-е сутки эксперимента оно составляло 10% для животных 1-й группы и 31% – 2-й группы.

В эксперименте 4 средний объем опухолей у животных 1-й опытной группы (рис. 7) к 20-й процедуре воздействия ВМП был равен $1,70 \pm 0,32 \text{ см}^3$, что по сравнению с контролем ($4,95 \pm 0,67 \text{ см}^3$) в 2,91 раза меньше. После 23-й процедуры воздействия средний объем опухолей составил $4,32 \pm 0,87 \text{ см}^3$, в контроле – в 2,55 раза больше ($11,01 \pm 1,23 \text{ см}^3$). Процент торможения равнялся $60,76 \pm 19,81$. В момент окончания воздействия

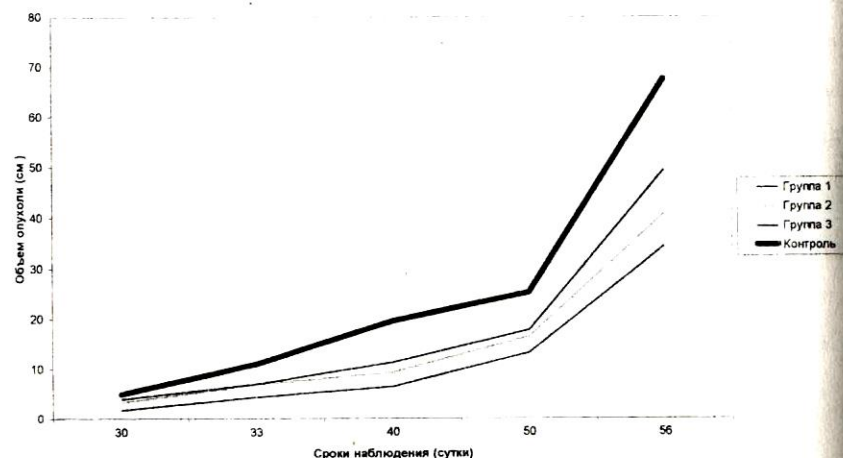


Рис. 7. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль РС-1, эксперимент 4).

средний объем опухолей в опытной группе стал равным $6,40 \pm 1,23 \text{ см}^3$, в контрольной группе – $19,54 \pm 2,21 \text{ см}^3$, т.е. в 3,95 раза больше. Процент торможения роста составил $67,25 \pm 18,10$. Средняя удельная скорость роста в этот период в опыте и контроле существенно не различалась ($0,06 \text{ см}^3/\text{сутки}$ – в опыте; $0,08 \text{ см}^3/\text{сутки}$ – в контроле). Через 10 дней после окончания воздействия ВМП средний объем опухолей у животных опытной группы был меньше, чем в контроле, в 1,92 раза ($13,12 \pm 1,82 \text{ см}^3$ – в опыте; $25,14 \pm 3,82 \text{ см}^3$ – в контроле), а средняя удельная скорость роста в опыте превышала таковую в контроле. Процент торможения роста опухоли равнялся $47,81 \pm 22,84$. На 56-й день после перевивки торможение роста опухолей сохранялось, средний объем опухолей в опыте был в 1,96 раза меньше, чем в контроле, а процент торможения был равен $49,13 \pm 22,55$. У животных 2-й опытной группы (см. рис. 7) средний объем опухолей на 30-й день от момента перевивки был равен $3,21 \pm 0,99 \text{ см}^3$ при средней удельной скорости роста $0,04 \text{ см}^3/\text{сутки}$, т.е. был меньше, чем в контроле. На 40-й день после перевивки объем опухолей был в 2,11 раза меньше, чем в контроле – соответственно $9,27 \pm 2,05 \text{ см}^3$ и $19,54 \pm 2,21 \text{ см}^3$. Процент торможения роста опухолей в этот период наблюдения был самым высоким и составлял $52,56 \pm 21,78$. В последующие дни наблюдения торможение роста опухолей сохранялось. На 10-е сутки после окончания воздействия ВМП процент торможения роста составил $34,81 \pm$

25,53, на 16-сутки – $39,65 \pm 24,57$. У животных 3-й опытной группы (см. рис. 7) после 20 процедур ВМП средний объем опухолей составил $3,91 \pm 0,98 \text{ см}^3$, что в 1,27 раза меньше, чем в контроле ($4,95 \pm 0,67 \text{ см}^3$). В течение последующих 3 дней процент торможения был равен $36,78 \pm 25,14$. При этом средняя удельная скорость роста была больше в контроле: $0,19 \text{ см}^3/\text{сутки}$ – в опыте; $0,27 \text{ см}^3/\text{сутки}$ – в контроле. Средний объем опухолей был меньше в 1,58 раза, чем в контроле. После 30 процедур воздействия процент торможения был самым высоким и составлял $42,37 \pm 24,01$. Средний объем опухолей опытной группы равнялся $11,26 \pm 2,08 \text{ см}^3$, в контроле – $19,54 \pm 2,21 \text{ см}^3$. Средняя удельная скорость роста существенно не отличалась ($0,07 \text{ см}^3/\text{сутки}$ – в опыте; $0,08 \text{ см}^3/\text{сутки}$ – в контроле). Через 10 дней после окончания воздействия средняя удельная скорость роста опухолей оставалась низкой ($0,04 \text{ см}^3/\text{сутки}$) при ее уменьшении в контроле ($0,03 \text{ см}^3/\text{сутки}$), но торможение роста сохранялось. На 16-е сутки после окончания воздействия средний объем опухолей у животных опытной группы был равен $49,38 \pm 5,44 \text{ см}^3$, т.е. в 1,66 раза меньше, чем в контроле ($67,49 \pm 6,0 \text{ см}^3$), средняя удельная скорость роста существенно не отличалась от контроля, процент торможения роста составлял $26,83 \pm 27,05$.

2.3. ДИНАМИКА РОСТА КАРЦИНОСАРКОМЫ УОКЕРА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВМП

Воздействие ВМП на животных с карциносаркомой Уокера проводили в 4 экспериментах.

В первых трех экспериментах использовали беспородных белых крыс, в четвертом – крыс линии Wistar. Возраст животных – 1,5-2 месяца, масса 100-120 граммов. Группы формировали методом рандомизации. Перевивка опухоли осуществлялась подкожно в область паховой складки количеством инокулята 0,5 мл, в эксперименте 2 – 0,2 мл. В эксперименте 1 использовали четвертую генерацию опухоли, во 2-м – шестую, в 3-4-м – третью.

В эксперименте 1 применяли ВМП индукцией 1, 2, 3, 4 мТ. Соответственно используемой индукции поля были сформированы 4 опытные группы по 10 животных в каждой и 1 контрольная из 20 крыс. Воздействие начинали на 6-е сутки после перевивки, осуществляли его ежедневно по 1 часу на протяжении 30 дней.

Эксперимент 2 проводили идентично 1-у, но с использованием индукции поля 6, 8, 10, 15, 20 мТ. В каждой из опытных групп было по 12 животных, в контрольной – 20.

В эксперименте 3 воздействие ВМП начинали не на сформировавшуюся опухоль, как в экспериментах 1 и 2, а на следующий день после перевивки (через 24 часа). Использовали ВМП индукцией 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 20 мТ. В каждой из 9 опытных групп было по 12 животных, в контроле – 40. Воздействие осуществляли в течение 30 дней, ежедневно, по 1 часу.

В эксперименте 4 изучали влияние на рост карциносаркомы Уокера ежедневного 3-часового воздействия ВМП по сравнению с 1-часовым в предыдущих экспериментах. Воздействие ВМП на животных опытных групп осуществляли с 6-го дня после перевивки в течение 25 дней. В 2 опытных группах было по 15 животных, в контрольной – 30.

Анализируя полученные данные эксперимента 1, можно отметить, что противоопухолевое воздействие ВМП в 1-й группе животных (рис. 8) реализовалось на 12-е сутки после перевивки, удельная скорость роста в опыте в этот период превышала таковую в контроле в 4 раза, а средний объем опухолей составлял $12,52 \pm 1,96 \text{ см}^3$ при $26,03 \pm 2,1 \text{ см}^3$ в контроле, чему соответствовал процент торможения $51,9 \pm 21,93$. В дальнейшем удельная скорость роста опухоли в опыте продолжала резко уменьшаться и после 9 процедур ВМП составляла $0,04 \text{ см}^3/\text{сутки}$ ($0,22 \text{ см}^3/\text{сутки}$ – в контроле). При этом средний объем опухолей был равен $14,26 \pm 3,0 \text{ см}^3$ ($50,03 \pm 3,6 \text{ см}^3$ – в контроле), а процент торможения достиг $71,5 \pm 16,88$. Затем, несмотря на то, что удельная скорость роста в опыте увеличилась до $0,12 \text{ см}^3/\text{сутки}$, средний объем опухолей оставался меньше в 3,4 раза, чем в контроле, и процент торможения был высоким – $70,67 \pm 17,13$. После 15 процедур ВМП удельная скорость роста в опыте приняла отрицательное значение ($-0,31$), что указывало на регрессию опухоли. Во 2-й опытной группе (см. рис. 8) через 9 процедур воздействия ВМП средний объем опухоли в опыте составлял $22,0 \pm 3,02 \text{ см}^3$ (в контроле – $50,03 \pm 3,6 \text{ см}^3$), чему соответствовала средняя удельная скорость роста $0,10 \text{ см}^3/\text{сутки}$ при высоком проценте торможения ($56,03 \pm 20,97$). К 18-у дню после перевивки средняя удельная скорость роста возросла, как и в предыдущей опытной группе ($0,30 \text{ см}^3/\text{сутки}$), но средний объем опухолей был меньше контрольного в 1,3 раза ($54,05 \pm 0,07 \text{ см}^3$ – в опыте; $70,47 \pm 11,8 \text{ см}^3$ – в контроле). Процент торможения к этому периоду снизился до $23,3 \pm 27,69$. После 15 процедур ВМП средняя удельная скорость роста в опыте приняла отрицательное значение, что указывало на регрессию опухоли, и процент торможения возрос до $53,4 \pm 21,59$. В 3-й опытной группе (см. рис. 8) к 12-у дню после перевивки средний объем опухоли в опыте был меньше контрольного в 1,42 раза: в опыте

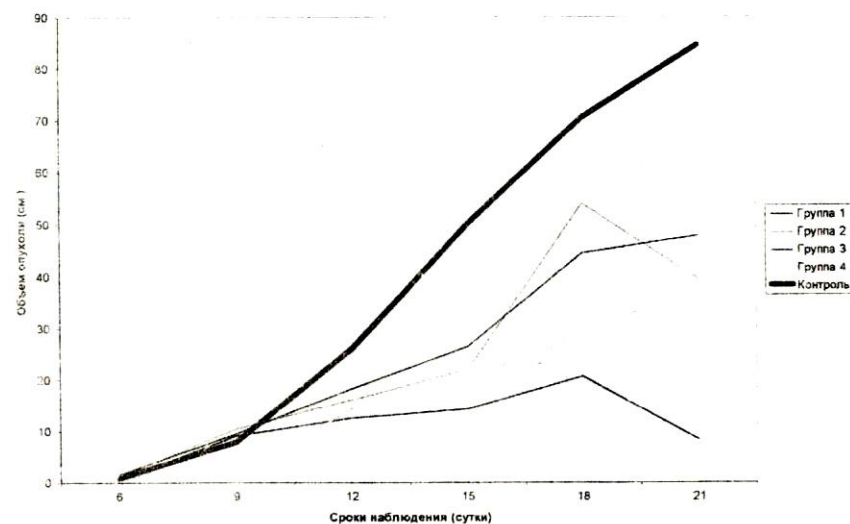


Рис. 8 Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль W-256, эксперимент 1).

– $18,29 \pm 1,14 \text{ см}^3$; в контроле – $26,03 \pm 2,1 \text{ см}^3$. На 15-е сутки удельная скорость роста опухоли составила $0,12 \text{ см}^3/\text{сутки}$, что в 1,83 раза меньше, чем в контроле ($0,22 \text{ см}^3/\text{сутки}$). Процент торможения был равен $47,19 \pm 22,96$ при среднем объеме $26,42 \pm 2,52 \text{ см}^3$ (в контроле – $50,03 \pm 3,6 \text{ см}^3$). После 15 процедур воздействия удельная скорость роста опухоли в опыте была низкой ($0,02 \text{ см}^3/\text{сутки}$), средний объем опухолей составлял $47,75 \pm 0,04 \text{ см}^3$ ($84,57 \pm 15,3 \text{ см}^3$ – в контроле), процент торможения вырос до $43,54 \pm 23,76$. В 4-й опытной группе с 6-й по 15-ю процедуру процент торможения нарастал от $44,91 \pm 23,47$ до $53,84 \pm 21,49$, средняя удельная скорость, соответственно, снижалась с $0,82$ до $0,11 \text{ см}^3/\text{сутки}$, средний объем в конце эксперимента составлял $39,04 \pm 0,02 \text{ см}^3$ в опыте, в контроле – $84,57 \pm 15,3 \text{ см}^3$ (см. рис. 8).

Анализируя результаты эксперимента 2 (рис. 9), можно было отметить, что средний объем опухолей в контрольной группе и его функция от времени соответствовали литературным данным и имели форму экспоненциальной кривой, а средний объем опухолей в опытных группах и его функция от времени соответствовали экспоненциальной кривой, описывающей регрессию опухоли. Результаты измерений средних объемов опухолей и динамика их изменений в контрольной и опытных группах

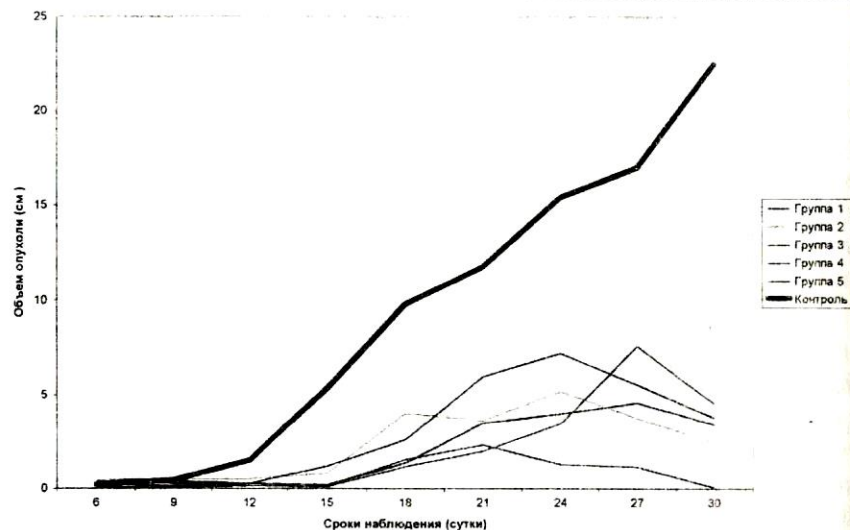


Рис. 9. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль W-256, эксперимент 2).

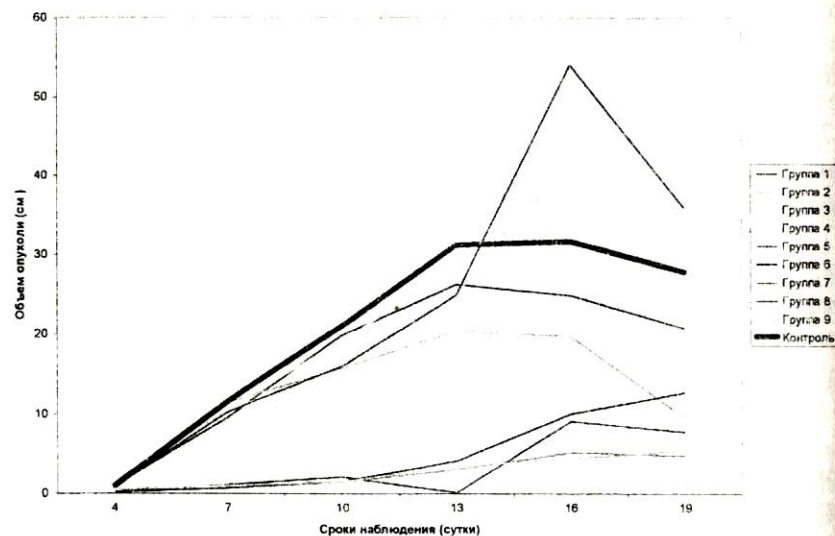


Рис. 10. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль W-256, эксперимент 3).

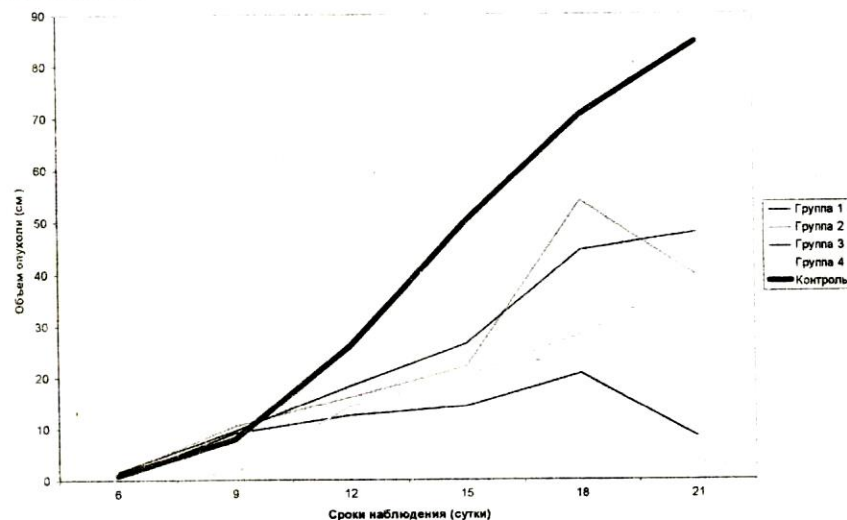


Рис. 8 Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль W-256, эксперимент 1).

– $18,29 \pm 1,14 \text{ см}^3$; в контроле – $26,03 \pm 2,1 \text{ см}^3$. На 15-е сутки удельная скорость роста опухоли составила $0,12 \text{ см}^3/\text{сутки}$, что в 1,83 раза меньше, чем в контроле ($0,22 \text{ см}^3/\text{сутки}$). Процент торможения был равен $47,19 \pm 22,96$ при среднем объеме $26,42 \pm 2,52 \text{ см}^3$ (в контроле – $50,03 \pm 3,6 \text{ см}^3$). После 15 процедур воздействия удельная скорость роста опухоли в опыте была низкой ($0,02 \text{ см}^3/\text{сутки}$), средний объем опухолей составлял $47,75 \pm 0,04 \text{ см}^3$ ($84,57 \pm 15,3 \text{ см}^3$ – в контроле), процент торможения вырос до $43,54 \pm 23,76$. В 4-й опытной группе с 6-й по 15-ю процедуру процент торможения нарастал от $44,91 \pm 23,47$ до $53,84 \pm 21,49$, средняя удельная скорость, соответственно, снижалась с $0,82$ до $0,11 \text{ см}^3/\text{сутки}$, средний объем в конце эксперимента составлял $39,04 \pm 0,02 \text{ см}^3$ в опыте, в контроле – $84,57 \pm 15,3 \text{ см}^3$ (см. рис. 8).

Анализируя результаты эксперимента 2 (рис. 9), можно было отметить, что средний объем опухолей в контрольной группе и его функция от времени соответствовали литературным данным и имели форму экспоненциальной кривой, а средний объем опухолей в опытных группах и его функция от времени соответствовали экспоненциальной кривой, описывающей регрессию опухоли. Результаты измерений средних объемов опухолей и динамика их изменений в контрольной и опытных группах

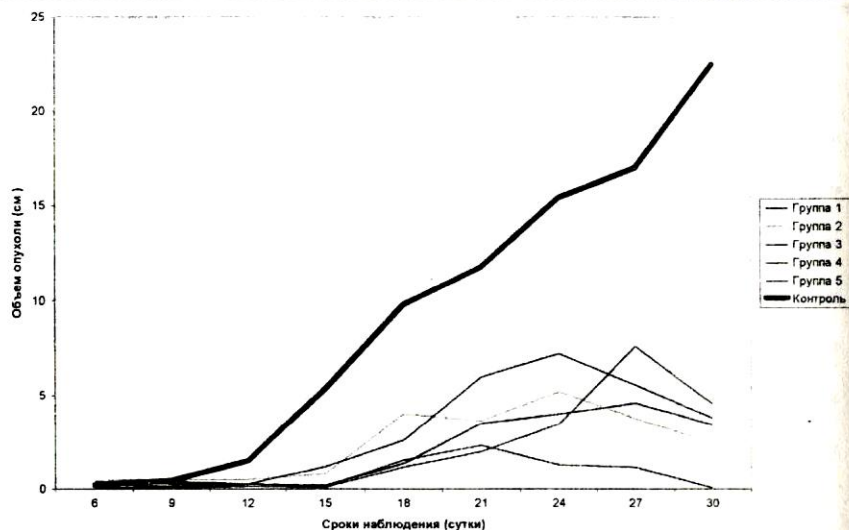


Рис. 9. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль W-256, эксперимент 2).

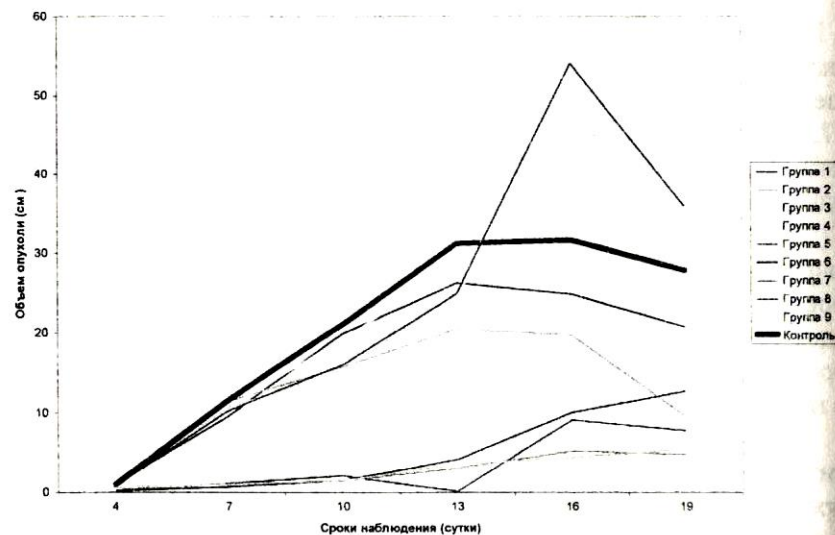


Рис. 10. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль W-256, эксперимент 3).

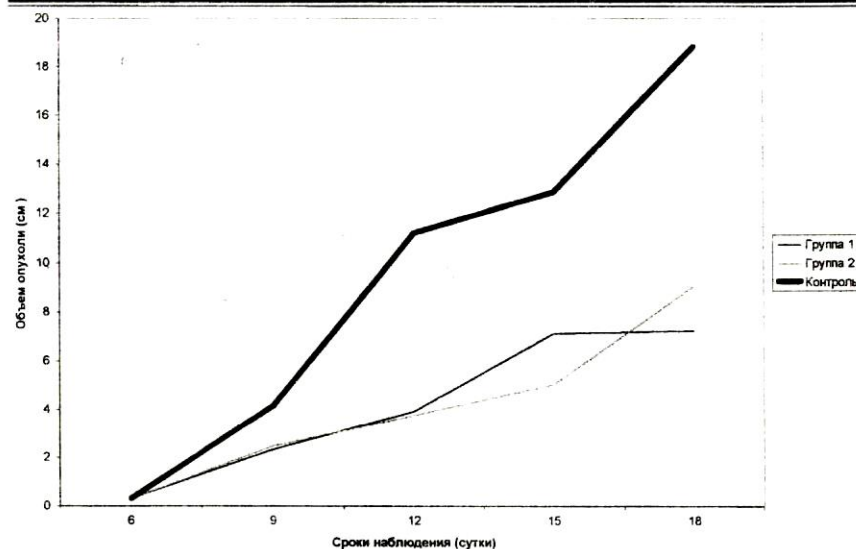


Рис. 11. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль W-256, эксперимент 4).

свидетельствовали о высокой противоопухолевой эффективности ВМП как физического фактора воздействия на опухолевый процесс, которая была наиболее выражена при индукции поля 6, 15, 20 мТ. Процент торможения опухолевого роста в 1-5-х опытных группах принимал высокие значения, начиная с 3-го измерения, а в 4-й группе даже достигал 100. С этим согласовывались данные средней удельной скорости роста опухоли, которая к 30-у дню воздействия во всех группах принимала отрицательные значения и, соответственно, равнялась -0,10; -0,14; -0,13; -0,99; -0,17 см³/сутки, что указывало на регрессию опухоли. Процент увеличения продолжительности жизни в опытных группах составлял к 70-у дню от момента лечения от 42 до 68.

В эксперименте 3 (рис. 10) воздействие ВМП начинали через 24 часа после перевивки опухоли и существенное угнетение ее роста (процент торможения превышал 50) получено лишь в 2 группах с индукцией поля 1 и 2 мТ через 18-20 процедур. Увеличение продолжительности жизни животных в этих опытных группах составляло 25% и 31%. В других 7 опытных группах, подвергавшихся воздействию ВМП индукцией от 4 до 20 мТ, была отмечена лишь тенденция к угнетению роста опухоли, так как процент торможения не превышал 33.

В эксперименте 4 в 1-й опытной группе (рис. 11) через 6 процедур среднее значение объема опухолей в опыте было меньше, чем в контроле – соответственно $3,92 \pm 0,7 \text{ см}^3$ и $11,21 \pm 1,85 \text{ см}^3$. При этом процент торможения роста опухоли составлял $65,03 \pm 15,27$. К 12-й процедуре процент оставался высоким – $61,5 \pm 16,02$, удельная скорость роста опухоли в опыте с 3-й по 12-ю процедуру резко снижалась – с $0,67$ до $0,01 \text{ см}^3/\text{сутки}$, что указывало на активное торможение роста опухоли. Во 2-й опытной группе (см. рис. 11) кинетические показатели эффективности были идентичны первой. Так, процент торможения на 12-й день после перевивки был самый значительный и составлял $68,55 \pm 14,93$.

2.4. Влияние ВМП на рост ЛИО-1

Эксперимент был проведен на беспородных белых мышках-самцах массой 15-20 граммов, в возрасте 1,5-2 месяца. Были сформированы 4 опытные группы и 1 – контрольная. Число животных в каждой опытной группе – 7, в контрольной – 14. Изучали влияние ВМП индукцией 1, 2, 3, 4 мТ на опухолевый рост при ежедневном воздействии ВМП в течение 1 часа на протяжении 30 дней. Опухоль перевивали по 0,2 мл гомогенизированной взвеси внутримышечно в область бедра нижней конечности мыши, соблюдая правила асептики и антисептики. В эксперименте использовали третью генерацию опухоли. Воздействие ВМП начинали через 48 часов после перевивки в связи с коротким латентным периодом роста ЛИО-1. Данные эксперимента представлены на рис. 12.

При анализе результатов эксперимента нужно отметить, что значения среднего объема опухолей в контрольной группе изменялись по сложной линейной зависимости, которая не носила непрерывного характера. Условно функцию среднего объема опухолей от времени можно было разделить на 3 интервала. Первый из них определялся с 5-х по 8-е сутки роста опухоли и характеризовался средней удельной скоростью роста $0,81 \text{ см}^3/\text{сутки}$. При этом средний объем опухоли достиг максимального значения на 8-е сутки и составил $0,9 \pm 0,17 \text{ см}^3$. После этого начинался второй интервал, характеризующийся отрицательным значением средней удельной скорости роста. Средний объем опухоли был равен $0,84 \pm 0,18 \text{ см}^3$. С 11-х суток после перевивки определялся третий интервал изменения функции среднего объема, для которого была характерна высокая средняя удельная скорость роста ($0,30 \text{ см}^3/\text{сутки}$), средний объем опухолей увеличивался.

В 1-й опытной группе функцию изменения среднего объема опухо-

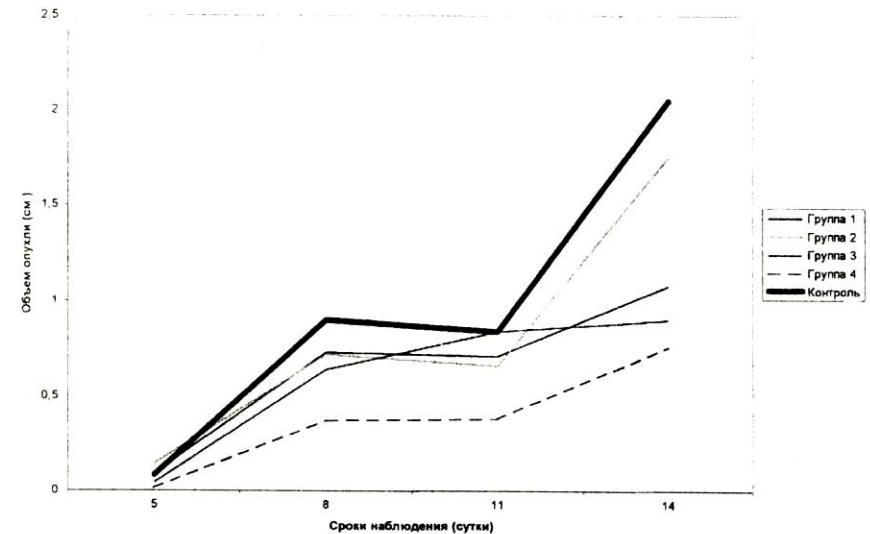


Рис. 12. Динамика изменения среднего объема опухоли под воздействием ВМП (опухоль ЛИО-1).

лей от количества процедур, начиная с 5-го дня роста опухоли, так же как и в контроле, условно можно было разделить на 3 интервала. При этом динамика изменения среднего объема опухолей и средней удельной скорости роста была аналогична контролю, но отличалась по своим количественным характеристикам. Так, к концу первого периода средний объем опухолей составил $0,73 \pm 0,07 \text{ см}^3$ при средней удельной скорости роста $0,7 \text{ см}^3/\text{сутки}$, что меньше контрольного, но существенного торможения не выявлено. Коэффициент активности торможения ($0,14$) и коэффициент эффективности терапевтического воздействия (обратное отношение удельных скоростей в контроле и опыте) [1, 16] указывали на малоэффективное действие ВМП в этот период роста. Во втором периоде средний объем опухолей остался прежним ($0,71 \pm 0,14 \text{ см}^3$) при отрицательной скорости роста ($-0,01 \text{ см}^3/\text{сутки}$). Хотя процент торможения роста опухолей был невысок, но коэффициенты активности и эффективности свидетельствовали о положительном лечебном действии ВМП на опухоль. Для третьего периода роста характерным было увеличение средней удельной скорости роста до $0,14 \text{ см}^3/\text{сутки}$. Средний объем опухолей достиг $1,08 \pm 0,17 \text{ см}^3$ и был в 1,9 раза меньше, чем в контроле. Отмечено торможение роста опухоли в $47,32 \pm 27,43\%$. Коэффициент активности

(0,53) также свидетельствовал о торможении роста опухоли, как и показатель эффективности терапевтического воздействия (2,13).

Во 2-й опытной группе кривая зависимости среднего объема опухолей от количества процедур была аналогична контролю, но отличалась количественными характеристиками. С 5-го по 8-й день кинетика роста опухоли существенно не отличалась от контроля и характеризовалась средней удельной скоростью роста, равной $0,55 \text{ см}^3/\text{сутки}$, при которой средний объем опухолей достигал $0,72 \pm 0,19 \text{ см}^3$. Процент торможения роста ($20,0 \pm 15,0$), коэффициент активности торможения (0,32), показатель эффективности воздействия (1,48) определяли лечение как эффективное. Второй период роста опухоли отличался отрицательной средней удельной скоростью роста, что указывало на ее регрессию. При этом средний объем опухолей уменьшился до $0,66 \pm 0,18 \text{ см}^3$. Процент торможения увеличился до $21,43 \pm 15,0$. На 15-й день после перевивки было отмечено увеличение средней удельной скорости роста опухоли до $0,33 \text{ см}^3/\text{сутки}$ при среднем объеме опухолей $1,75 \pm 0,29 \text{ см}^3$. Процент торможения составлял $15,0 \pm 13,0$. Коэффициент активности торможения и показатель эффективности терапевтического воздействия характеризовали лечение как малоэффективное.

В 3-й группе опытных животных, аналогично контролю, весь период роста опухоли также можно разделить на 3 интервала, отражающих зависимость среднего объема опухолей от количества процедур. К 8-у дню средняя удельная скорость составляла $0,92 \text{ см}^3/\text{сутки}$ при среднем объеме опухолей $0,64 \pm 0,11 \text{ см}^3$. Процент торможения был незначительным ($29,0 \pm 17,16$) при отрицательном коэффициенте активности торможения ($-0,15$) и показателе эффективности терапевтического воздействия менее 0,87, что указывало на стимуляцию роста воздействующим фактором. Во втором интервале роста (с 8-го по 11-й день) отмечено значительное уменьшение средней удельной скорости роста опухоли (в 10 раз), но средний объем опухолей не отличался от контрольного. Следовательно, торможения роста опухоли не было, хотя коэффициент активности торможения (4,94) и показатель эффективности ($-0,25$) уже указывали на начавшуюся регрессию опухоли. Наглядно торможение опухолевого роста реализовалось на 14-й день. В это время средняя удельная скорость роста опухоли стала $0,02 \text{ см}^3/\text{сутки}$ (в 65 раз меньше, чем в контроле) при среднем объеме опухолей $0,90 \pm 0,25 \text{ см}^3$ (в 2,78 раза меньше контрольного). Процент торможения роста опухоли стал равным $56,1 \pm 25,04$. Этому соответствовали коэффициент активности тормо-

жения и показатель эффективности воздействия – 0,92 и 12,93.

В 4-й опытной группе эффект лечения реализовался уже с 5-го дня от момента перевивки и на 8-й день, несмотря на большую, чем в контроле, удельную скорость роста опухоли ($1,20 \text{ см}^3/\text{сутки}$), средний объем опухолей был меньше в 2,2 раза ($0,37 \pm 0,13 \text{ см}^3$). Процент торможения роста был существенным и составлял $58,89 \pm 24,23$, хотя коэффициент активности торможения и показатель эффективности терапевтического воздействия указывали на некоторое стимулирующее действие (соответственно – 0,49 и 0,67). С 8-го по 11-й день рост опухоли отличался более низкой удельной скоростью, чем в контроле ($0,01 \text{ см}^3/\text{сутки}$), при меньшем в 2,2 раза среднем объеме опухолей ($0,38 \pm 0,20 \text{ см}^3/\text{сутки}$). Процент торможения роста опухоли превышал 50 ($54,76 \pm 25,42$), а коэффициент торможения и показатель эффективности терапевтического воздействия свидетельствовали о начавшейся регрессии опухоли. К концу эксперимента удельная скорость роста опухоли была меньше контрольной при среднем объеме опухолей $0,76 \pm 0,28 \text{ см}^3$. Торможение было выраженным и составляло $62,93 \pm 23,01\%$. Коэффициент активности торможения (0,22) и показатель эффективности терапевтического воздействия (1,29) свидетельствовали также об эффективном торможении роста опухоли.

2.5. ВМП и КИНЕТИКА РОСТА LL

В опыте использовали 70 животных – мышей-самок линии BDF1. Были сформированы 2 опытные группы по 20 мышей в каждой и контрольная – из 30. Воздействие ВМП проводили с индукцией 3 мТ (1-я группа) и 15 мТ (2-я группа) в течение 3 часов ежедневно на протяжении 10 дней. Начало воздействия – через 24 часа от момента перевивки. Процент торможения рассчитывали на 25-й день от начала лечения по массе опухоли (табл. 1).

Средняя масса опухоли в контроле составляла $7828,6 \pm 674,8 \text{ мг}$. В 1-й опытной группе она равнялась $3720,0 \pm 514,1 \text{ мг}$, во 2-й – $3490,0 \pm 983,2 \text{ мг}$. Процент торможения по массе составлял 51,2 и 54,25 соответственно.

2.6. ВЛИЯНИЕ ВМП НА ПЕРЕВИВАЕМЫЕ АСЦИТНЫЕ ОПУХОЛИ

В экспериментах с асцитными опухолями была поставлена задача изучения влияния ВМП на продолжительность жизни животных при различной индукции магнитного поля и в зависимости от длительности экспозиции.

ТАБЛИЦА I
ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВМП (ОПУХОЛЬ LL)

№ группы животных	Средняя масса опухоли в контроле	Ошибка для средней массы опухоли в контроле	Средняя масса опухоли в опыте	Ошибка для средней массы опухоли в опыте	Процент торможения роста опухоли (по массе)	Ошибка для процента торможения роста опухоли
1	7628,6	674,8	3720	514,1	51,2	31,24
2	7628,6	674,8	3490	983,2	54,25	30,25

Для L-1210 было проведено 6 экспериментов. Поддержание штамма вели на линейных мышцах DBA/2. В эксперименте 1 использовали мышшей линии DBA/2. Были сформированы 2 опытные группы и 1 – контрольная: по 10 животных – в опытных и 14 животных – в контрольной. Каждая мышшь получила внутрибрюшинно по 0,25 мл асцита, разведенного физиологическим раствором в соотношении 1:60. Воздействие ВМП проводилось при индукции 3 мТ в 1-й группе и 15 мТ – во 2-й в течение 1 часа ежедневно. Лечение начинали через 24 часа от момента перевивки. Эксперимент 2 проводили идентично первому, использовали животных этой же линии. Отличием было увеличение ежедневной экспозиции ВМП до 3 часов. В эксперименте 3 были сформированы 2 группы (опытная и контрольная) по 12 животных-гибридов BDF1. Каждая мышшь получила по 0,25 мл асцита, разведенного физиологическим раствором в соотношении 1:60. Воздействие ВМП начинали через 16 часов от момента перевивки при индукции 3 мТ и экспозиции 12 часов ежедневно. В 4-м

эксперименте использовали мышшей линии DBA/2. Условия были аналогичны третьему. Воздействие ВМП начинали через 24 часа после перевивки и проводили при индукции 6 мТ и экспозиции 12 часов ежедневно. В эксперименте 5 использовали мышшей-гибридов BDF1 в 2 группах по 10 животных (опытная и контрольная). Воздействие начинали через 24 часа после перевивки, ежедневно с индукцией поля 9 мТ и экспозицией 12 часов. В эксперименте 6 использовали мышшей-гибридов BDF1. Были сформированы 2 группы (контрольная и опытная) по 10 животных. Воздействие ВМП проводили через 24 часа после перевивки с индукцией поля 2 мТ ежедневно по 1 часу.

Для асцитного штамма P-388 было проведено 5 экспериментов. Поддержание штамма вели на мышцах линии DBA/2. В эксперименте 1 были сформированы 2 опытные группы по 10 животных в каждой и контрольная – из 14. Использовали мышшей линии DBA/2. Каждая мышшь получила при перевивке внутрибрюшинно 0,25 мл асцита, разведенного физиологическим раствором в соотношении 1:40. Воздействие ВМП проводили при индукции 3 и 15 мТ в течение 1 часа ежедневно. Лечение начинали через 24 часа после перевивки. Эксперимент 2 полностью аналогичен первому, только время воздействия ВМП увеличено до 3 часов ежедневно. В эксперименте 3 использовали мышшей-гибридов BDF1 в 2 группах по 12 животных (опытная и контрольная). Перевивку штамма вели аналогично другим экспериментам. Воздействие начинали через 16 часов после перевивки при индукции поля 3 мТ и ежедневной экспозиции 12 часов. В эксперименте 4 использовали мышшей линии BDF1 в 2 группах по 10 животных (опытная и контрольная). Каждому животному ввели внутрибрюшинно по 0,3 мл асцита, разведенного физиологическим раствором в соотношении 1:40. Процедуры ВМП проводили ежедневно по 1 часу при индукции поля 2 мТ. Воздействие начинали через 24 часа от момента перевивки. Эксперимент 5 проводили аналогично четвертому, но только с индукцией 1 мТ.

Для изучения продолжительности жизни животных со штаммом La было проведено 4 эксперимента. Поддержание штамма вели на мышцах линии C57Bl. В эксперименте 1 были сформированы 3 группы по 5 животных в опытных и 7 – в контрольной. Использовали линейных мышшей C57Bl. Каждому животному ввели для перевивки внутрибрюшинно 0,25 мл суспензии селезенки в физиологическом растворе в соотношении 1:3. Воздействие начинали через 24 часа после перевивки при индукции ВМП в опытных группах 3 и 15 мТ и экспозиции 1 час. В экс-

ТАБЛИЦА 2

Влияние ВМП на продолжительность жизни животных (опухоль L-1210)

Группа	Номер эксперимента											
	1	m	2	m	3	m	4	m	5	m	6	m
I опытная	7,8	1	7,3	1	15	2,69	7,58	0,18	8,30	0,25	7,30	0,15
II опытная	7,5	1	7,3	0,7								
Контроль	7,6	0	7,4	0,8	8,5	2,68	7,25	0,13	8,50	0,16	7,20	0,13
Процент увеличения продолжительности жизни	0	0	0	0	76	0	0	0	0	0	0	0

перименте 2 воздействие ВМП осуществляли в течение 3 часов ежедневно, а остальные условия опыта были идентичны 1-му. В эксперименте 3 использовали мышей-гибридов BDF1. Были сформированы 2 группы (опытная и контрольная) по 5 животных в каждой. Перевивали внутрибрюшинно суспензию селезенки в физиологическом растворе в соотношении 1:3 по 0,25мл. Воздействие начинали через 24 часа от момента перевивки, проводили ежедневно при экспозиции 12 часов и индукции ВМП 3 мТ. Эксперимент 4 по условиям отличался от третьего экспозицией, которая была равна 1 часу, и индукцией ВМП – 2 мТ.

Анализируя данные по экспериментам с L-1210, можно подчеркнуть, что увеличение продолжительности жизни животных-опухоленосителей зарегистрировано только в эксперименте 3, где воздействие начинали через 24 часа после перевивки при индукции поля 3 мТ и экспозиции 12 часов (табл. 2).

Интересно отметить, что при таких же условиях удалось получить увеличение продолжительности жизни на 10,08% для P-388 (эксперимент 3; табл. 3) и на 6,25% для La (эксперимент 3; табл. 4).

ТАБЛИЦА 3

Влияние ВМП на продолжительность жизни животных (опухоль P-388)

Группа	Номер эксперимента							
	1	m	2	m	3	m	4	m
I опытная	11	1	11	0,5	13,1	0,56	9,6	0,16
II опытная	11	1	10	0,7				
Контроль	11	1	11	0,6	11,9	0,46	9,6	0,16
Процент увеличения продолжительности жизни	0		0		10,1		0	

ТАБЛИЦА 4

ВЛИЯНИЕ ВМП НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЖИВОТНЫХ (ОПУХОЛЬ La)

Группа	Номер эксперимента							
	1	m	2	m	3	m	4	m
I опытная	6,8	1	7,5	0,5	15	0,74	8,4	0,22
II опытная	7	1	6,8	0,7				
Контроль	6,1	1	7,1	0,6	16	0,75	8,6	0,22
Процент увеличения продолжительности жизни	0		0		6,25		0	

2.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований, выполненных в 60-х годах и ранее, показали, что воздействия постоянных магнитных полей могут привести к нарушениям физиологии, морфологии и роста клеток [88, 89]. Было выявлено, что различные типы нормальных и опухолевых клеток подвержены дегенеративным изменениям, таким, как пикноз [151, 160], уменьшение синтеза ДНК [100] и торможение роста [55, 113]. В противоположность этим наблюдениям другими исследователями не обнаружено влияния на рост клеток [118, 119, 120, 150, 154, 166], но все вышеуказанные работы выполнены при различных условиях воздействия и поэтому трудносопоставимы.

Экспериментальными работами по изучению воздействия переменного магнитного поля на перевиваемые опухоли животных отмечено отсутствие промоции [154], торможение их роста до полной регрессии, достоверное увеличение продолжительности жизни животных-опухоленосителей [75, 78, 91].

При проведении нами исследований в эксперименте по противоопухолевой оценке ВМП использованы результаты современной экспериментальной химиотерапии рака. За основу взят кинетический подход к исследованию эффективности ВМП, который дает возможность получать строго количественные характеристики противоопухолевого действия, объективно оценивать эффекты торможения и процессы регрессий, ремиссий и т.д., и его данные являются первым этапом для рекомендаций к применению нового метода в клинической практике.

Экспериментальные исследования по изучению противоопухоле-

вого влияния ВМП на экспериментальные опухоли выявили следующее.

Так, ВМП индукцией 3, 9, 15 мТ оказывает тормозящее действие на рост перевиваемой опухоли РС-1. Средний объем опухолей у животных под воздействием ВМП значительно меньше, чем в контроле. Средняя удельная скорость роста опухолей в опытных группах в отдельные периоды роста принимает отрицательное значение, что указывает на регрессию опухоли. Процент торможения роста опухоли на протяжении всего периода воздействия в большинстве случаев превышает 50, а в эксперименте 2 процент торможения достигал 93 при индукции поля 15 мТ и 77 – при индукции 3 мТ, что свидетельствует о высокой противоопухолевой активности действующего фактора. Величина используемой индукции существенно не влияла на противоопухолевую эффективность. Противоопухолевое действие ВМП более выражено при перевивке меньшего количества опухолевой взвеси каждому животному, т.е. при удлинении латентного периода роста, характеризующегося более высокой удельной скоростью роста.

ВМП угнетает рост опухоли W-256 и при определенных условиях вызывает ее полную регрессию с увеличением продолжительности жизни животных-опухоленосителей до 68%. Противоопухолевый эффект более выражен при начале воздействия на уже сформировавшуюся опухоль (6-е сутки после перевивки). Торможение роста имеет место как при 1-часовом, так и при 3-часовом воздействии ВМП, причем в первом случае наблюдается более выраженное противоопухолевое действие, так как процент торможения в ряде случаев достигает 90-100. Отмечена зависимость увеличения торможения роста с увеличением индукции поля при 1-часовом воздействии.

На основании анализа кинетических показателей роста опухоли ЛЮ-1 наглядно видно торможение роста при воздействии ВМП. В данном эксперименте эффект торможения зависел от индукции ВМП и при индукции 4 мТ отмечено выраженное противоопухолевое действие, так как процент торможения роста в течение всего периода лечения был больше 50.

Карцинома легких LL представляет значительный интерес в экспериментальной онкологии в связи с тем, что, длительно сохраняя свою специфичность, проявляет чувствительность к воздействиям, эффективным при солидных опухолях человека. В нашем изучении показано, что ВМП обладает высокой эффективностью при терапии этой опухоли (процент торможения – 50).

В результате трудоемкой работы с асцитными опухолями L-1210,

P-388, La, широко используемыми во всех странах для первичного скрининга новых препаратов, нам удалось зарегистрировать хороший эффект только при значительном увеличении времени воздействия (до 12 часов). Возможно, в дальнейшем это поможет в изучении механизмов лечебного влияния ВМП на опухоли.

Таким образом, изучая влияние ВМП на довольно широком спектре экспериментальных моделей, нам удалось зарегистрировать высокий противоопухолевый эффект. Эти данные позволили провести клинические исследования по оценке лечебного действия ВМП при распространенных формах некоторых злокачественных новообразований.

Наши экспериментальные данные подтверждены исследованиями в ОНЦ РАМН. В культуре изолированных опухолевых клеток человека (линия CaOv) при воздействии ВМП индукцией 3 мТ и частотой 100 Гц отмечено торможение синтеза ДНК. ВМП вызывало замедление роста перевиваемых опухолей Ca-755, B-16 и LL на 50-80% [20].

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ВМП НЕКОТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

3.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Для оценки результатов лечения в работе использовали несколько групп больных с различными локализациями злокачественных новообразований. Лечение на установке «Магнитотурботрон» было подвергнуто 272 человека. По локализациям первичной опухоли их можно разделить следующим образом (табл. 5): больные метастазирующим раком молочной железы (68); пациенты с меланомой кожи после радикального лечения или без него, с явлениями прогрессирования заболевания (33); больные с другими локализациями злокачественных новообразований, куда включены больные раком щитовидной железы (6) и шейки матки (11). Отдельно представлена группа больных меланомой кожи (39), где воздействие ВМП проводилось с профилактической целью после радикального лечения. Комбинированное лечение локализованного рака молочной железы использовали у 65 больных, комплексное с местно-распространенным – у 50.

ТАБЛИЦА 5

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

№ п/п	Нозологическая форма	Число больных
1.	Метастазирующий рак молочной железы	68
2.	Генерализованная форма меланомы кожи	33
3.	Рак щитовидной железы	6
4.	Рак шейки матки IV клиническая группа	11
5.	Меланома кожи после радикального лечения	39
6.	Рак молочной железы IIa ст. (T ₂ N ₀ M ₀), IIIa ст. (T ₃ N ₀ M ₀)	65
7.	Рак молочной железы IIIб ст. (T ₃ N ₁ M ₀ , T ₁₋₃ N ₂ M ₀)	50
8.	ВСЕГО	272

3.2. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВМП ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ НЕКОТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ

В группу больных метастазирующим раком молочной железы включено 68 женщин в возрасте от 28 лет до 71 года с первичной инкурабельной опухолью, синхронным раком молочной железы, метастазами в регионарные и контралатеральные лимфоузлы, другую молочную железу, метастазами в легкие, кости, головной мозг. Распределение больных в зависимости от локализации опухолей представлено в табл. 6.

У всех больных диагноз рака подтвержден данными гистологического исследования первичной опухоли. Морфологическая верификация внутрикожных метастазов осуществлялась также во всех наблюдениях. Метастатическое поражение лимфоузлов было подтверждено данными цитологического исследования пунктатов из них, метастазы в легкие и кости – рентгенологическими данными.

До воздействия ВМП у большинства больных было проведено комбинированное или комплексное лечение, включающее радикальную мастэктомию, лучевую терапию, лечение цитостатиками и т.д. Распределение больных в зависимости от проведенного лечения показано в табл. 7.

Группа больных с генерализованной формой меланомы была представлена в нашем изучении 33 больными (15 мужчин, 18 женщин) в возрасте от 24 до 60 лет.

Все больные поступили на лечение ВМП с явными признаками генерализации заболевания. Так, у 8 больных метастазы меланомы локализовались не только в регионарных к опухоли, но и в отдаленных лимфоузлах. У 1 пациентки, кроме конгломерата метастатических лимфоузлов

ТАБЛИЦА 6
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ, МЕТАСТАЗОВ И РЕЦИДИВА

№ п/п	Группа больных	Число больных в группе
1.	Опухоль в молочной железе с метастазами в регионарные и контралатеральные лимфатические узлы	22
2.	Опухоль в обеих молочных железах с метастазами в регионарные лимфатические узлы	2
3.	Подкожные, внутрикожные метастазы в области послеоперационного рубца	16
4.	Метастазы в лимфатические узлы на стороне поражения и контралатеральные	9
5.	Внутрикожные, подкожные метастазы в области рубца и метастазы в регионарные и контралатеральные лимфатические узлы	6
6.	Рецидив рака и подкожные метастазы в области рубца, в лимфатические узлы	6
7.	Метастазы в кости в сочетании с метастазами в лимфатические узлы, кожу	3
8.	Метастазы в легкие, плеврит в сочетании с метастазами в кожу	1
9.	Внутрикожные, подкожные метастазы с метастазами в контралатеральную молочную железу	2
10.	Подкожные метастазы в области послеоперационного рубца и метастазы в головной мозг	1

на шее, была вовлечена в процесс и слюнная железа. Изолированно рецидив меланомы или его сочетание с подкожными диссеминациями, метастазами в лимфоузлы и головной мозг отмечался у 4 больных. Подкожные, внутрикожные метастазы в комбинации с метастазами в лимфоузлы наблюдались у 16 пациентов (у одного – в сочетании с метастазами в легкие и у одной – в молочную железу). Метастазы в головной мозг имели место у 2 больных (у одного в сочетании с метастазами в легкие и под кожу). Наличие первичной (неудаленной) опухоли с признаками генерализации (метастазы в легкие, под кожу и в лимфатические узлы) наблюдали перед лечением у 2 пациентов.

До проведения лечения ВМП 11 больным из этой группы было выполнено только хирургическое лечение в виде широкого иссечения меланомы с первичной кожной пластикой или без нее в зависимости от лока-

ТАБЛИЦА 7
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВМП

№ п/п	Виды лечения	Число больных
1.	Лечения не было	16
2.	Лучевая терапия	8
3.	Предоперационная лучевая терапия, радикальная мастэктомия	7
4.	Предоперационная лучевая терапия, радикальная мастэктомия, химиотерапия	15
5.	Предоперационная лучевая терапия, радикальная мастэктомия, химиотерапия, лучевая терапия по поводу метастазов	5
6.	Лучевая терапия, химиотерапия	3
7.	Радикальная мастэктомия, послеоперационная лучевая терапия, химиотерапия	5
8.	Радикальная мастэктомия, химиотерапия	1
9.	Предоперационная лучевая терапия, радикальная мастэктомия, послеоперационная лучевая терапия, химиотерапия	3
10.	Предоперационная лучевая терапия, радикальная мастэктомия, иссечение метастазов с дополнительной рентгенотерапией, химиотерапией	3
11.	Радикальная мастэктомия, послеоперационная лучевая терапия, введение радиоактивного коллоидного золота в область послеоперационного рубца, иссечение метастазов, химиотерапия	1
12.	Радикальная мастэктомия, рентгенотерапия на область метастазов в рубце, многократное иссечение метастазов, введение радиоактивного коллоидного золота в область послеоперационного рубца, аппликационная терапия калифорнием-252, химиотерапия	1

лизации опухоли. У 10 пациентов широкое иссечение опухоли дополнено подмышечной лимфаденэктомией, операцией Дюкена или Крайля. Из них лимфаденэктомия одновременно с иссечением меланомы выполнена 4 больным, а у 5 пациентов лимфаденэктомия проведена в период от 3 до 12 месяцев после удаления опухоли. У 3 больных из этой группы лимфаденэктомия была дополнена иссечением подкожных метастазов в

области рубца. У 5 пациентов меланома была иссечена экономно или нерадикально, что послужило поводом для проведения послеоперационной лучевой терапии у 2 больных.

Предшествующее лечение остальных 7 больных было следующим: у 2 пациентов с невыявленной первичной локализацией опухоли диагноз уточнен после лимфаденэктомии ввиду наличия пальпируемых метастатических лимфоузлов; 1 больному была выполнена коагуляция пигментного образования кожи без первичного гистологического исследования с дальнейшим удалением солитарного метастаза в головной мозг; у 1 больного первичная опухоль иссечена сразу вместе с подкожными метастазами; у 1 больной оперативное лечение не проводилось из-за отсутствия первичного узла на момент осмотра, а меланома диагностирована цитологическим исследованием пунктата из неоперабельного конгломерата лимфоузлов шеи; у 1 пациентки была проведена фотодинамическая терапия в комбинации с химиотерапией и у 1 больного увеличенный пальпируемый лимфоузел в паховой области был расценен как паховая грыжа, что послужило поводом к операции, во время которой узел был удален, диагноз уточнен, хотя первичная опухоль локализовалась на коже передней брюшной стенки.

Из всей группы у 5 больных химиотерапия проводилась без эффекта.

По локализации первичной опухоли больные с генерализованной формой меланомы были разделены следующим образом: нижняя конечность – 8 больных, кожа грудной стенки – 1, плечо – 1, спина – 8, поясничная область – 2, живот – 2, голова, шея – 6. Первичный очаг меланомы не выявлен у 3 пациентов.

Уровень инвазии по Clark в изучаемой группе был следующим: I и II – нет; III – 11 больных; IV – 12 больных и V – 5 больных. У 5 пациентов гистологическое исследование первичной опухоли не проводилось (больные с невыявленным первичным очагом, коагуляцией первичной опухоли). Диагноз у них был уточнен после гистологического исследования метастатических образований и (или) цитологического исследования пунктатов из них.

Лечению ВМП было подвергнуто также 6 больных раком щитовидной железы в возрасте от 23 до 56 лет (3 женщины, 3 мужчин).

У 2 женщин до поступления на лечение была проведена субтотальная резекция щитовидной железы, у 1 – энуклеация опухолевого узла. Гистологическое исследование выявило у всех больных женщин наличие папиллярного рака. На лечение ВМП больные поступили с наличием

метастатических узлов на шее.

Двое мужчин от оперативного лечения отказались и у них при поступлении имела место первичная опухоль в щитовидной железе с метастазами в лимфоузлы шеи. У обоих больных до лечения проводилась биопсия узлов, которая выявила наличие папиллярного рака.

У 1 пациента опухоль в щитовидной железе клинически не определялась, хотя на шее имелся конгломерат метастатических лимфоузлов, биопсия которых выявила наличие сосочкового рака. Дальнейшее сканирование щитовидной железы, цитологическое исследование пунктата «холодного очага» подтвердило диагноз.

Известно, что выбор критериев оценки эффективности лечения в определенной мере зависит от распространенности процесса. Так, для оценки эффекта лечения больных, подвергшихся радикальной терапии, основным критерием служит выживаемость, а паллиативного метода, наряду с выживаемостью, еще объективный, субъективный эффект и общее состояние больного.

Оценка объективного эффекта лечения в нашем изучении в подавляющем большинстве наблюдений касалась больных с солидными опухолями, поддающимися измерению. Кожные и подкожные метастазы, метастазы в лимфатические узлы рака молочной железы, а также меланомы кожи, рака щитовидной железы как раз и являются подходящим примером, когда возможно непосредственное измерение в процессе лечения двух взаимно перпендикулярных диаметров опухоли. Поэтому для оценки объективного эффекта у больных с генерализованной формой рака молочной железы, щитовидной железы и меланомы были использованы «Руководства ВОЗ по отчету о результатах терапии рака» (WHO, Geneva, 1979) с некоторыми дополнениями, в которых критерии объективного эффекта при измеряемых опухолях сформулированы следующим образом:

1. Полный эффект. Исчезновение всех опухолевых образований, определяемое двумя обследованиями с интервалом не менее 4 недель.
2. Частичный эффект. Уменьшение размеров опухолей на 50% или более, определяемое двумя обследованиями с интервалом не менее 4 недель. При этом не должно наблюдаться появления новых опухолевых очагов.
3. Стабилизация. К этой категории больных относятся те, у которых отмечается уменьшение размеров опухолей ме-

нее чем на 50% или увеличение размеров менее чем на 25%. При этом не должно констатироваться появления новых опухолевых очагов.

4. Прогрессирование. Увеличение размеров опухолей на 25% или более, появление новых опухолевых очагов.

Все опухоли и (или) метастазы измеряли трехкратно за период лечения. Размер каждой опухоли оценивали по ее «площади», определяемой как произведение двух максимальных взаимно перпендикулярных диаметров. Если опухолевых узлов было несколько, то до и после лечения сопоставляли их суммарную «площадь».

Объективный эффект у конкретного больного расценивали как разницу между «площадями» опухолей до и после лечения, выраженную в процентах. Оценку эффекта констатировали после 30 процедур ВМП. Лечение ВМП начинали не ранее чем через 2 месяца после окончания других видов терапии.

Для оценки объективного эффекта у больных с метастазами в головной мозг, легкие использовали данные рентгенографии легких, компьютерной томографии головного мозга в процессе лечения, а также результаты объективных клинических осмотров.

Кроме объективного эффекта лечения, для больных с полным, частичным эффектом и стабилизацией был вычислен общий эффект (ремиссия), отсчет продолжительности которого вели от даты начала лечения до даты первого выявления прогрессирования болезни. Для этих же групп больных определена выживаемость и средняя продолжительность жизни.

Для расчета общего эффекта и общей продолжительности жизни использовали моментный, неинтервальный метод [120], который предусматривает расчет табличных показателей выживаемости или другого критерия оценки эффекта на определенные «моменты» времени, в каждом из которых наступил один неблагоприятный исход (в нашем случае – прогрессирование или смерть).

Преимуществом моментного метода является возможность использования его при малом числе наблюдений и сравнительная простота применения.

В работе использовали построение таблиц [18], в которых больных располагали в порядке увеличения продолжительности времени (x), прожитого ими до смерти, срока до момента прогрессирования или срока наблюдения для продолжающихся наблюдаться клинически здо-

ровыми, т.е. так, что тогда оценка эффекта (l_{xR}) производится на каждой k-временной точке, в которой были смерть, прогрессирование, по формуле:

$$x_1 \leq x_2 \leq x_3 \dots x_m$$

$$l_{x_k} = \prod_{l=1}^{l=k} \left(\frac{N_{x_l} - n_{x_l}}{N_{x_l} - n_{x_{l-1}}} \right),$$

где Π – знак произведения; N_{x_i} – число больных, наблюдаемых к x-му моменту времени; n_{x_i} – число умерших в x-й момент времени.

Клинически здоровых лиц, продолжающихся наблюдаться, вычитают из числа наблюдений при расчете следующего показателя ($l_{x_{k+1}}$), а умершие (с прогрессированием) относятся к текущему моменту.

Средняя ошибка табличного показателя выживаемости и длительности общего эффекта, определяемая по моментному методу, вычислялась по формуле М. Greenwood [117]:

$$m_x = l_x \sqrt{\sum [(N_x - n_x)(N_x - n_{x+1})]^{-1}}$$

Средняя продолжительность жизни и средняя продолжительность общего эффекта (e_x^0) при моментном вычислении таблиц дожития определялись по формуле:

$$e_x^0 = \frac{\sum l_x (x_{i+1} - x_i)}{100}$$

Их дисперсия рассчитывалась по формуле:

$$\sigma_{l_x^0}^2 = \frac{n}{n-1} \sum \frac{A_j^2}{(N_x - n_x)(N_x - n_{x-1})},$$

$$\text{где } A_j = \sum \frac{l_x (x_{x-1} - x_i)}{100}$$

Результаты, полученные моментным методом, представлены также графически.

Лечение ВМП было выполнено 11 больным раком шейки матки. К моменту лечения все эти пациентки были отнесены к IV клинической группе, так как у 10 больных до этого была проведена сочетанная лучевая терапия или комбинированное лечение, а у 1 больной лечение не проводилось из-за ее отказа.

В 10 наблюдениях имел место рецидив опухоли в виде распадающихся язв, инфильтратов с метастазами в паховые лимфоузлы (2), во влагалище (2), в кости таза (1). У больной, которая не подвергалась лечению, опухоль проросла в мочевой пузырь.

Диагноз рака шейки матки был подтвержден гистологическим исследованием во всех случаях. У 10 больных это был плоскоклеточный рак и у 1 – низкодифференцированный. Метастазы в паховые лимфоузлы подтверждены данными цитологического исследования пунктатов из них, метастазы во влагалище – путем биопсии, а метастазы в кости – рентгенологическим исследованием.

В группе больных метастазирующим раком молочной железы проведенные исследования позволили отметить наличие полного эффекта у 5 больных (7,4%), частичного – у 22 (32,4%), стабилизации – у 29 (42,6%). Дальнейшее прогрессирование зарегистрировано у 12 женщин (17,6%; табл. 8).

Наиболее интересную группу составляли пациентки, у которых опухоли в процессе лечения ВМП полностью регрессировали. В этой группе из 5 женщин у 2 больных были множественные внутрикожные и подкожные метастазы в области послеоперационного рубца, у 2 больных метастазы локализовались в надключичных лимфоузлах и у 1 больной имели место подкожные метастатические узлы в области операционного рубца и метастаз в другую молочную железу.

Приведем наблюдение успешного лечения ВМП с полной регрессией метастазов рака молочной железы у больной из этой группы.

Больная П., 41 года, с диагнозом: синхронный рак молочных желез; состояние после комплексного лечения; внутрикожные и подкожные метастазы в области послеоперационного рубца. Больной по поводу рака левой молочной железы (гистология № 8313-7 – скirroзный рак без метастазов в лимфоузлы) Па ст. (T₂N₀M₀), в 1978 г. проведена левосторонняя радикальная мастэктомия по Halsted и послеоперационная гамма-терапия. В 1979 г. выявлен рак правой молочной железы (гистология № 1854-60 –

ТАБЛИЦА 8

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВМП БОЛЬНЫХ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Эффект лечения	Число больных	%
Полный	5	7,4
Частичный	22	32,4
Стабилизация	29	42,6
Дальнейшая генерализация	12	17,6
Всего	68	100

солидно-скirroзный рак с гиперпластическим процессом в лимфоузлах) Па ст. (T₂N₀M₀) За 1979-1980 гг. проведено комплексное лечение, включающее предоперационную гамма-терапию, радикальную мастэктомию по Н.И. Пирогову и 3 послеоперационных курса лечения цитостатиками. Через 2,5 месяца после окончания лечения в области рубца появились множественные образования и больная ввиду невозможности проведения лечения традиционными методами из-за лейкопении была направлена на лечение ВМП. При поступлении она предъявляла жалобы на общую слабость, утомляемость, частые головные боли, наличие образований на коже в области послеоперационного рубца слева. При осмотре в области послеоперационного рубца слева по среднеключичной линии отмечались внутрикожные и подкожные образования в виде узелков. Часть из них возвышалась над кожей, другие сливались вместе, некоторые были спаяны с подлежащими ребрами. Всего выявлено 11 зон кожных изменений. Общая площадь поражения составила 22,5 см². Биопсия 2 узлов (№ 9193-4) выявила скirroзный рак с резко гиалинизированной стромой. После проведения курса лечения ВМП опухолевые образования полностью регрессировали. На месте бывших метастатических образований остались пигментированные пятна. При лечении в области локализации патологических очагов отмечался зуд, покалывание, чувство «стягивания». Общее состояние больной значительно улучшилось – исчезла слабость, меньше стала утомляемость. Показатели периферической крови нормализовались. Гистологическое исследование (№ 15307-08) участков кожи, где локализовались метастазы, выявило склероз, выраженный гиалиноз, воспалительную инфильтрацию.

Во второй группе из 22 больных, в которой объективный эффект соответствовал частичному, кожные и подкожные метастазы в области рубца отмечались в 4 случаях, кожные и подкожные метастазы в сочетании с метастазами в надключичные и шейные лимфоузлы на стороне локали-

зации первичной опухоли – у 2 больных, метастатическое поражение регионарных надключичных и шейных узлов – у 5 пациенток, кожные и подкожные метастазы в сочетании с контралатеральными надключичными – у 1, рецидив рака молочной железы с метастазами в лимфоузлы шеи – у 1. У 7 женщин при поступлении на лечение наблюдалась первичная инкурабельная опухоль молочной железы: с метастазами в подмышечные и надключичные лимфоузлы на стороне поражения – у 3, в сочетании с метастазами в контралатеральные лимфоузлы у – 1 и у 3 больных имела место только опухоль в молочной железе. В эту группу были включены 2 больные с метастазами в кости и легкие.

Приведем пример клинического наблюдения больной, эффект лечения которой расценен как частичный.

Больная М., 41 года, направлена на лечение ВМП с диагнозом: рак правой молочной железы IIIa ст. ($T_3N_0M_0$); состояние после комбинированного лечения; множественные подкожные метастазы в области послеоперационного рубца; метастазы в надключичные лимфоузлы слева; раковый лимфангоит левой молочной железы. В октябре 1986 г. обнаружена опухоль правой молочной железы. При пункционной биопсии выявлены раковые клетки. В ноябре-декабре 1986 г. произведена предоперационная гамма-терапия с последующей радикальной мастэктомией по Halsted. Гистологическим исследованием (№ 1956-59) установлен солидно-скиррозный рак без метастазов в лимфоузлы. В ноябре 1987 г. появилось покраснение, отек кожи, уплотнение зоны ареолы левой молочной железы с подкожными образованиями в области послеоперационного рубца справа. Поступила на лечение с жалобами на увеличение, уплотнение, покраснение и боль в левой молочной железе, наличие внутрикожных узлов в области послеоперационного рубца, опухолевидных образований в левой подмышечной и правой надключичной областях. При осмотре левая молочная железа гиперемирована, плотной консистенции, окружность ее равна 34 см, сосок втянут, ареола уплотнена. На коже передней грудной стенки справа в области послеоперационного рубца определяются 13 подкожных и внутрикожных узлов от 0,5 до 2,0 см в диаметре. В правой надключичной области пальпируется лимфатический узел плотноэластической консистенции 1,0 см в диаметре, в левой подмышечной – размерами 3,0 × 3,5 см, плотный, малоподвижный, слегка болезненный. Цитологическое исследование от 14.12.87 г. пункций надключичного лимфоузла справа и подмышечного – слева, а также 2 подкожных узлов в области послеоперационного рубца справа выявило железистый рак. Больной проведено 30 процедур ВМП.

В результате лечения улучшилось самочувствие больной, нормализовался сон, аппетит, прекратились боли в левой молочной железе. Кожа молочной железы приняла нормальную окраску, отек купировался. Нормализовалась консистенция левой молочной железы, уменьшились ее размеры по окружности до 33,0 см, выправился сосок. Полностью регрессировали 5 метастатических узлов на коже грудной стенки справа, 4 узла уменьшились в размерах на 60% и не изменились размеры 4 узлов. Размеры лимфатического узла в правой надключичной области уменьшились на 75% (0,5 × 0,5 см), в левой подмышечной – на 52% (2,0 × 2,5 см).

В группу из 29 больных, эффект в которой расценен как стабилизация, вошли больные со следующими проявлениями генерализованного рака молочной железы: только с внутрикожными и подкожными метастазами в области послеоперационного рубца – 5 больных, с внутрикожными и подкожными метастазами в сочетании с метастазами в надключичные и шейные лимфоузлы на стороне поражения – 4 пациентки, с изолированным поражением метастатическим процессом только надключичных и шейных лимфоузлов на стороне первичной локализации опухоли – 4 женщины, причем у одной имел место огромный конгломерат надключичных метастатических узлов с изъязвлением.

Рецидив рака молочной железы в области послеоперационного рубца отмечен у 5 больных из этой группы.

При поступлении на лечение 11 больных имели первичную инкурабельную опухоль в молочной железе с метастазами в регионарные зоны. Часто опухоли были с изъязвлением, фиксацией к грудной мышце, вторичным отеком.

Приведем клиническое наблюдение, где лечение ВМП расценено как стабилизация.

Больная Д., 60 лет, поступила на лечение в октябре 1992 г. с жалобами на периодические боли в области послеоперационного рубца, наличие в нем опухолевидных образований. В августе 1986 г. заметила сама уплотнение в правой молочной железе. В сентябре этого же года в Краевом онкологическом диспансере г. Краснодара выполнена радикальная мастэктомия по Halsted справа по поводу рака молочной железы IIa ст., $T_2N_1M_0$ (гистология № 9233-40 – солидно-скиррозный рак с метастазом в 1 лимфоузел). В послеоперационном периоде проведен курс гамма-терапии с последующими 2 курсами лечения цитостатиками. При осмотре на передней поверхности грудной клетки справа – вертикальный разрез после мастэктомии. В области рубца на уровне V-VI-VII ребер имеется два опухолевых узла с нечет-

кими границами, размерами 1,0 × 1,5 см и 1,0 × 1,0 см. Опухолевые узлы спаяны с подлежащими ребрами, неподвижны, плотной консистенции, кожа над ними гиперемирована. Пальпация узлов болезненная. Цитологическое исследование пунктатов опухолевых узлов выявило железистый рак. Клиническая картина расценена как рецидив рака молочной железы. Проведено 30 процедур ВМП. В результате лечения размер опухолей не изменился, но узлы стали значительно больше, подвижнее, как бы отграничились от окружающих тканей. Явления гиперемии кожи исчезли. Все это дало возможность после лечения ВМП иссечь опухолевые образования. Гистологическое исследование (№ 12654-60) выявило скirroзный рак с выраженными дистрофическими изменениями в клетках.

Из 12 больных, у которых эффект от лечения ВМП не был зарегистрирован, у 2 женщин имели место обширные поражения внутрикожными и подкожными метастазами на стороне первичной локализации опухоли. У 1 пациентки, кроме того, диагностированы метастазы в головной мозг. У 9 больных процесс локализовался в молочной железе – это были первичные инкурабельные опухоли, занимающие, как правило, всю молочную железу, с изъязвлениями, фиксацией кожи, отеком.

Изучение выживаемости в данной группе больных показало следующее (рис. 13). Трехлетняя выживаемость по всей группе больных метастазирующим раком молочной железы составила 52,69% ($m = 0,01$), у больных, леченных с эффектом (рис. 14) – 58,87% ($m = 0,01$). Трехлетняя выживаемость у больных, леченных с полной, частичной регрессией и стабилизацией, соответственно, была равна 53,60% ($m = 25,19$), 49,15% ($m = 9,83$) и 32,01% ($m = 11,20$).

Ремиссия в течение 3 лет отмечена у 29,22% больных ($m = 9,35$), а у больных, леченных с полной, частичной регрессией и стабилизацией, соответственно, была равна 26,80% ($m = 22,78$), 22,15% ($m = 10,85$) и 17,03% ($m = 9,03$). Средняя продолжительность ремиссии составила 37,32 месяца ($\sigma = 12,21$).

Средняя продолжительность жизни больных по всей группе была равна 41,99 месяца ($\sigma = 9,83$), а у больных, леченных с эффектом – 43,54 месяца ($\sigma = 10,83$). И, соответственно, у больных с полной, частичной регрессией и стабилизацией она составила 45,83 месяца ($\sigma = 34,19$), 20,54 месяца ($\sigma = 9,14$), 22,87 месяца ($\sigma = 10,18$).

Приведем интересное наблюдение лечения с помощью ВМП пациентки, ремиссия заболевания которой составляет 203 месяца.

Больная З., 48 лет, поступила на лечение ВМП с жалобами на наличие

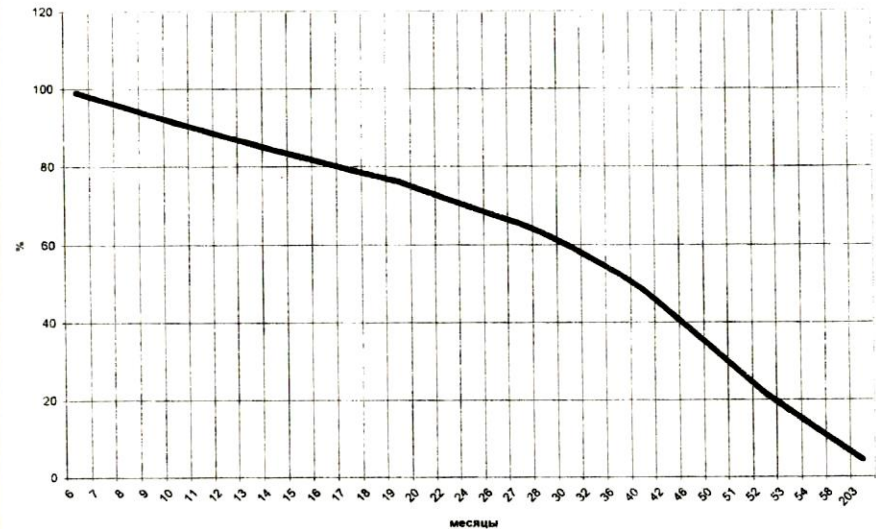


Рис. 13. Выживаемость для всей группы больных метастазирующим раком молочной железы, леченных ВМП.

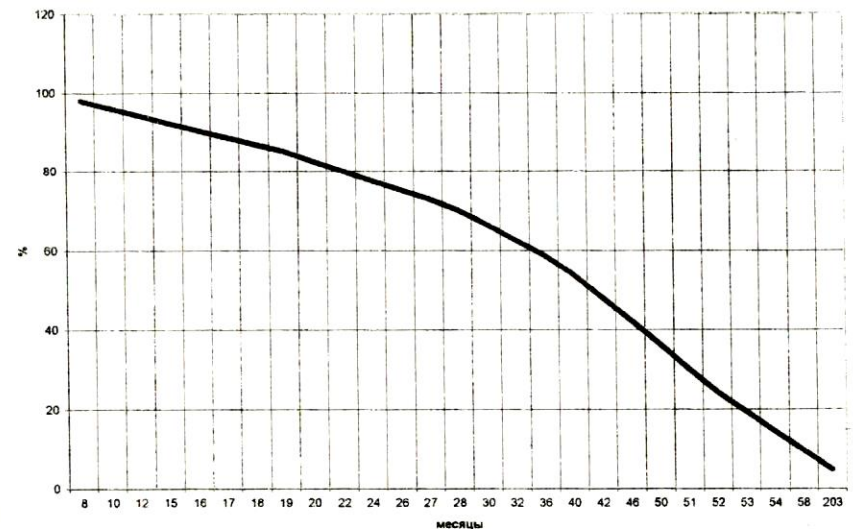


Рис. 14. Выживаемость больных метастазирующим раком молочной железы, леченных ВМП с эффектом.

уплотнений в области послеоперационного рубца на месте правой молочной железы и в левой молочной железе, общую слабость, быструю утомляемость. В мае 1976 г. при первичном осмотре в ГОД г. Новороссийска в верхненаружном квадранте правой молочной железы была выявлена опухоль размерами 4,0 × 6,0 см, без четких граници, хрящевой плотности, безболезненная, спаянная с окружающими тканями. В правой подмышечной области определялись 2 увеличенных лимфоузла. 08.06.76 г. произведена секторальная резекция правой молочной железы с экспресс-диагностикой и последующей радикальной мастэктомией по Halsted. Патогистологическое исследование (№ 4825-27, 4978-80 от 16.06.76 г.) выявило солидно-скиррозный рак. С 17.06. по 16.07.76 г. больной провели курс послеоперационной лучевой терапии на аппарате «ЛУЧ-1». Распределение доз на облучаемые поля было следующее: надключичное – 42,4 Гр, подмышечное – 36,8 Гр, послеоперационный рубец – 30 Гр, парастернальное – 40,7 Гр. С 10.08.76 г. получала циклофосфан 4000 мг на курс, а с 09.12.76 г. по 07.01.77 г. – тиоТэф 160 мг на курс. В ноябре 1977 г. появились метастатические образования в области послеоперационного рубца и уплотнение в левой молочной железе. В связи с лейкопенией химиотерапия и лучевая терапия не были показаны и в январе 1978 г. больная была направлена на лечение ВМП с диагнозом: рак правой молочной железы IIIa ст. (T₃N₁M₀); состояние после комплексного лечения; подкожные метастазы в области грудной стенки справа и метастаз в левую молочную железу. При поступлении на лечение ВМП в области послеоперационного рубца справа определялись 2 уплотнения размерами 1,0 × 0,5 см и 0,8 × 0,4 см. Пункционная биопсия из образований от 02.02.78 г. выявила скиррозный рак. В верхненаружном квадранте левой молочной железы пальпировалась опухоль плотной консистенции, тяжистая, без четких границ, размерами 3,0 × 2,0 см. Данные пункционной биопсии от 02.02.78 г. – скиррозный рак. В результате проведенного лечения ВМП улучшилось общее самочувствие больной, показатели крови стабилизировались, метастатические образования в области послеоперационного рубца и в левой молочной железе полностью регрессировали. Больная по настоящее время находится под наблюдением. Общее состояние удовлетворительное. Данных о возврате болезни нет.

Клинические исследования по оценке результатов лечения генерализованной формы меланомы кожи позволили отметить наличие полной регрессии у 4 больных (12,1%), частичной – у 7 (21,2%), стабилизации – у 15 (45,5%). Дальнейшее прогрессирование зарегистрировано у 7 пациентов (21,2%; табл. 9).

ТАБЛИЦА 9
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВМП БОЛЬНЫХ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Эффект лечения	Число больных	%
Полный	4	12,1
Частичный	7	21,2
Стабилизация	15	45,5
Дальнейшая генерализация	7	21,2
Всего	33	100

В группе больных с полной регрессией первичная опухоль локализовалась у 2 больных на коже спины (в межлопаточной области) и у 2 – на коже шеи. Всем больным было выполнено широкое иссечение опухоли, у 1 больного в послеоперационном периоде проведена химиотерапия детисеном. Метастазы выявлены через 3-9 месяцев после операции и больные были направлены на лечение ВМП. Метастазы в лимфоузлах надключичной области локализовались у 1 больного, в лимфоузлах шеи – у 2, в лимфоузлах надключичной и подмышечной областей – у 1.

В качестве примера приведем наблюдение успешного лечения одной больной.

Больная Н., 50 лет. Направлена на лечение ВМП с жалобами на слабость, покалывание в области послеоперационного рубца, чувство сдавления в области шеи, наличие опухоли в левой подмышечной области. В ГОД г. Краснодара 28.06.84 г. по поводу пигментного образования кожи межлопаточной области произведена операция – широкое иссечение опухоли. Гистологическое исследование выявило пигментную меланому, IV уровень инвазии (№ 5161-63 от 29.06.84 г.). С 10.09.84 г. появились вышеуказанные жалобы и больная была направлена на лечение ВМП. При осмотре в левой надключичной области определялся одиночный подвижный плотный лимфоузел 1,5 см в диаметре. В левой подмышечной области пальпировался плотноэластический узел размерами 3,0 × 1,0 см. Цитологическое исследование пунктатов из опухолей от 19.10.84 г. выявило клетки пигментной меланомы. Больной было выполнено 30 процедур ВМП. После проведенного лечения метастатические опухоли полностью регрессировали.

Из 7 больных с частичной регрессией после лечения ВМП первичная опухоль локализовалась на коже нижней конечности у 3 больных. У 3 пациентов местом расположения опухоли была кожа верхней конеч-

ности, головы и передней брюшной стенки. У 1 больной на момент лечения первичный узел не был выявлен. До лечения ВМП 5 больным были выполнены хирургические вмешательства в виде широкого иссечения опухоли (у 2 – с кожной пластикой и у 2 – в сочетании с регионарной лимфаденоэктомией). У 1 больного с локализацией опухоли на коже головы была проведена только короткодистанционная рентгенотерапия, а у больной с невыявленным первичным очагом лечение заключалось в операции Крайля. На лечение ВМП больные были направлены в основном с множественными подкожными диссеминатами, метастазами в регионарные лимфатические узлы. У 3 больных это сочеталось с рецидивами опухолей.

Примером частичной регрессии опухоли при лечении ВМП является следующее наблюдение.

Больная Т., 37 лет. С детства на наружной поверхности левой голени существовала «родинка». С октября 1987 г. она стала расти, появился зуд, кровотечение. Обратилась в ГОД г. Краснодара, где диагностирована меланома кожи и 12.03.88 г. проведена операция: широкое иссечение опухоли с кожной пластикой и операция Дюкена. Гистологическое исследование (№ 20741-44, № 20748-53) выявило пигментную, изъязвленную меланому из эпителиоидных клеток с прорастанием до потовых желез, IV уровень инвазии без метастазов в лимфоузлы. С января 1990 г. стала отмечать появление подкожных и внутрикожных образований на левой нижней конечности. 28.05.90 г. с этими жалобами была взята на лечение ВМП. При первичном осмотре у больной обнаружены 3 зоны поражения метастатическими образованиями на левой нижней конечности. В первой зоне, локализующейся в области послеоперационного рубца на внутренней поверхности верхней трети бедра, выявлено 13 подкожных уплотнений, безболезненных, плотноэластической консистенции, от 0,5 до 1,0 см в диаметре и 31 внутрикожное образование от 0,3 до 0,8 см в диаметре. Общая площадь этих образований составила 11,38 см². Во второй зоне, локализующейся на передней поверхности верхней трети голени, обнаружено 8 подкожных уплотнений, безболезненных, плотноэластической консистенции, от 0,3 до 1,0 см в диаметре. Общая площадь поражения составила 4,14 см². И в третьей зоне, расположенной в месте приживленного лоскута на нижней трети голени и внутренней поверхности стопы, выявлено 23 подкожных образования, безболезненных, плотной консистенции, от 0,5 до 1,3 см в диаметре и 6 внутрикожных уплотнений от 0,3 до 0,5 см в диаметре. Общая площадь поражения составила 16,04 см². После проведенного лечения

ВМП площадь метастатических образований в первой зоне составила 5,46 см² (уменьшение на 63,6%), все внутрикожные образования регрессировали, из подкожных регрессировало 6. Во второй зоне все подкожные образования регрессировали. В третьей зоне общая площадь составила 56,84 см² (уменьшение на 63,7%), все внутрикожные образования регрессировали, из подкожных осталось 13. Кроме того, оставшиеся метастатические узелки стали плоские, гиперемия кожи значительно уменьшилась.

Из 15 больных со стабилизацией опухолевого процесса меланома локализовалась на коже спины у 5 больных, нижней конечности – у 5, верхней конечности – у 2, головы – у 1, поясничной области – также у 1. Первичный очаг не был выявлен у 1 пациента.

До лечения ВМП 9 больным было выполнено широкое иссечение опухоли с пластикой или без нее, у 2 – иссечение проведено нерадикально, а у 2 больных – дополнено лимфаденоэктомией. Больному с невыявленным первичным очагом выполнена только лимфаденоэктомия и у 1 больной проводилась фотодинамическая терапия без операции. У 6 пациентов из всей группы до лечения ВМП проводилась химиотерапия без эффекта.

На момент лечения ВМП у большинства больных отмечались метастатические образования в лимфоузлах в виде конгломератов, множественные подкожные образования и метастазы в мягких тканях. У 3 больных имел место рецидив опухоли или изолированно, или в сочетании с метастазами в лимфоузлы и мягкие ткани.

Приведем пример наблюдения, где эффект лечения расценен как стабилизация.

Больная С., 63 лет, поступила на лечение ВМП с жалобами на наличие опухоли в левой подмышечной области, общую слабость, снижение аппетита. Ранее, 14.12.88 г., по поводу меланомы кожи спины была проведена операция – широкое иссечение опухоли в ГОД г. Краснодара (гистологическое исследование № 12818-19 – меланома с изъязвлением, IV уровень инвазии). В дальнейшем больная наблюдалась там же. С 10.10.92 г. стала отмечать увеличенный подмышечный лимфатический узел, лечилась народными средствами. В сентябре-октябре 1994 г. узел стал быстро расти. Обратилась повторно в ГОД, где больной в хирургическом лечении было отказано, и она была направлена для лечения ВМП. При поступлении на лечение в левой подмышечной области пальпировался вколоченный конгломерат лимфатических узлов, неподвижный, плотный, безболезненный, размерами 8,0 × 6,0 см. Проведенная пункция конгломерата от 23.11.94 г. выявила

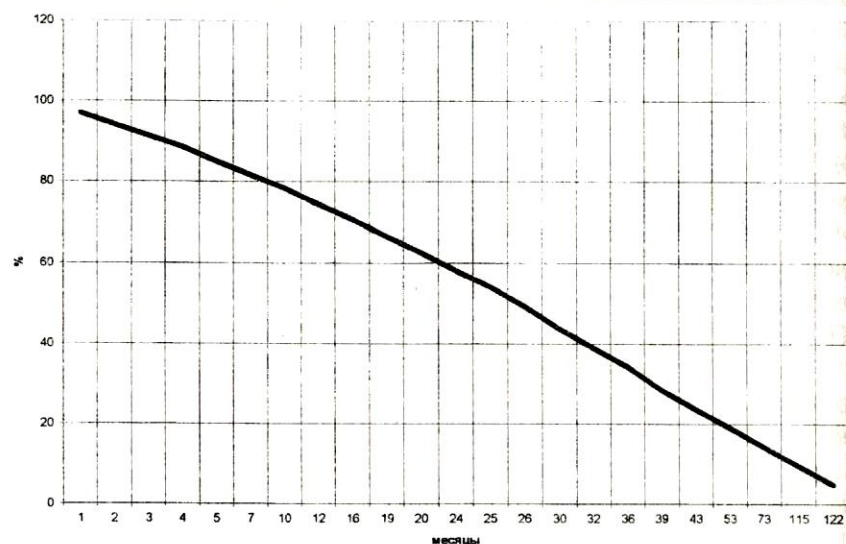


Рис. 15. Выживаемость больных генерализованной формой меланомы кожи, леченных ВМП (вся группа).

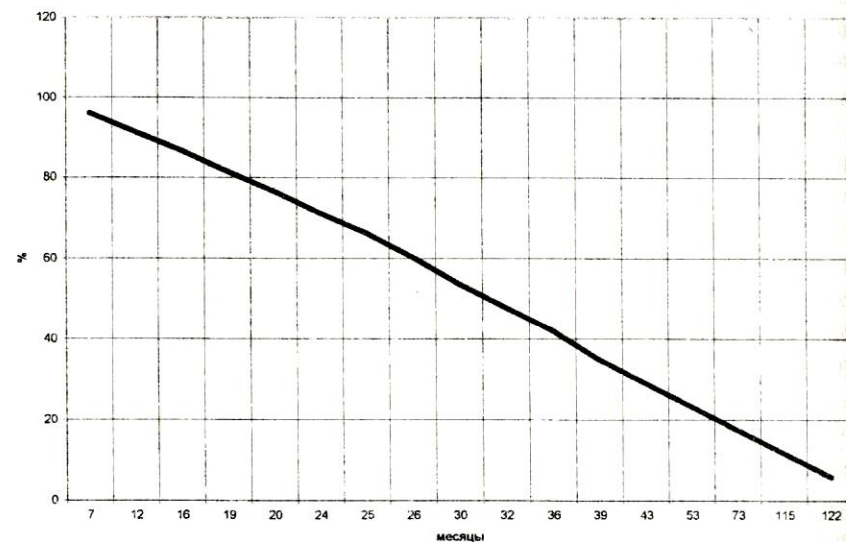


Рис. 16. Выживаемость больных генерализованной формой меланомы кожи, леченных ВМП с эффектом.

клетки меланокарциномы. Больной выполнено 30 процедур ВМП, в результате чего опухоль незначительно уменьшилась, но стала значительно подвижнее, что позволило 22.03.95 г. произвести операцию – подмышечную лимфаденэктомию.

В группу больных, где эффекта от лечения не отмечено, входили пациенты с обширными метастазами в мягкие ткани, легкие, головной мозг.

Изучение выживаемости (рис. 15) в группе больных генерализованной меланомой кожи после лечения ВМП показало следующее. Трехлетняя выживаемость по всей группе составила 34,27% ($m = 7,54$). Среди больных, у которых был отмечен эффект от лечения, 3-летняя выживаемость (рис. 16) составляла 41,99 ($m = 9,24$), а у пациентов с полной, частичной регрессией и стабилизацией она, соответственно, была равна 60,00% ($m = 21,60$), 14,35% ($m = 13,20$) и 27,99% ($m = 15,67$).

Длительность ремиссии в 3 года среди больных, леченных с эффектом, отмечена в 33,64% ($m = 10,09$) и, соответственно, среди больных с полной, частичной регрессией и стабилизацией – в 60,00% ($m = 21,60$), 17,94% ($m = 15,97$) и 16,44% ($m = 10,19$).

Среди больных, леченных с эффектом, средняя продолжительность ремиссии была равна 36,68 месяца ($\sigma = 8,74$). Продолжительность ремиссии у больных с полной, частичной регрессией и стабилизацией соответствовала 37,7 месяца ($\sigma = 13,53$), 14,84 месяца ($\sigma = 6,17$) и 26,80 месяца ($\sigma = 10,11$).

Средняя продолжительность жизни по всей группе составила 37,17 месяца ($\sigma = 8,29$). У больных с полной, частичной регрессией и стабилизацией соответствовала 46 месяцам ($\sigma = 13,33$), 10,3 месяца ($\sigma = 5,30$) и 24,7 месяца ($\sigma = 7,80$).

Результаты лечения больных карциномой щитовидной железы были следующими. Полная регрессия отмечена у 3 женщин с локорегионарными метастазами в лимфоузлы шеи. Женщины живы, без признаков генерализации процесса. Длительность безрецидивного периода составила 57, 68 и 70 месяцев.

У больного с конгломератом метастатических узлов на шее и непальпируемым узлом в щитовидной железе зарегистрирована частичная регрессия. В качестве примера приведем данное наблюдение.

Больной Г., 69 лет, поступил на лечение ВМП с жалобами на наличие опухоли на шее слева. В декабре 1981 г. самостоятельно обнаружил на шее слева опухолевидное безболезненное образование, которое постепенно увеличивалось в размере. К врачу обратился в июне 1982 г. Произведена

пункция образования шеи слева. Заключение цитолога: на фоне крови клетки злокачественного новообразования в группах, скоплениях. Консультирован гематологом, по рекомендации которого пункция опухоли была повторена. Повторное заключение цитолога: на фоне крови множественные скопления железистого высококодифференцированного рака. С 30.06. по 20.08.82 г. проведен курс химиотерапии циклофосфаном (по 200 мг внутривенно, на курс 3 г). 26.11.82 г. больной консультирован в ВОНЦ АМН СССР. Установлен диагноз: метастазы в лимфоузлы шеи без выявленного первичного очага. Было рекомендовано повторить химиотерапию циклофосфаном, проспиридином и метотрексатом. Вследствие тромбоцитопении химиотерапия полностью проведена не была и 23.03.83 г. больной вновь консультирован в ВОНЦ, где рекомендована биопсия метастатического образования и лучевая терапия. Проведенная биопсия (№ 4637-39 от 20.04.83 г.) выявила наличие папиллярного рака с гиалинозом стромы. С 05.05. по 2.06.83 г. был проведен курс лучевой терапии на аппарате «ЛУЧ-1». Проведенная лучевая терапия каких-либо изменений патологического очага не вызвала и в дальнейшем больной был направлен на лечение ВМП. С 25.08.83 г. стал получать процедуры ВМП. При радиоизотопном сканировании щитовидной железы подтвержден диагноз рака щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи. Первичный осмотр перед началом магнитотерапии выявил наличие конгломерата увеличенных, плотных, безболезненных, малоподвижных лимфоузлов размерами 10,5 × 5,5 см. После проведения 30 процедур магнитотерапии значительно уменьшился отек тканей в левой надключичной области, уменьшился в размерах конгломерат лимфоузлов на шее, который разделится на 2 узла размерами 3,0 × 4,0 и 1,0 см в диаметре. В дальнейшем больной наблюдался в лаборатории КГМА до апреля 1994 г. (ремиссия составила 128 месяцев). Прогрессирования болезни за этот период не отмечено, умер от сопутствующих заболеваний.

У 2 мужчин, отказавшихся от операции, опухоль в щитовидной железе уменьшилась незначительно, но процесс стабилизировался и ремиссия составляет 58 и 59 месяцев.

У 8 из 11 больных раком шейки матки отмечен паллиативный эффект в виде уменьшения болей, выделений из половых путей. При гинекологическом осмотре выявлено уменьшение площади изъязвлений, объема инфильтратов, регрессия в различной степени метастатических лимфоузлов.

Приведем наблюдение успешного лечения с помощью ВМП одной больной.

Больная С., 30 лет, поступила с жалобами на общую слабость, постоянные тупые, периодически усиливающиеся боли внизу живота, кровянистые, иногда с примесью гноя, выделения из половых путей. Считает себя больной с марта 1990 г., когда впервые отметила появление кровянистых выделений из влагалища, которые связывала с наличием внутриматочной спирали. В мае 1990 г. спираль была удалена, но кровянистые выделения продолжались. До ноября 1990 г. наблюдалась и лечилась у гинеколога по месту жительства без эффекта. В ноябре обратилась в КОД г. Краснодара, где после обследования, включая биопсию, диагностирован рак шейки матки, рекомендована лучевая терапия, но больная от лечения отказалась и самостоятельно ушла из радиологического отделения. В сентябре 1991 г. состояние ухудшилось, но больная лечилась самостоятельно голоданием, уриротерапией. В мае 1992 г. появились рези при мочеиспускании, кровянистые выделения из влагалища стали обильными в виде сгустков, периодически появлялись сильные схваткообразные боли внизу живота, усилилось общее недомогание. В июне обратилась повторно в КОД. При осмотре было выявлено следующее: выделения сукровичные, влагалище заканчивается кратерообразной язвой с инфильтрацией его стенок до нижней трети. Матка увеличена до 5-6 недель беременности, плотная, сливается с двусторонними инфильтратами, слева инфильтрат спаян с костями таза, близко подходит к лону. При цистоскопии урологом была выявлена инфильтрация мочевого пузыря, его задней стенки, опухолью. Данные биопсии опухоли – плоскоклеточный рак без ороговения, низкой степени дифференцировки. После осмотра установлен диагноз: рак шейки матки, смешанная форма, влагалищно-параметральный вариант с прорастанием в мочевой пузырь, IVa ст. (T₄N₀M₀). Больная направлена на лечение ВМП. После проведения 30 процедур ВМП было отмечено уменьшение язвы и инфильтрации влагалища. На месте инфильтратов в малом тазу стали определяться тяжи. Урологом инвазии опухоли в мочевой пузырь не выявлено. Все это позволило провести сочетанную лучевую терапию по расщепленному курсу с хорошим эффектом. Больная наблюдается без признаков рецидива 40 месяцев.

3.3. Результаты применения ВМП после радикального лечения меланомы с профилактической целью

Для изучения профилактического воздействия ВМП была сформирована группа из 39 больных (12 мужчин, 27 женщин) меланомой кожи, которые до воздействия ВМП получили только хирургическое лечение.

Возраст больных в исследуемой группе был от 20 до 60 лет. По ло-

кализации первичной опухоли больные распределены следующим образом: кожа спины – 14, плеча – 7, надключичной области – 1, ягодичной области – 1, голени, стопы – 4, грудной стенки – 3, предплечья – 1, передней брюшной стенки – 2, головы, шеи – 3, лица – 1, бедра – 2.

До проведения профилактической магнитотерапии 32 больным было выполнено широкое иссечение опухоли (5 больным с пластикой свободным кожным лоскутом). У 5 пациентов дополнительно к широкому иссечению опухоли была добавлена регионарная лимфаденэктомия ввиду наличия пальпируемых лимфоузлов. Дальнейшее гистологическое исследование у всех 5 больных констатировало наличие метастазов в лимфоузлах. У 7 больных профилактическая магнитотерапия назначалась после диагностирования метастатического поражения лимфоузлов и проведения лимфаденэктомий, так как первичное лечение (в виде широкого иссечения) было выполнено ранее в сроки от 3 до 44 месяцев.

Глубина инвазии по Clark в данной группе распределилась следующим образом: I уровень – 0, II – 2, III – 18, IV – 17, V – 2.

Для данной группы больных моментным методом были вычислены длительность безрецидивного периода, а также его средняя продолжительность.

Проведенные исследования в группе больных меланомой кожи после радикальной операции, где магнитотерапия проводилась с профилактической целью, показали следующие результаты. Безрецидивный период в 3 года отмечен у 50,47% больных ($m = 0,01$). Средняя продолжительность безрецидивного периода по всей группе была равна 52,14 месяца ($\sigma = 7,81$).

Приведем пример использования лечения ВМП в профилактическом плане.

Больная С., 34 лет, поступила на лечение с жалобами на незначительные боли в подмышечной области справа, общую слабость. Считает себя больной в течение полутора лет, когда стали беспокоить зуд, покалывание, болевые ощущения, с присоединившимися кровотечениями, «родинки» на коже спины. Все это усилилось во время беременности. В условиях ГОД г. Краснодара 22.06.96 г. было произведено широкое иссечение пигментной опухоли кожи спины с подмышечной лимфаденэктомией справа, так как на момент операции в подмышечной области пальпировался увеличенный лимфоузел. Патогистологическое исследование (№ 1658, 1215-17) выявило пигментную меланому с изъязвлением, IV уровень инвазии, с метастазами меланомы в 2 лимфоузлах. Послеоперационный период протекал гладко. Сразу после

выписки из стационара больная получила 30 процедур ВМП. После лечения отмечает улучшение общего состояния, исчезновение слабости и болей в области послеоперационного рубца. Больная периодически наблюдается. Безрецидивный период – до настоящего времени.

3.4. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВМП

После изучения противоопухолевого эффекта у больных с генерализованной формой рака молочной железы была сформирована группа пациенток с локализованным раком молочной железы (T_2, T_3) без определяемых клинически регионарных метастазов (N_0). Лечение данной категории женщин включало предоперационную магнитотерапию с последующей радикальной мастэктомией. Данное исследование позволило, кроме оценки выживаемости, изучить морфологические изменения в опухолях молочной железы после воздействия ВМП.

В исследование включено 65 женщин с диагнозом рака молочной железы IIa и IIb ст. ($T_{2,3}N_0M_0$), в возрасте от 35 до 68 лет. Из них пациенток со IIa ст. ($T_2N_0M_0$) было 52, со IIb ст. ($T_3N_0M_0$) – 13.

Методика комбинированного лечения была следующей. После установления диагноза больные подвергались предоперационному лечению ВМП (30 процедур ежедневно), затем выполнялась радикальная операция и в последующем в послеоперационном периоде проводилось еще 30 процедур ВМП.

В качестве критериев оценки эффективности лечения использовали кинетику роста первичного опухолевого узла и показатели 5-летней выживаемости больных, а также морфологические изменения в опухоли в процессе терапии.

Опухолевый узел измеряли трехкратно за период предоперационного лечения в 2 наибольших диаметрах. Изменение «площади» узла в процессе терапии оценивали кинетическими кривыми и уменьшением в процентах.

В настоящее время основным и наиболее корректным методом расчета показателей выживаемости является динамический (актуриальный) метод, с помощью которого была рассчитана наблюдаемая и скорректированная выживаемость для этой группы больных [105]. Датой начала исследования было 20.03.88 г., окончания – 31.12.96 г.

Главным достоинством динамического метода является возможность использования всей информации, которая имеется в распоряже-

нии исследователя. В частности, метод позволяет включать пациентов, наблюдающихся менее 5 лет, в исследуемую группу для расчета 5-летней выживаемости. Кроме того, он позволяет рассчитать показатели годовой выживаемости, что важно для получения представления о динамике выживаемости, соответственно, как по отдельным интервалам, так и всему периоду наблюдения.

Для расчета показателей наблюдаемой выживаемости строили таблицу, в которую вносили следующие исходные данные:

- число больных на начало периода наблюдения — N_i ;
- число больных, умерших в течение каждого года наблюдения — M_i ;
- число больных, исчезнувших из-под наблюдения, т.е. число больных, бывших живыми в момент последнего контакта с ними в течение каждого года наблюдения — L_i .

Число больных на начало каждого года наблюдения определялось следующим образом:

$$N_i = N_{i-1} (M_{i-1} + L_{i-1})$$

Расчетные числа больных для каждого года наблюдения вычислялись по формуле:

$$\bar{N}_x = N_i - \frac{L_i}{2}$$

Показатель смертности для каждого наблюдения рассчитывался по формуле:

$$q_i = \frac{M_i}{N_i}$$

Показатель выживаемости для каждого года наблюдения, или годовой показатель наблюдаемой выживаемости, определялся по формуле:

$$P_i = 1000 - q$$

Кумулятивный (за период наблюдения) показатель выживаемости рассчитывался по формуле:

$$\bar{P}_i = P_i \times P_{i-1}$$

Показатель наблюдаемой выживаемости определяется независимо от причины смерти и поэтому отражает лишь динамику общей смертно-

ти в исследуемой группе больных. В то же время гораздо более интересное и важное получить представление о смертности, которая была обусловлена именно злокачественной опухолью. Для этого были рассчитаны показатели скорректированной выживаемости.

В отличие от наблюдаемой выживаемости при расчете скорректированной, число умерших в течение каждого года наблюдения (M) делится на 2 группы, одна из которых (M^1) содержит число умерших в течение года наблюдения от злокачественного новообразования, а вторая — число больных, у которых в момент смерти признаков опухолевого заболевания не было обнаружено (M^2).

Число больных на начало каждого года наблюдения вычислялось по формуле:

$$N_i = N_{i-1} (M^1_{i-1} + M^2_{i-1} + L_{i-1})$$

Расчетное число больных определялось по формуле:

$$\bar{N}_i = N_i - \frac{(M^2_i + L_i)}{2}$$

Показатель смертности рассчитывался следующим образом:

$$q = \frac{M^1_i}{N_i}$$

Остальные показатели вычислялись таким же образом, как и при расчете наблюдаемой выживаемости.

Для оценки показателей выживаемости, вычисленных по методу построения таблиц дожития, простым и достаточно точным методом расчета средней ошибки показателей выживаемости за определенный период времени является формула, предложенная М. Greenwood [108], а затем J. Irwin [116], которая была использована нами:

$$m_x = l \sqrt{\sum \frac{q_x}{N_x'' - n_x}}$$

где l_x — кумулятивная выживаемость от точки отсчета до конца интервала x , выраженная в процентах;

q_x — вероятность умереть в интервале x ;

N_x'' — число больных, находившихся под риском умереть в интервале x ;

n_x — число умерших в интервале x .

В группах больных, получивших комбинированное лечение, средняя продолжительность жизни определена также с помощью таблиц. Если принять за значение продолжительности жизни середины интервалов для всех умирающих в этот период времени, то при равных интервалах средняя продолжительность жизни (e) за период x может быть вычислена по формуле:

$$e_x^0 = \sum_{x=0}^i \frac{0,5(l_x + L_{x+1})(x_{i+1} - x_i)}{100}$$

Дисперсия средней продолжительности жизни определялась по формуле:

$$\delta_{e_x}^2 = \frac{n}{n-1} \sum \frac{q_x A_j^2}{N_x - n_x}$$

$$\text{где } A_j = \sum_{j_{\max}}^{x_i} \frac{0,5(l_x + l_{x+1})(x_{i+1} - x_i)}{100}$$

Результаты комбинированного лечения больных IIa ст. ($T_2N_0M_0$) и IIb ст. ($T_3N_0M_0$) были следующими.

Изучение кинетики роста опухолей по их «площади» установило, что до лечения «площадь» опухолей по всей группе в среднем составляла 16,66 см². Через 15 процедур ВМП она уже была равна 12,89 см², т.е. уменьшилась на 24,25%, а через 30 процедур – 10,62 см² (уменьшение на 34,49%; рис. 17).

В 1-й группе (T_2) средняя «площадь» опухоли до лечения была равна 11,49 см². При втором и третьем измерении она изменилась до 8,68 см² и 7,33 см², что соответствовало уменьшению на 25,13% и 33,78% (рис. 17).

Во 2-й группе (T_3) «площадь» новообразования до лечения в среднем соответствовала 37,35 см², а через 15 и 30 дней лечения ВМП изменилась до 29,73 см² и 23,75 см², что составило 20,72% и 37,33% (рис. 17).

Как было указано выше, нами был произведен расчет 5-летней выживаемости с помощью таблиц дожития. Для обеих групп больных ($T_2N_0M_0$ и $T_3N_0M_0$) определена наблюдаемая и скорректированная 5-летняя выживаемость.

В 1-й группе больных (T_2) наблюдаемая 5-летняя выживаемость была равна 90,80% ($m = 4,40$), во 2-й группе (T_3) – 75,21% ($m = 12,56$). Средняя продолжительность жизни, рассчитанная по наблюдаемой выживаемости, соответствовала для 1-й группы 8,21 года ($\sigma = 0,27$), для

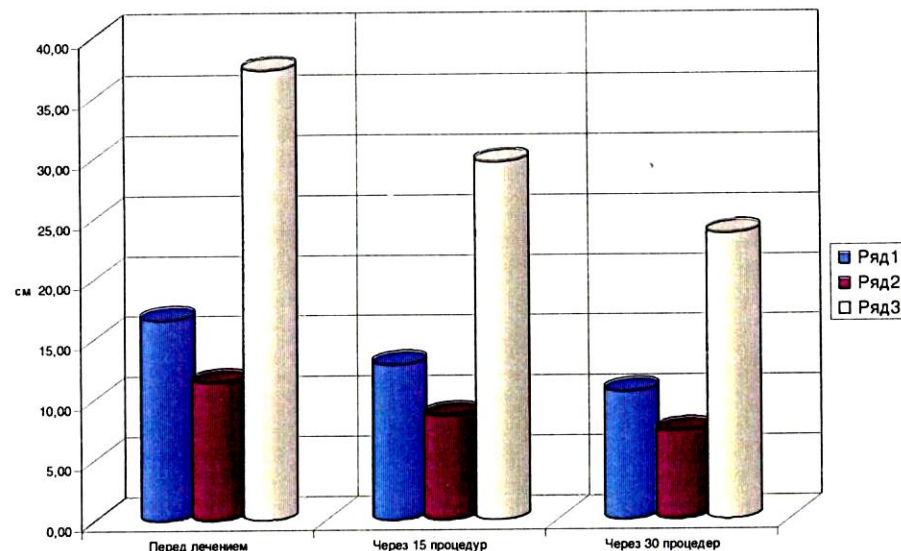


Рис. 17. Кинетика роста рака молочной железы (по «площади») в процессе лечения ВМП (ряд 1 – вся группа, ряд 2 – $T_2N_0M_0$, ряд 3 – $T_3N_0M_0$).

2-й – 6,71 года ($\sigma = 0,84$).

Скорректированная 5-летняя выживаемость для 1-й группы (T_2) была равна 95,44% ($m = 3,17$), для 2-й группы (T_3) – 92,31% ($m = 7,39$). Средняя продолжительность жизни в этих группах соответствовала 8,75 года ($\sigma = 0,16$) и 7,88 года ($\sigma = 0,55$; рис. 18).

Из 52 больных, получивших комбинированное лечение по поводу рака молочной железы IIa ст. ($T_2N_0M_0$), наблюдаются и живы без рецидива и метастазов в сроки от 3 до 9 лет 46 женщин. Две больные умерли на 3-й и 4-й годы наблюдения от метастазов (1 – метастазы в легкие, 1 – метастазы в кости). Четыре женщины умерли от другой патологии (2 – острое нарушение мозгового кровообращения, 1 – инфаркт миокарда, 1 – после гемиколэктомии по поводу бластомы толстой кишки).

Из 13 женщин со IIb ст. ($T_3N_0M_0$) рака молочной железы наблюдаются и живы 10 пациенток без признаков рецидива и метастазов в сроки от 3 до 8 лет. Одна больная умерла на второй год наблюдения от метастазов в кости. Две пациентки умерли от сопутствующей патологии (1 – острое нарушение мозгового кровообращения, 1 – сахарный диабет, декомпенсированная форма).

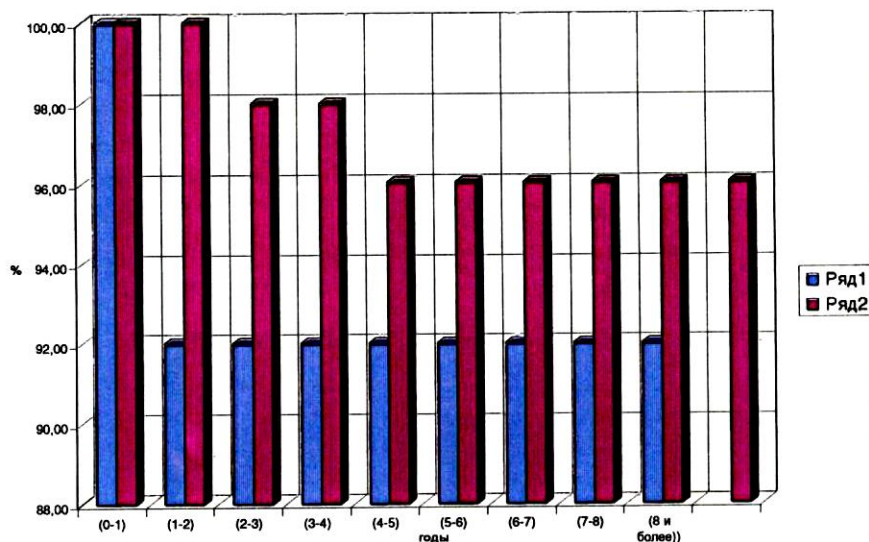


Рис. 18. Выживаемость больных раком молочной железы после комбинированного лечения с предоперационной терапией ВМП (ряд 1 – $T_3N_0M_0$, ряд 2 – $T_2N_0M_0$).

Далее в работе мы используем данные скорректированной 5-летней выживаемости, показатели которой дают истинную картину выживаемости, т.е. обусловленную смертностью от злокачественной опухоли.

Приведем пример комбинированного лечения рака молочной железы.

Больная О., 48 лет, поступила на предоперационное лечение ВМП 14.04.87 г. по поводу рака молочной железы IIIa ст. ($T_3N_0M_0$). При поступлении в левой молочной железе в верхненаружном квадранте пальпируется опухоль размерами 2,5 × 3,0 см, подвижная, плотной консистенции, с нечеткими контурами. На маммограмме от 20.04.87 г. отмечено, что в левой молочной железе на фоне умеренного фиброза в верхненаружном квадранте расположено полигональное уплотнение с радиарным фиброзом, размерами 1,5 × 2,0 см, гомогенное. Заключение: рак молочной железы. Цитологическое исследование от 25.03.87 г. (№ 152-154) – низкодифференцированная аденокарцинома в виде скоплений и комплексов клеток. Больная получила 30 процедур ВМП. Опухоль в молочной железе уменьшилась до 2,0 × 2,0 см, консистенция стала тестоватой. 13.06.87 г. в Краевом онкологическом диспансере г. Краснодара произведена радикальная мастэктомия

по Patey. Гистологическое исследование послеоперационного материала (№ 10106-112) выявило, что структура опухоли нарушена за счет выраженных некробиотических процессов. Отмечается замещение опухолевой ткани фиброзной (десмопластические изменения). В опухолевых клетках выражены дистрофические изменения, местами наблюдается вакуолизация цитоплазмы, единичные «лечебные гиганты». Видны разрастания грануляционной ткани, в которой выражена лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация. Заключение: данные изменения относятся к лечебному патоморфозу II степени в соответствии с принятой отечественной классификацией лучевого патоморфоза. Препараты консультированы профессорами Г.А. Галил-Оглы (МНИРРИ МЗ РСФСР) и Г.А. Франком (МНИОИ им. П.А. Герцена). Больная наблюдается без признаков возврата болезни более 8 лет.

3.5. Оценка эффективности комплексного лечения рака молочной железы IIIa стадии с использованием ВМП

Для оценки возможного улучшения результатов комплексного лечения рака молочной железы IIIa ст. ($T_3N_1M_0$, $T_{1-3}N_2M_0$) с использованием магнитотерапии методом рандомизации были сформированы 2 группы по 50 женщин в каждой.

В 1-й группе в комплекс лечебных мероприятий была включена магнитотерапия. Лечение проводили по следующей схеме. На первом этапе комплексного лечения лучевую терапию сочетали с воздействием ВМП. Затем выполняли радикальную мастэктомию по Halsted или в модификации Patey. После операции магнитотерапию сочетали с адъювантной гормонохимиотерапией. Число процедур ВМП до и после операции – 30.

Лучевую терапию проводили по общепринятой методике – ежедневно облучали молочную железу и зоны регионарного лимфооттока. Использовали 4 поля: 2 тангенциальных на молочную железу (внутреннее и наружное), 1 фигурное на над-, подключичную и подмышечную области и парастернальное. Разовая поглощенная доза в каждой зоне составляла 2 Гр, суммарная доза – 40-45 Гр за 4-5 недель.

После операции с учетом распространенности опухоли, количества метастазов, а также возраста и состояния менструальной функции больным назначали адъювантную гормонохимиотерапию – тамоксифен в течение 2 лет, 6 курсов полихимиотерапии по схеме CMF.

У больных 2-й рандомизированной группы лечение проводили аналогично, исключая из комплекса лечения магнитотерапию.

Критериями оценки эффективности комплексного лечения были

показатели 5-летней безрецидивной, наблюдаемой и скорректированной выживаемости, рассчитанной динамическим (актуриальным) способом, методика которого описана выше. Так как для данной группы больных наблюдаемая и скорректированная выживаемость равна (нет смертностей от других заболеваний), таблицы озаглавлены термином «выживаемость». Достоверность различия выживаемости в 2 группах определялась с использованием теста Mantel-Haenszel (logrank) [20]. Датой начала исследования было 15.04.91 г. окончания – 31.12.97 г.

Результаты комплексного лечения рака молочной железы IIIa ст. в группе без магнитотерапии были следующими. Пятилетняя выживаемость в целом по группе составила $52,03 \pm 7,07\%$, безрецидивная выживаемость – $50,00 \pm 7,07\%$. Из 50 больных в течение 5 лет умерли 24 женщины. Рецидивы развивались преимущественно в первые 3 года от начала лечения. Причиной смерти было метастазирование, чаще в легкие и кости. Средняя продолжительность жизни в группе составила 3,87 года ($\sigma = 0,29$), средняя длительность безрецидивного периода – 3,46 года ($\sigma = 0,37$).

При комплексном лечении рака молочной железы IIIa ст. с включением магнитотерапии 5-летняя выживаемость составила $69,97 \pm 6,48\%$, безрецидивная – $67,95 \pm 6,59\%$. Рецидивы также чаще развивались в первые 3 года после начала лечения. Средняя продолжительность жизни была равна 4,8 года ($\sigma = 0,26$), а средняя длительность безрецидивного периода – 4,41 года ($\sigma = 0,34$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения магнитотерапии в лечебный комплекс мероприятий при раке молочной железы IIIa ст. По нашим данным, 5-летняя выживаемость увеличивается на 18% ($p < 0,001$), 5-летняя безрецидивная выживаемость – на 18% ($p < 0,001$; рис. 19, 20). Увеличивается также средняя продолжительность жизни.

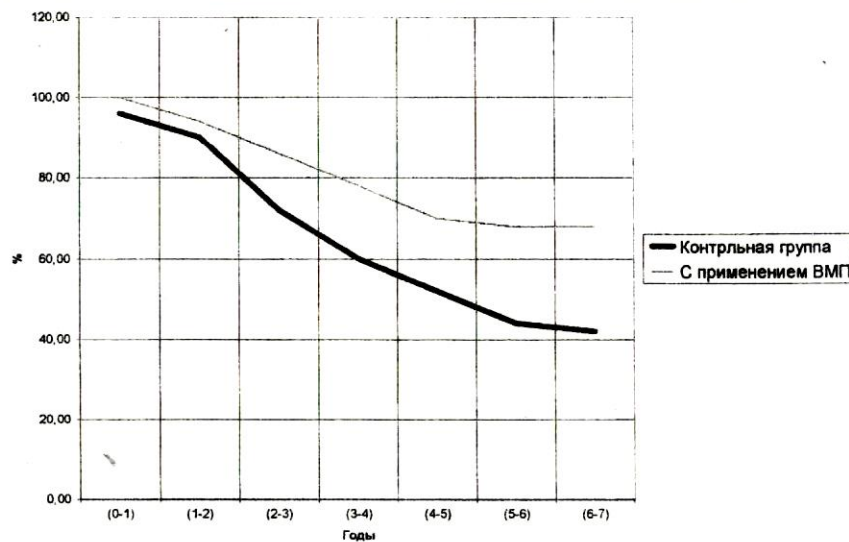


Рис. 19. Выживаемость больных ($T_3N_1M_0$, $T_{1-2}N_2M_0$), лечившихся комплексным методом.

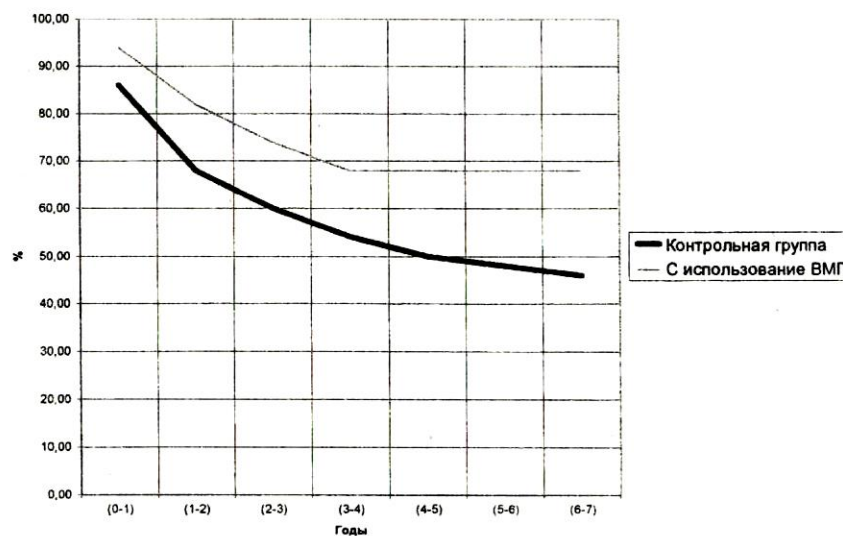


Рис. 20. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы ($T_3N_1M_0$, $T_{1-2}N_2M_0$), лечившихся комплексным методом.

3.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение генерализованных форм рака молочной железы представляет трудную и порой неразрешимую задачу, хотя к нему имеются разные подходы. Использование методов местного воздействия, таких, как хирургическое лечение и лучевая терапия, имеет в этих случаях ограниченное значение и основными способами лечения остаются методы общего воздействия, к которым относятся гормоно-, химиотерапия и в последнее время, в какой-то степени, иммунотерапия.

Гормонотерапия является эффективным методом лечения больных распространенным раком молочной железы. В целом 20-30% больных, имеющих метастазы, реагируют на гормонотерапию [64].

Наибольшее распространение в гормонотерапии генерализованного рака молочной железы получил тамоксифен, механизм действия которого является блокирование эстроген-рецепторов в клетках-мишенях. Противоопухолевая эффективность тамоксифена при генерализованном раке молочной железы позволяет получить объективный эффект у 40% больных при средней продолжительности ремиссии 6-13 месяцев [21]. Современная терапия гормонально-зависимых опухолей тамоксифеном и аминоглутетимидом приводит к стабилизации процесса у 60-79% больных [13].

Комбинированная химиотерапия эффективна у ранее нелеченных больных в 60-80% случаев. Однако этот эффект, как правило, не стойкий и не приводит к полному излечению. Две эффективные комбинации – CMF, схема Купера – и схемы с адриабластином или фарморубицином (CAF, AC, FEC), к сожалению, не позволяют кардинально повысить выживаемость больных [35, 64, 140, 159].

За последние годы изучена роль и возможности многих химиопрепаратов и их комбинаций в лечении распространенного рака молочной железы, но выявить преимущества какой-либо схемы пока не удалось.

Так, при использовании полихимиотерапии по схеме AVEF (адриамицин, винкристин, циклофосфамид, 5-фторурацил) в сочетании с тамоксифеном 3-летняя выживаемость, оцененная у 759 больных метастазирующим раком молочной железы, составила 36% [144]. При применении схемы CAP (цисплатин, доксорубин, циклофосфан) у 33 больных метастатическим раком молочной железы объективный эффект отмечен у 21 больной, в том числе полная ремиссия – у 3 (9%), частичная – у 18 (54%), при длительности ремиссии 45 недель и средней продолжительности жизни 95 недель [95].

Из традиционных схем при проведении химиотерапии распространенных форм рака в самостоятельном плане некоторые авторы считают наиболее эффективным сочетание циклофосфана, доксорубина, метотрексата, 5-фторурацила. При этой комбинации средняя продолжительность жизни увеличивается на 9-12 месяцев, а применение сочетания митомицина С, эпирубина, метоксантрона позволяет достичь ремиссии у 35% больных [148, 164]. Производные платины в химиотерапии распространенных форм рака молочной железы увеличивают 3-летнюю выживаемость до 54,5% [16].

При включении в лечение других химиопрепаратов, например, сочетания доксорубина, ифосфамида и месны [149], удалось получить полную ремиссию у 11 из 31 больного; карбоплатина – частичную регрессию у 4 из 7 больных; винорельбана – из 60 больных у 9 – полную и у 12 – частичную [186]; везида – у 3 из 5 – полную, у 2 – стабилизацию [12] и из 30 больных у 1 – полную, у 4 – частичную, у 6 – стабилизацию [86].

Таким образом, стандартные схемы химиотерапии распространенного рака молочной железы вызывают регрессию опухоли у 40-70% больных, из них полная ремиссия отмечается у 10-20% больных. Средняя продолжительность ремиссии составляет 10-12 месяцев при средней продолжительности жизни 16-24 месяца. Кроме того, ни одна из существующих комбинаций химиопрепаратов не обладает преимуществом [121, 148].

На сегодняшнем этапе современная химиотерапия распространенных форм рака молочной железы приводит лишь к улучшению качества жизни больных и к контролю над некоторыми симптомами, но не продлевает жизнь больных и не излечивает их. Для решения этой задачи необходимы новые препараты. Представляется сомнительным возможность излечения больных с помощью высокодозной химиотерапии, хотя имеются публикации о существенном увеличении выживаемости при таком лечении [107, 116]. Наиболее высокие результаты дает сочетание токсанов с другими цитостатиками.

Иммунотерапия при распространенном раке молочной железы не получила еще должного распространения [27, 28], хотя установлено, что α -интерферон позволяет получить объективный эффект у 20% больных [79]. При применении высоких доз интерлейкина-2 более чем у 50% больных отмечается объективная, но кратковременная регрессия [156] с выраженными токсическими проявлениями в виде нейтро- и тромбоцитопении.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что пробле-

ма лечения распространенных форм рака молочной железы в настоящее время окончательно не решена. Ведутся усиленные поиски новых препаратов [33], режимов применения [176] способов и методик лечения [162], появляются новые подходы к терапии, что можно только приветствовать.

Оценка способа лечения с помощью воздействия ВМП для этих целей показала, что возможно получение довольно высокого объективного эффекта при генерализованной форме рака молочной железы, который достигает 80% (7,4% – полных регрессий, 32,4% – частичных, 42,6% – стабилизация). Половина больных распространенным раком молочной железы, получавших лечение ВМП, переживает 3 года при средней продолжительности жизни 41,99 месяца.

Нужно отметить, что группа больных, сформированная нами для исследования, в основном представлена пациентками с так называемыми локорегионарными метастазами, при лечении которых некоторыми авторами высказывается мнение о более благоприятном прогнозе [74]. Однако если сравнивать результаты лечения с помощью ВМП таких форм рака молочной железы, они не уступают по эффективности традиционному. Так, по данным Н.Н. Трапезникова и др. [74], 42,1% больных с локорегионарными метастазами рака молочной железы, получавших полихимиотерапию и гормонотерапию, живут 3 года. Преимуществом же нашей терапии является отсутствие побочных действий, хорошая переносимость процедур, улучшение качества жизни больных.

Проведенные нами исследования по оценке эффективности лечения генерализованного рака молочной железы ВМП позволяют констатировать следующее:

- лечение ВМП показано в комплексной терапии генерализованных форм рака молочной железы;
- отсутствие побочных действий, регистрация высокого объективного эффекта лечения, наличие иммуномодулирующих свойств позволяют теоретически рекомендовать новый метод лечения в комбинации с другими, например, химиотерапией, лучевой терапией.

Лечение генерализованных форм меланомы кожи – также сложная проблема. Актуальной задачей является разработка схем с использованием тех или иных видов противоопухолевой терапии. На сегодняшний момент основными методами лечения генерализованных форм меланомы кожи считаются химио- и иммунотерапия.

Монохимиотерапия позволяет добиться частичной регрессии ме-

тастазов меланомы в 9-19% наблюдений [170, 122].

Наиболее эффективными в лечении метастазов меланомы являются имидазол-карбоксамид (ДТИК) и препараты платины, которые использовали при лечении 30 больных диссеминированной меланомой (ДТИК + цисплатин). Объективный эффект отмечен у 11 больных (37%), в том числе у 2 (7%) – полная и у 9 (30%) – частичная ремиссия. Длительность эффекта в среднем составила 31 неделю [102]. Такие же данные получены М. Ross [160].

При монохимиотерапии ДТИК из 34 больных получена полная ремиссия у 4 и частичная – у 2 больных при длительности ремиссий 3-3,5 месяца [131]. Добавление в схему лечения к ДТИК винбластину, блеомицину, цисплатины, дибромдульцитолу позволило получить ремиссию у 4 из 26 больных при их средней длительности 40 недель [112]. В комбинации ДТИК с блеомицином и виндезином отмечено 10 ремиссий (5 полных и 5 частичных) у 31 больного при длительности их от 4 до 103 недель [152].

Из других препаратов эффективными при диссеминированной меланоме кожи являются фотемустин и араноза. При применении фотемустина у 153 больных эффект отмечен в 24,2% случаев с 4 полными и 33 частичными ремиссиями при средней длительности их 22 недели, а 5 больных были живы в течение 5-8 лет [161]. Общая эффективность аранозы – 20-24% при полной регрессии у 4-12% больных [66].

Определенные надежды связаны с развитием иммунотерапии больных метастазирующей меланомой [127, 168]. Так, 36 больных получали высокие дозы рекомбинантного интерлейкина-2 и аутологичные ЛАК. У 1 больного достигнут полный эффект, у 5 – частичный (в целом эффект у 19% больных). Средняя продолжительность эффекта равнялась 5 месяцам [110]. 47 больных метастазирующей меланомой лечили рекомбинантным интерлейкином-2. Объективный эффект при значительной токсичности достигнут у 10 больных (2 – полные, 8 – частичные ремиссии) при средней продолжительности ответа 8 месяцев [158]. При использовании комбинации интерферона и интерлейкина-2 возможен временный клинический эффект у 15% больных [132]. Не отмечено эффекта при лечении диссеминированной меланомы рофероном А [76], интерлейкином-2 [136].

Однако, несмотря на большой интерес к механизмам действия и результатам применения для лечения больных меланомой интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, фактора некроза отдельно

и в сочетании с химиотерапией, результаты пока неудовлетворительны – случаи успешного лечения скорее исключение, чем правило [94].

S.M. Lee, D.C. Betticher, N. Thatcher [135], анализируя результаты применения различных препаратов в виде монокимиотерапии и полихимиотерапии, приходят к выводу, что объективный кратковременный эффект возможен у 20-30% больных. Комбинация DTIC, DCNU, цисплатин плюс тамоксифен увеличивает этот процент до 50.

Химиотерапия также возможна в сочетании с иммунотерапией. Так, 19 больных диссеминированной меланомой получили на первом этапе карбоплатин и ДТИК, а затем интерлейкин-2 и α -интерферон. У 7 больных (41%) достигнут объективный эффект (1 – полная и 6 – частичные ремиссии) и у 7 – стабилизация. Средняя продолжительность эффекта составила 6-12 месяцев при выраженных осложнениях [130]. При применении комбинированной химиоиммунной терапии аранозой и рекомбинантным α -интерфероном у 70 больных объективный эффект составил 17,2% (6,9% – полные ремиссии, 10,3% – частичные) [15].

Кроме того, меланома – одна из наиболее злокачественных опухолей, бурно метастазирующая как лимфогенным, так и гематогенным путем. Основным методом лечения первичной меланомы является хирургический. Закономерно встает вопрос о проведении лечебных мероприятий, увеличивающих безрецидивный период заболевания. Но пока ни одно из 36 рандомизированных исследований четко не выявило преимуществ адьювантной химио- и (или) иммунотерапии у больных меланомой кожи [170]. Эффективная адьювантная терапия не разработана, а также недостаточно ясны возможности неоадьювантной терапии [90, 170].

Имеются публикации об увеличении 5-летней выживаемости до 49% при использовании адьювантной терапии виндезином [165] и до 85% – вакциной против меланомы [183].

У 36,6% больных меланомой кожи, несмотря на использование комплексного метода лечения, включающего адьювантную полихимиотерапию и предоперационную лучевую терапию, в первые 2 года развиваются метастазы при средней продолжительности жизни больных с метастазами $30,5 \pm 18,5$ месяца [36].

Литературные данные свидетельствуют об ограниченных возможностях терапии генерализованных форм меланомы кожи. Лечение генерализованных форм меланомы кожи ВМП позволило нам получить объективный эффект у 78,7% больных (у 12,1% – полная регрессия, у 18,1% – частичная, у 48,5% – стабилизация) при средней продолжительности

жизни $37,17 \pm 8,29$ месяца.

При использовании ВМП в послеоперационном периоде для возможного увеличения безрецидивного периода получены данные, свидетельствующие о целесообразности такой терапии. Так, 2-летний безрецидивный период отмечен у 74,51% больных при средней продолжительности периода: 52,14 месяца.

Все вышеизложенное позволяет нам констатировать следующее:

- отмеченный высокий противоопухолевый эффект позволяет рекомендовать лечение генерализованных форм меланомы кожи ВМП;
- для улучшения результатов лечения меланомы кожи в послеоперационном периоде желательна проведение профилактического курса магнитотерапии;
- необходимо продолжить исследования клинической эффективности ВМП при лечении меланомы кожи путем изучения в рандомизированных группах в сочетании с другими методами и т.д.

Сложным и ответственным вопросом испытания новых методов лечения является допустимость их использования на ранних стадиях различных новообразований, хотя оценить результаты лечения больных раком молочной железы в зависимости от методов лечения, в частности хирургического, возможно только для ранних стадий [56]. С позиций научного познания желательно проводить такие наблюдения, учитывая благоприятные факторы для лечебного воздействия (относительно незначительное число опухолевых клеток, незначительное влияние опухоли на организм, сохраненные реакции иммунитета и т.д.). Однако рациональная методика испытания новых методов лечения при ранних формах злокачественных опухолей, учитывающая врачебные и исследовательские подходы, пока не разработана [10].

Проведенные нами экспериментальные исследования, наличие высокой противоопухолевой эффективности (полная и частичная регрессия – более 30%) при лечении генерализованного рака молочной железы, отсутствие неблагоприятных побочных реакций в процессе лечения, задание ГКНТ по науке, разрешение МЗ России на широкое использование метода позволили нам сформировать группу больных с локализованным раком молочной железы ($T_{2,3}N_0M_0$), в которой магнитотерапия проводилась предоперационно, что также дало возможность изучить морфологические изменения в опухолях, которые описаны в

соответствующей главе. В группу включены женщины с их обязательного согласия, у которых проведение лечения задерживалось из-за сопутствующих заболеваний или их отказа от других методик терапии.

Лечение рака молочной железы в стадии IIa ($T_2N_0M_0$) – в основном хирургическое. Не доказано преимуществ того или иного вида хирургического вмешательства, хотя в последнее время больше сторонников проводить экономные операции в виде секторальных резекций молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией, добавляя к этому лучевую или химиотерапию. По данным различных авторов, 5-летняя выживаемость при лечении достигает 90% [7, 26, 39, 59, 98, 142].

В нашем исследовании комбинированного лечения рака молочной железы IIa ст. ($T_2N_0M_0$), в котором магнитотерапия проводилась в пред- и послеоперационном периоде, 5-летняя выживаемость составила 95,44% при средней продолжительности жизни 8,71 года.

При аналогичном комбинированном лечении рака молочной железы IIb ст. ($T_3N_0M_0$) получены также хорошие результаты (5-летняя выживаемость – 92,31% при средней продолжительности жизни 7,88 года) в сравнении с литературными данными [6, 47, 114].

Таким образом, включение ВМП в комбинированное лечение рака молочной железы возможно при проведении целенаправленных научных исследований в рандомизированных группах, целесообразно у больных, отказывающихся от традиционных методик лечения, а также имеющих сопутствующую патологию, когда проведение их затруднено. В то же время мы согласны с авторами, считающими, что необходимо расширить фронт работ с использованием слабых сверхнизкочастотных магнитных полей при лечении онкологических заболеваний с целью научного обоснования и оптимизации режимов воздействия для дальнейшего расширения их практического применения [5, 17, 38].

Проведенные клинические исследования указали на целесообразность использования магнитотерапии в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы. При включении магнитотерапии в комплекс лечебных мероприятий 5-летняя выживаемость и безрецидивная выживаемость достоверно увеличиваются на 18%.

К настоящему времени другими исследователями, использующими магнитотерапию [120, 154] в лечении локализованного и местнораспространенного рака молочной железы, отмечено улучшение лечебного эффекта при комплексной химиолучевой терапии с применением ВМП. Так, полная резорбция опухоли при использовании такого мето-

да в лечении больных раком молочной железы IIb ст. наблюдалась в 51% случаев, а без ВМП – в 34%. Положительная динамика изменений в лимфатических узлах, соответственно, отмечена в 88% и 22% [42, 43, 44].

ГЛАВА 4

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОПУХОЛЯХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВМП

Для изучения морфологических изменений в опухолях была использована группа больных с клиническим диагнозом рака молочной железы IIa и IIb ст. ($T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$), получивших комбинированное лечение по схеме: предоперационная терапия ВМП, радикальная мастэктомия, послеоперационная терапия ВМП. Послеоперационный материал исследован на светооптическом уровне у 64 больных. Для сравнения полученных морфологических результатов была сформирована контрольная группа из 20 больных с такими же клиническими диагнозами, но не получавшими ВМП.

Материал для морфологического исследования брали из разных участков опухоли сразу же после радикальной мастэктомии и фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине, а также в жидкостях Карнуа и Буэна. Проводку материала после фиксации, а также приготовление гистологических препаратов осуществляли по общепринятым методикам. Срезы толщиной 5-7 мк готовили на микротоме МПС-1, МПС-2. Полученные препараты окрашивали гематоксилин-эозином, железным гематоксилином по Гейденгайну, гематоксилином по Карраци.

Для микроскопического исследования препаратов и получения микрофотографий использовали микроскопы МБИ-156 и АХЮРНТ при увеличениях 100, 560, 1200.

Для количественной оценки изменений в опухоли определяли площадь паренхимы, стромы и полей некроза. В каждой опухоли как контрольной, так и опытной группы проводили измерение относительной площади паренхимы с помощью морфометрической сетки Г.А. Автандилова. При этом за паренхиму принимали скопления, группы или единичные опухолевые клетки. Аналогично проводили измерения стромы и некротического компонента.

В каждом гистологическом препарате, число которых колебалось

от 3 до 5 в зависимости от объема опухоли, изучали 5-7 полей зрения (всего 25). В каждом поле зрения, используя морфометрическую сетку, подсчитывали количество точек, проецируемых на паренхиму, строму опухоли и поля некроза. В каждом наблюдении рассчитывали среднее число точек, проецируемых на паренхиму, строму и поля некроза, а затем определяли среднюю величину этих точек по группе, которая и являлась показателем относительной площади.

При исследовании митотического режима опухолей опытной и контрольной групп использовали количественные показатели, характеризующие митотическое деление клеток [3]: а) митотический индекс – количество митозов на 1000 клеток, выраженное в промиллях; б) процентное соотношение делящихся клеток, находящихся на разных стадиях митоза; в) относительное количество всех патологических митозов, выраженное в процентах к общему числу митозов; г) относительное количество отдельных разновидностей патологии митоза, выраженное в процентах к общему числу митозов. Для исследования митотического режима использовали парафиновые срезы толщиной 7-10 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином или железным гематоксилином по Гейденгайну. Подсчет митозов проводили с иммерсионным увеличением микроскопа не менее чем в 100 полях зрения.

Гистологическое исследование при раке молочной железы после воздействия ВМП выявило наличие следующих морфологических признаков:

- дистрофические изменения в цитоплазме опухолевых клеток;
- образование крупных форм опухолевых клеток с грубыми гиперхромными ядрами;
- дистрофия ядра;
- некротические и некробиотические процессы в паренхиме опухоли;
- выраженная лимфогистиоцитарная реакция в строме опухоли;
- десмопластические процессы в опухолевой ткани.

Дистрофия цитоплазмы в клетках опухоли была отмечена во всех исследуемых случаях. Наиболее часто встречалась вакуолярная дистрофия. Степень вакуолизации была различной. При малых размерах вакуолей наблюдалась пенистость цитоплазмы. При наличии крупных и средних вакуолей ядро клетки смещалось к периферии и располагалось эксцентрично. Опухолевые клетки увеличивались в размере. При слиянии крупных вакуолей цитоплазма становилась прозрачной и не окрашивалась

красителями – клетки со светлой цитоплазмой. Подобные клетки располагались и в центральной зоне, и по периферии узла. Как правило, исходом выраженных дистрофических процессов в опухоли являлось образование крупных клеток со светлой цитоплазмой и уродливым, чаще гиперхромным ядром.

В раковых клетках, кроме изменений со стороны цитоплазмы, выявляли признаки деструкции ядра, которые были представлены в виде пикноза, кариорексиса, кариолизиса, рассеивания конденсированного хроматина, конденсации хроматина по периферии ядра, непосредственно у оболочки в виде узкой замкнутой полоски с просветлением центральной части ядра, вакуолизации ядра и образования крупных опухолевых клеток с гиперхромными уродливыми ядрами.

Пикнотические ядра определялись в клетках опухоли, расположенных вокруг зон некроза и некробиоза, а также в местах расположения раковых клеток с выраженными дистрофическими изменениями.

Кариорексис встречался также в клетках, находящихся в участках некроза и некробиоза.

Раковые клетки, ядра которых содержали глыбки конденсированного, гиперхромного хроматина, локализованного по периферии ядра, были наиболее многочисленными и чаще локализовались по периферии опухолевого узла. В других случаях ядро клеток опухоли было светлым. В них хроматин был рассеян диффузно по всему объему в виде мелких глыбок.

Грубые дистрофические изменения ядра проявлялись в виде уродливых, крупных гиперхромных ядер.

Деструктивные процессы в ядре опухолевых клеток обычно сочетались с дистрофическими изменениями цитоплазмы. Примером может служить образование гигантских форм опухолевых клеток с вакуолизированной цитоплазмой и уродливым ядром или со светлым ядром и конденсированным хроматином по периферии.

На месте погибших опухолевых клеток образовывались участки некроза и некробиоза, иногда довольно обширные, или пустоты в виде ячеек.

Участки с некрозами во многих местах замещались соединительной тканью, иногда опухолевые клетки в состоянии дистрофии как бы замуровывались грубыми волокнами соединительной ткани.

Строма опухоли также претерпевала значительные изменения, сопровождающиеся увеличением количества лимфогистиоцитарных клеток и волокон соединительной ткани. По периферии опухоли, вокруг сосудов

и зон опухолевого роста обнаруживались скопления клеток лимфогистиоцитарного ряда. В одних случаях они напоминали лимфоидные фолликулы различных размеров. В других случаях лимфоциты и гистиоциты были диффузно рассеяны по опухоли. Кроме того, круглоклеточная инфильтрация определялась в центральных участках опухолевого узла.

В зависимости от степени выраженности некротического компонента в опухолевой ткани исследованные случаи рака молочной железы у больных после терапии ВМП были разбиты на 2 группы.

В 1-й группе (43 наблюдения, группа А) морфологические изменения были менее выражены и площадь некрозов не превышала 10%. Опухолевые клетки были умеренно полиморфны, с признаками дистрофии цитоплазмы и ядра. Некротические и некробиотические процессы носили очаговый характер и локализовались преимущественно в центральной части опухоли. Митозы были представлены в основном грубыми патологическими формами. В строме определялась диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Площадь некрозов занимала от 0 до 9,0%, в среднем составляя 3,7% ($m = 0,83$). Паренхима занимала от 22,3 до 51,9% всей площади, что в среднем составляло 32,1% ($m = 2,37$). Строма занимала площадь от 40,5 до 76,2%, что в среднем превышало площадь паренхимы в 2 раза – 63,7% ($m = 2,21$; рис. 21).

Во 2-й группе (21 наблюдение, группа Б) морфологические изменения были выражены и затрагивали как паренхиму, так и строму опухоли, а площадь некроза превышала 10%. В паренхиме был выраженный полиморфизм раковых клеток, а также наличие значительных дистрофических изменений со стороны цитоплазмы и ядра клеток. Наблюдались крупные опухолевые клетки с уродливым гиперхромным ядром, обширные поля некробиоза и некроза с замещением опухолевой ткани фиброзной. Следует отметить выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию по периферии опухоли, а также вокруг паренхиматозного компонента опухоли. Площадь стромы колебалась от 36,6 до 61,9% и в среднем по группе составляла 51,5% ($m = 3,27$), площадь паренхимы – от 25,9 до 51,9% и в среднем по группе была равна 32,84% ($m = 2,8$). Площадь некрозов составляла от 9,9 до 27,1% и в среднем по группе – 15,6% ($m = 2,09$; рис. 22).

Результаты исследований в контрольной группе (группа К), у больных которой не проводилось какого-либо лечения, показали, что площадь паренхимы колебалась от 32,3 до 58,8%, в среднем составляя 42,3% ($m =$

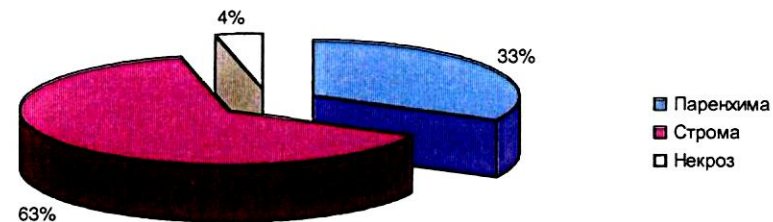


Рис. 21. Соотношение площадей стромы, паренхимы и некроза в группе А.

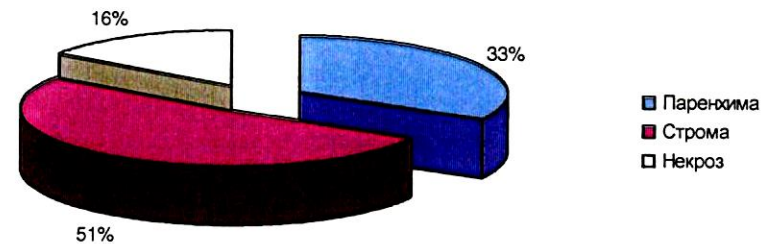


Рис. 22. Соотношение площадей стромы, паренхимы и некроза в группе Б.

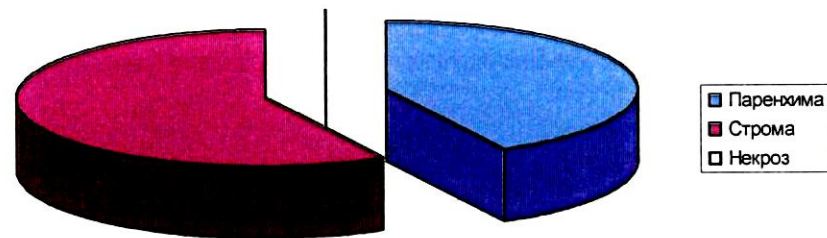


Рис. 23. Соотношение площадей стромы, паренхимы и некроза в контрольной группе.

0,58). Площадь стромы составляла от 41,2 до 67,7% и в среднем по группе – 57,8% ($m = 0,58$). Некрозы в исследуемых препаратах группы К отмечены только в 0,02% (рис. 23).

В группе А площадь некрозов по отношению к площади оставшейся паренхимы составила 13,0% ($m = 2,36$), в группе Б – в среднем 49,89% ($m = 3,16$).

Исследование митотического режима раковых клеток молочной железы было проведено у 30 больных, прошедших курс предоперационной магнитотерапии (группа А), а также у 15 больных с аналогичной гистологической формой рака молочной железы, но без какого-либо предоперационного лечения (группа К).

Митотический режим раковых клеток группы К характеризовался высокой активностью и в среднем составил 34,13% ($m = 7,89$), из них патологические формы – 48,0%.

Нормальные митозы составляли 51,3% от общего числа митозов (ОЧМ). Метафазы преобладали над профазами (7,9% и 88,1% соответственно от ОЧМ), при этом анафаз – 2,5% от ОЧМ, а телофаз – 1,5% от ОЧМ (рис. 24).

Наиболее часто встречающимися формами патологических митозов (ПМ) в группе К были:

- комковатая метафаза (16,0% от ОЧМ и 36,3% от числа патологических митозов – ЧПМ);
- рассеивание и фрагментация в метафазе (14,8% от ОЧМ и 33,6% от ЧПМ);
- отставание хромосом и фрагментация в метафазе (5,3% от ОЧМ и 12,0% от ЧПМ).

Значительно реже среди патологических митозов определялись отставание хромосом и фрагментация в анафазе, мосты, а 3-групповая метафаза и асимметричные митозы в исследуемом материале этой группы найдены не были (рис. 25).

Раковые клетки опухолей больных группы А имели отличительные особенности в митотическом режиме по сравнению с описанной группой К. Так, митотический индекс был достоверно ниже контрольного показателя и варьировал от 4 до 37% (в группе К – от 8 до 100%), а в среднем по группе составлял 17,4% ($m = 2,27$).

Нормальные митозы были отмечены в 1,1% от ОЧМ. Среди фаз митозов преобладали метафазные пластинки, а профазы в исследуемом материале практически не встречались, анафазы встречались в 1,3%

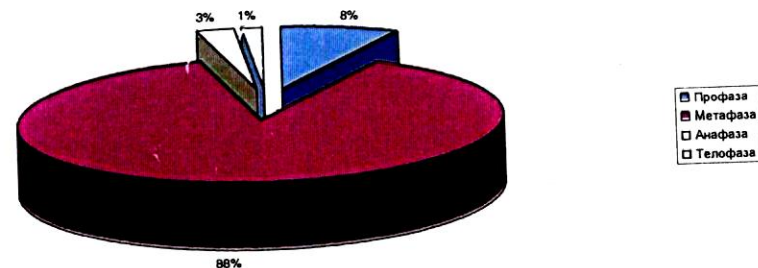


Рис. 24. Соотношение фаз митоза в контрольной группе.

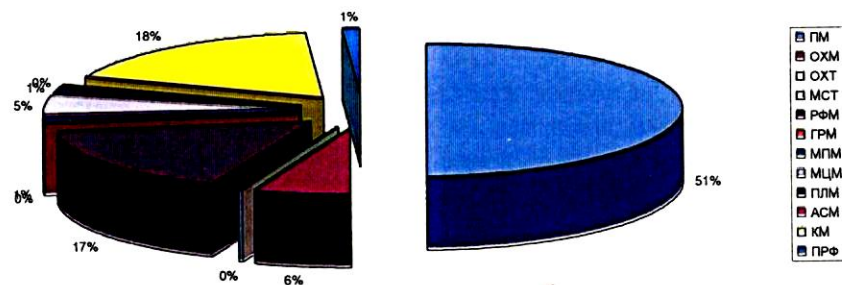


Рис. 25. Спектр патологических митозов в контрольной группе.

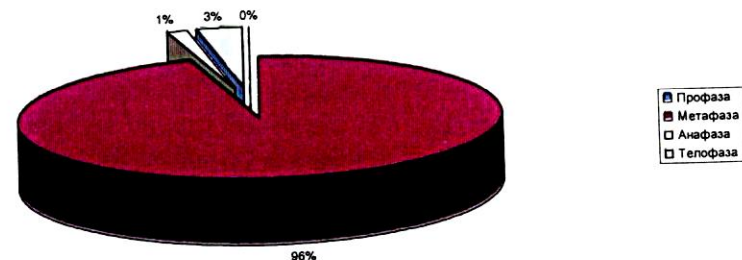


Рис. 26. Соотношение фаз митоза в группе А.

терапии в комбинации с гипертермией при лечении рака молочной железы за счет не только простой суммации эффекта двух повреждающих агентов, но и синергизма их действия [58, 67, 77].

При гормонотерапии рака молочной железы выявляли некробиоз, некроз опухолевой ткани, дистрофические изменения различной степени в опухолевых клетках, чешуйчатую дистрофию. Определяли большое количество клеток гигантского размера с ядрами причудливой формы и разной величины. Резкий полиморфизм ядер заканчивался образованием крупных скоплений хроматинового вещества. Во всех случаях были обнаружены обширные лимфоидные инфильтраты. В строме молочной железы имелось большое количество фибробластов, полибластов, лимфоидных и плазматических клеток [2].

Проведенное нами гистологическое исследование при раке молочной железы после предоперационной магнитотерапии выявило в большинстве просмотренных препаратов наличие целого ряда морфологических признаков, характерных для лечебного патоморфоза.

Прежде всего это дистрофические процессы в цитоплазме раковых клеток, которые проявлялись зернистой и(или) крупновакуольной гидропической баллонной дистрофией с разрушением жизненно важных структур клетки.

Не менее важно отметить наличие повреждений в ядерном аппарате раковых клеток. Во многих случаях имело место нарушение структуры ядра с диффузным распылением хроматина, его просветление с конденсацией хроматина на ядерной оболочке. Часто наблюдали пикноз ядра, рексис с образованием ядерных фрагментов и дальнейшим лизисом.

Дистрофические изменения в цитоплазме и ядре приводили к образованию крупных клеток с «пустой» цитоплазмой и уродливыми, чаще гиперхромными ядрами.

Исходом тяжелых форм дистрофии опухолевых клеток являлся некроз паренхимы опухоли с образованием очаговых, диффузных и(или) обширных полей некрозов. Было отмечено замещение некротизированной паренхимы элементами соединительной ткани.

В строме опухоли часто наблюдалась лимфогистиоцитарная инфильтрация большим числом клеточных элементов, которые располагались диффузно или группировались с образованием структур, напоминающих лимфоидные фолликулы.

В результате проведенного количественного исследования площадей стромы, паренхимы и некрозов в опухолевой ткани отмечено, что

морфологическая картина рака молочной железы после воздействия ВМП характеризуется изменением соотношения паренхиматозного и некротического компонентов, стромальный компонент не изменяется по сравнению с контролем.

В опухолях, подвергавшихся воздействию ВМП, более выражен некротический компонент, который в контроле практически не отмечен.

Уменьшение площади паренхимы, наличие значительных полей некроза в опухолях после воздействия ВМП и отсутствие таковых в опухолях без воздействия ВМП указывает на наличие повреждающего действия магнитного поля на опухолевую ткань.

Многие исследователи в настоящее время уделяют все больше внимания морфологическим факторам прогноза, считая, что в будущем они могут играть ведущую роль в выборе методов лечения, особенно при малом раке молочной железы [100, 143, 145, 175]. Среди этих факторов особое значение придается митотической активности опухолевых клеток [87, 102, 103, 180, 184]. Поэтому определение показателей митотического деления и новообразования, их возможной связи с другими прогностическими критериями представляет большой научный интерес [18, 19, 30]. Степень снижения митотической активности и нарастание относительной частоты грубых форм патологии митоза могут служить одним из объективных критериев повреждения опухоли при терапии [29].

В нашем исследовании митотический индекс в опухолях больных, подвергавшихся воздействию ВМП, достоверно ниже такового в контрольной группе (17,1% – опытная группа, 34,1% – контрольная; $p < 0,005$).

Нормальные митозы в опытной группе определялись только в 1,1%. Кроме того, в этой же группе не выявили профазных митотических картин.

Патологические митозы определялись в обеих группах, однако в опытной группе они составили 98,9% от общего числа митозов, а в контрольной – только 48%.

В спектре митозов отмечено относительное увеличение количества комковатых метафаз, митозов с рассеиванием и фрагментацией хромосом в опытной группе до 69,7% (контрольная – 30,8%; $p < 0,005$).

Таким образом, показано, что ВМП снижает митотическое деление опухолевых клеток. На этом фоне увеличивается количество грубых патологических форм митозов, чем можно объяснить гибель опухолевой клетки. ВМП влияет на митотический аппарат опухолевых клеток, вызывая в нем деструктивные процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А.Ю., Хазымов И.К. Патоморфоз рака молочной железы после лучевой и термолучевой терапии // Мед. радиол. - 1990. - № 4. - С.32-34.
2. Авербах М.М. Патология дисгормональных заболеваний и рака молочной железы. - М.: Медицина, 1958. - 209 с.
3. Алов И.А. Цитофизиология и патология митоза. - М: Медицина, 1972.-263 с.
4. А.с. 721953 СССР, МКИ А61, № 1/42. Способ лечения злокачественных опухолей /Д.А. Синицкий // Открытия, изобретения, товарные знаки. - 1982. - № 6. - С. 286.
5. Ахтырский В.И., Дубовой Л.В., Ковальчук В.И. Использование слабых сверхнизкочастотных магнитных полей при лечении онкологических заболеваний // Вестн. Сев.-Зап. акад. мед.-техн. наук. - 1996. - № 1. - С.46-47.
6. Баженова А.П. Рак молочной железы. - М.: Медицина, 1985. - 266 с.
7. Барвitenко П.Г. Рак молочной железы. Эффективность терапии в зависимости от распространенности процесса, методов лечения, морфологического строения опухоли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1980.
8. Бахмутский Н.Г., Кижаяев Е.В. Результаты комбинированного лечения рака молочной железы ($T_2N_0M_0$) с использованием вихревого магнитного поля //Московский медицинский журнал. - № 5 - 1999 г. - С. 38-40.
9. Бахмутский Н.Г., Фролов В.Е., Пылева Т.А. и др. Изучение влияния вихревого магнитного поля в эксперименте // Вопр. курортол. - 1990. - № 6. - С.58-59.
10. Блохин Н.Н., Зуброд Ч.Г. Система создания противоопухолевых препаратов в СССР и США. - М.: Медицина, 1977. - 351 с.
11. Виноградов Л.И., Кижаяев Е.В., Черников О.И. Магнитотерапия инфицированных ран //Воен.-мед. журн. - 1981. - № 7. - С.31-33.
12. Возный Э.К., Буянов С.С. Новые комбинации лекарственных препаратов при генерализованных формах рака молочной железы // Маммология. - 1993. - № 1. - С.51-56.
13. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Волкова Л.А. и др. Варианты лечения диссеминированного рака молочной железы // Маммология. - 1995. - № 3. - С.13-17.
14. Галил-Оглы Г.А., Даценко В.С., Павлов А.С. и др. Лучевой патоморфоз рака молочной железы после комбинированного лечения с применением различных методик предоперационной лучевой терапии // Мед. радиол. - 1986. - № 10. - С.28-33
15. Гершанович М.Л., Блинов Н.И., Котова Д.Г. Комбинированная химиоиммунотерапия диссеминированной меланомы кожи аранозой и рекомбинантным альфа 2а-интерфероном // Рос. онкол. журн. - 1996. - № 2. - С.7-10.
16. Горбунова В.А., Трофимова Н.Б., Манзюк Л.Я. Химиотерапия распространенных форм рака молочной железы с использованием производных

- платины // Вопр. онкол. - 1990. - Т. 36. - № 4. - С.455-457.
17. Грушина Т.И., Киселев А.В. Искусственные магнитные поля в лечении побочных осложнений, вызванных приемом цитостатиков // Вестн. онкол. науч. центра АМН России. - 1994. - № 4. - С.25-29.
18. Гуляк Н.С., Сергеева Н.С., Славнова Е.Н. Проллиферативная активность опухолевых клеток как фактор прогноза при раке молочной железы // Бюл. exper. биол. и мед. - 1995. - 120. - №8. - С.215-217.
19. Гуляк Н.С., Волченко Н.Н., Славнова Е.Н. и др. Сравнительная оценка пролиферативной активности и других морфологических характеристик инвазивного рака молочной железы // Рос. онкол. журн. - 1996. - № 1. - С.41-43.
20. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. - М.: Медицина, 1985. - 143 с.
21. Дементьева Н.П., Асс Н.Я., Королева Л.А. и др. Тамоксифен в лечении больных диссеминированным раком молочной железы // Вопр. онкол. - 1981. - № 8. - С. 30-33.
22. Добрынин Я.В., Николаева Т.Г., Рыбаков Ю.Л. Противоопухолевое действие вихревого магнитного поля (ВМП) в эксперименте // Генераторы электромагнитного поля для магнитотерапии: Матер. Рос. науч.-практ. конф. - Саров, - 1995. - С. 24.
23. Ермилова В.Д., Соколова И.Г. Лекарственный патоморфоз рака молочной железы // Арх. пат. - 1980. - № 8. - С.9-13.
24. Ермилова В.Д., Колосова Т.Л., Муравьева Н.М. и др. Степень выраженности лечебного патоморфоза и характер изменения рецепторов эстрогенов и прогестерона после лучевой и химиотерапии рака молочной железы // Вопр. онкол. - 1985. - № 12. - С. 69-73.
25. Иванов О.А., Добренский М.Н., Борисов А.Н. и др. Выживаемость больных раком молочной железы // Маммология. - 1995. - № 4. - С. 43-47.
26. Изотова И.А. Эффективность комбинированного лечения рака молочной железы (с применением органосохраняющих операций) // Мед. радиол. - 1993. - № 4. - С. 18-20.
27. Кампова-Полевая Е.Б., Огнерубов Н.А. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы. - Воронеж: Изд-во Воронежского ун-та, 1994. - 175 с.
28. Кампова-Полевая Е.Б., Параконная А.А. Возможности иммунотерапии при раке молочной железы (клинико-экспериментальное обоснование) // Рос. онкол. журн. - 1996. - № 3. - С.60-64.
29. Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека. - Новосибирск: Наука, 1981. - 143 с.
30. Казанцева И.А., Потапов Ю.Н., Линелль Ф. и др. Митотический индекс как фактор прогноза при протоковом раке молочной железы // Арх. пат. - 1995. - № 2. - С.18-21.
31. Кижаяев Е.В., Виноградов Л.И., Горбунова В.Д. Влияние постоянного маг-

- нитного поля на заживление ран // Морфофункциональные закономерности неспецифических защитных реакций организма. - М. - 1980 - С. 75
32. Коваленко И.П., Барканов А.И., Комаров И.Г. Лечебный патоморфоз при лучевой и гипоксирadiотерапии рака молочной железы // Нов. в онкол. - 1995. - № 1. - С.91-92.
 33. Колосова В.В. Применение навельбина для лечения больных распространенным раком молочной железы // 2-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 10-15 апр., 1995 : Тез. докл. - М., 1995. - С.199-200.
 34. Краевский Н.А., Соловьев Ю.Н., Ольховская И.Г. и др. Патоморфоз опухолей // Арх. пат. - 1980. - № 8. - С.3-8.
 35. Кръстева Е., Куртова Г., Христова С. и др. ЦМФ и ФЕК в лечении на авансирания рак на млечната жлеза // Онкология. -1993. - 30. - Приложение 2. - С.19-24.
 36. Кудрявцева Т.Г. Комплексное лечение злокачественных меланом кожи (отдаленные результаты) // Рос. онкол. журн. - 1996. - № 2. - С.43-45.
 37. Лабецкий И.И., Летягин В.П., Протченко Н.В. и др. Некоторые клинкорентгенологические аспекты применения «вихревого магнитного поля» (ВМП) в комбинированном лечении рака молочной железы // Генераторы электромагнитного поля для магнитотерапии: Матер. Рос. науч.-практ. конф. - Саров, 1995. - С.7.
 38. Лазарев А.Ф., Лубенников В.А., Голубцов В.Т. и др. Клиническое применение общего магнитного поля у больных со злокачественными новообразованиями // Актуал. пробл. соврем. онкол. -1994. - № 11. - С. 94-95.
 39. Летягин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы. - М., 1996. - 160 с.
 40. Летягин В.П., Добрынин Я.В., Рыбаков Ю.А. и др. Место магнитотерапии в комплексном лечении распространенных форм рака молочной железы // Рос. онкол. журн. - 1996. - № 2. - С. 58-59.
 41. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. -М.: Медицина, 1977. - 327 с.
 42. Милевская Т.Г., Короткевич Е.А., Шитиков Б.Д. и др. Первый опыт применения ВМП в комплексном лечении больных раком молочной железы I-III стадии // Генераторы электромагнитного поля для магнитотерапии: Матер. Рос. науч.-практ. конф. - Саров, 1995. - С. 8-13.
 43. Милевская Т.Г., Короткевич Е.А., Шитиков Б.Д. и др. Результаты применения «Магнитотурботрона» в комбинированном и паллиативном лечении рака молочной железы // Низкоэнергетическая магнитотерапия: опыт клинического применения и перспективы развития: Матер. науч.-практ. конф. - М., - 1998. - С. 32-33.
 44. Милевская Т.Г., Шитиков Б.Д., Прохорова В.М. и др. Вихревая магнитотерапия как компонент комбинированного лечения рака молочной железы

- // Маммология. - 1997. - № 2. - С. 51-55.
45. Мирошниченко И.В., Мальцева В.В., Косова И.П. и др. Реакция иммунной системы человека на воздействие магнитных полей «Магнитотурботрона» // Генераторы электромагнитного поля для магнитотерапии: Матер. Рос. науч.-практ. конф. - Саров, 1995. - С. 15-16.
 46. Мирошниченко И.В., Мальцева В.В., Косова И.П. и др. Оценка эффекта низкоэнергетической магнитотерапии с помощью иммунологических методов // Низкоэнергетическая магнитотерапия: опыт клинического применения и перспективы развития: Матер. науч.-практ. конф. - М., - 1998. - С. 13-17.
 47. Муравская Г.В., Фурманчук А.В., Фастовский В.Л. и др. Степень лучевого патоморфоза опухоли и результаты комбинированного лечения рака молочной железы // Мед. радиол. - 1984. - № 9. - С. 39-42.
 48. Николаева Т.Г., Рябых Т.П., Добрынин Я.В. Некоторые биологические механизмы противоопухолевого действия вихревого магнитного поля «Магнитотурботрона» // Генераторы электромагнитного поля для магнитотерапии: Матер. Рос. науч.-практ. конф. - Саров, 1995. - С.23.
 49. Орлов А.П. К механизмам действия магнитных полей на биологические системы // Генераторы электромагнитного поля для магнитотерапии: Матер. Рос. науч.-практ. конф. - Саров, 1995. - С. 38-39.
 50. Островцев Л.Д., Демидов В.П., Касьянова И.В. и др. Рак молочной железы Ша ст. ($T_3N_0M_0$) // Хирургия. - 1989. - № 5. - С. 10-16.
 51. Павлов А.С. и соавт. О факторах прогнозирования вероятности возникновения осложнений при лучевой терапии злокачественных новообразований. // Вопр. онкол., - 1980. - № 3. - С.3-8.
 52. Павлов А.С. и соавт. Лучевая терапия метастазов рака гортани и глотки. // Успехи теоретической и клинической медицины: Материалы III научной сессии РМАПО; Под ред. Л.К. Мошетовой. - М.: РМАПО, 1999. - Вып. 3. - С.345-345.
 53. Павлов А.С. и соавт. Прогностическое значение особенностей резорбции метастазов у больных раком глотки и гортани. // Успехи теоретической и клинической медицины: Материалы III научной сессии РМАПО; Под ред. Л.К. Мошетовой. - М.: РМАПО. - 1999. - Вып. 3. - С. 348-348.
 54. Павлов А.С. и соавт. Лучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта: Учебное пособие. - М.: РМАПО - 1999. - 23 с.
 55. Павлов А.С. и соавт. Лучевая терапия рака гортани: Учебное пособие. - М.: РМАПО. - 1999. - 30 с.
 56. Павлов А.С. и соавт. Научные достижения в области клинической радиологии в последипломном образовании. // Последипломное медицинское образование на современном этапе. М.: РМАПО. - 2001. - С. 272-276.
 57. Панков А.К., Салатов Р.Н. Механизмы лечебного действия магнитного поля при лечении злокачественных опухолей // Механизмы действия магнит-

- ных и электромагнитных полей на биологические системы различных уровней организации: Матер. науч.-практ. конф. - Ростов-на-Дону, 1989. - С.194-201.
58. Пантюшенко Т.А., Муравьев Г.Н., Фрадкин С.В. и др. Патоморфоз рака молочной железы при терморрадиотерапии // Мед. радиол. - 1988. - № 12. - С.46-48.
59. Паньшин Г.А. Комбинированное лечение больных раком молочной железы с использованием излучений медицинских ускорителей при различных режимах фракционирования дозы предоперационного облучения: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук М., - 1990.
60. Патент (Россия) № 1588425, МКИ А 61, № 1/42.
61. Патент (Великобритания) № 2217990, МКИ А 61, № 1/42, А5R.
62. Патент (США) № 4665898, МКИ А 61, № 17/52.
63. Патент (США) № 5437600, МКИ А 61, № 2/04.
64. Переводчикова Н.И., Орел Н.Ф., Трофимова Н.Б. Лечение распространенного рака молочной железы // Здравоохран. Казахстана. -1989. - № 5. - С.10-14.
65. Петерсон Б.Е. Хирургическое лечение злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1976. - С. 202.
66. Преображенская М.Н., Лопатин П.В., Переводина Н.И. и др. Новое противоопухолевое лекарственное средство араноза // 2-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 10-15 апр., 1995: Тез. докл. - М., 1995. - С. 203.
67. Пугачев А.Ф., Терентьева Н.А., Торгушина Н.С. и др. Клинико-рентгенологические и морфологические изменения в карциномах молочной железы при радиотермотерапии // Вопр. онкол. - 1989. - № 11. - С. 1352-1354.
68. Рапопорт Я.Л. Проблема патоморфоза в онкологии // Вестн. АМН СССР. - 1976. - № 6. - С.4-7.
69. Рыбаков Ю.А. Биологические предпосылки и возможные механизмы действия переменных магнитных полей // Генераторы электромагнитного поля для магнитотерапии: Матер. Рос. науч.-практ. конф. - Саров, 1995. - С.37-38.
70. Родин Ю.А. Иммуномодулирующее влияние вихревого магнитного поля (ВМП) при иммунозависимых состояниях // Низкоэнергетическая магнитотерапия: опыт клинического применения и перспективы развития: Матер. науч.-практ. конф. - М., 1998. - С. 30-31.
71. Родин Ю.А., Ламоткин И.А., Ушаков А.А. и др. Применение низкоэнергетического вихревого магнитного поля в лечении больных лимфомами кожи // Воен.-мед. журн. - 1996. - № 12. - С. 32-34.
72. Соколов В.В., Кабисов Р.К., Поддубный Б.К. и др. Новые физические методы в лечении злокачественных опухолей основных локализаций // Рос. онкол. журн. - 1996. - № 3. - С. 35-40.
73. Софьина З.П., Сыркин А.Б., Голдин А. и др. Экспериментальная оценка проти-

- воопухолевых препаратов в СССР и США. - М.: Медицина, 1980. - 296 с.
74. Трапезников Н.Н., Летягин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочной железы. - М.: Медицина, 1989. - 173 с.
75. Уколова М.А., Квакина Е.Б. О влиянии магнитных полей на рост опухоли // Вопр. онкол. - 1970. - № 2. - С. 89-91.
76. Хаджикирова М., Пейчева Е., Боева М. Иммуномодулирующее действие роферона А у больных диссеминированной меланомой // Онкология. - 1993. - № 4. - С. 159-161.
77. Харченко В.П., Гудов В.Ф., Галил-Оглы Г.А. и др. Терапевтический патоморфоз рака молочной железы при применении локальной ферромагнитной ВЧ-гипертермии // Арх. пат. - 1994. - № 3. - С. 46-50.
78. Цуцаева А.А., Макаренко Б.Н., Безносенко Б.И. и др. Воздействие электромагнитных излучений нетепловой интенсивности на развитие опухоли Эрлиха у мышей // Зарубеж. радиоэлектрон. -1996. - № 12. - С. 45-46.
79. Чиквашвили Б.Ш. Современные подходы к прогнозированию течения и лечению рака молочной железы : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1993.
80. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. - М.: Медицина, 1989. - 558 с.
81. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. - М.: Наука, 1977. - 414с.
82. Aarholt T., Flinn E., Smith C. Magnetic fields affects the Lac operon system // Phys. biol. Med. - 1982. - 27. - P. 606-610.
83. Adey W. Frequency and power windowing in tissue interactions with weak electromagnetic fields // Proc. IEEE. -1980. - 68. - P. 119-125.
84. Adey W. Tissue interactions with non-ionizing electromagnetic fields // Physiol. Rev. - 1981. - G 1. - P. 435-514.
85. Adey W. Some fundamental aspects of biological effects of extremely low frequency (ELF) // In: Grandolfo ed. Biological effects and dosimetry of non-ionizing radiation, New York, London, Plenum Press. - 1983. - P. 561-580.
86. Atienza D., Vogel Ch., Trock B. Phase II study of oral etoposide for patients with advanced breast cancer // Cancer. - 1995. - 76. - № 12. - P. 2485-2490.
87. Baak J., Wisse-Brekemans E., Kurver P. et al. // Hum. Pathol. - 1992. - V. 23. - P. 989-992.
88. Barnothy J. Rejection of transplanted tumors in mice // Biological effects of magnetic fields. - N. Y., 1964. - P. 100-108.
89. Barnothy M. Biological effects of magnetic fields. - New York, London, Plenum Press. - 1969. - V. 2. - P. 314.
90. Barth A., Morton D. The role of adjuvant therapy in melanoma management // Cancer. - 1995. - 75. - № 2. - Suppl. - P. 726-734.
91. Batkin S., Tabrah F. Effects of alternating magnetic field (12 gauss) on transplanted neuroblastoma // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. - 1977. -

16. - P. 351-362.
92. Bernhardt J. The direct influence of electromagnetic fields on nerve and muscle cells in man within the frequency range of 1Hz and 30MHz // *Radiat. environ, Biophys.* - 1979. - 16. - P. 309-329.
93. Blackman C., Benane S., Rabinowitz J. et al. A role for the magnetic field in the radiation-induced efflux of calcium ions from brain tissue in vitro // *Bioelectro-magnetics.* - 1985. - 6. - P. 327-337.
94. Bridgewater J., Goce M. Biological response modifiers in melanoma // *Brit. Med. Bull.* - 1995. - 51. - № 3. - P. 656-677.
95. Butler B., Dean W. The inhibitory effect of a magnetostatic field upon the tissue growth of KB cells // *Am. J. Med. Electron.* - 1964. - 3. - P. 123-125.
96. Cain C., Luben R., Adey W. Pulsed electromagnetic field effects on PTH stimulated c AMP accumulation and bone resorption in mouse calvariae // Presented at the 23rd Annual Hanford Life Sciences Symposium on Interaction of Biological Systems with Static and ELF Electric and Magnetic Fields. - Richland, Washington, 2-4 October, 1984.
97. Cain C., Donato N., Byus C. et al. Pulsed electromagnetic field influences PTH-stimulated cAMP accumulation and ornithine decarboxylase activity in primary bone marrow cells // In: *Proceedings of the US Department of Energy Contractors Review Meeting.* - Arlington, Virginia, 6-11 November, 1985.
98. Calais G., Berger C., Descamps P. et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3cm // *Cancer.* - 1994. - 74. - № 4. - P. 1283-1288.
99. Cartei G., Clocchiatti L., Subau A. et al. Effectiveness of carboplatine in metastatic breast cancer // *Anti-Cancer Drug Des.* - 1991. - 6. - № 4. - P.350.
100. Charpin C., Bonnier P., Piana L. // *Pathol. Biol.* - 1993. - V. 41. - P. 62-63.
101. Chiabrera A., Grattarola M., Viviani R. Interaction between electromagnetic fields and cells: microelectrophoretic effect on ligands and surface receptors // *Bioelectromagnetics.* - 1984. - 5. - P. 173-191.
102. Clayton F. // *Cancer.* - 1991. - V. 68. - P. 1309-1317.
103. Clayton F., Hopkins Ch. // *Ibid.* - 1993. - V. 71. - P. 1780-1790.
104. Colozga M., Gori S., Mosconi A. et al. Chemotherapy with cis-platin, doxorubicin and cyclophosphamide (CAP) in patients with metastatic breast cancer // *Amer. J. Clin. Oncol.* - 1989. - 12. - №2. - P.137-141.
105. Cutler S., Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival // *J. Chron. Dis.* - 1958. - 8. - № 6. - P. 699-712.
106. Czernski P. Experimental observations on bio-effects of static and time varying magnetic fields // In: Bernhardt J. ed., *Biological effects of static and extremely low frequency magnetic fields.* - Munich MMV Medizin Verlag. - 1986. - P. 75-85.
107. Demirer T., Buekner C., Appelbaum F. et al. High-dose busulfan and cyclo-

- phosphamide followed by autologous transplantation in patients with advanced breast cancer // *Bone Marrow Transplant.* - 1996. - 17. - № 5. - P. 769-774.
108. Delgado J., Monteagudo J., Garcia M. et al. Embryological changes induced by weak, extremely low frequency electromagnetic fields // *J. Anat.* - 1982. - 134. - P. 533-551.
109. D'Souza L., Reno V., Nutini R. et al. The effects of a magnetic field on DNA synthesis by ascites Sarcoma 37 cells // *Biological effects of magnetic fields.* - New York, London, Plenum Press. - 1969. - V. 2. - P. 53-59.
110. Dutcher J., Creekmore S., Weiss R. et al. A phase II study of interleukin-2 and limphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* - 1989. - 7. - № 4. - P. 477-485.
111. Fletcher W., Green S., Fletcher J. et al. Evaluation of cis-platinum and DTIC combination chemotherapy in disseminated melanoma // *Amer. J. Clin. Oncol.* - 1988. - 11 - № 5. - P. 589-593.
112. Gentile P., Epreman B., Seeger J. et al. A phase II trial of vinblastine, bleomycin, dacarbazine and dibromdulcitol maintenance in the treatment of metastatic melanoma // *Amer. J. Clin. Oncol.* - 1988. - 11. - № 6. - P. 666-668.
113. Gerencer V., Barnothy M., Barnothy J. Inhibition of bacterial growth by magnetic fields // *Nature.* - 1962. - 196. - P.539-541.
114. Goodman R., Basset C., Henderson A. Pulsing electromagnetic fields induce cellular transcription // *Science.* 1983. - 220. - P. 1283-1285.
115. Goodman R., Henderson A. Sine waves enhance cellular transcription // *Bioelectromagnetics.* - 1986. - 7. - P. 23-30.
116. Green M. Improving treatment for breast cancer // *Austral. and N.Z. J. Med.* - 1995. - 25. - № 5 - P.461-462.
117. Greenwood M. The «errors of sampling» of the survivorship. Reports on public health and medical subjects. - London, 1926. - № 33.
118. Hall E., Bedford J., Leask M. Some negative results in the search of a lethal effect of magnetic fields on biological materials // *Nature.* - 1964. - 203. - P.1086-1087.
119. Halpern M., Green A. Effects of magnetic fields on growth of HeLa cells in tissue culture // *Nature.* - 1964. - 202. - P.717.
120. Hannan Ch., Liang Y., Allison J. et al. Chemotherapy of human carcinoma xenografts during pulsed magnetic fields exposure // *Anticancer Res.* - 1994. - 14.- № 4a. - P.1521-1524.
121. Hausmaninger H. Chemotherapie des Mammakarzinoms // *Acta chir. austr.* - 1991. - 23 - № 2. - P. 70-75.
122. Ho Regional CS Medical management of stage IV malignant melanoma // *Cancer.* - 1995. - 75. - № 2. - Suppl. - P. 735-741.
123. Horiobagyi G., Buzdar A. Management of locally advanced breast cancer // *Amer. J. Clin. Oncol.* - 1988. - 11. - № 5. - P. 597- 601.

124. Hosokawa T., Mishimura N., Sawada S. // Bull. Kyoto Univ. Educ. B. - 1996. - № 88. - P. 33-46.
125. Irwin J. The standart of an estimate of expectation of life // J. Hyg. (London). - 1949. - V. 47. - P. 188-189.
126. Iwasaki T., Ohara H., Matsumoto S. et al. Test of biological sensitivity in three different biological systems // J. Radiat. Res. - 1978. - 19. - P. 287-294.
127. Jafary-Asl A., Solanki S., Aarhold E. et al. Dielectric measurements on live biological materials under magnetic resonance conditions // J. Biol. Phys. - 1982. - 11. - P. 15-22.
128. Jankovic B., Hager E., Jovanova-Nesic K. et al. // Dtsch. Z. Onkol. - 1994. - 26. - № 4. - P.109-114.
129. Kaplan E., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. - 1958. - V. 53. - P. 457-481.
130. Kirchner H., Menzel T., Schomburg A. et al. Combined modality therapy of advanced malignant melanoma with carboplatin and DTIC followed by recombinant interleukin-2 and interferon // Onkologie. - 1991. - 15. № 2. - Suppl. - P.83-84.
131. Klimek M., Fawlicki M. Wyniki leczenia zaawansowanego ezemiakie shory dacarbazina stosowana w wysckiej dawce dobowey // Prz. lek. - 1988. - 45. - № 6. - P. 543-545.
132. Kohlmus C., Schadendorf D. Therapiestrategien beim malignen Melanom // Arzneimitteltherapie. - 1996. - 14. - № 2. - P.46-50.
133. Korzh-Steptsova L., Lindstrom E., Mild R. et al. Low frequency MFs increased inositol 1,4,5-trisphosphate levels in the Jurkat cell line // FEBS Lett. - 1995. - 359. - № 2-3. - P. 151-154.
134. Lawrence A., Adey W. ed. Non-linear electrodynamics in biological systems. - New York, London, Plenum Press, 1983. - P.603.
135. Lee S., Betticher D., Thatcher N. Melanoma: Chemotherapy // Brit. Med. Bull. - 1995. - 51. - № 3. - P. 609-630.
136. Legha S., Gianan M., Plager C. et al. Evaluation of interleukin-2 administered by continius infusion in patients with metastatic melanoma // Cancer. - 1996. - 77. - № 1. - P.89-96.
137. Lejeune F., Lienard D., Eggermant A. et al. Rationale for using TNF2 and chemo-therapy in regional therapy of melanoma // J. Cell. Biochem. - 1994. - 56. - № 1. - P. 52-61.
138. Liboff R. Neuromagnetic thresholds // J. theor. Biol. - 1980. - P. 427-436.
139. Liboff A. Cyclotron resonance in membrane transport // In: Chiabrera A. ed. Interactions between electromagnetic feields and cells. - New York, London, Plenum Press. - 1985. - P. 281-296.
140. Lopez M., Papaldo P., Lauro L. et al. 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in

- metastatic breast cancer // Oncology. - 1989. - 46. - № 1. - P.1-5.
141. Luben R., Cain C., Chen M. et al. Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells in vitro: inhibition of responses to parathyroid hormone by low-energy lom frequency fields // Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). - 1982. - 79. - P. 4180-4184.
142. Mansfield C., Komarnicky L., Schwartz G. et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy // Cancer. - 1995. - 75. - № 9. - P. 2328-2336.
143. Mansour E., Ravdin P., Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma // Cancer. - 1994. - 74. - № 1. - Suppl. - P. 381-400.
144. Maret G., Dransfeld K. Biomolecules and polymers in high steady magnetic fields // In: Herlach F. ed Applications of strong and ultrastrong magnetic fields. - Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag. - V. 57. - 1985. - P. 143-204.
145. Mariuzzi G., Sisti S., Santinelli A. et al. // Acta cytol. - 1992. - V. 36. - P. 810.
146. Margolese R. 1994 Roussel lecture: A biologic basis for changes in breast cancer management // Can. J. Surg. - 1995. - 38. - № 5. - P. 402-408.
147. McLeod B., Liboff A. Dynamic characteristics of membrane ions in multfield configurations of low-frequency electromagnetic radiation // Bioelectromagnetics. - 1986. - 7. - P. 177-189.
148. Merline L., Secondo V., Mammolifi S. et al. Metotrexate, mitoxantrone, 5-fluorouracil and leucovorin in metastatic breast cancer patients // Anticancer Res. - 1994. - 14. - № 38. - P. 1423-1425.
149. Milward M., Harris A., Cantwell B. Phase II study of doxorubicin plus ifosfamide, mesna in patients with advanced breast cancer // Cancer. - 1990. - 65/ - № 11. - P. 2421-2425.
150. Montgomery D., Smith A. A search for biological effects of magnetic fields // Biomed. SciInstrum. - 1963. - 1. - P. 123.
151. Mulay L., Mulay L. Effect of a magnetic field on Sarcoma 37 ascites tumour cells // Nature. - 1961. - 190. - P. 1019.
152. Mulder N., Sleijfer D., Vries E. et al. Phase II study of bleomycin, dacarbazine (DTIC) and vindesine in disseminated malignant melanoma // J. Cancer Res. and Clin. Oncol. - 1989. - 115. - № 1. - P. 93-95.
153. Nadal J., Jouve M., Mosseri V. et al. Cancer metastase du sein traite par polychimiotherapie: Une nouvelle approche du pronostic // Bull. cancer. - 1988. - 75. - № 8. - P. 757-769.
154. Nath R., Schulz R., Bongiorno P. Response to mammalian cells irradiated with 30MV X-rays in the presence of a uniform 20-kilogauss magnetic field // Int. J. Radiat. Biol. - 1980. - 38. - P. 285-292.
155. Nordenstrom B. Induction of chaos in the BCEC Systems, producing «Electroapoptosis» which leads to enchanced effect of chemotherapy of cancer // Acupunc-

- ture and Elec.-Ther. Res. - 1995. - 20. - № 3-4. - P. 283.
156. Paciucci P., Holland J., Ryder I. et al. // *Cancer Treatm. Rev.* - 1989. - V. 16. - P. 678-680.
157. Panasci L., Shenouda G., Begin L. et al. Mytomicin C and mitoxantrone chemotherapy for advanced breast cancer: efficacy with minimal gastrointestinal toxicity and alopecia // *Cancer Chemother. and Pharmacol.* - 1990. - 26. - № 6. - P. 457-460.
158. Parkinson D., Abrams J., Wiernik P. et al. Interleukin- 2 therapy in patients with metastatic malignant melanoma: A phase II study // *J. Clin. Oncol.* - 1990. - 8. - № 10. - P. 1650-1656.
159. Pavesi L., Preti P., Prade G. et al. Epirubicin versus mitoxantrone in combination chemotherapy for metastatic breast cancer // *Anticancer Res.* - 1995. - 15. - № 2. - P. 495-502.
160. Pereira M., Nutini L., Fardon J. Cellular respiration in intermittent magnetic fields // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1967. - 124. - P. 573-576.
161. Petit Th., Borel Ch., Rixe O. et al. Complete remission seven years after treatment for metastatic malignant melanoma // *Cancer.* - 1996. - 77. - № 5. - P. 900-902.
162. Ponfiggia P., Alonso K. Metastatic breast cancer refractory to usual therapy. A new treatment approach with curative intent for incurable disease // *South. Med. J.* - 1994. - 87. - № 9. - P. 132.
163. Rannung A., Holberg B., Ecstrom T. et al. Intermittent 50Hz mafnetic field and skin tumor promotion in SENCAR mice // *Carcinogenesis.* - 1995. - 15. - № 2. - P. 153-157.
164. Raylman R., Clavo A., Wahl R. Exposure to strong static magnetic field slows the growth of human cancer cells in vitro // *Bioelectromagnetics.* - 1996. - 17. - № 5. - P. 358-363.
165. Retsas S., Quigley M., Pectasides D. et al. Clinical and hystologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma: adjuvant vindesine improves survival // *Cancer.* - 1994. - 73. - № 8. - P. 2119-2130.
166. Rockwell S. Influence of a 1400 Gauss magnetic field on the radiosensitivity and recovery of EMT6 cells in vitro // *Int. J. Radiat. Biol.* - 1977. - 31. - P. 153-160.
167. Ronco A., Halberg F. The pineal gland and cancer // *Anticancer Res.* - 1996. - 16. - № 4a. - P. 2033-2040.
168. Rosenberg S., Yannelly J., Yang T. et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 // *J.Nat. Cancer Inst.* - 1994. - 86. - № 5. - P. 1159-1166.
169. Ross M. Recent advances in the treatment of melanoma // *Cancer Bull.* - 1992. - 44. - № 4. - P. 301-308.
170. Rumke P. Melanoma // *Cancer Chemother. and Biol. Response Modif. Annu.* 10. - Amsterdam ets., 1988. - P. 333-334.

171. Saunders R., Smith H. Safety aspects of NMR clinical imaging // *Brit. med. Bull.* - 1984. - 40. - № 2. - P. 148-154.
172. Schreck R. // *Amer. J. Cancer.* - 1935. - 24. - P. 807.
173. Sesti F., Mantenuto L., Trotta V. et al. Chemioterapia del carcinoma della mammella. Attuali orientamenti // *J. ital. senol.* - 1989. - 10. - №3-4. - P. 77-80.
174. Sheppard A. Cellular studies of effects of ELF electric and magnetic fields / / In: *Biological and human health effects of extremely low frequency electromagnetic fields*, Arlington, Virginia, American Institute of Biological Sciences. - 1985. - P. 129-184.
175. Simpson J., Dutt Ph., Page D. // *Hum. Pathol.* - 1992. - V. 23. - P. 608-611.
176. Sole L., Allanel J., Bellmunt J. et al. Phase II trial of an all-oral regimen of tegafur and folinic acid in patients with previously treated metastatic breast cancer // *Cancer.* - 1995. - 75. - № 3. - P. 831-835.
177. Spude H. // *Fortschr. Med.* - 1937. - Bd 55. - № 8. - P. 11.
178. Syedenstal B-M., Holberg Bo. Limphome incidence in CBA/ S mice exposed to X-ray and/or magnetic fields // *25th Annu. Mat. Eur. Soc. Radiat. Biol.*, Stockholm, June 10-14, 1993: Abstr. - St., 1993. - P. 205.
179. Tenforde T. Mechanisms for biological effects of magnetic fields // In: *Grandolfo M. ed. Biological effects and dosimetry of static and ELF electromagnetic fields*, New York, London, Plenum Press. - 1985. - P. 71-92.
180. Thor A. // *Diagn. Cytopathol.* - 1991. - V. 8. - P. 319-321.
181. Ubeda A., Leal J., Trillo M. et al. Pulse shape of magnetic fields influence chick embriogenesis // *J. Anat.* - 1983. - 137. - P. 513-536.
182. Ueno S. // *J. Magn. Soc. Jap.* - 1995. - 19. - № 3. - P. 237-249.
183. Vaccine to boost immune system against melanoma // *Biotechnol. News.* - 1994. - 14. - № 20. - P. 8.
184. Van Diest P., Baak J., Matze-Cok P. et al. // *Hum. Pathol.* - 1992. - V. 23. - P. 603-607.
185. Verschaeve J. Can non ionizing radiation induce cancer? // *Cancer J.* - 1995. - 8. - № 5. - P. 237-249.
186. Weber B., Vogel C., Gones S. et al. // *J. Clin. Oncol.* - 1995. - V. 13. - P. 2722-2730.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ЧАСТЬ I	
ЛАЗЕРНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ	
ГЛАВА 1	
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ	8
1.1. Механизмы биологического действия лазерного излучения и его влияние на опухолевый рост.....	8
1.2. Влияние лазерной терапии на иммунитет.....	16
1.3. Клиническое применение лазерной терапии в радиационной онкологии.....	20
ГЛАВА 2	
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
2.1. Характеристика клинического и экспериментального материала.....	25
2.2. Методы исследования и методика лазерной терапии.....	26
ГЛАВА 3	
ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА	33
3.1. Лазерная терапия в радиационной онкологии орофарингеальной зоны.....	33
3.2. Лазерная терапия ранних местных лучевых реакций и повреждений некоторых других локализаций.....	44
3.3. Лазерная профилактика лучевых реакций и повреждений.....	47
3.4. Лазерная терапия поздних местных лучевых повреждений.....	51
3.5. Лазерная анальгезия в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных.....	58
ГЛАВА 4	
ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ	65
4.1. Лазерная терапия дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний костей и суставов.....	65
4.2. Родаминовый лазер в лечении гастродуоденальных язв.....	69
4.3. Лазерная терапия в лечении неопухолевых заболеваний органов дыхания.....	73
4.4. Лазерная терапия при дисгормональных заболеваниях молочных желез.....	83
ГЛАВА 5	
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РОДАМИНОВОГО ЛАЗЕРА	93
5.1. Морфологические основы иммуномодулирующей лазерной терапии (экспериментальное исследование).....	93

5.2. Родаминовый лазер в реадaptации иммунной системы при противоопухолевой химиотерапии.....	99
5.3. Показатели иммунитета при лазерной терапии лучевых реакций и повреждений.....	109
ГЛАВА 6	
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	114
ЛИТЕРАТУРА	125
ЧАСТЬ II	
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ	152
ГЛАВА 1	
ВИХРЕВОЕ МАГНИТНОЕ ПОЛЕ – НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ	153
ГЛАВА 2	
ВЛИЯНИЕ ВМП НА ДИНАМИКУ РОСТА НЕКОТОРЫХ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ	163
2.1. Характеристика экспериментального материала и методов, используемых при оценке лечебного воздействия ВМП.....	163
2.2. Динамика роста РС-1 при воздействии ВМП.....	165
2.3. Динамика роста карциносаркомы Уокера при воздействии ВМП.....	171
2.4. Влияние ВМП на рост ЛИО-1.....	176
2.5. ВМП и кинетика роста LL.....	179
2.6. Влияние ВМП на перевиваемые асцитные опухоли.....	179
2.7. Заключение.....	184
ГЛАВА 3	
ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ВМП НЕКОТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ	186
3.1. Общая характеристика клинического материала.....	186
3.2. Оценка эффективности лечения ВМП генерализованных форм некоторых опухолей.....	187
3.3. Результаты применения ВМП после радикального лечения меланомы с профилактической целью.....	207
3.4. Комбинированное лечение рака молочной железы с использованием ВМП.....	209
3.5. Оценка эффективности комплексного лечения рака молочной железы IIIa стадии с использованием ВМП.....	215
3.6. Заключение.....	218
ГЛАВА 4	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОПУХОЛЯХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВМП	225
ЛИТЕРАТУРА	236

КИЖАЕВ Евгений Васильевич
МУФАЗАЛОВ Фагим Фанисович
БАХМУТСКИЙ Николай Георгиевич

**ЛАЗЕРНОЕ И МАГНИТНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Редактор Л.А. Студенова
Оригинал-макет А.А. Олейник

Подписано в печать 02.08.2003
Формат 30x42 1/4
Бумага типографская
Тираж 1000 экз.
Заказ № 03.09.11