

Учреждение Российской академии медицинских наук
Российский онкологический научный центр
имени Н. Н. Блохина РАМН

ВЕСТНИК

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

УДК 616
Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в ноябре 1990 г.

Том 22, №3 (85)
Июль — сентябрь 2011 г.

Учредитель:
Учреждение Российской академии медицинских наук
Российский онкологический научный центр
имени Н. Н. Блохина РАМН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:
М. И. Давыдов, академик РАН и РАМН, проф., г. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
В. Ю. Сельчук, проф., г. м. н. (зам. главного редактора)
В. М. Нечушкина, к. м. н. (отв. секретарь)
М. Д. Алиев, академик РАМН, проф., г. м. н.
А. Ю. Барышников, проф., г. м. н.
В. Н. Богатырев, проф., г. м. н.
Л. В. Демидов, проф., г. м. н.
Б. И. Долгушин, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
Д. Г. Заридзе, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
И. Б. Зборовская, к. б. н.
А. И. Карселадзе, проф., г. м. н.
Б. П. Копнин, проф., г. б. н.
В. В. Кузнецов, проф., г. м. н.
В. П. Летягин, проф., г. м. н.
В. Б. Матвеев, проф., г. м. н.
М. И. Нечушкин, проф., г. м. н.
Б. К. Поддубный, проф., г. м. н.
В. Г. Поляков, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
С. Субраманиан
Н. Н. Тупицын, проф., г. м. н.
С. А. Тюляндин, проф., г. м. н.
Ю. В. Шишкин, проф., г. м. н.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-36649 18.06.2009

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Цена договорная

За публикацию журнала отвечает отдел международных связей
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Редакторы: М. Н. Соловова, А. Я. Подольская, О. Б. Одинцева (англ. яз.)
Технический редактор: М. Г. Петров
Корректор: Н. Н. Юдина

Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Подписано в печать 25.09.2011. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 11,3.
Тираж 3000 экз. Заказ № 489

АНО «Усия», 125581, РФ, г. Москва, ул. Фестивальная, д. 22, к. 6

© РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2011

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник РОНЦ
им. Н. Н. Блохина РАМН» обязательна

Russian Academy of Medical Sciences
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

JOURNAL

of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

A quarterly journal of oncological science and practice
Founded in November 1990

Volume 22, N 3 (85)
July – September 2011

Founder:
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

EDITOR-IN-CHIEF
M. I. Davydov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor

EDITORIAL BOARD:
V. Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)
V. M. Nechushkina, MD, PhD (Executive Editor)
M. D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAMS, Professor
A. Y. Baryshnikov, MD, PhD, DSc, Professor
V. N. Bogatyrev, MD, PhD, DSc, Professor
L. V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor
B. I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
A. I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor
B. P. Kopnin, MD, PhD, DSc, Professor
V. V. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor
V. P. Letyagin, MD, PhD, DSc, Professor
V. B. Matveev, MD, PhD, DSc, Professor
M. I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor
B. K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor
V. G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
Y. V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor
S. Subramanian, MD
S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor
N. N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor
D. G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
I. B. Zborovskaya, MSc, PhD

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass
Communication. License ПИ N ФС77-36649 18.06.2009

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Price as per contract

Publishing in-charge: Office of International Affairs N. N. Blokhin Russian
Cancer Research Center RAMS

Editors: M. N. Solovova, A. Y. Podolskaya, O. B. Odintseva (English version)
Technical editor: M. G. Petrov
Proof-reader: N. N. Yudina

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.
Tel.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Permitted for print 25.09.2011. Format 60 × 90/8. Bulk 11.3 printed sheets.
Circulation 3000 copies. Order N 489

АНО «Усия», 22-6, Ulitsa Festivalnaya, Moscow, Russian Federation, 125581

© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 2011

No reproduction is permitted without reference to the Journal of
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Ю. В. Полуэктова, Т. К. Харатишвили, Я. В. Вишневская*
БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ 4
- С. А. Шапошников, С. В. Синьков, И. Б. Заболотских*
НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ 12
- И. М. Шестопалова, А. А. Маркович, А. А. Каширина, Л. А. Мерзликин, А. К. Чекини*
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОИДНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ 21

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В. Е. Шевченко, М. Хасуева, И. В. Поддубная, Н. Е. Арноцкая, М. А. Таипов,
В. А. Юрченко, Д. Г. Заригзе*
МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ КРОВИ
ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 27
- А. В. Шишкин, Н. Г. Овчинина, С. С. Бессмельцев*
КОМБИНИРОВАННОЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК ОСТРЫХ
МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ БИОЧИПОВ 34

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Р. В. Гаряев*
ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ В РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН 39
- М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, Э. Э. Жураев, Т. А. Богуш, К. К. Лактионов,
Б. Б. Ахмедов, А. К. Аллахвердиев*
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН 47
- М. М. Давыдов, И. Н. Туркин*
СИНХРОННЫЙ РАК ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА, ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ 55
- Т. П. Казубская, В. М. Козлова, Ф. А. Амосенко, В. Г. Поляков, В. Ж. Бржезовский,
В. Ю. Сельчук, Л. Н. Любченко*
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 64
- Л. И. Короленкова, В. Д. Ермилова*
ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНЫХ КРИПТ КАК НЕГАТИВНЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ И МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ 70

Г. О. Миненков

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ САРКОМ КОСТЕЙ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА
И ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА: КЛИНИЧЕСКИЕ И КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ **77**

И. В. Нечушкина

РАЗРЫВ КАПСУЛЫ ОПУХОЛИ И ПРОГНОЗ У ДЕТЕЙ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ **83**

Н. Н. Семенов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕНОСУМАБА ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТЯХ **92**

С. Ю. Чижевская, Е. Л. Чойнзонов, Р. В. Мещеряков

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ **97**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Т. Р. Алексеева, А. И. Карселадзе, Б. И. Долгушин, Е. О. Осипян, Н. Ц.-Д. Цымжитова

ТРИАДА КАРНЕЯ: ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ **103**

АКАДЕМИК Л. А. ДУРНОВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

110

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА В. Л. ЛЮБАЕВА

112

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Юлия Викторовна Полуэктова¹, Теймураз Кобаевич Харатишвили²,
Яна Владимировна Вишневская³

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

¹ Аспирант, хирургическое отделение опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, хирургическое отделение опухолей опорно-двигательного аппарата, Полуэктова Юлия Викторовна; e-mail: y-poluektova@yandex.ru

Точное определение стадии меланомы кожи играет важную роль в оценке прогноза заболевания и выборе тактики лечения. При распространении меланомы кожи наиболее часто первыми в метастатический процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы. Поэтому их исследование в целях выявления опухолевых клеток позволяет уточнить стадию и прогноз заболевания и сформировать адекватный план лечения. В 1985 г. D. L. Morton и соавт. начали первое клиническое исследование с использованием определения и биопсии сторожевого лимфатического узла — первого лимфатического узла на пути тока лимфы от первичной опухоли. В последующие 20 лет накоплен большой массив информации относительно точности данной процедуры, показаний к ее выполнению, а также ее прогностического и терапевтического значения. В статье рассматриваются текущие рекомендации и обсуждаются существующие вопросы, касающиеся данной методики.

Ключевые слова: меланома, сторожевой лимфатический узел, лимфосцинтиграфия.

Меланома кожи (МК) относится к числу высокозлокачественных опухолей. Хотя МК составляет лишь 10% от всех злокачественных заболеваний кожи, 65% всех случаев смерти, вызванных злокачественными заболеваниями кожи, приходится на долю меланомы. По данным современных эпидемиологических исследований четко определяется рост заболеваемости МК во всем мире, в том числе в России на 2,6—11,7% в год. Заболеваемость увеличивается приблизительно в 2 раза каждые 10—15 лет, в основном за счет лиц молодого возраста. Так, заболеваемость данной патологией в России с 1998 по 2008 г. увеличилась с 2,9 до 3,5 на 100 000 у мужчин, с 3,3 до 4,1 на 100 000 у женщин [1—3].

Несмотря на то что МК относится к числу опухолей визуальной локализации, современную диагностику ее нельзя считать удовлетворительной. Отмечается низкая частота выявления МК при профилактических осмотрах (29,2%) [1]. В России лишь 67,4% лиц с данной патологией выявляются на ранних (I—II) стадиях заболевания, что представляет серьезную нерешенную проблему, поскольку с увеличением стадии заболевания значительно ухудшается прогноз. Так, у пациентов с меланомой кожи IA стадии имеется благоприятный прогноз заболевания, их 5- и 10-летняя выживаемость составляет 97 и 93% соответственно. В противоположность этому прогноз заболевания у пациентов с отдаленными метастазами (меланома кожи IV стадии) значительно хуже — годовая и 5-летняя выживаемость составляет 45 и 12% соответственно [4].

На течение заболевания влияют различные клинико-морфологические факторы. Наиболее важными из

них являются толщина (глубина опухолевой инвазии, измеряется в миллиметрах) [5], наличие или отсутствие изъязвления (участков отсутствия эпидермиса над меланомой) [6] и митотический индекс (число митозов на квадратный миллиметр) [4]. Эти показатели имеют наибольшее значение для меланомы кожи I и II стадий, поскольку позволяют прогнозировать наличие субклинических метастазов в регионарных лимфатических узлах, что является наиболее важным независимым прогностическим фактором выживаемости [7; 8]. Выживаемость пациентов с меланомой кожи зависит как от количества лимфатических узлов, вовлеченных в опухолевый процесс, так и от степени их поражения. Так, 10-летняя выживаемость пациентов с МК при наличии микрометастазов в одном лимфатическом узле при IIIA и IIIB стадиях составляет 63 и 47,7% соответственно; при макрометастазах в одном лимфатическом узле — 24,4%, при макрометастазах более чем в 4 лимфатических узлах — 18,4%, а при макрометастазах прогноз несущественно зависит от характеристик первичной опухоли [9; 10].

В связи с этим справедливо полагать, что реальные возможности улучшения прогноза заболевания можно ожидать при ранней и точной оценке распространенности процесса и своевременном адекватном его лечении.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ МК В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Согласно данным литературы, пальпаторное исследование лимфатических узлов при высокой специфичности (87—99,7%) обладает низкой чувствительностью (25,2—71,4%) в определении метастазов в лимфатических узлах [11].

Ведущее место среди методов диагностики метастазов МК в лимфатических узлах занимает ультразвуковое исследование (УЗИ). Его диагностическая ценность, по данным разных авторов, составляет: точность 87—97%, чувствительность 82—99,2%, специфичность 84—99,7% [12; 13]. Следует отметить, что в доступной литературе имеются лишь единичные описания ультразвуковых характеристик метастазов в лимфатических узлах небольших размеров. По данным Г. С. Алахвердян, минимальный размер выявленного метастатического очага в лимфатическом узле составил 1,7 мм [14].

При сравнении возможностей УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в обнаружении метастазов и в дифференциальной диагностике патологии лимфатических узлов не выявлено убедительных преимуществ КТ и МРТ. Эти методы не позволяют распознавать микрометастазы [15; 16].

Прямая рентгеноконтрастная лимфография, по данным разных авторов, обеспечивает достоверность результатов 72,8—82,4%. По данным А. Г. Веснина и соавт. (1987), минимальный размер метастаза, распознанного при лимфографии, составил 0,6 см [17].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является перспективным методом исследования в онкологической практике. Обобщенные данные исследований по оценке эффективности ПЭТ у пациентов с МК ранних стадий позволили выявить, что ПЭТ в определении метастазов в сторожевом лимфатическом узле (СЛУ)

имеет низкую общую чувствительность, равную в среднем 17,3% (0—40%). Чувствительность ПЭТ значительно различается в зависимости от размеров метастазов в лимфатических узлах и составляет 23% для метастазов размером меньше 5 мм, увеличиваясь до 83 и 100% для метастазов в лимфатических узлах размером 6—10 мм и более 10 мм соответственно [18; 19].

Таким образом, современные диагностические методы исследования, такие, как УЗИ регионарных лимфатических узлов, прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, КТ, МРТ, ПЭТ и др., характеризуются высокой частотой (до 30%) ложноотрицательных результатов. Это доказывают результаты плановых гистологических исследований удаленных тканей после профилактической лимфаденэктомии, когда, по данным разных авторов, в 15—50% наблюдений в лимфатических узлах обнаруживаются микрометастазы [20], а при дополнительном иммуногистохимическом исследовании частота выявления микрометастазов увеличивается на 14—22% [21].

В свете изложенного становится очевидной необходимость использования другого, более надежного метода обнаружения микрометастазов в регионарных лимфатических узлах.

РАЗВИТИЕ МЕТОДИКИ БИОПСИИ СЛУ

В 1977 г. R. M. Cabanas первым высказал предположение о существовании СЛУ, в который в первую очередь осуществляется отток лимфы от соседних тканей [22]. Согласно концепции R. M. Cabanas, именно в этот лимфатический узел реализуются первые метастазы опухоли, и он является первым барьером на пути опухолевых клеток. Соответственно биопсия и исследование СЛУ могут использоваться для определения опухолевого статуса (т. е. констатации наличия либо отсутствия метастазов) всего регионарного лимфатического бассейна.

В 1985 г. D. L. Morton начал первое клиническое исследование с применением интраоперационного определения и биопсии СЛУ у пациентов с МК. Для этого СЛУ подкрашивали путем внутрикожного введения лимфотропного красителя изосульфанаового синего (Лимфазурин, 1%) по периметру опухоли за 30—60 мин до операции. Затем выполняли биопсию этого лимфатического узла с одномоментной лимфаденэктомией. СЛУ был локализован в 194 (82%) из 237 лимфатических бассейнов. Метастазы в лимфатических узлах обнаружены гистологически и иммуногистохимически в 40 (21%) из 194 случаев, и только у 2 (1%) из 194 пациентов опухолевый статус СЛУ не соответствовал опухолевому статусу остальных регионарных лимфатических узлов данного лимфатического бассейна. Техника, изобретенная как альтернатива электролимфаденэктомии, позволила селективно удалить первый (сторожевой) лимфатический узел в регионарном лимфатическом бассейне, но точность его определения составила 82%, однако этого недостаточно, чтобы такая техника могла быть признана стандартом лечения [23].

Ситуация изменилась с появлением портативных гамма-датчиков, которые стало возможным использовать для определения СЛУ во время операции. Об этом впервые сообщили R. Essner и соавт. [24] в 1994 г. и D. Krag и соавт. [25] в 1993 г.

В дальнейшем биопсия СЛУ была признана надежным методом оценки опухолевого статуса регионарных лимфатических узлов, по информативности на 15% превосходящим профилактическую лимфаденэктомию. В результате исследований выявлено, что после биопсии СЛУ частота развития рецидивов заболевания в зоне регионарных лимфатических узлов составляет 2—4% при минимальных осложнениях данного вмешательства (10,2%) [26] (табл. 1).

На основании этих исследований биопсия СЛУ заменила профилактическую лимфаденэктомию и стала почти стандартной процедурой для определения стадии заболевания.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОПСИИ СЛУ

Сохраняется противоречивое мнение относительно того, является ли биопсия СЛУ лишь диагностической процедурой или имеет еще лечебное значение.

В 1994 г. началось международное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование (International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial MSLT I), в котором сравнивались две тактики лечения: широкое иссечение опухоли с биопсией СЛУ и просто широкое иссечение опухоли с последующим наблюдением у пациентов с меланомой I—II стадии. В исследование включали пациентов со средней толщиной МК (1—4 мм), не подвергавшихся широкому иссечению опухоли (более 1,5 см от ее края), трансплантации кожи или другим процедурам, которые могут изменить лимфоотток. Лимфаденэктомию выполняли только при обнаружении метастазов в СЛУ. Основной целью этого исследования было определение точности техники и терапевтической значимости биопсии СЛУ. В среднем точность определения СЛУ достигала 95,3%: 99% в паховой области, 95% — в подмышечной области, 84% — на шее и 87% — в подколенной ямке и при других эктопичных локализациях. Суммарно у 19% пациентов обнаружены метастазы в СЛУ, большинству из них выполнена лимфа-

денэктомия. Всего у 59 (6,3%) из 944 пациентов, у которых не выявлено метастазов в СЛУ, возникло поражение регионарного лимфатического бассейна при медиане наблюдения 54 мес. При этом 48 (81%) рецидивов возникло в лимфатических узлах ранее оперированных лимфатических бассейнов, у 8 пациентов до появления рецидива в регионарном лимфатическом бассейне наблюдались транзиторные метастазы в коже или мягких тканях.

При промежуточном анализе не было выявлено существенных различий по 5-летней выживаемости (86,6% против 87,1%; $p = 0,58$) между группой наблюдения и группой, подвергшейся биопсии СЛУ [7].

Однако у пациентов из группы наблюдения, у которых в дальнейшем развились метастазы в лимфатических узлах (и которым, соответственно, выполнена отсроченная лимфаденэктомия), 5-летняя выживаемость была значительно ниже, чем у пациентов с метастазами в СЛУ, которым выполнена ранняя лимфаденэктомия (52,4% против 72,3%; $p = 0,007$). Окончательные данные исследования MSLT I до сих пор не опубликованы [27].

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ БИОПСИИ СЛУ

Большинству пациентов с первичной МК показана биопсия СЛУ. По данным разных авторов, частота развития метастазов в СЛУ при толщине МК 1—2 мм составляет 12—19,7%, при толщине опухоли 2—4 мм — 28—33,2%, при МК толщиной более 4 мм — 28—44% [32; 33]. В результате многофакторного анализа выявлено, что почти у всех пациентов с МК толщиной более 1 мм достаточно высок риск развития метастазов в регионарных лимфатических узлах, и это оправдывает выполнение таким пациентам биопсии СЛУ. Пациентам с «толстыми» (толщиной более 4 мм по А. Breslow) МК также необходимо выполнять биопсию СЛУ. J. E. Gershenwald и соавт. [34] выявили, что только статус СЛУ и изъязвление первичной опухоли являются значимыми независимыми прогностическими факторами у пациентов с «толстыми» МК (табл. 2).

Вопрос о целесообразности выполнения биопсии СЛУ при «тонкой» МК (толщиной менее 1 мм по А. Breslow) не решен. В большинстве исследований не участвовали пациенты с «тонкими» МК, поскольку для их излечения зачастую достаточно только широкого иссечения опухоли. Длительные наблюдения показывают, что у 3,5—8,7% этих пациентов заболевание в дальнейшем прогрессирует. В исследовании, включавшем 1158 пациентов с «тонкими» МК и медианой наблюдения 11 лет, M. F. Kalady и соавт. [35] показали, что у 3,7% пациентов развились метастазы в лимфатических узлах, а у 3,9% — отдаленные метастазы. Эти данные вынудили некоторых специалистов отстаивать необходимость выполнения биопсии СЛУ у пациентов с «тонкими» МК.

Показано, что для «тонкой» МК митотический индекс и толщина опухоли по А. Breslow являются значимыми показателями наличия метастазов в СЛУ [22—25]. S. B. Kesmodel и соавт. [36] отмечают, что в группе пациентов ($n = 181$) с «тонкими» МК метастазы в СЛУ выявлялись у 5%. Однако у таких пациентов при митотическом индексе > 0 и толщине опухоли $\geq 0,76$ мм частота выявления метастазов в СЛУ возрастает до 12,3%. B. E. Wrigh и соавт. [37] при обследовании 631 пациента

Таблица 1

Риск рецидива у пациентов с первичной МК без метастазов в СЛУ^a

Автор, год	Число биопсий СЛУ	Рецидив в лимфатических узлах, абс.	Медиана наблюдения, мес
J. E. Gershenwald, 1998 [27]	243	10 (4)	35
M. A. Gadd, 1999 [28]	89	7 (8)	23
L. Jansen, 2000 [29]	151	6 (4)	32
B. M. Clary, 2001 [30]	252	11 (4)	24
T. G. Zogakis, 2005 [31]	773	13 (2)	37

^a В скобках указаны проценты.

Таблица 2

Многофакторный анализ значения прогностических факторов наличия метастазов в СЛУ при «толстой» МК (n = 1351)

Прогностический фактор	Прогностический индекс	95% доверительный интервал	p
Толщина опухоли	3,42	2,54—4,61	< 0,0001
Изъязвление	2,21	1,57—3,13	< 0,0001
Возраст ≤ 50 лет	1,81	1,31—2,51	0,0003
Аксиальная локализация	1,45	1,05—2,02	0,026
Уровень инвазии по Кларку IV/V	1,34	0,94—1,92	0,107
Мужской пол	1,09	0,78—1,52	0,629

с «тонкими» МК получили сходные результаты. У этих пациентов 10-летняя выживаемость при наличии и в отсутствие метастазов в СЛУ составила 84 и 98% соответственно ($p < 0,001$).

К настоящему времени показания к биопсии СЛУ у пациентов с «тонкими» МК окончательно не определены.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ СЛУ

Перед проведением биопсии СЛУ выполняют лимфосцинтиграфию, поскольку направление лимфооттока от опухоли не всегда соответствует стандартным представлениям о нем. По классической модели Сарреу, лимфоотток от кожи по средней линии тела и отступя 5 см от нее имеет непредсказуемое направление либо осуществляется в несколько лимфатических бассейнов. Современные данные лимфосцинтиграфии доказывают, что область непредсказуемого лимфооттока значительно шире [38] (см. рисунок).

Предоперационная лимфосцинтиграфия позволяет также определить лимфатические узлы в подколенной, локтевой ямках у пациентов с опухолями дистальных третей конечностей или в межреберьях у пациентов с МК брюшной или грудной стенок. В этих зонах СЛУ выявляются приблизительно в 5—10% случаев. Фактически лимфосцинтиграфия помогает идентифицировать все регионарные лимфатические бассейны, в которые осуществляется лимфоотток от первичной опухоли, включая лимфатические бассейны с нестандартным месторасположением [39; 40] и точно локализовать СЛУ (или узлы) для того, чтобы его биопсию можно было выполнить через небольшой разрез кожи.

С помощью динамической лимфосцинтиграфии осуществляется дифференцировка СЛУ от несторожевых узлов, которые могут располагаться рядом с ним, но не получать лимфу напрямую от первичной опухоли.

Радиофармпрепарат (РФП) для биопсии СЛУ должен гарантировать хорошую визуализацию лимфатических

каналов и накапливаться в первом лимфатическом узле (или узлах) на пути лимфооттока. РФП накапливается в лимфатических узлах благодаря активности макрофагов, осуществляющих его фагоцитоз. В случае массивного поражения лимфатического узла опухолью механизм фагоцитоза не работает, поэтому при лимфосцинтиграфии лимфатический узел не определяется.

Оптимальный размер частиц РФП для обнаружения СЛУ должен составлять 100—200 нм. В Европе обычно используются препараты со средним размером частиц 100 нм («Nanocis») или размером в диапазоне 100—600 нм (медиана 200 нм) — «Senti-Scint».

После того как месторасположение СЛУ отмечено радиологом на коже пациента, его берут в операционную, где внутривожно вокруг первичной опухоли вводят синий краситель «Patent V», или изосульфаноновый синий. Метиленовый синий менее эффективен в визуализации лимфатических каналов и СЛУ, к тому же были описаны случаи некроза мягких тканей после его введения [41; 42].

Для поиска СЛУ оптимально использование двух реагентов: красителя и РФП (табл. 3).

Во время операции СЛУ определяют путем сравнения его радиоактивности с фоновой при помощи гамма-датчика. Однако нет градации уровня радиоактивности, которая отличает СЛУ от несторожевого узла. Большинство исследователей считают, что уровень радиоактивности СЛУ в 2 раза превышает фоновый либо минимум на 10% больше остальных «горячих» очагов. Разница в показателях радиоактивности зависит от дозы и типа РФП, типа гамма-датчика, расстояния от первичной опухоли до регионарного лимфатического бассейна. К. М. McMasters и соавт. [50] рассмотрели данные, полученные из Sunbelt Melanoma Trial: при резекции всех окрашенных лимфатических узлов и всех лимфатических узлов с уровнем радиоактивности, превышающим на 10% остальные «горячие» очаги, число ложноотрицательных результатов минимизировалось до 0,4% по сравнению с 13,9% при резекции только самого «горячего» лимфатического узла.

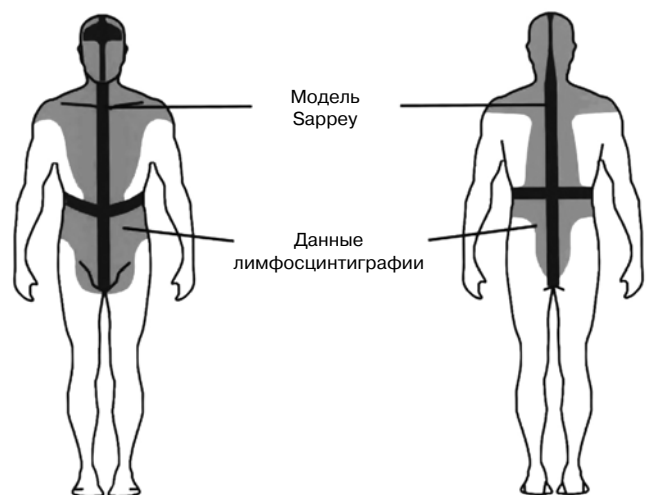


Рисунок. Области кожи с непредсказуемым направлением лимфооттока.

Таблица 3

Клинические исследования по обнаружению СЛУ при МК с помощью двух реагентов

Исследование	Число пациентов	Число исследуемых лимфатических бассейнов	Выполнение лимфаденэктомии	Уровень обнаружения СЛУ, %	Опухоль-позитивные СЛУ, %
D. L. Morton [32]	223	237	Да	82	22
D. Reintgen [43]	42	42	Да	100	19
D. Krag [44]	121	121	Да	98	12
J. F. Thompson [45]	118	120	Да	87	21
J. Albertini [46]	106	129	Нет	96	15
S. P. Leong [47]	163	189	Нет	98	18
P. Bostick [48]	117	120	Нет	96	12
D. R. Murray [49]	360	360	Нет	99	17

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУ

В отличие от обычного гистологического исследования, в котором исследуются только несколько срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, при оценке СЛУ необходимо исследовать 10—20 срезов (если не весь узел). Важность детального гистологического исследования подтверждается результатами ретроспективных исследований, в которых выявлены рецидивы опухоли в лимфатических узлах у пациентов, СЛУ которых оценены как не содержащие метастазы при обычном гистологическом исследовании. При выполнении дополнительных срезов опухолевые клетки выявлены приблизительно у 12% этих пациентов [51].

Потребность в высококачественном гистологическом исследовании СЛУ при МК привела к повторному рассмотрению роли срочного гистологического исследования у этих пациентов. Возможность в ходе одной операции выполнить биопсию СЛУ и при необходимости — одномоментную лимфаденэктомию подвигла хирургов настаивать на срочном гистологическом исследовании. Однако множественные исследования продемонстрировали, что замороженные срезы не информативны при определении микрометастазов опухоли диаметром < 2 мм и при этом уменьшается количество ткани, доступной для планового гистологического исследования [52]. Большинство исследователей на значительном клиническом материале показали, что доля ложноотрицательных гистологических заключений при выполнении срочного гистологического исследования может достигать 40%.

Фиксированные срезы позволяют дать более точный морфологический ответ и применить иммуногистохимическое исследование для идентификации меланоцитов. В этих целях могут применяться различные моно- и поликлональные антитела. Наиболее эффективными маркерами в этом отношении являются антитела к белку S-100, MelanA/Mart1, антигену HMB-45 [53].

Таким образом, иммуногистохимическое исследование, объединенное с тщательным, основанным на пошаговых или многократных срезах гистологическим исследованием, в настоящее время является самым надежным методом обнаружения метастазов в СЛУ у пациентов с МК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство авторов расценивают биопсию СЛУ как минимально травматичную и эффективную процедуру в определении распространенности МК. При этом СЛУ определяется функционально, а не анатомически, что делает его идентификацию и биопсию чрезвычайно важным исследованием, особенно при МК туловища, локализующейся по средней линии тела, поскольку в этом случае лимфоотток от первичной опухоли может осуществляться в 2 лимфатических бассейна и более.

Частота появления метастазов в СЛУ зависит от степени местного распространения МК. Поэтому при толщине первичной опухоли более 1 см, когда метастазы в СЛУ обнаруживаются в 12—44% случаев, выполнение биопсии СЛУ показано всем пациентам. Это объясняется и тем, что раннее выполнение лимфаденэктомии при обнаружении не содержащих метастазы СЛУ позволяет повысить выживаемость пациентов. Несмотря на это, все еще существуют споры относительно необходимости выполнения биопсии СЛУ у пациентов с «толстыми» МК, так как у таких пациентов после лечения первичной опухоли остается высокий риск развития отдаленных метастазов. Тем не менее опухолевый статус СЛУ является наиболее важным независимым прогностическим фактором даже у этих пациентов.

Кроме того, существует ряд противоречий относительно необходимости проведения биопсии СЛУ при «тонкой» МК, и показания к ее выполнению пока окончательно не сформированы.

Еще одним нерешенным вопросом остается определение показаний к выполнению лимфаденэктомии при

содержащем метастазы СЛУ у пациентов с МК. С одной стороны, у некоторых больных даже с единичными (1—30) опухолевыми клетками в СЛУ, выявленными при иммуногистохимическом исследовании, обнаруживаются метастазы в других лимфатических узлах. С другой стороны, у 85% пациентов, которым выполнена лимфаденэктомия после морфологического подтверждения метастатического поражения СЛУ, не обнаружено метастазов в других лимфатических узлах [54]. Поэтому возникают споры относительно необходимости выполнения лимфаденэктомии таким больным в обычной клинической практике. Попытки предложить дополнительные критерии отбора пациентов (такие, как размер метастазов в СЛУ, изъязвление и толщина первичной опухоли), которым показано выполнение лимфаденэктомии [54; 55], не выявили ни одного из факторов или комбинации факторов, которые позволяют точно выявить пациентов, у которых нет риска метастатического поражения других лимфатических узлов и которым лимфаденэктомию можно не выполнять. В 2004 г. начато второе проспективное многоцентровое клиническое исследование MSLT II, направленное на решение этого важного клинического вопроса путем случайного назначения лимфаденэктомии или динамического наблюдения пациентам с содержащим метастазы СЛУ. Результаты исследования ожидаются в 2022 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2 (прил. 1). — С. 63.
2. Isovich L. M. Malignant melanoma // *Com. Epidemiol.* — 1979. — Vol. 10, N 1. — P. 15—17.
3. Cancer statistics 2003 / Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M. // *CA Cancer J. Clin.* — 2003. — Vol. 53, N 1. — P. 5—26.
4. Final version of 2009 AJCC melanomastaging and classification / Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. J., Thompson J. F., Atkins M. B., Byrd D. R., Buzaid A. C., Cochran A. J., Coit D. G., Ding S., Eggermont A. M., Flaherty K. T., Gimotty P. A., Kirkwood J. M., McMasters K. M., Mihm M. C. Jr, Morton D. L., Ross M. I., Sober A. J., Sondak V. K. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, N 6. — P. 6199—206.
5. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma // *Ann. Surg.* — 1970. — Vol. 172. — P. 902—908.
6. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma / Balch C. M., Wilkerson J. A., Murad T. M., Soong S. J., Ingalls A. L., Maddox W. A. // *Cancer.* — 1980. — Vol. 45. — P. 3012—3017.
7. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma / Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R., Nieweg O. E., Roses D. F., Hoekstra H. J., Karakousis C. P., Reintgen D. S., Coventry B. J., Glass E. C., Wang H. J. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 13. — P. 1307—1317.
8. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients / Gershenwald J. E., Thompson W., Mansfield P. F., Lee J. E., Colome M. I., Tseng C. H., Lee J. J., Balch C. M., Reintgen D. S., Ross M. I. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17, N 3. — P. 976—983.
9. Prognosis of skin melanoma with regional node metastases (stage II) / Cascinelli N., Vaglini M., Nava M., Santinami M., Marolda R., Rovini D., Clemente C., Bufalino R., Morabito A. // *J. Surg. Oncol.* — 1984. — Vol. 25, N 4. — P. 240—247.
10. Accurate Nodal Staging of Malignant Melanoma / Reintgen D., Albertini J., Berman C., Cruse C. W., Fenske N., Glass L. F., Puleo C., Wang X., Wells K., Rapaport D., DeConti R., Messina J., Heller R. // *Cancer Cont. J.* — 1995. — Vol. 2, N 5. — P. 405—414.
11. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients / Voit C., Mayer T., Kron M., Schoengen A., Sterry W., Weber L., Proebstle T. M. // *Cancer.* — 2001. — Vol. 91, N 12. — P. 2409—2416.
12. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the followup of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients / Blum A., Schlagenhauff B., Stroebel W., Breuninger H., Rasmner G., Garbe C. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88, N 11. — P. 2534—2539.
13. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases / Voit C., Mayer T., Proebstle T. M., Weber L., Kron M., Krupinski M., Zeelen U., Sterry W., Schoengen A. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 90, N 3. — P. 186—193.
14. Аллахвердян Г. С., Чекалова М. А., Кокосадзе Н. В. Дооперационная оценка местного распространения первичной меланомы кожи ультразвуковым методом // *Ультразвук и функцион. диагн.* — 2007. — Т. 4. — С. 238—239.
15. MRI of abdominal and pelvic lymphadenopathy / Lee J. K., Heiken J. P., Ling D., Glazer H. S., Balfe D. M., Levitt R. G., Dixon W. T., Murphy W. A. Jr. // *Radiology.* — 1984. — Vol. 153, N 1. — P. 181—188.
16. Computed tomography for the detection of neck node metastases in melanoma patients / Van den Brekel M. W., Pameijer F. A., Kooops W., Hilgers F. J., Kroon B. B., Balm A. J. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 24, N 1. — P. 51—54.
17. Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика меланобластом кожи и ее лимфогенных и гематогенных метастазов / Веснин А. Г., Филимонов С. И., Семенов И. И., Тришкин Б. А. // *Актуальные вопросы диагностики и лечения.* — А., 1987. — С. 57—72.
18. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma / Acland K. M., Healy C., Calonje E., O'Doherty M., Nunan T., Page C., Higgins E., Russell-Jones R. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 10. — P. 2674—2678.
19. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging versus sentinel node detection / Belhocine T., Pierard G., De Labrassinne M., Lahaye T., Rigo P. // *Oncologist.* — 2002. — Vol. 7, N 4. — P. 271—278.
20. Heller R., Becker J., Wasselle J. Detection of submicroscopic lymph node metastases in patients with melanoma // *Arc. Surg.* — 1991. — Vol. 126. — P. 1455—1460.
21. Cochran A. J., Wen D. R., Morton D. L. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma: An immunohistological study // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1988. — Vol. 12. — P. 612—618.
22. Cabanas R. M. An approach to the treatment of penile carcinoma // *Cancer.* — 1977. — Vol. 39. — P. 456—466.
23. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / Morton D. L., Wen D. R., Wong J. H., Economou J. S., Cagle L. A., Storm F. K., Foshag L. J., Cochran A. J. // *Arch. Surg.* — 1992. — Vol. 127, N 4. — P. 392—399.
24. Essner R., Foshag L., Morton D. Intraoperative radiolymphoscintigraphy: A useful adjunct to intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy in patients with clinical stage I melanoma // *Society of Surgical Oncology Annual Meeting; March 17—20.* — 1994. — Houston, TX.
25. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe / Krag D., Weaver D., Alex J. C., Fairbank J. T. // *Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 2. — P. 335—340.
26. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma / Essner R., Conforti A., Kelley M. C., Wanek L., Stern S., Glass E., Morton D. L. // *Ann. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 6, N 5. — P. 442—449.
27. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma / Gershenwald J. E., Colome M. I., Lee J. E., Mansfield P. F., Tseng C., Lee J. J., Balch C. M., Ross M. I. // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16, N 6. — P. 2253—2260.
28. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes / Gadd M. A., Cosimi A. B., Yu J., Duncan L. M., Yu L., Flotte T. J., Souba W. W., Ott M. J., Wong L. S., Sober A. J., Mihm M. C., Haluska F. G., Tanabe K. K. // *Arch. Surg.* — 1999. — Vol. 134, N 4. — P. 381—387.
29. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma / Jansen L., Nieweg O. E., Peterse J. L., Hoefnagel C. A., Valdés Olmos R. A., Kroon B. B. R. // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 87. — P. 484—489.

30. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence / Clary B. M., Brady M. S., Lewis J. J., Coit D. G. // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 233, N 2. — P. 250—258.
31. Melanoma recurrence patterns after negative sentinel lymphadenectomy / Zogakis T. G., Essner R., Wang H. J., Turner R. R., Takasumi Y. T., Gaffney R. L., Lee J. H., Morton D. L. // *Arch. Surg.* — 2005. — Vol. 140, N 9. — P. 865—871.
32. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases / Morton D. L., Hoon D. S., Cochran A. J., Turner R. R., Essner R., Takeuchi H., Wanek L. A., Glass E., Foshag L. J., Hsueh E. C., Bilchik A. J., Elashoff D., Elashoff R. // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 4. — P. 538—549.
33. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients / Rousseau D. L. Jr., Ross M. I., Johnson M. M., Prieto V. G., Lee J. E., Mansfield P. F., Gershenwald J. E. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10, N 5. — P. 569—574.
34. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick ($>$ or $=$ 4 mm) primary melanoma / Gershenwald J. E., Mansfield P. F., Lee J. E., Ross M. I. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 160—165.
35. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience / Kalady M. F., White R. R., Johnson J. L., Tyler D. S., Seigler H. F. // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 4. — P. 528—535.
36. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas / Kesmodel S. B., Karakousis G. C., Botbyl J. D., Canter R. J., Lewis R. T., Wahl P. M., Terhune K. P., Alavi A., Elder D. E., Ming M. E., Guerry D., Gimotty P. A., Fraker D. L., Czerniecki B. J., Spitz F. R. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 12, N 6. — P. 449—452.
37. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma / Wright B. E., Scheri R. P., Ye X., Faries M. B., Turner R. R., Essner R., Morton D. L. // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143, N 9. — P. 892—900.
38. Variability of cutaneous lymphatic flow rates in melanoma patients / Uren R. F., Howman-Giles R. B., Thompson J. F., Roberts J., Bernard E. // *Melanoma Res.* — 1998. — Vol. 8, N 3. — P. 279—282.
39. Sentinel nodes outside lymph node basins in melanoma patients / Roozendaal G. K., de Vries J. D., van Poll D., Jansen L., Schraffordt Koops H., Nieweg O. E., Kroon B. B. // *Br. J. Surg.* — 2000. — Vol. 88, N 2. — P. 305—308.
40. Discordancy between clinical predictions versus lymphoscintigraphic and intraoperative mapping of sentinel lymph node drainage of primary melanoma / Leong S. P., Achtem T. A., Habib F. A., Steinmetz I., Morita E., Allen R. E., Kashani-Sabet M., Sagebiel R. // *Arch. Dermatol.* — 1999. — Vol. 135, N 12. — P. 1472—1476.
41. Wong J., Cagle L., Morton D. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214, N 5. — P. 637—641.
42. Stradling B., Aranha G., Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization // *Am. J. Surg.* — 2002. — Vol. 184, N 4. — P. 350—352.
43. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma / Reintgen D., Balch C. M., Kirkwood J., Ross M. // *Ann. Surg.* —

1997. — Vol. 225, N 1. — P. 1—14.

44. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma / Krag D. N., Meijer S. J., Weaver D. L., Loggie B. W., Harlow S. P., Tanabe K. K., Laughlin E. H., Alex J. C. // *Arch. Surg.* — 1995. — Vol. 130, N 6. — P. 654—658.

45. Thompson J. F., McCarthy W. H., Bosch C. M. J. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes // *Melanoma Res.* — 1995. — Vol. 5. — P. 255—260.

46. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma / Albertini J. J., Cruse C. W., Rapaport D., Wells K., Ross M. I., DeConti R. // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 223. — P. 217—224.

47. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma / Leong S. P., Steinmetz I., Habib F. A., McMillan A., Gans J. Z., Allen R. E. Jr., Morita E. T., el-Kadi M., Epstein H. D., Kashani-Sabet M., Sagebiel R. W. // *Arch. Surg.* — 1997. — Vol. 132, N 6. — P. 666—673.

48. Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma of the head and neck / Bostick P., Essner R., Sarantou T., Kelley M., Glass E., Foshag L., Stern S., Morton D. // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174, N 5. — P. 536—539.

49. Surgical management of malignant melanoma using dynamic lymphoscintigraphy and gamma-probe guided sentinel lymph node biopsy: the Emory experience / Murray D. R., Carlson G. W., Greenlee R., Alazraki N., Fry-Spray C., Hestley A., Poole R., Blais M., Timbert D. S., Vansant J. // *Ann. Surg.* — 2000. — Vol. 66, N 8. — P. 763—767.

50. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: How many radioactive nodes should be removed? / McMasters K. M., Reintgen D. S., Ross M. I., Wong S. L., Gershenwald J. E., Krag D. N., Noyes R. D., Viar V., Cerrito P. B., Edwards M. J. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 8, N 3. — P. 192—197.

51. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid / Gershenwald J. E., Tseng C. H., Thompson W., Mansfield P. F., Lee J. E., Bouvet M., Lee J. J., Ross M. I. // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 2. — P. 203—210.

52. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients / Koopal S. A., Tiebosch A. T., Albertus Piers D., Plukker J. T., Schraffordt Koops H., Hoekstra H. J. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89, N 8. — P. 1720—1725.

53. The Augsburg Consensus: techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies / Cochran A. J., Balda B. R., Starz H., Bachter D., Krag D. N., Cruse C. W., Pijpers R., Morton D. L. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89, N 2. — P. 237—241.

54. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma / Gershenwald J. E., Andtbacka R. H., Prieto V. G., Johnson M. M., Diwan A. H., Lee J. E., Mansfield P. F., Cormier J. N., Schacherer C. W., Ross M. I. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 4296—4303.

55. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma / Cadili A., Scolyer R. A., Brown P. T., Dabbs K., Thompson J. F. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 3015—3020.

Поступила 28.06.2011

*Yulia Viktorovna Poluektova¹, Teimuraz Kobayevich Kharatishvili²,
Yana Vladimirovna Vishnevskaya³*

SENTINEL NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA

¹ *Postgraduate Student, Surgical Department of Musculoskeletal Tumors, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

² *MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Surgical Department of Musculoskeletal Tumors, Clinical Oncology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

³ *MD, PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathology Anatomy Department, Clinical Oncology Research
Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Poluektova Yulia Viktorovna, Surgical Department of Musculoskeletal Tumors,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: y-poluektova@yandex.ru

Accurate staging of cutaneous melanoma is of much importance for disease prognosis and choice of treatment strategy. Regional lymph nodes are often the first site of metastasis from cutaneous melanoma. Examination of lymph nodes therefore allows a more accurate staging and prognosis, and adequate choice of treatment policy. In 1985 D. L. Morton et al. started the first clinical study involving detection and biopsy of sentinel nodes, i. e. the first lymph nodes on the way of lymph course from the primary. Over the 20 years to follow a large array of information has been collected concerning biopsy accuracy, indications, prognostic and therapeutic value.

The paper analyzes current guidelines and discusses problems concerning this method.

Key words: melanoma, sentinel lymph node.

Сергей Александрович Шапошников¹, Сергей Васильевич Синьков²,
Игорь Борисович Заболотских³

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

¹ К. м. н., докторант, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГОУ
ВПО Кубанский государственный медицинский университет
(350063, РФ, г. Краснодар, ул. Сегина, г. 4)

² Д. м. н., доцент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО
Кубанский государственный медицинский университет (350063, РФ, г. Краснодар, ул. Сегина, г. 4)

³ Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК
и ППС ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет
(350063, РФ, г. Краснодар, ул. Сегина, г. 4)

Адрес для переписки: 350901, РФ, г. Краснодар, ул. Российская, д. 136, кв. 88,
Синьков Сергей Васильевич; e-mail: ssinkov@yandex.ru

Первые данные о взаимосвязи между тромбозами вен и онкологическим процессом появились в литературе 145 лет назад. Впоследствии было получено множество гистопатологических, лабораторных и клинических данных, подтверждающих эту взаимосвязь. Тромбозы вен и тромбоэмболия легочной артерии являются частыми (4—20%) осложнениями злокачественных новообразований и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями. Помимо этого не исключено, что частота тромбозов вен и тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных занижена, так как по данным аутопсии этот показатель может превышать 50%. В представленном обзоре приведены современные рекомендации American Society of Clinical Oncology (2007 г.) по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у больных злокачественными новообразованиями, сформулированные с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: онкологический процесс, нарушения гемостаза, тромбозы вен, тромбопрофилактика.

Арман Труссо в 1865 г. впервые описал клиническую связь между идиопатическим тромбозом вен (ТВ) и скрытым раком [1]. Через 2 года он написал: «Я потерял, флебит, который появился сегодня вечером, оставил все сомнения относительно характера моей болезни». Он умер от рака желудка через 6 мес. В 1983 г. в рамках субкомитета Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) была организована новая исследовательская группа «Злокачественные процессы и гемостаз». Ее первым председателем был профессор Y. Nemerson. С начала нового тысячелетия научные конференции, посвященные исследованиям в области тромбоза и рака, организуются раз в 2 года и имеют огромное международное и научное значение.

Взросший в последние 20 лет интерес клинических онкологов к взаимосвязи между тромбозом и раком имеет два направления:

- 1) взаимосвязь тромбоза с лечением рака, не только хирургическим, но и с помощью химиотерапии и гормонотерапии; а также при применении антиангиогенных препаратов, специфической особенностью которых является сосудистая токсичность и стимуляция тем самым тромбообразования [2—4];
- 2) наблюдение за случаями идиопатического или неспровоцированного ТВ как предвестниками клинического проявления скрытого онкологического процесса [5—7].

Взаимосвязь между тромбозом и раком подтверждается рядом клинических признаков:

- идиопатический (первичный) ТВ зачастую служит ранним прогностическим фактором скрытого рака [1; 7];
- при раке увеличен риск симптоматического и рецидивирующего ТВ [8—10].

Получены экспериментальные данные, предполагающие, что фармакологическая модификация системы гемостаза хозяина может привести к изменениям степени и скорости роста опухоли и метастазов [11—14]. Эти данные можно суммировать следующим образом: каков

бы ни был механизм действия антитромботического препарата (антиагрегантный или антикоагулянтный), он все равно будет уменьшать задержку опухолевых клеток в легких хозяина, способствуя уничтожению раковых клеток ретикуло-эндотелиальной системой печени и селезенки. В результате развитие метастазов в легких будет значительно отсрочено или предотвращено [11; 13—16].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Гистопатологическими признаками, связывающими тромбоз и рак, являются опухолевые тромбы [17—20], адгезия тромбоцитов на опухоли [21], отложение фибрина и связанных с опухолью воспалительных клеток [19; 22—24], отложение фибрина и связанных с опухолью эндотелиальных клеток [19; 24].

Опухолевые клетки обладают разнообразием прокоагулянтных свойств, включая экспрессию клетками тканевого фактора (TF), секрецию цистеинового ракового прокоагулянта (CP), секрецию косвенных прокоагулянтных цитокинов, таких, как интерлейкины-1 и -8, фактор некроза опухоли (TNF) и сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF) [25]. Они также активизируют тромбоциты и через экспрессию интегрин формируют адгезию тромбоцитов с эндотелием кровеносных сосудов [25].

Под влиянием опухолевых клеток уменьшается секреция эндотелиальной клеткой тканевого активатора плазминогена (tPA) и экспрессии тромбомодулина (TM), увеличивается синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [25]. Наблюдается повышенное количество активированных моноцитов/макрофагов в кровотоке рядом с опухолью. Эти клетки экспрессируют TF на своей поверхности как часть иммунного ответа организма на опухоль и/или как ответ на секрецию продуктов опухоли [26].

В общих словах, патогенез тромбоза при раке обусловлен всеми составляющими триады Вирхова [27; 28]:

- 1) стаз — длительный постельный режим, обструкция венозного оттока из-за внешней компрессии или направленной инвазии сосуда опухолью;
- 2) повреждение сосуда — инвазия опухолью, использование химиотерапевтических препаратов.
- 3) гиперкоагуляция, патогенез которой чрезвычайно сложен.

К лабораторным признакам активации свертывающей системы у больных раком относятся следующие [25]:

- повышение уровня фибриногенита А и протромбина F1,2;
- повышение уровня тромбин-антитромбинового комплекса, фибрин-мономеров и D-димеров;
- повышение уровней плазменных тканевых факторов, фактора VIIa, ингибиторов тканевых факторов (TFPI);
- снижение уровня и активности антитромбина III, белков С и S.

Снижение активности антикоагулянтов может быть обусловлено несколькими причинами: сниженный синтез вследствие вовлечения в опухолевый процесс печени; потеря белка (энтеропатии или нефротический синдром); осложнения химиотерапии [29—31].

У больных раком чаще встречаются субклинические нарушения гемостаза, проявляющиеся только лаборатор-

ными нарушениями. Н. А. Соорег и соавт. [32] предложили по отношению к этим больным термин «компенсированный ДВС» (в отличие от «декомпенсированного ДВС» при коагулопатии потребления). Однако больные раком подвержены развитию и клинического ДВС. Частота выявления нарушений коагуляции составляет 50% у больных раком перед началом лечения и 90% — при наличии метастазов опухоли [33; 34]. Наиболее частыми нарушениями являются тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, повышение уровня продуктов деградации фибрина [35].

Качественные изменения тромбоцитов — частое нарушение у больных раком. Они обусловлены снижением адгезии, ослаблением или усилением агрегации, слабой ретракцией тромбоцитов в фибриновом сгустке [36]. Тромбоцитопатия часто сопровождается диспротеинемией, при которой секретируемые опухолью парапротеины покрывают тромбоциты и препятствуют их функционированию [25].

Количественные нарушения тромбоцитов — закономерность для больных раком, особенно при наличии солидных опухолей (таких, как карцинома печени и легкого), ходжкинских лимфом, миелодисплазии [37; 38]. Умеренный тромбоцитоз ($400—800 \times 10^9/\text{л}$) встречается у 60% нелеченных больных и может быть маркером скрытого рака [37]. Тромбоцитопения — одна из основных причин кровотечений у больных раком [39]. При онкологическом процессе тромбоцитопения [40; 41] может быть обусловлена следующими факторами:

- сниженная продукция тромбоцитов (замена костного мозга опухолевыми клетками, сепсис, дефицит витамина B₁₂ или фолиевой кислоты, инфекционный тромбоцитоз, выработка опухолевыми клетками медиаторов, которые ингибируют выработку тромбоцитов);
- повышенное разрушение тромбоцитов (наиболее частая причина — ДВС-синдром);
- секвестрация тромбоцитов при увеличенной селезенке.

Таким образом, патогенез гемостазиологических нарушений у больных злокачественными новообразованиями чрезвычайно сложен. Для них характерен риск развития как геморрагических, так и тромботических осложнений. Однако наиболее актуальной проблемой современной онкологии является профилактика тромбозов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ТВ и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) являются частыми (4—20%) осложнениями злокачественных новообразований и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [42; 43]. По данным популяционного исследования, развитие злокачественной опухоли сопровождается увеличением риска ТВ в 4,1 раза, а проведение химиотерапии повышает его в 6,5 раза [43; 44]. Из всех больных, страдающих ТВ и ТЭЛА, больные злокачественными новообразованиями составляют почти 20%, из них около 13% — пациенты, получающие химиотерапию [45; 46]. Не исключено, что частота развития ТВ и ТЭЛА у онкологических больных занижена, так как, по данным аутопсии, этот показатель может превышать

50% [47—49]. Более того, анализ данных National Hospital Discharge Survey показал, что в последнее время (с 1980 по 1999 г.) частота развития ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями увеличилась примерно в 2 раза [50].

Диагноз ТВ и/или ТЭЛА имеет серьезные клинические последствия. По данным проспективного исследования, в котором участвовали амбулаторные больные злокачественными новообразованиями, получавшие химиотерапию, венозная и артериальная тромбоэмболия стали причиной смерти в общей сложности 9% больных [42]. После развития ТВ и/или ТЭЛА годовая смертность онкологических больных увеличивается в 3 раза [51]. ТВ и ТЭЛА увеличивают летальность стационарных больных (отношение шансов 2,01 при 95% доверительном интервале от 1,83 до 2,22; $p < 0,0001$) как при наличии метастазов, так и без них [52].

У онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, риск развития фатальной ТЭЛА в 3 раза выше, чем у неонкологических больных, перенесших сходные операции [53]. Кроме того, у больных злокачественными новообразованиями ТВ и ТЭЛА рецидивируют в 3 раза чаще, чем у больных без злокачественных опухолей, и обуславливают необходимость более длительной антикоагулянтной терапии, из-за чего риск геморрагических осложнений у онкологических пациентов по сравнению с неонкологическими увеличивается в 2 раза [54].

ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями значительно увеличивают расходы на лечение [55]. Таким образом, уменьшение частоты ТВ и ТЭЛА у онкологических больных может существенно улучшить прогноз, снизить смертность и оптимизировать расходы на лечение.

ФАКТОРЫ РИСКА ТВ И ТЭЛА, СВЯЗАННЫЕ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Риск развития ТВ различается в разных подгруппах больных злокачественными новообразованиями и зависит от течения болезни. Он выше в первое время после постановки диагноза злокачественного заболевания [56; 57]. Относительно широко освещена связь венозной тромбоэмболии с новообразованиями поджелудочной железы, желудка, головного мозга, яичников, почки и легкого, а также с наличием отдаленных метастазов [50; 52; 58—60]. Современные исследования подтвердили статистически значимо сильную связь с гемобластомами, особенно лимфомами [56; 52].

У больных злокачественными новообразованиями, получающих активную терапию, риск развития ТВ и ТЭЛА более высокий. По результатам популяционного исследования, химиотерапия приводила к повышению риска развития ТВ и ТЭЛА в 6,5 раза [43; 44]. Очень высокая частота развития ТВ и ТЭЛА выявлена при изучении новейших режимов химиотерапии, особенно с применением антиангиогенных препаратов [61—64]. Гормональная терапия, особенно тамоксифен, также сопровождается повышенным риском развития ТВ и ТЭЛА. Препараты, стимулирующие эритропоэз, могут быть причиной ТВ и ТЭЛА, однако связь миелоидных факторов роста с ТВ и ТЭЛА полностью не доказана [58;

65; 66]. Возможность ТВ и ТЭЛА значительно увеличивается после госпитализации больных злокачественными новообразованиями в стационар [67]. У онкологических больных хирургическое вмешательство повышает риск ТВ в 2 раза, а фатальной ТЭЛА — в 3 раза по сравнению с таковой у перенесших сходные операции больных без злокачественных опухолей [53].

Другим возможным фактором риска является наличие протромботических мутаций [56; 68]. J. W. Blom и соавт. в контрольном исследовании пациентов с первичной тромбоэмболией вен (ТЭВ) на базе 6 клиник в Нидерландах выявили повышенный риск тромбоза у носителей мутации V фактора Лейдена и протромбина (мутация II фактора) по сравнению с онкологическими пациентами без этих мутаций [56].

Полный перечень факторов риска развития ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями приведен ниже.

Факторы, обусловленные особенностями больных:

- пожилой возраст [52];
- раса (у представителей негроидной расы риск повышен, а у аборигенов с островов Азиатско-Тихоокеанского региона снижен) [57; 58];
- сопутствующие заболевания (ожирение, инфекция, заболевания почек или легких) [52; 59; 68; 70];
- ТВ и ТЭЛА в анамнезе [68];
- высокий уровень тромбоцитов до начала химиотерапии [59];
- наследственные мутации, способствующие тромбозам [56; 71—73].

Факторы, обусловленные опухолью:

- определенная локализация первичной опухоли (желудочно-кишечный тракт, головной мозг, легкие, женские половые органы, почки, органы кроветворения) [50; 52; 56—59; 61];
- наличие метастазов [52; 56; 57; 61; 70; 74].

Факторы, обусловленные лечением:

- перенесенная недавно большая операция [75; 76];
- пребывание в стационаре на момент тромбоэмболии [50; 52; 68];
- активная химиотерапия [43; 61; 68; 74];
- активная гормональная терапия [75; 77—79];
- антиангиогенная терапия (талидомид, леналидомид, бевацизумаб) в настоящий момент или в недавнем прошлом [64; 80—82];
- использование в настоящий момент препаратов, стимулирующих эритропоэз [59; 67];
- наличие центрального венозного катетера [83—85].

A. A. Khorana и соавт. [86] доказали, что число тромбоцитов до начала химиотерапии более $350 \times 10^9/\text{л}$ или число лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$ ассоциируются с повышенным риском тромбоза у большинства амбулаторных больных. Высокий уровень D-димера также ассоциируется с повышенным риском развития злокачественного заболевания у пациентов с впервые подтвержденной ТЭВ [87], однако не ясно, может ли повышенный уровень D-димера служить прогностическим фактором ТЭВ, ассоциированной со злокачественными новообразованиями. Всего одно исследование показало, что повышение уровня С-реактивного белка может являться прогностическим фактором развития ТЭВ. Если эти данные

подтвердятся, то определение данного параметра может приобрести дополнительное значение, так как этот тест в настоящее время наиболее доступен [68].

А. А. Khorana и соавт. [86] разработали простую систему расчета риска развития ТЭВ у амбулаторных онкологических пациентов (см. таблицу).

В модель, адаптированную для каждой стадии рака, включены 5 прогностических переменных: локализация опухоли, число тромбоцитов $> 350 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ и/или необходимость применения эритропоэтина, число лейкоцитов $> 11 \times 10^9/\text{л}$ и индекс массы тела > 35 . В группу наибольшего риска вошли опухоли головного мозга, поджелудочной железы, почек, желудка, легких, половых органов, лимфома и миелома. По данным статистического анализа А. А. Khorana и соавт. [85], заболеваемость ТЭВ в ретроспективной и проспективной группах онкологических больных составила соответственно 0,8 и 0,3% в категории малого риска (сумма баллов 0); 1,8% и 2% в категории среднего риска (сумма баллов 1—2) и 7,1 и 6,7% в категории высокого риска (сумма баллов > 3).

РЕКОМЕНДАЦИИ AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (2007) [88]

Назначение антикоагулянтов в профилактических целях больным злокачественными новообразованиями, находящимся в стационаре

Больные злокачественными новообразованиями, находящиеся в стационаре, должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики ТВ и ТЭЛА с помощью антикоагулянтов в отсутствие кровотечений или иных противопоказаний к их применению.

Назначение антикоагулянтов для профилактики ТВ и ТЭЛА амбулаторным больным злокачественными новообразованиями во время проведения химиотерапии

Повседневная профилактика с использованием антитромботических препаратов не рекомендована. Больные, получающие талидомид или леналидомид вместе с химиотерапией или дексаметазоном, находятся в группе высокого риска тромбоза и нуждаются в его профилактике. До получения данных соответствующих клинических исследований низкомолекулярные гепарины (НМГ) или адаптированные дозы варфарина (международное нормализованное отношение 1,5) рекомендуются больным миеломой, получающим талидомид в сочетании с химиотерапией или дексаметазоном. Эти рекомендации основываются на экстраполяции результатов исследований по оценке послеоперационной профилактики в ортопедической хирургии и изучении скорректированной дозы варфарина у больных раком молочной железы.

Необходимы рандомизированные клинические исследования по оценке антитромботических препаратов у больных множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид вместе с химиотерапией и/или дексаметазоном. Необходим поиск информативных маркеров высокого риска развития ТВ и ТЭЛА у амбулаторных онкологических больных.

Таблица

Модель риска возникновения ТЭВ у амбулаторных онкологических пациентов [88]^a

Характеристика	Балл
Злокачественные опухоли	
рак желудка, поджелудочной железы	2
рак легкого, предстательной железы, лимфомы, новообразования женских половых органов	1
Число тромбоцитов более $350 \times 10^9/\text{л}$	1
Уровень гемоглобина менее $10 \times 10^{12}/\text{л}$ и/или необходимость применения эритропоэтина	1
Число лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела более 35 кг/м^2	1

^a Низкий риск — 0 баллов; средний риск — 1—2 балла; высокий риск — 3 балла и более.

Профилактика ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями в пред- и послеоперационном периоде

Все больные, подвергающиеся хирургическим вмешательствам большого объема по поводу злокачественных заболеваний, должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики тромбозов. Больные, которым планируется лапаротомия, лапароскопия или торакотомия продолжительностью более 30 мин, должны получать медикаментозную профилактику тромбозов низкими дозами нефракционированных или НМГ в отсутствие противопоказаний в виде факторов высокого риска кровотечения или активного кровотечения. Профилактика должна быть начата на дооперационном этапе или как можно раньше в послеоперационный период.

Механические методы могут быть добавлены к медикаментозным, но не должны полностью заменять их, если последние не противопоказаны в связи с активным кровотечением. Комбинированное применение медикаментозной и механической профилактики может повысить эффективность, особенно у больных в группе высокого риска.

Профилактика должна проводиться, по крайней мере, на протяжении 7—10 дней после операции. Пролонгированная профилактика в течение более 4 нед может рассматриваться у больных злокачественными новообразованиями, перенесших обширное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости или малого таза, при наличии факторов высокого риска, к которым относятся остаточная опухоль, ожирение, ТЭЛА в анамнезе.

Оптимальное лечение больных злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА, позволяющее предотвратить рецидив тромбозов

НМГ в течение 5—10 дней являются препаратами выбора для начальной антикоагулянтной терапии у больных

злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА. НМГ в течение 6 мес являются оптимальным вариантом длительной антикоагулянтной терапии. Антагонисты витамина К, используемые в дозах, обеспечивающих достижение терапевтического диапазона МНО 2—3, являются препаратами выбора для длительной терапии при недоступности НМГ.

Продолжение антикоагулянтной терапии более 6 мес должно рассматриваться для отдельных больных с диссеминированными опухолями, получающих химиотерапию. Эти рекомендации основаны на соглашении группы экспертов в отсутствие доказательной базы клинических исследований. Имплантация в нижнюю полую вену фильтра (кава-фильтра) рекомендуется только при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии, а также при рецидиве ТВ и ТЭЛА, несмотря на адекватную длительную терапию НМГ.

Рекомендации по антикоагулянтной терапии ТВ и ТЭЛА при злокачественных новообразованиях ЦНС аналогичны таковым при других злокачественных новообразованиях. Необходим тщательный мониторинг для снижения риска геморрагических осложнений. Следует избегать применения антикоагулянтов в случае активного внутримозгового кровоизлияния, недавнего хирургического вмешательства, геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$) или коагулопатии.

У пожилых больных с ТЭЛА рекомендации по антикоагулянтной терапии аналогичны таковым для других больных злокачественными новообразованиями. Необходимы тщательный мониторинг и коррекция доз для профилактики чрезмерной антикоагуляции и снижения риска кровотечения.

Назначение антикоагулянтов в отсутствие ТВ и ТЭЛА больным злокачественными новообразованиями для увеличения продолжительности жизни

Применение антикоагулянтов для увеличения продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями без ТВ и ТЭЛА не рекомендовано. Больным злокачественными новообразованиями следует предлагать участие в клинических исследованиях по оценке эффективности антикоагулянтной терапии в дополнение к стандартной противоопухолевой терапии.

Анализируя современные рекомендации American Society of Clinical Oncology, следует обратить особое внимание на положение, претерпевшее существенные изменения по сравнению с предыдущими рекомендациями. Наиболее эффективными антикоагулянтами в настоящее время признаются представители НМГ. У больных злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА именно НМГ считаются препаратами выбора для начальной антикоагулянтной терапии. НМГ рекомендуются также для длительной антикоагулянтной терапии (в течение 6 мес). Антагонисты витамина К, которые применялись в этих целях ранее, рекомендуется использовать только при недоступности НМГ.

Считается, что НМГ, назначаемые на срок от 3 до 6 мес, более эффективны, чем антагонисты витамина К, для предотвращения ТВ и ТЭЛА [89; 90]. CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus

Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) является крупнейшим опубликованным рандомизированным клиническим исследованием, в котором сравнивали НМГ и антагонисты витамина К при лечении больных злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА [89]. Онкологические больные с симптомами острых проксимальных тромбозов глубоких вен, ТЭЛА или с сочетанием этих осложнений были рандомизированы в группу получения НМГ (далтепарин 200 МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки в течение 5—7 дней) с последующим применением производных кумарина на 6 мес или в группу применения только далтепарина в течение длительного периода (6 мес по 200 МЕ/кг 1 раз в день в течение 1 мес с последующим снижением дозы до 150 МЕ/кг/сут в течение еще 5 мес). Во время 6-месячного периода исследования рецидивы ТВ и ТЭЛА развились у 27 (9%) из 336 больных в группе далтепарина и у 53 (17%) из 336 — в группе антагонистов витамина К ($p = 0,002$), снижение относительного риска составило 49% [89]. Массивные кровотечения возникли у 6% больных в группе далтепарина и у 4% — в группе антагонистов витамина К (различия статистически незначимы); частота других видов кровотечений составила 14 и 19% соответственно.

Следует отметить, что появление НМГ сделало более доступным предотвращение и лечение тромбоза у онкологических пациентов. Положительный опыт применения НМГ открыл дорогу новым исследованиям в области влияния гепарина на естественное развитие некоторых опухолей [90—92]. И хотя American Society of Clinical Oncology в современных рекомендациях не советует применять антикоагулянты для повышения выживаемости больных злокачественными новообразованиями без ТВ и ТЭЛА, с каждым годом накапливается все больше экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что терапия НМГ может отсрочить метастазирование различных опухолей, находящихся на ранней стадии развития [92—95].

Это открытие, подтвержденное результатами применения различных тактик и алгоритмов лечения, можно объяснить следующей гипотезой: НМГ влияют на диссеминацию опухолевых клеток с помощью своих антиагрегантных и противовоспалительных свойств; эти свойства позволяют НМГ предотвращать адгезию опухолевых клеток к стенке сосуда, их экстравазацию и формирование метастазов [96]. Однако только опухоли на относительно ранней стадии развития, т. е. опухоли без метастазов, подвержены ингибиторному влиянию НМГ [96]. В пользу этой гипотезы также свидетельствуют результаты последних исследований *in vitro*, показавшие способность некоторых НМГ предотвращать межклеточные взаимодействия, отвечающие за адгезию раковых клеток к стенке сосуда и последующую экстравазацию [97; 98]. Многими учеными в последние годы высказывается мысль, что применение антикоагулянтов (преимущественно НМГ) у больных злокачественными новообразованиями ранних стадий позволит существенно улучшить результаты их лечения [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения патофизиологическая и клиническая взаимосвязь между онколо-

гическим процессом и развитием нарушений гемостаза. Последние имеют чрезвычайно сложный характер, у больных злокачественными новообразованиями имеется риск развития как геморрагических, так и тромбоцистических осложнений. Но все же наиболее актуальной проблемой современной онкологии является профилактика тромбозов у больных раком. Кроме того, в ходе экспериментальных исследований доказано, что влияние на систему гемостаза может привести к изменениям степени и скорости роста опухоли и метастазов. Клиническим отображением данного факта является то, что применение антикоагулянтов (преимущественно НМГ) у больных злокачественными новообразованиями ранних стадий позволит существенно улучшить результаты их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique medicale de FHôtel-Dieu de Paris. — Paris: J. B. Balliere et Fils, 1865. — Vol. 3. — P. 654 — 712.
2. Barbui T., Falanga A. Thalidomide and thrombosis in multiple myeloma // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1, N 3. — P. 421—422.
3. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer / Levine M., Hicsh J., Gent M., Arnold A., Warr D., Falanga A., Samosh M., Bramwell V., Pritchard K. I., Stewart D. // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 886—889.
4. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer / Levine M. N., Gent M., Hirsh J., Arnold A., Goodyear M. D., Hrynuk W., De Pauw S. // N. Engl. J. Med. — 1988. — N 7. — P. 318—404.
5. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? / Carrier M., LeGal C., Wells P. S., Fergusson D., Ramsay T., Rodger M. A. // Ann. Int. Med. — 2008. — Vol. 149, N 5. — P. 323—333.
6. Prandoni P., Falanga A., Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism // Lancet Oncol. — 2005. — Vol. 6, N 6. — P. 401—410.
7. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer / Prandoni P., Lensing A. W., Büller H. R., Cogo A., Prins M. H., Cattelan A. M., Cuppini S., Noventa F., ten Cate J. W. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327, N 16. — P. 1128—1133.
8. Rickles F. R., Levine M. N. Epidemiology of thrombosis in cancer // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, N 1—2. — P. 6—12.
9. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 141—144.
10. Rickles F. R., Levine M., Edwards R. L. Hemostatic alterations in cancer patients // Cancer Metastasis Rev. — 1992. — Vol. 11. — P. 237—248.
11. Blood coagulation changes in JW sarcoma, a new metastasizing tumour in mice / Chmielewska J., Poggi A., Mussoni L., Donati M. B., Garattini S. // Eur. J. Cancer. — 1980. — Vol. 16. — P. 1399—1407.
12. Donati M. B., Poggi A. Malignancy and haemostasis // Br. J. Haematol. — 1980. — Vol. 44. — P. 173—182.
13. Effect of diltazole, an inhibitor of platelet aggregation, on a metastasizing tumour in mice / Mussoni L., Poggi A., de Gaetano C., Donati M. B. // Br. J. Cancer. — 1978. — Vol. 37. — P. 126—129.
14. Warfarin enantiomers, anticoagulation and experimental tumor metastasis / Poggi A., Mussoni L., Kornblith L., Ballabio E., de Gaetano G., Donati M. B. // Lancet. — 1978. — Vol. 1. — P. 163—164.
15. Blood coagulation changes in nude mice bearing human colon carcinomas / Bani M. R., Falanga A., Alessio M. G., Radice E., Consonni R., Giavazzi R., Donati M. B. // Int. J. Cancer. — 1992. — Vol. 50. — P. 75—79.
16. Poggi A., Donati M. B., Garattini S. Fibrin and cancer cell growth: problems in the evaluation of experimental models // Malignancy and the hemostatic system / M. B. Donati, S. Garattini (eds.). — New York: Raven Press, 1981. — P. 89—101.
17. Fibrin gel investment associated with line 1 and line 10 solid tumor growth, angiogenesis, and fibroplasia in guinea pigs: Role of cellular immunity, myofibroblasts, microvascular damage, and infarction in line 1 tumor regression / Dvorak H. F., Dvorak A. M., Manseau E. J., Wiberg L., Churchill W. H. // J. Natl. Cancer Inst. — 1979. — Vol. 62. — P. 1459—1472.
18. Saphir O. The fate of carcinoma emboli in the lung // Am. J. Pathol. — 1947. — Vol. 23. — P. 245—253.
19. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer. Immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancers / Shoji M., Hancock W. W., Abe K., Micko C., Casper K. A., Baine R. M., Wilcox J. N., Danave I., Dillehay D. L., Matthews E., Contrino J., Morrissey J. H., Gordon S., Edgington T. S., Kudryk B., Kreutzer D. L., Rickles F. R. // Am. J. Pathol. — 1998. — Vol. 152. — P. 399—411.
20. Sproul E. E. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis // Am. J. Med. Sci. — 1938. — Vol. 34. — P. 566—585.
21. Platelet-tumor cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease / Gasic G. J., Gasic T. B., Galanti N., Johnson T., Murphy S. // Int. J. Cancer. — 1973. — Vol. 11. — P. 704—718.
22. Immunologic rejection of mammary adenocarcinoma (TA-3-St) in C57 BL/6 mice: participation of neutrophils and activated macrophages with fibrin formation / Dvorak A. M., Connell A. B., Proppe K., Dvorak H. F. // J. Immunol. — 1978. — Vol. 120. — P. 1240—1248.
23. Human breast carcinoma. Fibrin deposits and desmoplasia. Inflammatory cell type and distribution. Microvasculature and infarction / Dvorak H. F., Dickersin G. R., Dvorak A. M., Manseau E. J., Pyne K. // J. Natl. Cancer Inst. — 1981. — Vol. 67. — P. 335—345.
24. In situ detection of the expression of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease / Contrino J., Hair G. A., Kreutzer D. L., Schmeizl M. A., Rickles F. R. // Nat. Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 209—215.
25. Rickles F. R., Levine M. N. Hemostatic and Thrombotic Disorders of Malignancy // Consultative Hemostasis and Thrombosis / C. S. Kitchens (ed.). — W. B. Saunders Company, 2004. — P. 325—341.
26. Rickles F. R., Levine M., Dvorak H. B. Abnormalities of hemostasis in malignancy // Hemostasis and Thrombosis / Colman R. W., Hirsh J., Marder V. J. (eds.). — 4th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 1131—1152.
27. Green K. B., Silverstein R. L. Hypercoagulability in cancer // Hematol. Oncol. Clin. North Am. — 1996. — Vol. 10. — P. 499—530.
28. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin // Frankfurt: Meidinger Sohn, 1856. — 447 p.
29. Antithrombin III profiles in malignancy, relationship to primary tumors and metastatic sites / Honegger H., Anderson N., Hewitt L. A., Tullis J. L. // Thromb. Haemost. — 1981. — Vol. 46. — P. 500—503.
30. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: Incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complication / Nand S., Fisher S. G., Salgia R., Fisher R. I. // J. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 5. — P. 1998—2003.
31. A prothrombotic state in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy / Rella C., Coviello M., Giotta F., Maiello E., Colavito P., Colangelo D., Quaranta M., Colucci G., Schittulli F. // Breast Cancer Res. Treat. — 1996. — Vol. 40. — P. 151—159.
32. Cooper H. A., Bowie E. J. W., Owen C. A. J. Evaluation of patients with increased fibrinolytic split products in their serum // Mayo Clin. Proc. — 1974. — Vol. 49. — P. 654—657.
33. Luzzatto G., Schafer A. I. The prethrombotic state in cancer // Semin. Oncol. — 1990. — Vol. 17. — P. 147—159.
34. Rasche H., Dietrich M. Hemostatic abnormalities associated with malignant diseases // Eur. J. Cancer. — 1977. — Vol. 13. — P. 1053—1064.
35. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer / Edwards R. L., Rickles F. R., Moritz T. E., Henderson W. G., Zacharski L. R., Forman W. B., Cornell C. J., Forcier R. J., O'Donnell J. F., Headley E. // Am. J. Clin. Pathol. — 1987. — Vol. 88. — P. 596—602.
36. Francis J. L. Hemostasis and cancer // Med. Lab. Sci. — 1989. — Vol. 46, N 4. — P. 331—346.
37. Levin J., Conley C. L. Thrombocytosis associated with malignant disease // Arch. Intern. Med. — 1964. — Vol. 14. — P. 497—500.
38. Steingart R. H. Coagulation disorders associated with neoplastic disease // Recent Results Cancer Res. — 1988. — Vol. 108. — P. 37—43.
39. Goldsmith G. H. Jr. Hemostatic disorders associated with neoplasia // Disorders of Hemostasis / O. D. Ratnoff, C. D. Forbes (eds.). — 2nd ed. — Philadelphia: Grune & Stratton, 1991. — P. 352—368.
40. Ratnoff O. D. Hemostatic emergencies in malignancy // Semin. Oncol. — 1989. — Vol. 16, N 6. — P. 561—571.

41. Selroos O. Thrombocytosis // *Acta. Med. Scand.* — 1973. — Vol. 93. — P. 431—436.
42. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5. — P. 632—634.
43. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study / Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton L. J. 3rd. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 809—815.
44. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study / Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N., Rooke T. W., Lohse C. M., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton L. J. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 585—593.
45. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate / Caine G. J., Stonelake P. S., Lip G. Y., Kehoe S. T. // *Neoplasia.* — 2002. — Vol. 4. — P. 465—473.
46. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study / Heit J. A., O'Fallon W. M., Petterson T. M., Lohse C. M., Silverstein M. D., Mohr D. N., Melton L. J. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1245—1248.
47. Venous thromboembolism and cancer / Baron J. A., Gridley G., Weiderpass E., Nyrén O., Linet M. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1077—1080.
48. Gomes M. P., Deitcher S. R. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients // *Oncology (Huntingt.)*. — 2003. — Vol. 17. — P. 126—135.
49. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: Incidence, causes and prognostic relevance / Ottinger H., Belka C., Kozole G., Engelhard M., Meusers P., Paar D., Metz K. A., Leder L. D., Cyrus C., Gnath S. // *Eur. J. Haematol.* — 1995. — Vol. 54. — P. 186—194.
50. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer / Stein P. D., Beemath A., Meyers F. A., Skaf E., Sanchez J., Olson R. E. // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, N 1. — P. 60—68.
51. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism / Sørensen H. T., Møller-Jensen L., Olsen J. H., Baron J. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, N 25. — P. 1846—1850.
52. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients Alok A., Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E., Fisher R. I., Kuderer N. M., Lyman G. H. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 3. — P. 484—490.
53. Gallus A. S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78. — P. 126—132.
54. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis / Prandoni P., Lensing A. W., Piccoli A., Bernardi E., Simonini P., Girolami B., Marchiori A., Sabbion P., Prins M. H., Noventa F., Girolami A. // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, N 10. — P. 3484—3488.
55. Elting L. S., Escalante C. P., Cooksley C. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 1653—1661.
56. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis / Blom J. W., Doggen C. J., Osanto S., Rosendaal F. R. // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293, N 6. — P. 715—722.
57. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers / Chew H. K., Wun T., Harvey D., Hong Zhou, White R. H. // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166, N 4. — P. 458—464.
58. Wun T., White R. H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2009. — Vol. 22, N 1. — P. 9—23.
59. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study / Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E., Lyman G. H. // *Cancer.* — 2005. — Vol. 104, N 12. — P. 2822—2829.
60. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using Medicare claims data / Levitan N., Dowlati A., Remick S. C., Tahsildar H. I., Sivinski L. D., Beyth R., Rimm A. A. // *Medicine (Baltimore).* — 1999. — Vol. 78, N 5. — P. 285—291.
61. Sallah S., Wan J. Y., Nguyen N. P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 575—579.
62. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy / Cavo M., Zampagni E., Cellini C., Tosi P., Cangini D., Cini M., Valdré L., Palareti G., Masini L., Tura S., Baccarani M. // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, N 6. — P. 2272—2273.
63. Kabbinnar F., Hurwitz H. I., Fehrenbacher L. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 4. — P. 60—65.
64. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416 / Kuenen B. C., Levi M., Meijers J. C., van Hinsbergh V. W., Berkhof J., Kakkar A. K., Hoekman K., Pinedo H. M. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 11. — P. 2192—2198.
65. Shah M. A., Ilson D., Kelsen D. P. Thromboembolic events in gastric cancer: High incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 11. — P. 2574—2576.
66. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors — a meta-analysis: On behalf of the Subcommittee on Hemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH / Barbui T., Finazzi G., Grassi A., Marchioli R. // *Thromb. Haemost.* — 1996. — Vol. 75, N 2. — P. 368—371.
67. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients / Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M., Schwarzer G., Sandercock J., Trelle S., Weingart O., Bayliss S., Djulbegovic B., Bennett C. L., Langensiepen S., Hyde C., Engert A. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, N 10. — P. 708—714.
68. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients / Kröger K., Weiland D., Ose C., Neumann N., Weiss S., Hirsch C., Urbanski K., Seeber S., Scheulen M. E. // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 297—303.
69. Effect of Factor V Leiden and prothrombin G20210 — A mutations on thromboembolic risk in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention trial / Abramson N., Costantino J. P., Garber J. E., Berliner N., Wickerham D. L., Wolmark N. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, N 13. — P. 904—910.
70. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival / Alcalay A., Wun T., Khatri V., Chew H. K., Harvey D., Hong Z., White R. H. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 7. — P. 1112—1118.
71. Factor V Leiden and PT G20210A mutations in cancer patients with and without venous thrombosis / Eroglu A., Kurtman C., Ulu A., Cam R., Akar N. // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3, N 5. — P. 1323—1324.
72. Prevalence of Factor V 1691 G-A (Leiden) and prothrombin G20210A polymorphisms and the risk of venous thrombosis among cancer patients / Eroglu A., Ulu A., Cam R., Kurtman C., Akar N. // *J. Thromb. Thrombolys.* — 2007. — Vol. 23, N 1. — P. 31—34.
73. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients / Kennedy M., Andreescu A. C., Greenblatt M. S., Jiang H., Thomas C. A., Chassereau L., Wong C., Durda P., Cushman M. // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 128, N 3. — P. 386—388.
74. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study / Blom J. W., Vanderschoot J. P., Oostindier M. J., Osanto S., van der Meer F. J., Rosendaal F. R. // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, N 3. — P. 529—535.
75. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways / Andtbacka R. H., Babiera G., Singletary S. E., Hunt K. K., Meric-Bernstam F., Feig B. W., Ames F. C., Ross M. I., Dejesus Y., Kuerer H. M. // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243, N 1. — P. 96—101.
76. Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis // *J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 95, N 2. — P. 167—174.
77. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study / Fisher B., Costantino J. P., Wickerham D. L., Redmond C. K., Kavanah M., Cronin W. M., Vogel V., Robidoux A., Dimitrov N., Atkins J., Daly M., Wieand S., Tan-Chiu E., Ford L., Wolmark N. // *J. Natl. Cancer.* — 1998. — Vol. 90, N 18. — P. 1371—1388.

78. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group / Pritchard K. I., Paterson A. H., Paul N. A., Zee B., Fine S., Pater J. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14, N 10. — P. 2731—2737.
79. Saphner T., Tormey D. C., Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — Vol. 9, N 2. — P. 286—294.
80. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma / Knight R., DeLap R. J., Zeldis J. B., Summit C. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2079—2080.
81. Rajkumar S. V., Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2079.
82. Rajkumar S. V. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — Vol. 80, N 12. — P. 1549—1551.
83. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: A prospective multicentre study / Cortelezzi A., Moia M., Falanga A., Pogliani E. M., Agnelli G., Bonizzoni E., Gussoni G., Barbui T., Mannucci P. M., CATHEM Study Group // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 129, N 6. — P. 811—817.
84. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer / Lee A. Y., Levine M. N., Butler G., Webb C., Costantini L., Chushu Gu., Julian J. A. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 9. — P. 1404—1408.
85. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients / Tesselaar M. E., Ouwerkerk J., Nooy M. A., Rosendaal F. R., Osanto S. // *Eur. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 40, N 15. — P. 2253—2259.
86. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis / Khorana A. A., Kuderer N. M., Culakova E., Lyman G. H., Francis C. W. // *Blood.* — 2008. — Vol. 111, N 10. — P. 4902—4907.
87. Falanga A. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis // *Haematologica.* — 2005. — Vol. 90, N 2. — P. 90—149.
88. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer / Lyman G. H., Khorana A. A., Falanga A., Pearson D. C., Flowers C., Jahanzeb M., Kakkar A., Kuderer N. M., Levine M. N., Liebman H., Mendelson D., Raskob G., Somerfield M. R., Thodiyil P., Trent D., Francis C. W. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 34. — P. 5490—5505.
89. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer / Lee A. Y., Levine M. N., Baker R. I., Bowden C., Kakkar A. K., Prins M., Rickles F. R., Julian J. A., Haley S., Kovacs M. J., Gent M. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, N 2. — P. 146—153.
90. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) / Tsai A. W., Cushman M., Rosamond W. D., Heckbert S. R., Tracy R. P., Aleksic N., Folsom A. R. // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 113, N 8. — P. 636—642.
91. Falanga A. The effect of anticoagulant drugs on cancer // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2, N 8. — P. 1263—1265.
92. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer / Altiribas M., Coskun H. S., Er O., Ozkan M., Eser B., Unal A., Cetin M., Soyuer S. // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2, N 8. — P. 1266—1271.
93. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin and survival in advanced cancer: the framing advanced malignancy outcome study (FAMOUS) / Kakkar A. K., Levine M. N., Kadziola Z., Lemoine N. R., Low V., Patel H. K., Rustin G., Thomas M., Quigley M., Williamson R. C. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 10. — P. 1944—1948.
94. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy / Klerk C. P., Smorenburg S. M., Omen H. M., Lensing A. W., Prins M. H., Piovella F., Prandoni P., Bos M. M., Richel D. J., van Tienhoven G., Büller H. R. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 10. — P. 2130—2135.
95. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism / Lee A. Y., Rickles F. R., Julian J. A., Gent M., Baker R. I., Bowden C., Kakkar A. K., Prins M., Levine M. N. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 10. — P. 2123—2129.
96. Donati M. B. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2009. — Vol. 22, N 1. — P. 3—8.
97. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the antithrombotic properties of parnaparin, a low molecular weight heparins / Maugeri N., de Gaetano C., Barbanti M., Donati M. B., Cerletti C. // *Haematologica.* — 2005. — Vol. 90, N 6. — P. 883—889.
98. Parnaparin, a low molecular weight heparin, prevents P-selectin-dependent formation of platelet-leukocyte aggregates in human whole blood / Maugeri N., Di Fabio C., Barbanti M., de Gaetano G., Donati M. B., Cerletti C. // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 97, N 6. — P. 965—973.

Поступила 18.04.2011

*Sergey Alexandrovich Shaposhnikov¹, Sergey Vasilievich Sinkov²,
Igor Borisovich Zabolotskikh³*

HEMOSTASIS ABNORMALITIES ASSOCIATED WITH CANCER: CONTEMPORARY OVERVIEW

¹ MD, PhD, Applicant for Doctor Degree, Chair of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology,
Kuban State Medical University (4, ul. Sedina, Krasnodar, 350063, RF)

² MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology,
Kuban State Medical University (4, ul. Sedina, Krasnodar, 350063, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chair of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology,
Kuban State Medical University (4, ul. Sedina, Krasnodar, 350063, RF)

Address for correspondence: Sinkov Sergey Vasilievich, kv. 88, d. 136, ul. Rossiyskaya,
Krasnodar, 350901, RF; e-mail: ssinkov@yandex.ru

First literature evidence of relationship between venous thrombosis and neoplastic disease was published 145 years ago. More recently multiple histopathological, laboratory and clinical data were obtained to confirm this relationship. Venous thrombosis and pulmonary thromboembolism are common (4 to 20%) complications of cancer and are a leading cause of deaths in cancer patients. It is quite possible that frequency of venous thrombosis and pulmonary thromboembolism is underestimated, since by autopsy this rate may be more than 50%. This overview describes current evidence-based 2007 American Society of Clinical Oncology guidelines for prevention and treatment of venous thromboembolism associated with cancer.

Key words: neoplastic disease, hemostasis abnormalities, venous thrombosis, prevention of thrombotic events.

*Ирина Михайловна Шестопалова¹, Алла Анатольевна Маркович²,
Анастасия Андреевна Каширина³, Леонид Александрович Мерзликин⁴,
Антонио Константинович Чекини⁵*

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОИДНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ

¹ Д. м. н., заведующая, отделение госпитальной терапии и функциональной диагностики

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения

(поликлиника) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Ординатор кафедры внутренних болезней Ставропольской государственной медицинской академии

(355017, РФ, г. Ставрополь, ул. Мира, г. 310)

⁴ Д. м. н., врач, отделение госпитальной терапии и функциональной диагностики

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Аспирант, отделение торакальной онкологии торакоабдоминального отдела

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения, Маркович Алла Анатольевна, e-mail: a-markovich@yandex.ru

Нейроэндокринные опухоли обладают способностью вырабатывать гормоны и вазоактивные пептиды, избыточная продукция которых приводит к возникновению различных симптомов и синдромов вследствие поражения разных органов. В частности, при поражении сердца — к развитию фиброэластоза эндокарда и карциноидной болезни сердца. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с карциноидным синдромом до настоящего времени являются одной из основных причин смертности, поэтому своевременная диагностика и лечение приводят к значительному улучшению качества и продолжительности жизни больных. В статье освещено современное состояние проблемы поражения сердца при нейроэндокринных опухолях. Представлена краткая историческая справка, подробно описаны клинические симптомы, инструментальные и биохимические методы диагностики. Изложены общие принципы лечения карциноидной болезни сердца.

Ключевые слова: карциноидная болезнь сердца, патогенез, клиническая картина, принципы обследования и лечения.

Карциноидная болезнь сердца (КБС), или карциноидный кардиальный синдром, — одно из проявлений развернутой клинической картины функционирующих нейроэндокринных опухолей (НЭО), обусловленное фиброэластозом или утолщением эндокарда, преимущественно правого желудочка (ПЖ) и клапанов, вследствие избыточной продукции серотонина и других вазоактивных метаболитов НЭО.

КБС выявляется у каждого второго пациента с карциноидным синдромом (КС), у каждого пятого пациента

может быть началом клинических проявлений функционирующих НЭО. До настоящего времени КБС остается одной из основных причин заболеваемости и смертности пациентов с КС [1; 2]. При этом каждая четвертая смерть от КС происходит от сердечной недостаточности.

В 1952 г. G. Björk и соавт. [3] впервые описали клинические проявления КБС у пациента со стенозом отверстия легочного клапана и с недостаточностью трехстворчатого клапана. Хирургическая коррекция патологии клапанов при карциноидном поражении сердца впервые выполнена в 1963 г. В ранних публикациях применение клапанной хирургии ограничивалось неприемлемо высокой послеоперационной летальностью (20—50%) [4; 5]. В более поздних работах успехи кардиохирургии обусло-

вили снижение послеоперационной летальности до 10% и менее, что расширило показания к хирургическому лечению таких больных [6; 7].

В последние годы интерес к проблеме КБС возрос в связи с успехами диагностики и лечения НЭО.

В патогенезе КБС следует отметить существенную роль биологически активных веществ, в первую очередь серотонина. Он участвует в реакциях, приводящих к росту соединительной ткани и появлению связанного с опухолью фиброза. В частности, этот гормон стимулирует синтез коллагена интерстициальными клетками клапанов сердца [4; 8; 9]. Тахикинины, брадикинины, гистамин, вещество Р и другие медиаторы также действуют как стимуляторы фиброобразования и рассматриваются в патогенезе КБС.

Фиброзелостоз эндокарда и клапанов обнаруживается в виде бляшкообразных утолщений эндокарда, состоящих из гладких мышечных клеток, которые окружены стромой, богатой мукополисахаридами, коллагеном и микрофибриллами, не пенетрирующими во внутреннюю эластическую оболочку. Смещение клапанных створок, сухожильных хорд и сосочковых мышц приводит к возникновению дефекта клапанного аппарата правых отделов сердца, что проявляется нарушением внутрисердечной гемодинамики: регургитацией, стенозами или тем и другим одновременно.

Фиброз может обусловить крайне опасные нарушения гемодинамики из-за клапанной патологии. Во-первых, повышение жесткости клапанов правых отделов сердца снижает возможность перекачивания крови из ПЖ в легкие, а затем в левые отделы, что приводит к перегрузке объемом и дилатации правого предсердия и ПЖ, т. е. к формированию эксцентрической гипертрофии правых отделов [1; 10—12]. Во-вторых, рано наступает венозный застой в большом круге кровообращения. Он обусловлен повышением давления в правом предсердии и полых венах. В-третьих, гемодинамически значимое следствие пороков — выраженное снижение сердечного выброса, особенно при физической нагрузке, что сопровождается нарушением перфузии периферических органов и тканей.

КС встречается примерно в 10% случаев НЭО и чаще возникает при метастатическом поражении печени. Поэтому возникновение КС связывают с нарушением печеночного барьера и выходом пептидов в системный кровоток. Высокие концентрации высвобождаются опухолью в нижнюю полую вену и далее — в правые отделы сердца [9; 13]. Кровь затем проходит через легкие, в которых разрушаются побочные продукты распада опухоли. Этим объясняется преобладание поражения клапанов правых отделов сердца, что сопровождается в дальнейшем нарушением гемодинамики. Увеличенное давление в ПЖ и его дилатация вследствие гемодинамической перегрузки иногда вызывают повторное открытие овального отверстия и, таким образом, создают шунт между правым и левым предсердиями с риском развития левосторонней КБС. Следует подчеркнуть, что при КБС поражаются главным образом правые отделы (правое предсердие и ПЖ), тогда как поражение клапанов левых отделов сердца наблюдается в 10—15% случаев. Метастазы в миокарде выявляются менее чем в 5%

случаев [2; 10]. Метастазы в проводящей системе сердца отмечаются редко [14].

Диагноз КБС устанавливают на основании совокупности симптомов, прежде всего проявлений самого КС, проявлений сердечно-сосудистой патологии, а также клинических симптомов, обусловленных локализацией очагов поражения.

Для клинической картины КС характерны приливы крови к голове, диарея, бронхоспазм (шумное дыхание).

Вазомоторные нарушения по типу приливов крови проявляются гиперемией кожи в виде эритематозного покраснения кожных покровов головы и шеи (область прилива крови к лицу). Во время сосудистой реакции цвет кожи может изменяться от красного до цианотического, а затем наблюдается выраженная бледность. Продолжительные приступы гиперемии изредка сопровождаются слезотечением и отеком периорбитальной области. Системные эффекты также могут проявляться тахикардией и артериальной гипотензией, но иногда артериальное давление не изменяется. Артериальная гипертензия регистрируется редко, в связи с чем КС нельзя считать ее причиной.

Симптоматика поражений желудочно-кишечного тракта — выраженный абдоминальный синдром, который проявляется наличием диареи, болями по ходу кишечника. Сосудодвигательные реакции сопровождаются усиленной перистальтикой, урчанием в животе с внезапными болевыми приступами и острым развитием диареи. Однако чаще диарея бывает хронической с секреторным компонентом, в тяжелых случаях сопровождается нарушением процессов всасывания в кишечнике.

Влияние серотонина на гладкую мускулатуру бронхов может приводить к резкому сужению последних и развитию астмоидных приступов. Продолжительность приступов значительно варьирует — от 30 с до 10 мин, причем в ряде случаев приступы могут повторяться несколько раз в течение суток. Их возникновение чаще всего провоцируется нервным или физическим напряжением, приемом алкоголя.

Изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные преобладанием поражения клапанов правых отделов сердца, сопровождаются появлением или усугублением признаков венозного застоя, прежде всего в большом круге кровообращения. Больные отмечают быстрое нарастание отеков, увеличение живота, чувство распирания по всему животу, как правило, указывающее на появление асцита. Появляется тяжесть в правом подреберье, что обусловлено гепатомегалией (растяжение глассоновой капсулы). Вторым важным признаком — возникновение одышки либо изменение ее характера (уменьшение интенсивности одышки при легочной гипертензии). Третий клинический признак — увеличение общей слабости и быстрой утомляемости при выполнении минимальной нагрузки. Такое снижение физической активности объясняется резким уменьшением сердечного выброса.

Клиническая картина КС и симптомы поражения клапанов правых отделов сердца дополняются проявлениями, обусловленными локализацией очагов поражения. Помимо гормонального воздействия диссеминированный процесс может стать причиной непроходимости

кишечника или кишечного кровотечения [11; 15; 16]. Иногда КС сопровождается миастенией, болью в костях.

При осмотре необходимо обращать внимание на признаки, характерные для правожелудочковой недостаточности. Это, прежде всего, выраженный акроцианоз, иногда с желтушным оттенком, что обусловлено застоем крови в венах большого круга кровообращения и нарушением в связи с этим функции печени. Лицо больных одутловатое. Вены шеи набухшие, даже в вертикальном положении. При выраженной недостаточности трехстворчатого клапана можно обнаружить пульсацию вен шеи, совпадающую с систолой желудочков (положительный венный пульс). Правая граница относительной сердечной тупости смещена вправо за счет дилатации правых отделов. Отмечается также значительное расширение границ абсолютной тупости сердца. Обращает на себя внимание выраженная разлитая прекардиальная пульсация, обусловленная значительной гипертрофией и дилатацией ПЖ. Пульсация определяется слева от грудины (усиленный и разлитой сердечный толчок) и распространяется на эпигастральную область. Иногда заметно даже ритмичное сотрясение грудины. Печень увеличена, иногда значительно, резко уплотнена, умеренно болезненная при пальпации, ее край закруглен, при сформировавшемся кардиальном печеночном фиброзе становится плотной, край ее заостряется.

Проявления патологии правых отделов сердца дополняются данными аускультации: изменение звучности I и II тонов сердца, появление патологического III тона (при недостаточности трикуспидального клапана). При выслушивании диастолического шума по левому краю грудины, реже над мечевидным отростком можно предполагать стеноз трикуспидального или недостаточность клапана легочной артерии. На недостаточность трехстворчатого клапана указывает систолический шум, выслушиваемый между левым краем грудины и левой срединно-ключичной линией в V—VI межреберье, реже над мечевидным отростком.

При инструментальных исследованиях также выявляется патология правых отделов сердца. Следует подчеркнуть, что инструментальная диагностика КБС сопряжена с трудностями, так как при выполнении рентгенографии органов грудной клетки или электрокардиографического исследования признаки поражения сердца не выявляются у каждого второго пациента.

Для рентгенологической картины характерно выбухание дуг ПЖ и правого предсердия, расширение центральных ветвей легочной артерии.

Характерными для КБС считаются следующие электрокардиографические признаки [11; 17—19]: гипертрофия и перегрузка правого предсердия и ПЖ, блокады ножек пучка Гиса, синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий; снижение комплекса QRS; неспецифические нарушения реполяризации (см. рисунок).

Трансторакальная эхокардиография — ЭхоКГ («золотой стандарт») позволяет выявить специфическую картину карциноидного сердца более чем у 70% пациентов: утолщение, уплотнение створок трикуспидального клапана и клапана легочной артерии, реже эндокарда ПЖ, интимы полых вен, самой легочной артерии и ко-

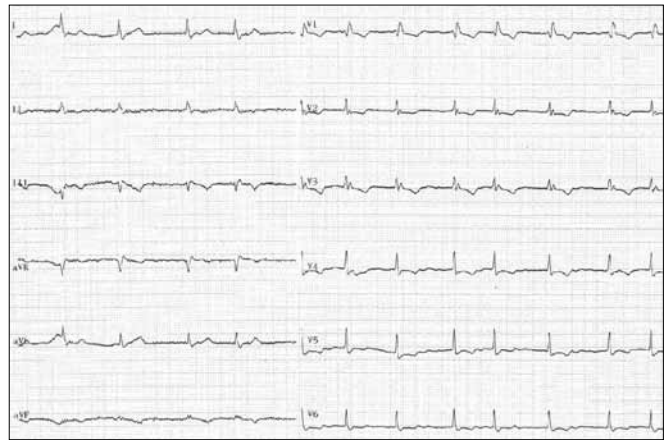


Рисунок. Электрокардиограмма пациента 55 лет, наблюдавшегося по поводу нейроэндокринной опухоли без выявленного первичного очага, метастазов в печени и брыжейке тонкой кишки, карциноидного поражения сердца. Фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 72 мин⁻¹, очаговый кардиофиброз, нарушение внутрисердечной проводимости по правой ножке пучка Гиса.

ронарного синуса [14; 20—22]. При двухмерной ЭхоКГ могут выявляться косвенные признаки порока — дилатация и гипертрофия правого предсердия и ПЖ, соответствующие объемной перегрузке этих отделов сердца. Обнаруживаются парадоксальные движения межжелудочковой перегородки и систолическая пульсация нижней полых вен. Прямые и достоверные признаки трикуспидальной регургитации определяются при доплеровском исследовании. В зависимости от степени недостаточности при цветовом доплеровском исследовании струя трикуспидальной регургитации выявляется в правом предсердии на различной его глубине. Иногда она достигает нижней полых вен и печеночных вен [5; 23]. При доплеровском исследовании клапанной недостаточностью считаются признаки регургитации. Признаки стеноза выявляются в случае увеличения скоростей потоков на клапанах, а также при увеличении максимального градиента давления [11; 17; 20]. Следует подчеркнуть, что у большинства пациентов преобладает трикуспидальная регургитация; часто выявляются комбинированные пороки трикуспидального и клапана легочной артерии.

В качестве дополнения к трансторакальной ЭхоКГ чреспищеводная ЭхоКГ может потребоваться для визуализации клапана легочной артерии и определения выраженности легочного стеноза, который часто недооценивается из-за низкого сердечного выброса при выраженной трикуспидальной регургитации [11; 17].

Диагноз КБС основывается на клинических и инструментальных данных и дополняется определением специфических биохимических маркеров, которыми считаются 5-гидроксининдолуксусная кислота (5-ОИУК) в моче и серотонин в плазме крови [24; 25].

Прогрессирование поражения клапанных структур ассоциируется с высоким пиковым уровнем 5-ОИУК. Вероятность поражения сердца увеличивается при длительном повышении этого биомаркера в моче более

75 мкмоль/сут. Напротив, постоянно низкий уровень 5-ОИУК предполагает более благоприятное течение КБС [12; 14; 22; 25].

Гиперпродукция серотонина может служить признаком развития фиброза эндокарда.

Выявление повышенного уровня 5-ОИУК и серотонина у больных с КС позволяет своевременно назначить медикаментозное лечение и тем самым предотвратить или приостановить развитие кардиальных фиброзных изменений.

Перспективным в диагностическом плане считается определение в плазме натрийуретических пептидов (NTproBNP) [10]. Натрийуретические пептиды продуцируются предсердиями и желудочками. Их циркуляция возрастает при увеличении гемодинамической нагрузки на миокард. Высокий уровень в плазме крови предсердных натрийуретических пептидов ассоциируется с кардиоидным сердцем, и их высокий уровень служит прогностическим фактором более неблагоприятного прогноза [12; 14; 25]. Недавно было показано, что N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида имеет большую точность для диагностики кардиоидной болезни сердца, чем предсердный натрийуретический пептид [12; 14].

Избыточная продукция хромогранина А (пороговый уровень в сыворотке крови 30 ЕД/л) указывает на возможное прогрессирование опухоли. Определение хромогранина А позволяет получить информацию о тенденции течения НЭО и помогает осуществлять более жесткий контроль заболевания.

Общие принципы лечения КБС предусматривают комплексное лечение НЭО, симптоматическую терапию правожелудочковой сердечной недостаточности, а также хирургическое лечение патологии клапанов, что является весьма перспективным направлением.

Комплексное лечение НЭО предполагает активную хирургическую тактику: радикальные и циторедуктивные операции. Последние выполняют для уменьшения опухолевой массы и, как следствие, — снижения уровня экспрессии гормонов. Кроме того, применяются такие методы, как химиоэмболизация и радиочастотная абляция. Современные возможности лечения НЭО значительно расширились за счет внедрения в практику системной терапии, которая предполагает биотерапию аналогами соматостатина и интерферонами α , химиотерапию, таргетную терапию. Методом выбора при неоперабельных или метастатических новообразованиях является радионуклидная терапия.

Основными системными препаратами при КБС служат аналоги соматостатина. Они контролируют клинические синдромы, которые вызваны гиперсекрецией вазоактивных соединений, снижают риск развития кардиоидных кризов и специфического фиброза [10; 13]. В настоящее время аналоги соматостатина считаются препаратами первого ряда при КС. Учитывая значимое снижение риска развития специфического фиброза, их следует назначать всем больным, у которых превышен пороговый уровень биомаркеров. Теоретически привлекательным является предположение, что широкое применение аналогов соматостатина за последние несколько десятилетий привело к уменьшению числа новых случа-

ев ИБС, однако данное наблюдение пока не подтверждено ни в одном клиническом исследовании.

При нарушениях гемодинамики, обусловленных патологией клапанов правых отделов сердца, одним из методов симптоматической терапии является лечение правожелудочковой недостаточности. Застойная сердечная недостаточность обычно поддается терапии диуретиками и венозными вазодилататорами. Дозу подбирают в зависимости от диуреза и выраженности отеков. При тяжелой рефрактерной трикуспидальной недостаточности назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Сердечные гликозиды эффективны при фибрилляции предсердий. При рефрактерной сердечной недостаточности и тяжелой дисфункции ПЖ показаны инотропные средства (предпочтительно добутамин).

При клапанной хирургии обсуждаются два принципиальных вопроса: во-первых — сроки протезирования; во-вторых — виды протезов. На начальных этапах развития хирургии этого раздела операции выполняли только при выраженных клинических проявлениях патологии клапанов, в настоящее время хирургическое лечение предлагается все большему числу больных при легких проявлениях патологии клапанов, поскольку усиление проявлений КБС повышает риск смерти в послеоперационный период [4]. Преимущество механических протезов заключается в лучшей гемодинамике и в отсутствии риска дегенерации клапанов, индуцированной воздействием биологически активных веществ. В то же время обязательное применение антикоагулянтов в случае использования механических протезов представляет значительный риск кровотечений в процессе эмболизации печеночных артерий или других хирургических процедур, выполняемых для достижения гормонального контроля. Выбор метода протезирования следует делать индивидуально.

Результаты применения современных принципов лечения за последние два десятилетия свидетельствуют об увеличении средней продолжительности жизни больных с метастатическими НЭО с 1,5 до 7 лет [4; 26]. По данным литературы, рост выживаемости объясняется лучшими результатами лечения и более частым применением протезирования клапанов сердца. Возможно, улучшенный прогноз также отражает эффект все более широкого применения хирургической циторедукции, абляции метастазов в печени и системного применения аналогов соматостатина.

Таким образом, для своевременного выявления поражения сердца при диагностике КБС следует назначать трансторакальную ЭхоКГ.

При наличии клинических признаков застойной сердечной недостаточности у больных КБС рекомендуется применять кардиомаркеры (NTproBNP) для оценки тяжести состояния больного КБС и эффективности лечения.

Уровень биохимических маркеров (5-ОИУК, серотонин, хромогранин А) необходимо определять при назначении системной терапии.

Эффективное лечение кардиоидного сердца предполагает лечение аналогами соматостатина, раннюю операцию на пораженных клапанах сердца наряду с терапией сердечной недостаточности.

Комплексное патогенетическое и симптоматическое лечение КБС позволит увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Factors associated with progression of carcinoid heart disease / Muller J. E., Connolly H. M., Rubin J., Seward J. B., Modesto K., Pellikka P. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1005—1015.
2. Shehata B. M., Thomas J. E., Doudenko-Rufforny I. Metastatic carcinoid to the conducting system—is it a rare or merely unrecognized manifestation of carcinoid cardiopathy? // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — Vol. 126. — P. 1538—1540.
3. Biork G., Axen O., Thorson A. Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiocardiology // *Am. Heart. J.* — 1952. — Vol. 44. — P. 143—148.
4. Modlin I. M., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. — Felsenstein C. C. C. P., 2007. — 294 p.
5. Assessment of patient foramen ovale in carcinoid heart disease / Mansencal N., Mitry E., Forissier J. F., Martin F., Redheuil A., Lepre C., Farcot J. C., Joseph T., Lacombe P., Rougier P., Dubourg O. // *Am. Heart. J.* — 2006. — Vol. 151. — P. 1129.
6. Carcinoid heart disease: early failure of an allograft valve replacement / Ohri S. K., Schofield J. B., Hodgson H., Oakley C. M., Keogh B. E. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — Vol. 58. — P. 1161—1163.
7. Bioprosthetic tricuspid valve stenosis associated with extensive plaque deposition in carcinoid heart disease / Ridker P. M., Chertow G. M., Karlson E. W., Neish A. S., Schoen F. J. // *Am. Heart. J.* — 1991. — Vol. 121. — P. 1835—1838.
8. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н., Кузьминов А. Е. — М: Литтерра, 2007. — С. 103.
9. Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects / Rajamannan N. M., Caplice N., Anthikad F., Sebo T. J., Orszulak T. A., Edwards W. D., Tajik J., Schwartz R. S. // *J. Heart. Valve. Dis.* — Vol. 10. — 2001. — P. 827—831.
10. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substance to ultrasound-detectable cardiac abnormalities / Lundin L., Norheim I., Landelius J., Oberg K., Theodorsson-Norheim E. // *Circulation.* — 1988. — Vol. 77. — P. 264—269.
11. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients / Pellikka P. A., Tajik A. J., Khandheria B. K., Seward J. B., Callahan J. A., Pitot H. C., Kvols L. K. // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87. — P. 1188—1196.
12. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor / Zuetenhorst J. M., Bonfrer J. M., Korse C. M., Bakker R., van Tinteren H., Taal B. G. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1609—1615.
13. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine / Connolly H. M., Crary J. L., McGoon M. D., Hensrud D. D., Edwards B. S., Edwards W. D., Schaff H. V. // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 581—588.
14. Evaluation of glycosaminoglycan content and 5-hydroxytryptamine 2B receptor in the heart valves of Sprague-Dawley rats with spontaneous mitralvalvulopathy — a possible exacerbation by dl-amphetamine sulfate in Fischer 344 rats? / Elangbam C. S., Wehe J. G., Barton J. C., Krull D. L., Nyska A., Crabbs T., Kissling G. E. // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 2006. — Vol. 58. — P. 89—99.
15. Rate variability in carcinoid heart disease / Hoffmann J., Grimm W., Menz V., Wied M., Funck R., Arnold R., Maisch B. // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 128—131.
16. Atrial fibrillation in carcinoid heart disease: The role of Serotonin. A review of the literature / Langer C., Piper C., Vogt J., Heintze J., Butz T., Lindner O., Burchert W., Kersting C., Horstkotte D. // *Clin. Res. Cardiol.* — 2007. — Vol. 96. — P. 114—118.
17. Transoesophageal echocardiography improves the diagnostic value of cardiac ultrasound in patients with carcinoid heart disease / Lundin L., Landelius J., Andren B., Uberg K. // *Br. Heart. J.* — 1990. — Vol. 64. — P. 190—194.
18. Incidence and evolution of carcinoid syndrome in the heart / Moyssakis I. E., Rallidis L. S., Guida G. F., Nihoyannopoulos P. I. // *J. Heart Valve Dis.* — 1997. — Vol. 6. — P. 625—630.
19. Ross E. M., Roberts W. C. The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease // *Am. J. Med.* — 1985. — Vol. 79. — P. 339—354.
20. Connolly H. M., Pellikka P. A. Carcinoid heart disease // *Cur. Cardiol. Report.* — 2006. — Vol. 8. — P. 96—101.
21. Ferrans V. J., Roberts W. C. The carcinoid endocardial plaque; an ultrastructural study // *Hum. Pathol.* — 1976. — Vol. 7. — P. 387—409.
22. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats / Gustafsson B. I., Tommeras K., Nordrum I., Loennechen J. P., Brunsvik A., Solligard E., Fossmark R., Bakke I., Syversen U., Waldum H. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1517—1522.
23. Carcinoid heart disease: diagnosis by two-dimensional echocardiography / Howard R. J., Drobnac M., Rider W. D., Keane T. J., Finlayson J., Silver M. D., Wigle E. D., Rakowski H. // *Circulation.* — 1982. — Vol. 66. — P. 1059—1065.
24. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease / Zuetenhorst J. M., Korse C. M., Bonfrer J. M., Bakker R. H., Taal B. G. // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90. — P. 2073—2079.
25. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // *J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 89. — P. 151—160.
26. Prognosis of carcinoid heart disease analysis of 200 cases over two decades / Moler J. E., Pellikka P. A., Bgernheim A. M., Schaff H. V., Rubin J., Connolly H. M. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 3320—3327.

Поступила 23.07.2011

*Irina Mikhailovna Shestopalova¹, Alla Anatolievna Markovich²,
Anastasia Andreyevna Kashirina³, Leonid Alexandrovich Merzlikin⁴,
Antonio Konstantinovich Chekini⁵*

BASIC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARCINOID HEART DISEASE

¹ MD, PhD, DSc, Head, Hospital Therapy and Functional Diagnosis Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, Senior Researcher, Outpatient Diagnosis and Treatment Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ Attending Physician, Chair of Internal Diseases, Stavropol State Medical Academy
(310, ul. Mira, Stavropol, 355017, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Physician, Outpatient Diagnosis and Treatment Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ Postgraduate Student, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Markovich Alla Anatolievna, Outpatient Diagnosis and Treatment Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: a-markovich@yandex.ru

Neuroendocrine tumors can produce hormones and vasoactive peptides whose overproduction leads to development of symptoms and syndromes due to various organic lesions, in particular to endocardial fibroelastosis and carcinoid heart disease in patients with cardiac disorders. Cardiovascular complications in patients with carcinoid syndrome are a leading cause of death, therefore timely diagnosis and treatment may considerably improve quality of life and prolong survival. The paper describes current state of knowledge about cardiac disorders associated with neuroendocrine tumors. It contains a brief historical overview, a detailed presentation of clinical symptoms, instrumental and biochemical diagnostic techniques, general guidelines for the treatment of carcinoid heart disease.

Key words: carcinoid heart disease, pathogenesis, clinical pattern, guidelines for examination and treatment.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Валерий Евгеньевич Шевченко¹, Магина Хасуева²,
Ирина Владимировна Поддубная³, Наталья Евгеньевна Арноцкая⁴,
Марат Азатович Таипов⁵, Валентина Александровна Юрченко⁶,
Давид Георгиевич Заригзе⁷*

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Профессор, д. б. н., заведующий лабораторией онкопротеомики, отдел эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Аспирант, кафедра онкологии РМАПО Минздравсоцразвития РФ (123836, РФ, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1)

³ Член-корреспондент РАМН, профессор, д. м. н., заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе, РМАПО Минздравсоцразвития РФ (123836, РФ, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1)

⁴ Старший научный сотрудник, лаборатория онкопротеомики, отдел эпидемиологии и профилактики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁵ Лаборант-исследователь, лаборатория онкопротеомики, отдел эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁶ К. б. н., старший научный сотрудник, отделение эпидемиологии опухолей, отдел эпидемиологии и профилактики опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁷ Член-корреспондент РАМН, профессор, д. м. н., заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, лаборатория онкопротеомики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Шевченко Валерий Евгеньевич;
e-mail: vshev@nm.ru

Идентификация маркеров для раннего выявления и мониторинга рака молочной железы является приоритетным направлением онкологии. Нами разработана и апробирована новая методология поиска маркеров рака молочной железы — профилирование низкомолекулярного протеома (1—20 кДа) плазмы крови. Данный подход включал три основных компонента: роботизированную предварительную подготовку образцов, время-пролетную масс-спектрометрию с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией, обработку данных с помощью биоинформационного пакета программ. Для поиска потенциальных маркеров проведен скрининг 100 образцов плазмы крови больных раком молочной железы и 60 контрольных образцов. В результате исследования обнаружены пептиды/белки, которые могут в перспективе использоваться в качестве маркеров рака молочной железы.

Ключевые слова: биомаркеры, рак молочной железы, профилирование протеомов, плазма крови.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире и 5-е место в структуре смертности. В год

РМЖ в мире заболевают более 1 000 000 женщин, из них умирают более 300 000. В России РМЖ также занимает лидирующее положение в структуре заболеваемости и

смертности от злокачественных опухолей. В год в России РМЖ заболевают более 50 000 женщин, умирают более 20 000. Заболеваемость РМЖ повсеместно растет, в то время как смертность от РМЖ снижается практически во всех экономически развитых странах. В России отмечается рост как заболеваемости, так и смертности от РМЖ [1]. Снижение смертности от РМЖ в первую очередь можно объяснить широким распространением во многих экономически развитых странах маммографического скрининга, в результате которого РМЖ выявляется на ранней стадии [1]. Однако необходимо отметить, что чувствительность и специфичность маммографического скрининга невелика — не более 50—60%. Мета-анализ семи рандомизированных исследований с участием 500 000 женщин позволил выявить, что смертность женщин, принявших участие в маммографическом скрининге, снизилась на 30—35%. Кроме того, очевидно, что этот метод не может применяться для мониторинга заболевания и оценки результатов лечения у больных с распространенным процессом. При этом эффективность для раннего доклинического выявления РМЖ других методов визуализации, таких, как ультразвукография, магнитно-резонансная маммография, не доказана [2—4].

Все перечисленное указывает на необходимость разработки новых методов диагностики и клинического мониторинга РМЖ. Особенный интерес представляют протеомные маркеры опухолевого роста. Интерес к изучению протеомных маркеров можно связать с тем, что их можно идентифицировать в крови на ранней стадии заболевания и они применимы для мониторинга течения заболевания.

В этой области достигнуты положительные результаты. Технологический прогресс позволил улучшить и ускорить изучение протеома плазмы/сыворотки с помощью новых методов масс-спектрометрии (МС) на основе время-пролетной масс-спектрометрии (ВПМС) с усиленной поверхностью лазерной десорбцией/ионизацией (УПЛАДИ) и матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ) [5]. Эти методы использовались при изучении протеома сыворотки/плазмы крови для диагностики РМЖ. Выявлены комбинации белков (белки), специфичные для больных с ранними и поздними стадиями РМЖ [6—12]. Кроме того, масс-спектрометрические исследования протеома сыворотки/плазмы крови позволили идентифицировать белки, экспрессия которых закономерно менялась в соответствии с клиническим течением заболевания и ответом на терапию. Важно отметить высокую воспроизводимость результатов, полученных в различных лабораториях в отношении некоторых пептидов/протеинов, которые с высокой достоверностью позволяли отличать образцы, полученные у больных РМЖ, от контрольных. Это указывает на потенциальную возможность идентификации маркеров РМЖ с помощью методов МС.

В своем исследовании мы исходили из того, что маркеры РМЖ могут секретироваться в кровоток самой опу-

холью, окружающими ее тканями или другими органами и тканями в ответ на опухолевый рост. Мы использовали МАЛДИ-ВПМС-профилирование низкомолекулярной фракции (НМФ) протеома образцов плазмы крови для того, чтобы отличить больных РМЖ от контрольных лиц. Продемонстрированы возможности и перспективность разработанного метода для обнаружения потенциальных маркеров РМЖ. В результате исследования обнаружен ряд пептидов/белков, которые могут в перспективе использоваться для выявления этой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали плазму крови 100 больных с гистологически подтвержденным диагнозом РМЖ (I—II стадия) (случай) и 60 практически здоровых женщин (контроль) в возрасте от 50 до 78 лет. Образцы плазмы онкологических пациентов получали перед проведением хирургической операции и других видов лечения. Образцы крови собирали в пластиковые пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой, центрифугировали (3600 об./мин) при комнатной температуре в течение 10 мин, аликвоты по 100 мкл замораживали и хранили при температуре -80°C . Перед исследованием их оттаивали при комнатной температуре в течение 15 мин и немедленно обрабатывали. Образцы плазмы больных РМЖ и контрольной группы произвольно делили на подгруппы (75 и 45) для построения классификационных моделей (процесс обучения) с помощью биоинформационного пакета «ClinProTools 2.1» («Bruker Daltonics») (СРТ) и внешней оценки их дискриминационной способности (25 и 15).

Предварительное фракционирование плазмы проводили с помощью магнитных микрочастиц «MB-WCX» («Bruker Daltonics»), покрытых слабой катионообменной фазой, по методике производителя. Подготовку МАЛДИ-пластин («Bruker 384 MTP AnchorChip») выполняли как описано ранее [13].

Профилирование протеома плазмы крови проводили на время-пролетном tandem масс-спектрометре «Ultraflex II» («Bruker Daltonics») [14].

Для сравнения наборов обучающих данных (случай—контроль) использовали биоинформационный пакет СРТ. Математические алгоритмы визуализации СРТ идентифицировали, выдвигали на первый план и локализовали те ионы спектров, площади пиков которых достоверно различались в сравниваемых группах образцов. Применяли методы классической статистики (пакет СРТ) в комбинации с различными алгоритмами построения классификационных моделей, такими, как генетический алгоритм (ГА), метод опорных векторов (МОВ), контролируемые нейронные сети (КНС), алгоритм быстрой классификации (АБК).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ различных участков масс-спектров после фракционирования позволил выявить пики в диапазоне масс от 1 до 20 кДа, которые отвечали в основном однозарядным ионам протонированных пептидов/протеинов. В обучающем тесте детектировали около 380 различных пиков/спектров при отношении сигнал/шум > 2 в диапазоне масс от 1000 до 20000 Да (325 для 1—10 кДа, 55 для 10—20 кДа), что давало матрицу из 380×120 интен-

сивностей (площадей) пиков для двух классов. Данные статистической обработки, часть из которых представлена в табл. 1, свидетельствовали, что 263 пика имели достоверно различающиеся уровни сигнала ($p < 0,01$) в масс-спектрах образцов плазмы больных РМЖ и контроля. Анализ усредненных масс-спектров показал, что у больных РМЖ интенсивность 256 пиков увеличивалась, а 7 пиков — уменьшалась. Все эти ионы относились к

дифференциально экспрессированным пептидам/белкам, которые можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров РМЖ. Для иллюстрации различий в усредненных масс-спектрах двух изучаемых групп на рис. 1 представлен отдельный участок спектра в диапазоне масс 3300—3650 Да. Пики с m/z 3425 и 3477 Да характеризуются различной интенсивностью для 2 классов (больных РМЖ и здоровых женщин) и соответствуют

Таблица 1

Часть результатов статистического анализа усредненных масс-спектров плазмы крови пациентов 2 групп (РМЖ/контроль) после обработки программой СРТ

Mass	DAve	PTTA	Ave1	Ave2	StdDev1	StdDev2
13 863,15	0,68	7,71035E-29	0,89	0,2	0,31	0,1
14 627,91	0,77	1,54076E-27	0,99	0,23	0,35	0,12
14 696,43	0,63	8,85182E-27	0,81	0,18	0,3	0,1
19 897,16	1,07	8,85182E-27	1,39	0,32	0,51	0,21
13 314,18	0,47	2,66235E-26	0,66	0,19	0,22	0,1
13 084,29	0,96	6,84876E-26	1,31	0,35	0,46	0,2
13 355,92	0,61	6,84876E-26	0,84	0,23	0,29	0,13
17 052,23	0,88	1,62856E-25	1,19	0,31	0,4	0,22
13 275,46	0,7	3,12248E-25	0,96	0,26	0,36	0,14
13 085,3	0,55	6,84876E-25	0,74	0,18	0,28	0,1
13 699,28	0,38	5,8970E-24	0,51	0,13	0,21	0,07
16 904,45	0,47	5,46074E-23	0,62	0,16	0,22	0,14
18 586,13	0,66	9,66036E-23	0,9	0,24	0,36	0,15
17 382,83	1,48	8,62262E-22	2,01	0,53	0,82	0,34
17 254,97	1,26	5,30887E-22	1,71	0,45	0,67	0,34
13 442,97	0,54	6,97574E-22	0,76	0,22	0,31	0,12
16 736,14	0,66	1,08069E-21	0,87	0,21	0,32	0,2
15 646,21	0,48	2,2563E-21	0,6	0,13	0,23	0,15
12 511,46	0,72	6,5158E-21	1,05	0,33	0,42	0,17
12 866,78	0,22	1,13976E-20	0,32	0,1	0,12	0,06
12 688,80	0,63	7,12572E-20	0,93	0,3	0,36	0,17

AveN — среднее значение для площади пика класса N; DAve — разница средних значений площадей пиков для двух классов; Mass — m/z иона; PTТА — величина p для t -теста; StdDevN — стандартное отклонение значения площади пика для класса N.

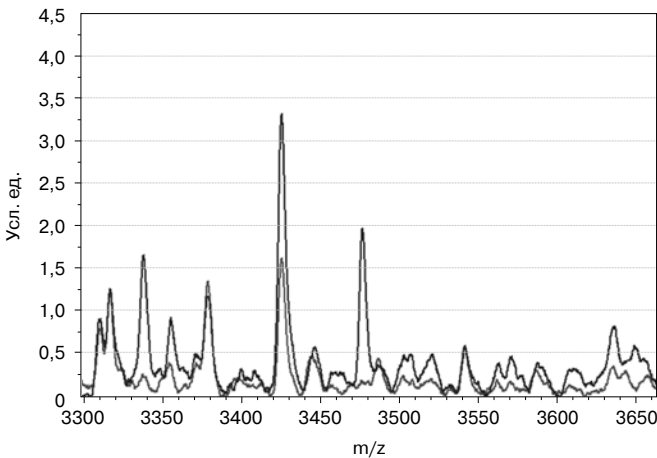


Рисунок 1. Участок усредненных масс-спектров МАЛДИ-пептидов/протеинов образцов плазмы крови (РМЖ/контроль), захваченных магнитными микрочастицами со слабой катионообменной фазой.

пептидам/протеинам с повышенной экспрессией у больных РМЖ.

В этой связи наибольший интерес вызывают пептиды/протеины, представленные в масс-спектре протонированными ионами со значениями m/z 13 863, 14 628, 14 696, 14 897, 13 314 Да, интенсивности которых с наибольшей статистической достоверностью различались между двумя классами. Эти пики расположены в верхней части табл. 1 и имеют самые низкие значения p (t -тест). Для иллюстрации дискриминационной способности комбинации из двух пиков масс-спектра на рис. 2 представлено двумерное распределение их площадей (в произвольных единицах) для каждого образца (РМЖ/контроль), используемого в процессе обучения СРТ. Порядковые номера пиков в спектре и их величины m/z указаны над осями X и Y . По оси X отложены значения площадей для пика с m/z 13 863 Да, по оси Y — для пика с

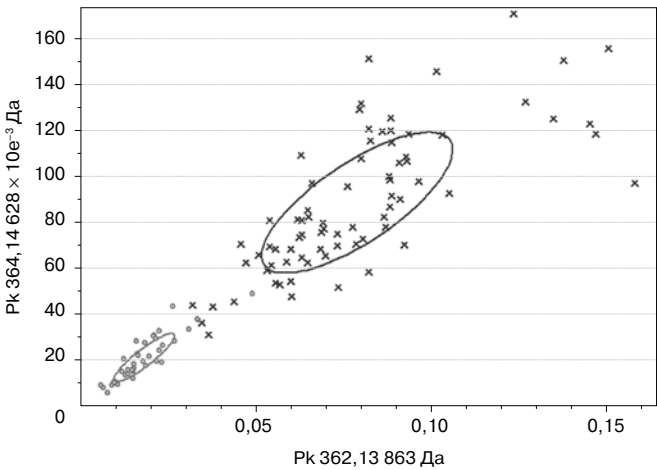


Рисунок 2. Способность идентифицировать источник образцов плазмы крови (РМЖ/контроль), основанная на значениях площадей пиков с m/z 13 863 и 14 628 Да (в условных единицах) в процессе обучения СРТ.

m/z 14 628 Да. Эллипсами выделены стандартные отклонения этих значений для каждого класса. Приведенный график демонстрирует, что большая часть значений площадей этих пиков меньше в образцах контрольной группы (кружки) по сравнению с образцами больных РМЖ (крестики). В дальнейшем дискриминационная способность некоторых из перечисленных пиков была подтверждена с помощью 4 классификационных алгоритмов при построении моделей.

Для формирования моделей использовали классификаторы с набором различных параметров и сравнивали полученные результаты. Генерацию моделей проводили во всем диапазоне масс-спектра от 1000 до 20 000 Да. Для предварительной оценки прогнозирующей способности моделей использовали протокол перекрестной проверки, в котором программа СРТ случайно выбирала $2/3$ данных в качестве набора обучения и $1/3$ — как испытательный набор, чтобы определить, насколько правильно данная модель позволяла прогнозировать РМЖ. В табл. 2 представлены результаты перекрестной проверки, которые демонстрируют высокую распознавательную способность метода ГА и МОВ ($> 97\%$).

Полученные наборы пиков, отличающие образцы плазмы крови больных РМЖ от контроля, в дальнейшем использовали для внешней проверки в независимой серии из 40 образцов. Основываясь на результатах испытательной серии, вычисляли чувствительность и специфичность построенных дискриминационных моделей. Согласно данным, представленным в табл. 3, наивысшие значения этих параметров имелись у наборов пиков, выявленных методом ГА. Данная модель разделяла образцы плазмы крови пациентов РМЖ и контроля с чувствительностью 95% и со специфичностью 97%. Анализ качественного состава модели ГА, представленного в табл. 4, показал, что она состояла из 5 пиков, уровни сиг-

Таблица 2
Результаты перекрестной проверки дискриминационных моделей, построенных с помощью различных классификаторов

Название алгоритма	Перекрестная валидация, %			
	средняя по классам	больные РМЖ	контроль	распознавательная способность
Генетический алгоритм	99	99	99	100
Метод опорных векторов	98	97	99	100
Нейронные сети с учителем	91	86	97	99
Алгоритм быстрого классификации	92	85	98	93

Таблица 3

Чувствительность и специфичность построенных дискриминационных моделей (данные внешней проверки с помощью дополнительной серии образцов), %

Классификационные алгоритмы	Чувствительность	Специфичность
Генетический алгоритм	95	97
Метод опорных векторов	60	96
Контролируемые нейронные сети	88	95
Алгоритм быстрой классификации	68	93

нала которых для двух классов достоверно различались ($p < 0,01$). Для сравнения в табл. 5 приведены подобные параметры для модели, построенной с помощью МОВ и состоящей из 7 пиков, в которой уровни сигнала только 4 пиков достоверно различались ($p < 0,01$) для двух классов. Эта дискриминационная модель разделяла образцы плазмы крови пациентов РМЖ и контроля с чувствительностью 60% и со специфичностью 96% (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружение и идентификация маркеров для раннего выявления, мониторинга клинического течения заболевания и индивидуализации лечения является приоритетным направлением онкологии. Научные открытия в этой области приведут к оптимизации методов раннего выявления и лечения злокачественных опухолей и в результате — к снижению смертности от них.

За прошедшее десятилетие опубликованы данные [6—12], описывающие различия в УПЛАДИ-ВП-масс-спектрах протеомов образцов сыворотки, полученных от больных РМЖ и женщин контрольной группы. Недавно Y. Fan и соавт. [6] исследовали 128 образцов сыворотки

Таблица 4

Качественный состав дискриминационной модели, построенной с помощью генетического алгоритма

Индекс пика	Масса (m/z), Да	Области интегрирования, используемые для классификации	
		стартовая масса (m/z), Да	конечная масса (m/z), Да
79	2288,35	2285,11	2293,32
89	2448,57	2433,92	2459,40
261	7007,05	6988,34	7017,46
380	19 897,16	19 863,67	19 942,92
1	1007,22	1005,68	1010,06

Таблица 5

Качественный состав дискриминационной модели, построенной с помощью метода опорных векторов

Индекс пика	Масса (m/z), Да	Области интегрирования, используемые для классификации	
		стартовая масса (m/z), Да	конечная масса (m/z), Да
99	2622,52	2613,04	2630,92
103	2732,96	2727,42	2737,96
107	2790,28	2781,99	2795,30
115	2916,73	2910,34	2920,73
191	4711,49	4702,36	4721,35
354	12 948,27	12 912,25	12 980,94
380	19 897,16	19 863,67	19 942,92

больных РМЖ и 158 образцов практически здоровых женщин с использованием двух типов УПЛАДИ-ВПМС. Применяя алгоритм классификации (дерево решения), авторы предложили модель из трех потенциальных маркеров РМЖ (пики ионов с m/z 6630, 8139 и 8942 Да), концентрации которых были выше в образцах сыворотки больных РМЖ. Представленные пики ионов также обнаружены нами в масс-спектрах фракции катионных белков плазмы крови больных и контрольной группы, и характер изменения их сигналов совпадает с данными этих авторов. Чувствительность при использовании моделей на базе этих маркеров для обнаружения РМЖ составила 96,45%, специфичность — 94,87% [6]. Маркер-кандидат, которому отвечает ион с m/z 6630 Да, идентифицирован как аполипопротеин С-1. Другие два потенциальных маркера (8139 и 8942 Да), уровни которых увеличиваются в сыворотке больных РМЖ при переходе от I к IV стадии заболевания, представляют собой усеченную форму компонента комплемента С3а и компонент комплемента С3а соответственно [6].

В другом исследовании [7] с помощью УПЛАДИ-ВПМС были проанализированы образцы сыворотки 75 больных РМЖ и 26 лиц контрольной группы. Спектры генерировали на 8 чипах IMAC30 Ni и Q10 pH. Для построения классификационной модели с помощью алгоритма дерева решений были автоматически выбраны 3 пика. Эффективность созданной модели, которая в дальнейшем использовалась для перекрестной валидации, составила от 68 до 87%.

A. Lebrecht и соавт. [8] изучали 20 образцов сыворотки, полученных у 10 больных РМЖ, и 10 контролей. Спектры получали методом УПЛАДИ-ВПМС на 3 различных чипах. Диагностические наборы позволяли отличать онкологических больных от контроля со специфичностью и с чувствительностью около 90%. C. Belluco и со-

авт. [9] исследовали методом УПЛАДИ-ВПМС сыворотку от 150 больных РМЖ (I стадия) и 150 субъектов контрольной группы. Образцы произвольно делили на группу для обучения методу (109 контролей и 109 случаев) и для анализа слепым методом (46 контролей и 46 случаев). Дискриминационный набор состоял из 7 пиков и обеспечивал чувствительность 95,6% и специфичность 86,5%.

В отличие от этих исследований, мы использовали технологию МАЛДИ-ВПМС, которая разработана значительно лучше, чем УПЛАДИ-ВПМС [15]. При профилировании плазмы, полученной от больных РМЖ и контрольной группы, мы обнаружили ряд ионов, которые соответствовали пептидам/протеинам с различными уровнями экспрессии. Нами обнаружены потенциальные маркеры, различные комбинации которых позволяли разделять образцы плазмы больных РМЖ и контрольной группы с чувствительностью и со специфичностью > 90%. В зависимости от типа классификатора были созданы качественно различные модели, проверка которых на дополнительной серии образцов слепым методом позволяла проводить отбор наиболее эффективных из них. Самую высокую чувствительность и специфичность обеспечивала модель, сформированная ГА (> 95%). Представленные результаты указывают на то, что модель, построенная ГА, обладает наибольшей эффективностью при разделении образцов плазмы крови больных РМЖ и контрольной группы. Можно утверждать с большой долей вероятности, что отобранные маркеры обладают высокими дискриминационными свойствами. Тем не менее число проанализированных нами образцов плазмы крови больных РМЖ относительно невелико, что может сказаться на проверке качества представленных моделей. В этой связи необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и уточнения полученных результатов.

Кроме того, отдельные пептиды (например, с m/z 13 863, 14 628, 14 696, 19 897, 13 314 Да), интенсивность которых с наибольшей статистической достоверностью позволяла отличить плазму больных РМЖ от плазмы контрольной группы, могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров РМЖ и нуждаются в дополнительном исследовании.

В представленной работе мы применили МАЛДИ-ВПМС-анализ плазмы крови и определили значения m/z пиков, которые отвечают потенциальным маркерам РМЖ и могут в дальнейшем использоваться для разработки технологий, связанных с маркерами плазмы крови. Основное преимущество такого подхода заключается в высокой надежности и производительности масс-спектрометрических методов. После идентификации и синтеза ключевых белков могут быть созданы антитела для разработки высокопроизводительных, дешевых тест-систем. В дальнейшем эти наборы могут быть включены в проспективные испытания для оценки прогностического значения этих белков в распознавании рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана, унифицирована и апробирована новая методология поиска маркеров РМЖ — профилирование низкомолекулярных протеомов (1—20 кДа) плазмы крови. Данный подход включал три основных

компонента: роботизированную предварительную подготовку образцов, МАЛДИ-ВПМС, обработку данных с помощью биоинформационного пакета программ. При фракционировании плазмы использовались магнитные частицы с катионообменным покрытием для специфического захвата биомолекул. Данная платформа была оптимизирована и успешно использовалась для автоматизированной подготовки клинических образцов перед масс-спектрометрическим анализом. Проведение анализа с помощью МАЛДИ-ВПМС обеспечивало высокую чувствительность, специфичность, воспроизводимость, необходимые для анализа сложных протеомов. Изучена возможность использования различных классификационных алгоритмов программного пакета СРТ для генерации диагностически значимых наборов пептидов/протеинов из данных по масс-спектрометрическому профилированию плазмы крови больных РМЖ и контрольной группы. Продемонстрированы возможности и перспективность разработанного подхода для обнаружения потенциальных маркеров РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заридзе Д. Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. — М.: ИМАПресс, 2009.
2. Заридзе Д. Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 4—5. — С. 489—495.
3. Заридзе Д. Г. Скрининг злокачественных опухолей с использованием методов лучевой диагностики // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* — 2004. — Т. 1—2. — С. 49—52.
4. Breast cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention. International Agency for Research of Cancer. World Health Organization. — IARC Press, 2002.
5. Шевченко В. Е. Современные масс-спектрометрические методы в ранней диагностике рака // *Масс-спектрометрия.* — 2004. — Т. 1, № 2. — С. 103—126.
6. Detection and identification of potential biomarkers of breast cancer / Fan Y., Wang J., Yang Y., Liu Q., Fan Y., Yu J., Zheng S., Li M., Wang J. // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 136, N 8. — P. 1243—1254.
7. Detection of breast cancer by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry tissue and serum protein profiling / Gast M. C., van Dulken E. J., van Loenen T. K., Kingma-Vegter F., Westerga J., Flohil C. C., Knol J. C., Jimenez C. R., van Gils C. H., Wessels L. F., Schellens J. H., Beijnen J. H. // *Int. J. Biol. Markers.* — 2009. — Vol. 24, N3. — P. 130—141.
8. Surface-enhanced Laser Desorption / Ionisation Time-of-flight Mass Spectrometry to Detect Breast Cancer Markers in Tears and Serum // Lebrecht A., Boehm D., Schmidt M., Koelbl H., Grus F. H. // *Cancer Genomics Proteomics.* — 2009. — Vol. 6, N 2. — P. 75—83.
9. Serum proteomic analysis identifies a highly sensitive and specific discriminatory pattern in stage I breast cancer / Belluco C., Petricoin E. F., Mammano E., Facchiano F., Ross-Rucker S., Nitti D., Di Maggio C., Liu C., Lise M., Liotta L. A., Whiteley G. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 14, N 9. — P. 2470—2476.
10. A novel approach toward development of a rapid blood test for breast cancer / Vlahou A., Laronga C., Wilson L., Gregory B., Fournier K., McGaughey D., Perry R. R., Wright G. L., Semmes O. J. // *Clin. Breast Cancer.* — 2003. — Vol. 4. — P. 203—209.
11. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer / Li J., Zhang Z., Rosenzweig J., Wang Y. Y., Chan D. W. // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48. — P. 1296—1304.
12. SELDI-TOF-MS: the proteomics and bioinformatics approaches in the diagnosis of breast cancer / Hu Y., Zhang S., Yu J., Liu J., Zheng S. // *Breast.* — 2005. — Vol. 14. — P. 250—255.
13. Профилирование низкомолекулярного протеома плазмы крови для обнаружения потенциальных маркеров рака легкого / Шевченко В. Е., Арноцкая Н. Е., Трифонова О. П., Дашкевич А. С.,

Юрченко В. А., Заридзе Д. Г. // Масс-спектрометрия. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 245—254.

14. Shevchenko V. E., Arnotskaya N. E., Zaridze D. G. Detection of lung cancer using plasma protein profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry // *Eur. J. Mass. Spectrom.* — 2010. — Vol. 16, N 4. — P. 539—549.

15. Serum peptide profiling by magnetic particle-assisted, automated sample processing and MALDI-TOF mass spectrometry / Villanueva J., Philip J., Entenberg D., Chaparro C. A., Tanwar M. K., Holland E. C., Temps P. // *Anal. Chem.* — 2004. — Vol. 76. — P. 1560—1570.

Поступила 12.04.2011

*Valeriy Evgenievich Shevchenko¹, Madina Khasuyeva²,
Irina Vladimirovna Poddubnaya³, Natalia Arsenievna Arnotskaya⁴,
Marat Azatovich Taipov⁵, Valentina Alexandrovna Yurchenko⁶,
David Georgievich Zaridze⁷*

MASS-SPECTROMETRIC PROFILING OF BLOOD PLASMA LOW-MOLECULAR PROTEOME TO DETECT POTENTIAL BREAST CANCER MARKERS

¹ DSc, PhD, DSc, Professor, Head, Oncoproteomics Laboratory, Department of Tumor Epidemiology and Prevention, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² Postgraduate Student, Chair of Oncology, RMAPE (2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 123836, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAMS, Prorector for Teaching, RMAPE (2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 123836, RF)

⁴ MSc, Senior Researcher, Oncoproteomics Laboratory, Department of Tumor Epidemiology and Prevention, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ Laboratory Researcher, Oncoproteomics Laboratory, Department of Tumor Epidemiology and Prevention, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁶ MSc, PhD, Senior Researcher, Tumor Epidemiology Unit, Department of Tumor Epidemiology and Prevention, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁷ MD, PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAMS, Head, Department of Tumor Epidemiology and Prevention, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Shevchenko Valeriy Evgenievich, Oncoproteomics Laboratory, Department of Tumor Epidemiology and Prevention, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: vshev@nm.ru

Identification of biological markers for early detecting and monitoring of breast cancer is one of the most important fields of cancer research. In this study we developed a new procedure for discovery of tumor markers, which involves profiling of low-molecular blood plasma proteomes (1–20 kDa). Our approach consisted of three basic components: robotics pre-preparation of samples, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and bioinformatics software for mass spectral data processing. We analyzed 100 samples of blood plasma from breast cancer patients and 60 control samples. A combination of certain peptides/proteins has been identified that allows high sensitivity and specificity differentiation of plasma from breast cancer patients and plasma from controls. These peptides/proteins can be used in future as potential breast cancer markers.

Keywords: biomarkers, breast cancer, proteome profiling, blood plasma.

Александр Валентинович Шишкин¹, Наталья Геннадьевна Овчинина²,
Станислав Семенович Бессмельцев³

КОМБИНИРОВАННОЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ БИОЧИПОВ

¹ К. м. н., заведующий учебно-экспериментальной лабораторией, ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия (426034, РФ, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281)

² К. м. н., врач клинической лабораторной диагностики, ГУ Удмуртский Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (426067, РФ, г. Ижевск, ул. Труда, д. 17а)

³ Д. м. н., заместитель директора по научным вопросам, ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии (191024, РФ, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16)

Адрес для переписки: 426034, РФ, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281,
ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия,
Шишкин Александр Валентинович, e-mail: Shishkin_lab@mail.ru

В последние годы созданы иммунологические биочипы, позволяющие одновременно определять множество поверхностных антигенов на разных клетках. Анализ с помощью биочипов может быть дополнен другими исследованиями тех же самых клеток. При использовании биочипов, изготовленных на прозрачных и химически стойких подложках, связавшиеся клетки могут быть подвергнуты окрашиванию и микроскопическому исследованию в проходящем свете. Показана возможность проведения различных цитохимических исследований клеток, связавшихся с биочипами. Такой подход значительно повышает информативность анализа. Его использование должно быть особенно перспективным при исследовании клеток миелоидных опухолей.

Ключевые слова: иммунологический биочип, определение поверхностных антигенов клеток, цитохимическое исследование клеток.

Перспективным направлением иммунодиагностики является исследование клеток с использованием иммунологических биочипов (микроматриц) [1—7]. Подобный анализ не требует применения дорогостоящего оборудования, позволяя при этом определять множество различных поверхностных антигенов на разных клетках при очень низком расходе антител. Иммунологический биочип данного класса представляет собой твердую подложку, на которой в строго определенных участках («пятнах») иммобилизованы молекулы антител, специфичных к определяемым поверхностным антигенам клеток. Принцип анализа основан на связывании клеток, имеющих данные антигены, в области пятна биочипа.

Ранее было показано [6; 7], что при использовании биочипов, изготовленных на прозрачных химически стойких подложках, возможно выполнение окрашивания связанных клеток по Романовскому—Гимзе и проведения их морфологического исследования. Это зна-

чительно повышает информативность анализа. Однако такой подход не всегда позволяет достаточно точно идентифицировать разные субпопуляции клеток, имеющих те или иные одинаковые антигены и близкие морфологические характеристики. Представляется возможным более детальное исследование субпопуляций клеток при их цитохимическом окрашивании. Это должно оказаться востребованным, в первую очередь, при исследовании клеток миелоидных опухолей. Целью данной работы является демонстрация такой возможности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изготовление биочипов

Для изготовления биочипов были использованы подложки из прозрачного пластика, на которых в строго определенных участках были адсорбированы мышиные моноклональные антитела (IgG), специфичные к следующим поверхностным антигенам лейкоцитов человека: CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD38, CD41, CD42b, CD65, CD44, CD45, HLA-DR. Капли растворов антител объемом 0,25 мкл наносили на подложки в строго определенные участки. Затем подложки помещали в

камеру со 100% влажностью и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего высушивали на воздухе и замораживали при температуре -26°C в герметичных контейнерах с осушителем. При таком хранении биочипы не теряли своих свойств по меньшей мере в течение 12 мес.

СУЩНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были исследованы 2 образца суспензии клеток, выделенных из периферической крови больных с предварительным диагнозом «острый миелоидный лейкоз» (ОМЛ). При исследовании каждого образца использовали набор из 6 одинаковых биочипов. Клетки, связавшиеся с каждым из биочипов № 1—5, после фиксации обрабатывали реагентами для осуществления нужной цитохимической реакции: биочип № 1 — реакция для обнаружения миелопероксидазы; биочип № 2 — реакция с суданом черным-Б для обнаружения липидов; биочип № 3 — реакция для обнаружения α -нафтилацетатэстеразы и нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы; биочип № 4 — ШИК-реакция; биочип № 5 — реакция для обнаружения кислой фосфатазы. На биочипе № 6 цитохимические реакции не осуществляли. Вместо этого связавшиеся клетки после фиксации окрашивали по Романовскому—Гимзе.

Приготовление клеточной суспензии

Лейкоциты были выделены из периферической крови путем центрифугирования в градиенте плотности. Затем клетки трижды отмывали 0,9% раствором NaCl и ресуспензировали в растворе, содержащем 0,1% сухого молока, 20% (по объему) инактивированной нагреванием человеческой сыворотки и 1,5 мМ ЭДТА в PBS.

Подготовка биочипа к проведению анализа

После разморозки каждый биочип закрепляли в специально изготовленной кювете объемом 1 мл, ополаскивали 1% раствором BSA в буфере PBS, затем проводили трехкратную отмывку 0,05% раствором детергента Tween-20 на шейкере. После этого биочипы обрабатывали 1% раствором BSA в PBS при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем вновь отмывали раствором детергента и ополаскивали буфером.

Инкубация биочипа с клеточной суспензией и его отмывка

В кювету с каждым биочипом вносили суспензию клеток и инкубировали в течение 60 мин без перемешивания. Концентрация клеток и объем суспензии подбирали таким образом, чтобы при оседании клеток происходило полное заполнение ими поверхности биочипа. После завершения инкубации для устранения клеток, не связавшихся в участках с иммобилизованными антителами, биочипы несколько раз ополаскивали PBS. Качество отмывки оценивали при помощи стереомикроскопа МБС-1. Отмывку считали выполненной качественно, если клетки отсутствовали в участках подложки, не содержащих иммобилизованных антител, но оставались в области участков с иммобилизованными антителами. После завершения отмывки из кюветы осторожно удаляли избыток жидкости и осуществляли фиксацию связанных с биочипом клеток.

Фиксация и окрашивание связанных с биочипом клеток

Для исследования одного и того же образца клинического материала в данной работе использовали несколько одинаковых биочипов. Фиксацию и окрашивание связанных с ними клеток выполняли разными способами.

При проведении исследования с применением биочипов за основу были взяты общепринятые методики цитохимического окрашивания клеток [8; 9] в цитологических препаратах.

1. Окрашивание связанных с биочипом клеток для определения миелопероксидазы

Приготовление рабочего раствора. Смешивали 80 мг бензидина, 100 мл 70% этанола и 0,5 мл 5% раствора H_2O_2 .

Фиксация и окрашивание. Биочип со связанными клетками в течение 10—15 с фиксировали смесью (9:1) 95% этанола и 40% формалина, затем ополаскивали водой и высушивали на воздухе. После этого в течение 15—20 мин биочип обрабатывали свежеприготовленным рабочим раствором и промывали водой. Затем биочип обрабатывали красителем Романовского в течение 10—20 мин, ополаскивали дистиллированной водой и высушивали.

2. Окрашивание связанных с биочипом клеток для определения липидов

Приготовление рабочего раствора. 1,5 мл раствора (3 мг/мл) красителя судан черный-Б в этаноле смешивали с 1 мл фенольного буфера, который готовился из расчета (1,6 г кристаллического фенола, растворенного в 3 мл этанола, + 0,03 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл дистиллированной воды).

Фиксация и окрашивание. Биочип фиксировали в парах формалина в течение 10 мин, а затем выдерживали на воздухе в течение 15 мин. После этого биочип обрабатывали рабочим раствором в течение 1 ч, после чего в течение 30 с выдерживали в 70% этаноле. Такую промывку выполняли трижды с заменой этанола. Затем биочип промывали водой и высушивали. Затем дополнительно окрашивали по Маю—Грюнвальду—Гимзе. Вновь промывали биочип водой и высушивали его на воздухе.

3. Окрашивание связанных с биочипом клеток для последовательного определения α -нафтилацетатэстеразы и нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы

Фиксирующий раствор. 2 мг Na_2HPO_4 и 10 мг KH_2PO_4 в 3 мл дистиллированной воды + 4,5 мл ацетона + 2,5 мл 40% формалина.

Приготовление рабочего раствора-I. 0,1 мл раствора (20 мг/мл) α -нафтилацетата в этиленмонометиловом эфире добавляли к 1,9 мл 66 ммоль/л фосфатного буфера pH 6,3. Затем при тщательном перемешивании добавляли 0,4 мл свежеприготовленного раствора гексанитрита парарозанилина.

Приготовление рабочего раствора-II. 0,1 мл раствора (2,5 мг/мл) нафтол-AS-D-хлорацетата в N,N-диметилформамиде добавляли к 1,9 мл 66 ммоль/л фосфатного буфера pH 7,4. При тщательном перемешивании добавляли 0,5 мг прочного синего-BB.

Фиксация и окрашивание. Биочип со связавшимися клетками в течение 30 с фиксировали холодным буферным формалиноацетоновым раствором, промывали водой и высушивали на воздухе. Биочип 40 мин обрабаты-

вали рабочим раствором-I, осторожно промывали водой и высушивали на воздухе. После этого биочип в течение 10 мин обрабатывали рабочим раствором-II и промывали водой. Затем дополнительно докрашивали биочип водным раствором гематоксилина в течение 1—3 мин, еще раз промывали водой и высушивали на воздухе.

4. Окрашивание связанных с биочипом клеток для определения гликогена (ШИК-реакция)

Биочип в течение 10 мин фиксировали смесью (9:1) 95% этанола и 40% формалина, промывали дистиллированной водой и высушивали. Затем в течение 10 мин биочип обрабатывали 1% раствором йодной кислоты, вновь промывали дистиллированной водой и высушивали. Далее обрабатывали биочип реактивом Шиффа в течение 30 мин и промывали водой. После этого проводили дополнительное окрашивание гематоксилином в течение 15 мин. Еще раз промывали биочип проточной водой и высушивали на воздухе.

5. Окрашивание связанных с биочипом клеток для выявления кислой фосфатазы

Приготовление рабочего раствора. Смешивали 20 мг нафтол-AS-фосфата, 0,5 мл диметилформамида, 40 мл 0,1N раствора ацетата натрия, 8 капель 4% раствора парарозанилина в 2N HCl, 8 капель 4% водного раствора нитрита натрия. Доводили pH до 5,2—5,4, добавляя 0,1N HCl.

Фиксация и окрашивание. Биочип фиксировали смесью (9:1) 95% этилового спирта и 40% формалина в течение 30 с, а затем высушивали на воздухе. Затем биочип обрабатывали свежеприготовленным рабочим раствором в течение 2 ч в темноте при температуре + 37 °C и промывали проточной водой. Выполняли дополнительное окрашивание гематоксилином Майера в течение 15 мин. После этого промывали биочип проточной водой и высушивали.

6. Окрашивание связанных с биочипом клеток по Романовскому—Гимзе

Биочип фиксировали метанолом в течение 12 мин и высушивали на воздухе. Затем биочип обрабатывали раствором азура и эозина, промывали водой и высушивали.

Приготовление из биочипов долговременных препаратов для микроскопического исследования

Каждый биочип заключали между тщательно обезжиренными предметным и покровным стеклами в композицию для приготовления гистологических препаратов «Shandon-Mount» («Thermo-electron corporation», США). Препарат помещали под пресс до затвердевания.

Считывание и обработка результата

С помощью установленного на микроскопе цифрового фотоаппарата каждое пятно биочипа фотографировали при малом (×80) и большом (×1000) увеличении. В каждом пятне биочипа определяли плотность связывания клеток — отношение количества клеток к площади исследуемого участка поверхности пятна. При этом изучали не менее 3 участков размерами 100 × 100 мкм. Полученные значения усредняли и выражали в процентах. За 100% принимали среднюю плотность связывания клеток в области пятна с антителами, специфичными к антигену CD45, в которых связываются практически все типы лейкоцитов. Ранее было показано [6; 7], что выраженные в процентах значения плотности связывания

клеток численно совпадают с фактическим процентным содержанием клеток, имеющих данные антигены. Это условие выполняется, если инкубация биочипа с клеточной суспензией осуществлялась без перемешивания. Оценку результата цитохимического исследования осуществляли, просматривая микрофотографии участков каждого пятна биочипа, полученные на большом увеличении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическое исследование первого образца суспензии клеток (на биочипе № 6, окрашенном по Романовскому—Гимзе) показало, что в области пятен с антителами, специфичными к антигенам CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD38, CD44, CD45, CD65, HLA-DR, преобладают клетки, которые могут быть охарактеризованы как бласты. Связывание этих клеток в области пятен с антителами, специфичными к антигенам CD13, CD14, CD15, CD33, CD65, свидетельствует об их принадлежности к миелоидному ростку кроветворения. На данном биочипе была проведена оценка процентного содержания клеток, имеющих каждый из определяемых поверхностных антигенов (рис. 1).

При микроскопическом исследовании клеток, связанных на тех биочипах, где выполнялись цитохимические реакции, было установлено, что результаты реакций на миелопероксидазу (биочип № 1), кислую фосфатазу (биочип № 5), на липиды (биочип № 2) (рис. 2, А), а также результат ШИК-реакции (биочип № 4) (рис. 2, Б) были положительными. Продуктами ШИК-реакции (биочип № 4) и реакции на кислую фосфатазу (биочип № 5) клетки окрашивались диффузно. Комбинированная обработка реагентами для выявления α-нафтилэстеразы и хлорацетатэстеразы (биочип № 3) позволила выявить 2 типа клеток — монобласты и миелобласты.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что больная страдает острым миеломонобластным лейкозом (ОМЛ, M4 по классификации FAB).

Второй образец суспензии клеток был исследован с помощью точно такого же набора биочипов. Проведение морфологического исследования клеток на биочипе № 6, окрашенном по Романовскому—Гимзе, показало, что в области пятен с антителами, специфичными к антигенам CD11b, CD13, CD33, CD38, CD44, CD45, преобладают клетки с азурофильными гранулами, одним или двумя ядрышками, напоминающие промиелоциты. Связывание этих клеток в области пятен с антителами, специфичными к антигенам CD13, CD33, также свидетельствовало об их отношении к миелоидному ростку кроветворения. При оценке содержания клеток, имеющих определяемые поверхностные антигены (см. рис. 1), было отмечено высокое содержание CD11b-, CD13-, CD33-положительных клеток и низкое содержание клеток, имеющих антигены CD14, CD15, CD34, CD42b, CDw65, HLA-DR.

При микроскопическом исследовании клеток, связанных на тех биочипах № 1—5, где выполнялись цитохимические реакции, было установлено следующее. Результат реакции на миелопероксидазу (биочип № 1) и на липиды (биочип № 2) был резко положительным у большей части клеток, связавшихся в области пятен с антителами, специфичными к антигенам CD11b, CD13, CD33, CD38, CD44, CD45. При проведении ШИК-реакции (биочип № 4)

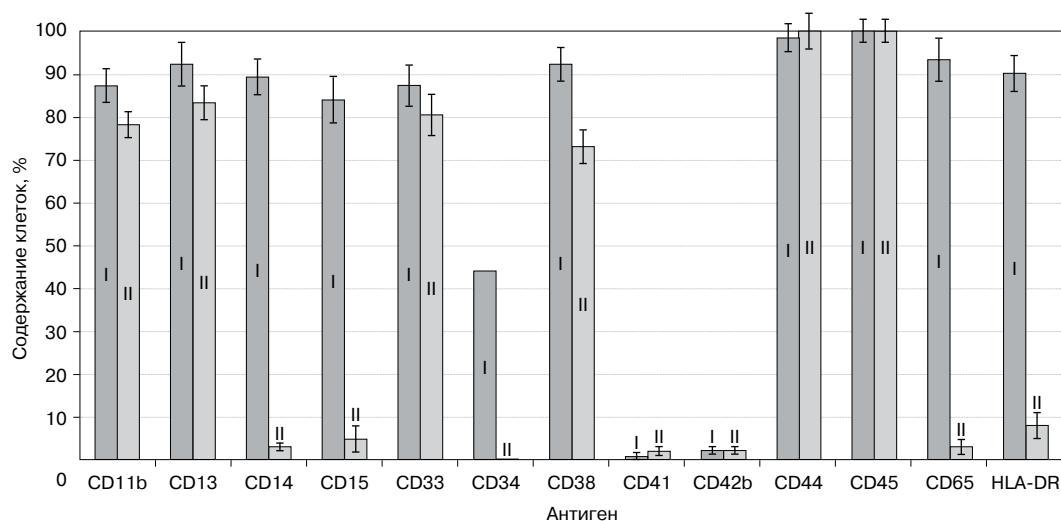


Рисунок 1. Результаты определения содержания клеток, экспрессирующих различные поверхностные антигены. I — образец № 1; II — образец № 2.

окрашивание большинства клеток, связанных в аналогичных пятнах, было умеренно выраженным. Продуктом реакции диффузно окрашивалась цитоплазма клеток.

При проведении реакции на кислую фосфатазу (биочип № 5) большинство клеток, связанных в соответствующих пятнах, окрашивалось слабо или не окрашивалось совсем. Тем не менее продуктом реакции окрашивалось небольшое (1—4%) количество клеток в различных пятнах биочипа. По-видимому, это были нормальные клетки, которые также содержатся в исследуемом образце.

При комбинированном цитохимическом окрашивании на хлорацетатэстеразу и α -нафтилацетатэстеразу (на биочипе № 3) отмечалось выраженное окрашивание клеток продуктом, характерным для реакции на хлорацетатэстеразу. Окрашивание на α -нафтилацетатэстеразу у большинства клеток, связанных в данных тестовых участках, было выражено очень слабо или отсутствовало.

На основании перечисленного можно сделать заключение, что больной страдает острым промиелоцитарным лейкозом (ОМЛ, М-3 по классификации FAB).

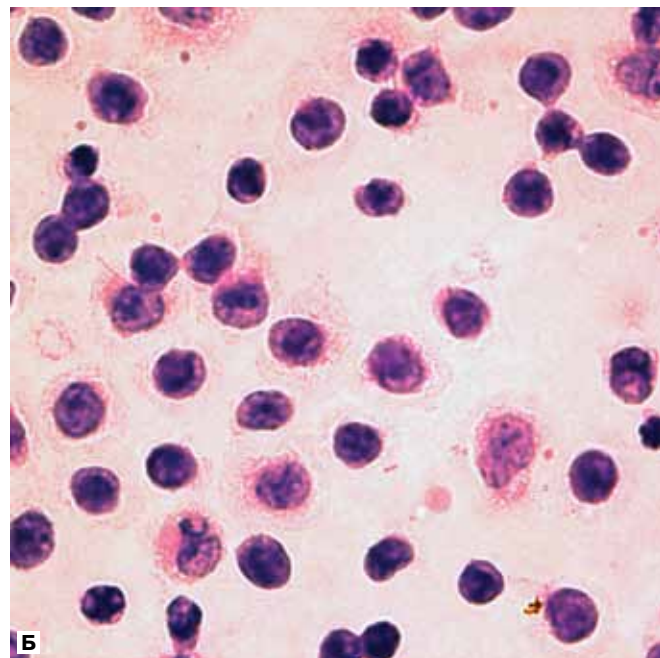
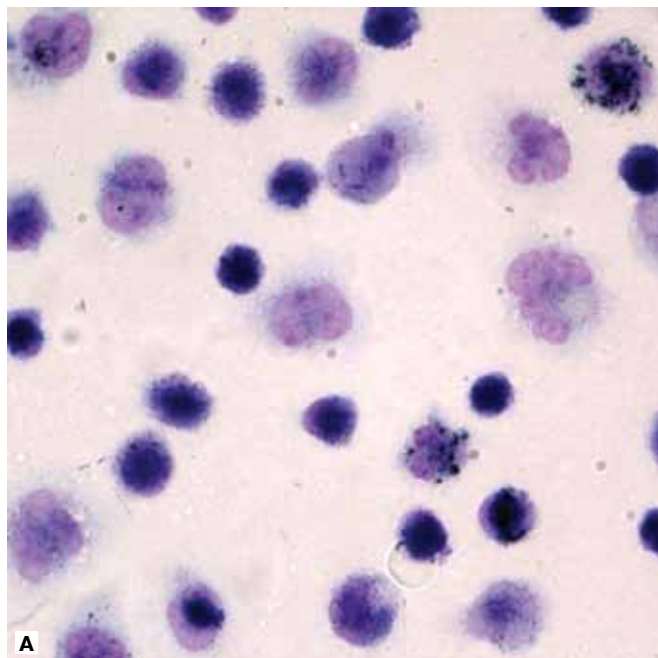


Рисунок 2. Микрофотографии выделенных из крови больной острым миелонобластным лейкозом (ОМЛ, М-4) клеток, связавшихся на двух разных биочипах в области пятен с антителами анти-CD13.

А. Выявление липидов путем окрашивания клеток суданом черным-Б ($\times 600$). **Б.** Выявление гликогена (ШИК-реакция) ($\times 600$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты иммунологического исследования, выполненного на биочипе, отражают высокое содержание клеток, экспрессирующих характерные для данных форм ОМЛ антигены [10; 11]. Вместе с тем дополнительные морфологическое и цитохимические исследования связанных с биочипами клеток позволили достаточно полно охарактеризовать их. Приведенные примеры свидетельствуют, что такой подход позволяет более четко различать разные типы клеток, экспрессирующие одни и те же поверхностные антигены. Проведение нескольких различных дополнительных цитохимических исследований связанных с биочипом клеток позволяет более надежно идентифицировать клетки различных вариантов ОМЛ по сравнению с окрашиванием только по Романовскому—Гимзе. Тем не менее окрашивание по Романовскому—Гимзе связанных клеток на дополнительном биочипе является целесообразным. Это обусловлено универсальностью данного способа окрашивания и возможностью лучшего изучения разных типов клеток при проведении морфологического исследования.

Описанный в данной статье подход позволяет избежать возможных противоречий между результатами цитохимического и иммунологического исследований, поскольку проводятся они на одних и тех же клетках.

При внедрении данного метода в практику использование нескольких одинаковых биочипов со связанными клетками для выполнения разных видов цитохимических исследований не должно приводить к существенному повышению стоимости анализа. Это обусловлено тем, что стоимость биочипов при налаживании их серийного производства должна быть весьма низкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang T. W. Binding of cells of distinct antibodies coated on solid surface // J. Immunol. Methods. — 1983. — Vol. 65. — P. 217—223.
2. Immunophenotyping of leukemias using a cluster of differentiation antibody microarray / Belov L., de la Vega O., dos Remedios C. G., Mulligan S. P., Christopherson R. I. // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61. — P. 4483—4489.
3. Screening microarrays of novel monoclonal antibodies for binding to T-, B- and myeloid leukaemia cells B / Belov L., Huang P., Chrisp J. S., Mulligan S. P., Christopherson R. I. // J. Immunol. Methods. — 2005. — Vol. 305. — P. 10—19.
4. Ko I. K., Kato K., Iwata H. Antibody microarray for correlating cell phenotype with surface marker // Biomaterials. — 2005. — Vol. 26. — P. 687—696.
5. Liu A. Y. Differential Expression of Cell Surface Molecules in Prostate Cancer Cells // Cancer Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 3429—3434.
6. Иммунологические биочипы для параллельного определения поверхностных антигенов и морфологического исследования клеток / Шишкин А. В., Шмырев И. И., Кузнецова С. А., Овчинина Н. Г., Бутылин А. А., Атауллаханов Ф. И., Воробьев А. И. // Биол. мембраны. — 2008. — № 4. — С. 277—284.
7. Шишкин А. В. Иммунологические биочипы для исследования клеток. Собственный опыт разработки. Некоторые новые подходы к проведению анализа. — Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2010. — 158 с.
8. Льюис С. М., Бэйн Б., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология: Пер. с англ. / Под ред. А. Г. Румянцев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 672 с.
9. Атлас клеток крови и костного мозга / Под ред. Г. И. Козинца. — М.: Триада-Х, 1998. — 160 с.
10. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1 / Под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.
11. Луговская С. А., Почтарь М. Е., Тупицын Н. Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. — М. — Тверь: Триада, 2005. — 168 с.

Поступила 01.06.2011

*Alexander Valentinovich Shishkin¹, Natalia Gennadievna Ovchinina²,
Stanislav Semenovitch Bessmeltsev³*

COMBINED IMMUNOLOGICAL AND CYTOCHEMICAL STUDY OF ACUTE MYELOID LEUKAMIA CELLS USING IMMUNOLOGICAL BIOCHIPS

¹ MD, PhD, Head, Teaching and Experiment Laboratory, Izhevsk State Medical Academy
(281, ul. Kommunarov, Izhevsk, 426034, RF)

² MD, PhD, Physician, Clinical Laboratory Diagnosis Department, Udmurtia Republican AIDS and Infectious Diseases Center (17a, ul. Truda, Izhevsk, 426067, RF)

³ MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science, Russian Hematology and Transfusiology Research Institute
(16, ul. 2 Sovetskaya, Saint-Peterburg, 191024, RF)

Address for correspondence: Shishkin Alexander Valentinovich; Teaching and Experiment Laboratory, Izhevsk State Medical Academy (281, ul. Kommunarov, Izhevsk, 426034, RF; e-mail: Shishkin_lab@mail.ru)

Immunological biochips have been recently developed to identify simultaneously multiple surface antigens on various cells. Biochip analysis may be supplemented with other tests of the same cells. Biochips on transparent and chemically stable substrates may be used for staining and microscopy of binding cells. Biochip-bound cells may be studied using various cytochemical tests. This approach increases considerably informative value of testing. It seems especially promising in study of myeloid tumor cells.

Key words: immunological biochip, cell surface antigen identification, cell cytochemical study.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роман Владимирович Гаряев¹

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отдел анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина, отдел анестезиологии и реаниматологии,
Гаряев Роман Владимирович; e-mail: romvga@mail.ru

В процессе разработки и внедрения в повседневную хирургическую практику продленной эпидуральной анальгезии выявлены основные закономерности, обуславливающие безопасность и эффективность данного метода, которые и сформулированы в этой статье.

Ключевые слова: продленная эпидуральная анальгезия, инфузионная помпа.

Внедрение эпидуральных блокад с целью обезболивания хирургических вмешательств в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН началось в 80-е годы XX века. Отдельные энтузиасты с трудом пытались пробить брешь в стене консерватизма и непонимания хирургов, администрации и самих анестезиологов. Основным препятствием являлся миф о крайней опасности проникновения иглой в область спинного мозга, о страшных неврологических последствиях метода, об осложнениях в виде нарушения функций органов малого таза, о развитии импотенции у мужчин после спинальной или эпидуральной блокады и многие другие необоснованные предубеждения. Помимо моральных, психологических и административных трудностей развитие метода сдерживало отсутствие подходящих игл и, тем более, катетеров для продленной анальгезии. Основные усилия в этот период были сосредоточены на освоении технических навыков пункции и катетеризации эпидурального пространства.

Вначале из-за отсутствия катетеров эпидурально приходилось одномоментно вводить всю дозу местного анестетика. Через 15—20 мин закономерно развивалась артериальная гипотензия. На этом фоне начиналась многочасовая операция, порой с непредсказуемым объемом вмешательства, зачастую сопровождающаяся массивной кровопотерей. Вследствие мощной симпатической блокады, вызванной эпидуральной анестезией, в случае значительной операционной кровопотери для поддержания

кровообращения анестезиологу приходилось вводить большие дозы катехоламинов, порой с большим трудом удерживая артериальное давление на приемлемом уровне. Выключение защитных симпатических реакций при эпидуральной анестезии на фоне значительной кровопотери являлось серьезным риском для пациента и огромным стрессом для анестезиолога. При низких предоперационных функциональных резервах больного иногда само выживание его в такой ситуации было непредсказуемым, а значит, не контролируемым анестезиологом!

С 1995 г. эпидуральные блокады для комбинированной анестезии во время операции начали применять в массовом порядке, что значительно ускорило пробуждение больных, обеспечило экстубацию на операционном столе и раннее послеоперационное обезболивание в отделении реанимации, но также повысило и риски, связанные с внезапной кровопотерей, за счет увеличения доли больных с эпидуральной анестезией.

С появлением эпидуральных катетеров основное внимание уделяли возможности продления эпидуральной анестезии при затянувшемся вмешательстве, по-прежнему вводя перед операцией полную дозу анестетика с последующей гипотензией и плохо управляемым кровообращением в случае внезапной массивной кровопотери.

С 2002—2003 гг. в клиническую практику РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН была внедрена более прогрессивная методика дробного эпидурального введения препаратов, позволяющая «мягко» начинать эпидуральную анестезию, без резкого снижения артериального давле-

ния. Перед травматичной операцией эпидуральный катетер устанавливали на поясничном (в большинстве случаев) или среднегрудном (торакальные операции) уровне. После индукции анестезии эпидурально болюсно вводили местный анестетик (0,5% раствор бупивакаина, 0,5—1% раствор ропивакаина) с фентанилом дробно по 2 мл с интервалом 20 мин до общего количества 10—14 мл.

После окончания операции в случае перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) эпидуральный катетер оставляли и в ОРИТ продолжали дробное введение местного анестетика или фентанила, а перед переводом пациента в палату хирургического отделения эпидуральный катетер обязательно удаляли. Если при установленном в операционной эпидуральном катетере не планировали перевод больного в ОРИТ, то после операции катетер удаляли в палате пробуждения перед переводом пациента в хирургическое отделение.

Несовершенство ранних методик эпидуральной анестезии заключалось в использовании высоких доз местного анестетика и фентанила, что было чревато развитием артериальной гипотензии, депрессии дыхания, излишней седации, сонливости, а порой и дезориентации больного. Этих потенциально опасных для жизни возможных осложнений было достаточно для того, чтобы продленную эпидуральную анестезию применяли только под постоянным наблюдением больного в условиях ОРИТ.

С научно-практической точки зрения не было четко понимания разницы между эпидуральной анестезией и анальгезией. Отсутствовала методика эпидуральной анальгезии (ЭА), позволяющая устранять боль с сохранением двигательной функции больного.

В ОРИТ часто для предотвращения артериальной гипотензии эпидурально вводили только фентанил без местного анестетика (опиоидная ЭА), однако для адекватного обезболивания требовались такие высокие дозы фентанила, что не представлялось возможным проводить обезболивание без постоянного наблюдения медперсоналом, ингаляции кислорода, мониторинга S_pO_2 и наличия аппарата искусственной вентиляции легких.

Таким образом, продолжительность эпидурального обезболивания определялась длительностью нахождения больного в ОРИТ, а не фактической потребностью в обезболивании. Зачастую ЭА прекращали сразу после операции или на следующий день после нее.

Основной целью установки эпидурального катетера являлось обеспечение адекватного обезболивания в ОРИТ у тяжелых больных после обширных высокотравматичных вмешательств или в отдельных случаях (патологическое ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких) для возможности экстубации больного на операционном столе. Большая группа больных после травматичных полостных вмешательств, не требующих наблюдения в ОРИТ, оказывались лишенными ЭА и, соответственно, качественного обезболивания.

Очень редко после нефрэктомии или гемиколэктомии дежурный анестезиолог по устной договоренности мог оставить эпидуральный катетер под свое наблюдение. В течение суток каждые 2—3 ч он посещал пациента и вводил болюсы концентрированного или разведенного

местного анестетика по 4—6 мл. После окончания дежурства катетер приходилось либо удалять, либо передавать под наблюдение следующему дежурному анестезиологу. Методика была небезопасна, трудоемка, так как постоянно (в том числе за ночь 2—3 раза) нужно было подходить к пациенту, а с организационно-административной точки зрения не имела никаких оснований.

ПРОТОТИП ПРОДЛЕННОЙ ЭА

В 2005 г. руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проф. Е. С. Горобец поставил задачу: разработать безопасный метод продленной эпидуральной анальгезии (ПЭА), пригодный для применения не только в ОРИТ, но и в условиях хирургического отделения. Предпосылками к этому служили низкий уровень послеоперационного обезболивания в хирургических отделениях и указанные случаи преждевременного удаления эпидурального катетера после операции, вызванные не медицинской целесообразностью, а отсутствием методики и организации обезболивания (рис. 1).

За основу была принята предложенная норвежскими анестезиологами Н. Breivik и G. Niemi схема трехкомпонентной смеси для эпидурального введения, включающая небольшие концентрации (0,2%) ропивакаина с добавлением низких доз фентанила 2 мкг/мл и адреналина 2 мкг/мл [1—3]. Сутью ее является соблюдение принципа мультимодальной анальгезии, предложенного датским хирургом Н. Kehlet в 1993 г. Этот принцип заключается в использовании низких доз нескольких одонаправленно действующих препаратов с разными механизмами действия, чем достигается максимальный положительный эффект с минимальным побочным действием благодаря уменьшению обычных доз [4].

В указанной схеме ропивакаин блокирует натриевые каналы, фентанил — опиоидные рецепторы, а адреналин как имеет собственный анальгетический потенциал за счет стимуляции α_2 -адренорецепторов в задних рогах спинного мозга, так и благодаря вазоконстрикции (стимуляция α_1 -адренорецепторов) уменьшает резорбцию ропивакаина и фентанила в кровоток, длительно сохра-

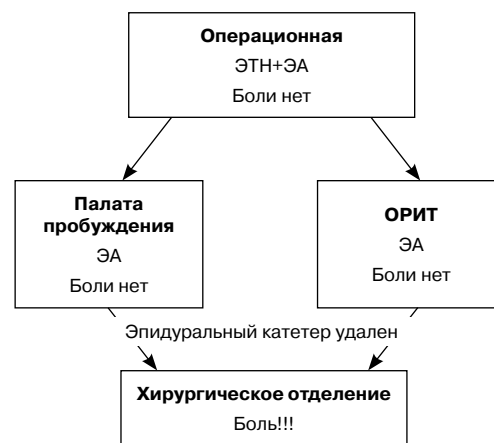


Рисунок 1. Преждевременное удаление эпидурального катетера при отсутствии организации продленного обезболивания. ЭТН — эндотрахеальный наркоз.

няя их концентрацию в эпидуральном пространстве и ограничивая системные побочные реакции.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ

Определившись с составом эпидуральной смеси, мы приступили к отработке ее непрерывного введения пациенту после операции, поскольку болюсный способ был отвергнут как небезопасный, создающий волновые пики концентраций анестетика в крови с большой вероятностью развития гипотензии и тахифилаксии.

Прежде всего необходимо было решить вопрос скорости эпидурального введения, поскольку по данным литературы она варьировала от 4 до 15 мл/ч. Для этого больным, переведенным после вмешательства в профильное отделение, с помощью 50-миллиметрового шприца и инфузомата устанавливали постоянную инфузию указанной смеси в эпидуральный катетер с регистрацией уровня боли в покое и при движении.

Уровень эпидуральной катетеризации

Оптимальную скорость инфузии не удавалось определить до тех пор, пока не выяснилось, что разные анестезиологи устанавливали эпидуральный катетер на разных уровнях, причем не всегда соответствующих оптимальному. К этому времени руководителем отделения было дано распоряжение при установке эпидурального катетера для обезболивания брюшнополостных вмешательств ориентироваться на нижегрудной отдел позвоночника (см. таблицу), однако не все врачи полностью перестроились в соответствии с новыми требованиями. Поэтому при отработке скорости инфузии мы обязательно начали учитывать уровень катетеризации эпидурального пространства и определять зоны кожной гипестезии с помощью холодовой пробы. При правильном расположении катетера вся область операционного разреза должна быть в зоне гипестезии (выше, ниже разреза и с обеих сторон).

Выяснилось, что точное расположение эпидурального катетера имеет большое значение, поскольку при частичном охвате операционной раны эпидуральным обезболиванием (по уровню гипестезии) увеличение скорости эпидуральной инфузии не купирует болевой синдром, а лишь способствует развитию гипотензии, при этом переместить эпидуральный катетер после операции крайне затруднительно. В ходе исследований мы выяснили, что оптимальным для эпидурального катетера следует считать положение его кончика в области дерматома, соответствующего середине кожного разреза (при срединной лапаротомии уровень Th9—Th10; рис. 2).

При выборе уровня катетеризации эпидурального пространства помимо обезболивания кожи следует обратить внимание на будущие хирургические повреждения в зоне операции, поскольку при полостных вмешательствах боль складывается из двух компонентов: соматического (передняя брюшная/грудная стенка) и висцерального (ложе удаленного органа, вегетативные нервные сплетения, брюшина/плевры). Блокада висцерального звена, возможно, имеет большее значение, так как именно там будет находиться источник мощной болевой импульсации и патологических рефлексов — основы для развития пареза кишечника, дыхательной недостаточно-

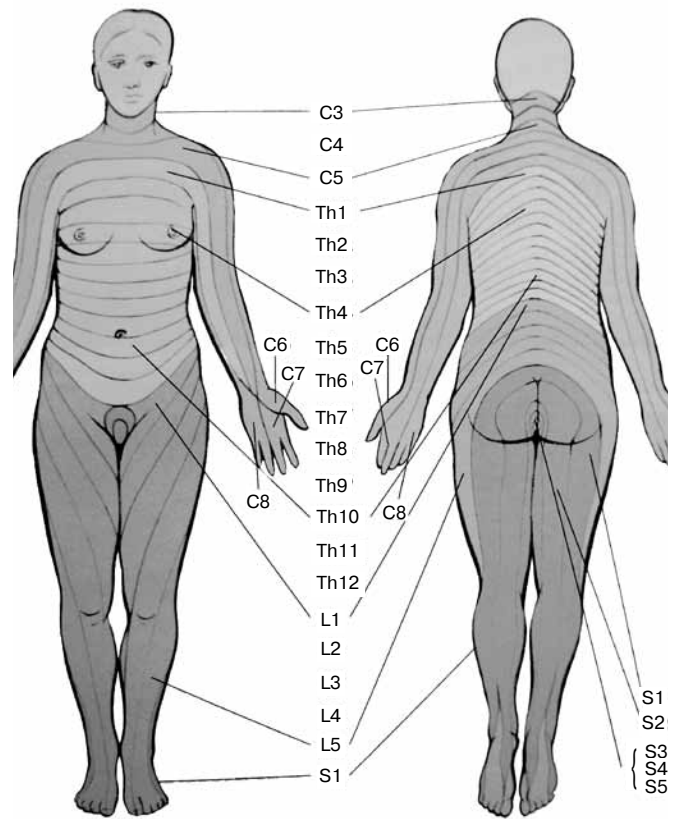


Рисунок 2. Иннервация кожи в соответствии с дерматомами [6].

сти, гиперкатехоламинемии и связанных с этим нарушений микроциркуляции, ведущих к нарушению кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса и др. Кроме того, симпатиколлизис за счет постоянной эпидуральной инфузии, вызванный в том числе умеренной блокадой надпочечников (иннервация Th5—Th11), будет являться основой послеоперационной патогенетической терапии. Поэтому при операциях в верхнем этаже брюшной полости (желудок, поджелудочная железа) эпидуральный катетер следует устанавливать на 1—2 сегмента выше, а именно на уровне Th7—Th11.

При операциях на органах малого таза¹ анестетик должен блокировать все поясничные и крестцовые сегменты, а также область кожного разреза (обычно нижняя срединная лапаротомия, Th10—Th12). Для обезболивания таких вмешательств достаточно установить эпидуральный катетер на поясничном уровне, однако следует помнить о том, что поясничная эпидуральная блокада у пациентов с нарушенным коронарным кровотоком может вызвать или усугубить ишемию миокарда [3]. В осно-

¹ Симпатическая иннервация тазовых органов представлена крестцовыми узлами, получающими предузловые нервные волокна от симпатических ядер, которые расположены в боковых рогах L1—L3 сегментов спинного мозга. Отходящие от крестцовых узлов правый и левый подчревные нервы (nn. hypogastrici dexter et sinister), содержащие послеузловые ветви, принимают участие в формировании нескольких вегетативных тазовых сплетений (основное — нижнее подчревое, plexus hypogastricus inferior), куда вплетаются также и волокна парасимпатических нервов (тазовые внутренностные нервы, nn. splanchnici pelvini, отходящие от клеток парасимпатических крестцовых ядер S2—S4).

Таблица

Преимущества грудной эпидуральной анальгезии по сравнению с поясничной [3, 5]

Грудная эпидуральная анальгезия	Поясничная эпидуральная анальгезия
Расширяет стенозированные коронарные артерии и увеличивает доставку кислорода миокарду	Расширяет сосуды нижней части тела с компенсаторной вазоконстрикцией остальных сосудов, в том числе коронарных артерий
Уменьшает потребление миокардом кислорода	Снижает доставку кислорода миокарду
Снижает частоту развития ишемии и инфарктов миокарда после операции	Может вызывать двигательную слабость в нижних конечностях и нарушение мочеиспускания
Улучшает функцию легких и оксигенацию	Не улучшает функцию легких
Стимулирует перистальтику ЖКТ	Не стимулирует перистальтику ЖКТ
Не повышает частоту развития несостоятельности анастомозов у пациентов, оперированных на ЖКТ	Снижает частоту развития тромбозов аутовенозных шунтов при реваскуляризирующих операциях на нижних конечностях

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ве данного явления лежат расширение сосудов нижних конечностей и малого таза (симпатическая блокада) с развитием относительной гипотензии и компенсаторный спазм сосудов верхней половины туловища, в том числе коронарных, с нарушением питания миокарда.

Кроме того, поясничная эпидуральная блокада практически не способна активировать перистальтику кишечника (иннервация двенадцатиперстной и тонкой кишки Th7—Th11, толстой и прямой кишки Th9—L3, S2—S4), поэтому при операциях на органах малого таза, связанных с резекцией кишки (для профилактики/лечения послеоперационного пареза кишечника), или при наличии у больных сопутствующей ишемической болезни сердца следует устанавливать эпидуральный катетер на нижнегрудном уровне (Th10—Th12). В остальных случаях при хирургических вмешательствах на органах малого таза допустима поясничная эпидуральная блокада (L1—L2).

Выбор скорости введения эпидуральной смеси

После того как был обозначен точный уровень расположения эпидурального катетера (больных с частичной гипестезией раны исключали из дальнейшего исследования), опытным путем мы определили достаточную и безопасную скорость введения эпидуральной смеси, которая составила 5 мл/ч. При данной скорости эпидуральной инфузии у больных после окончания операции и пробуждения в большинстве случаев обезболивание было хорошим. В то же время при условии коррекции гиповолемии и анемии отсутствовала опасность развития гипотензии вечером и ночью после операции.

Однако возникла другая проблема: эффективная в первые сутки скорость эпидурального введения смеси на 2-й день становилась недостаточной. Например, вечером и ночью после операции при скорости 5 мл/ч обезболивание идеальное, а со следующего утра часто было необходимо повысить скорость до 5,5—6,5 мл/ч. Об этом явлении также упоминается в монографии М. Ферранте [7].

Он объясняет данный феномен различными факторами: тахифилаксией, смещением катетера из эпидурального пространства в подкожную клетчатку, вытеканием раствора из отверстия в коже, неточной установкой катетера в месте его введения. Мы склонны придерживаться версии тахифилаксии, поскольку тщательно следили за правильностью установки и дальнейшего функционирования катетера, а главное, замечали, что зоны кожной гипестезии, четко выявляемые сразу после операции, бывали трудно различимы или полностью отсутствовали на следующий день, хотя скорость эпидуральной инфузии сохранялась прежней.

Не исключено, что причиной снижения эффективности эпидуральной смеси со временем являлся распад ее компонента адреналина под действием солнечного света. В исследованиях G. Niemi и H. Breivik было доказано, что минимальная эффективная концентрация адреналина в эпидуральной смеси составляла 1,5 мкг/мл. Дальнейшее снижение его концентрации приводило к появлению боли у пациента, а при возвращении к концентрации адреналина в смеси 2 мкг/мл боль исчезала [2].

Так или иначе, встал вопрос о возможности изменения скорости эпидуральной инфузии с целью коррекции обезболивания.

Распространение раствора в эпидуральном пространстве

Продолжительные эпидуральные инфузии заставляют по-новому взглянуть на проблему распространения анестетиков в эпидуральном пространстве и их системной токсичности. При введении раствора в эпидуральное пространство мы добиваемся орошения стольких позвоночных сегментов, сколько необходимо при данной операции. Например, при гастрэктомии следует блокировать 7 сегментов (от Th6 до Th11—12), поэтому с момента начала эпидуральной инфузии мы вправе рассчитывать на полный охват операционной раны лишь после того, как будет введено не менее 7 мл раствора (из прибли-

зительного расчета 1 мл на сегмент). Затем необходимо подобрать оптимальную скорость эпидуральной инфузии у конкретного больного², опираясь на клинические признаки. Продолжительная эпидуральная инфузия подразумевает, что скорость поступления смеси анестетиков должна соответствовать скорости ее вымывания и при этом должны орошаться необходимые позвоночные сегменты (содержащие проводящие нервные стволы, которые будут активированы данным вмешательством). В идеале не следует увеличивать скорость инфузии больше необходимой, тем самым орошая незадействованные сегменты и усугубляя гипотензию. В то же время даже один незаблокированный сегмент может отразиться в виде жалоб на боль (пациент бодрствует) или признаков гиперкатехоламинемии (пациент под наркозом). Достичь указанного равновесия введения смеси и ее выведения с необходимой зоной орошения порой бывает не просто, особенно если учесть меняющееся положение больного и возможное развитие тахифилаксии.

Тахифилаксия — до настоящего времени недостаточно изученное явление, означающее острое развитие нечувствительности (устойчивости) к препаратам, ослабление и прекращение их действия. При продолжительных инфузиях назначенные дозировки анестетиков начинают оказывать все более слабое действие.

Объем и скорость введения местного анестетика при непрерывной его инфузии не влияют на темпы развития тахифилаксии [8]. Считается, что низкая концентрация местного анестетика (для бупивакаина 0,125%) вызывает тахифилаксию реже, чем более концентрированные растворы [9]. Добавление адреналина к раствору местного анестетика амидного типа короткого действия пролонгирует его эффект и снижает частоту развития тахифилаксии [9]. Эпидуральное введение местных анестетиков с одновременным внутривенным или эпидуральным введением опиоидов позволяет либо предупредить тахифилаксию, либо восстановить исходный уровень анальгезии [7].

Как было отмечено выше, длительное эпидуральное введение смеси анестетиков должно находиться в динамическом равновесии с вымыванием ее из эпидурального пространства путем поступления в кровоток и «переработки» препаратов в печени. Таким образом, в плазме крови в течение всего периода инфузии можно обнаружить определенную концентрацию вводимых нами ропивакаина, фентанила и адреналина.

При повышении концентрации местных анестетиков в плазме могут наблюдаться признаки интоксикации ЦНС (от легкой головной боли и онемения носогубного треугольника до судорог и комы) и сердечно-сосудистой системы (брадикардия, артериальная гипотензия, нарушения проводимости и ритма, коллапс и остановка кровообращения).

² Распространение анестетика в эпидуральном пространстве индивидуально и зависит от объема и растворимости анестетика, объема эпидурального пространства и диаметра межпозвоночных отверстий, положения катетера, наличия в эпидуральной жировой ткани перемычек, гравитации (опасно длительно вводить эпидуральную смесь в положении Тренделенбурга). Мы можем повлиять на положение катетера и больного, остальные факторы мало предсказуемы (наибольшая их корреляция может быть связана с возрастом и ростом пациента).

Для периферической блокады местные анестетики применяют преимущественно однократно, а в выборе дозы ориентируются на высшую разовую дозу препарата. В условиях длительной эпидуральной инфузии с точки зрения токсичности большее значение имеет часовое и суточное количество введенного препарата, которое для ропивакаина не должно превышать 28 мг/ч в течение 3 сут [12]. В целях предотвращения побочного действия местных анестетиков следует подобрать скорость эпидуральной инфузии, минимально необходимую для данного больного. Доза же фентанила в эпидуральной смеси настолько ничтожна, что мы ни разу не наблюдали депрессии дыхания или седации больного.

Итак, с помощью инфузомата и круглосуточного наблюдения за больными в хирургическом отделении был определен оптимальный уровень катетеризации эпидурального пространства и подобрана рациональная скорость инфузии анальгетической смеси. После этого следовало решить задачу технического обеспечения постоянной инфузии, так как частая замена шприцов в инфузомате трудоемка, а инфузоматов для всех послеоперационных больных не предусмотрено.

Инфузионная помпа

Одноразовая инфузионная помпа применяется в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 2006 г. За 5-летний период было выполнено более 5000 продленных эпидуральных анальгезий с помощью одноразовых инфузионных помп, а общее число 10-летнего применения эпидуральных блокад для комбинированной анестезии при хирургических вмешательствах составило более 14 000 (рис. 3).

К 2005—2006 гг. в зарубежной литературе мы встречали несколько сообщений о применении одноразовых эластомерных помп для продленного обезболивания [11—16]. В Российской Федерации изредка их применяли для проведения химиотерапии. Это были помпы с фиксированной скоростью введения 2, 3, 4, 5 или 10 мл/ч.

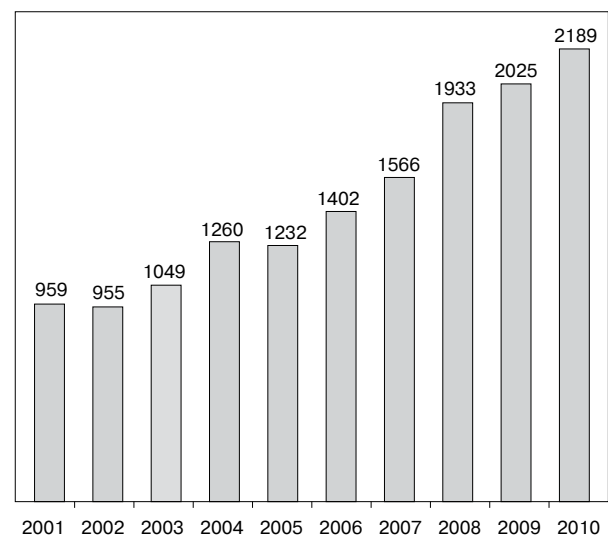


Рисунок 3. Абсолютное число эпидуральных блокад, выполненных в качестве компонента комбинированной анестезии при хирургических вмешательствах в НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, динамика за 10 лет.

Выбрав помпы 5 мл/ч, мы неожиданно столкнулись с гораздо худшим обезболиванием, чем при той же скорости, но с помощью инфузомата. Оказалось, что указанная на помпе базальная скорость инфузии действительно для внутривенного, а не эпидурального пути введения. Экспериментальным путем мы выяснили, что при эпидуральном введении с использованием катетеров 18G скорость инфузии снижается на 1—1,5 мл/ч. Дополнительное сопротивление инфузии оказывает антибактериальный фильтр, входящий в эпидуральный набор³, и малый диаметр самого эпидурального катетера (в инструкции к одноразовой помпе есть указание на невозможность ее применения для введения растворов в эпидуральные катетеры размером менее 22G). Таким образом, действительная скорость эпидуральной инфузии через помпы оказалась меньше, чем указанная изготовителем, чем и объяснялось худшее обезболивание.

Неточность дозирования через помпы (изготовителем указано на допустимость отклонения $\pm 10\%$ от заявленной скорости), уменьшение за счет дополнительного сопротивления эпидурального катетера и фильтра, а также необходимость увеличивать скорость при длительном обезболивании заставили нас задуматься о возможности регулирования скорости помп. Мы поставили такую задачу перед инженерами одного из производителей одноразовых помп, и в результате сотрудничества в течение года были разработаны помпы с регулируемым базальным потоком и болюсом для дополнительного введения (рис. 4).

В качестве базовых были определены необходимые нам скорости 4, 6, 8 и 10 мл/ч; при недостаточном обезболивании больной мог дополнительно вводить по 2 мл смеси, lockout-интервал 15 мин (контролируемая пациентом анальгезия).

В ходе изучения метода и накопления опыта был выявлен целый ряд закономерностей, несоблюдение которых не позволяет не только использовать на практике лечебные свойства эпидуральной блокады, но даже обезболить пациента. Сейчас, когда методика ПЭА отработана и применяется в нашем учреждении повседневно, качество послеоперационной анальгезии после полостных операций с комбинированным обезболиванием на порядок выше существовавшего ранее. По нашим данным, при применении ПЭА хорошее обезболивание в покое (не выше 3 баллов) в течение первых 3 сут отмечается у 80% больных, а при движении или кашле (не выше 4 баллов) — у 70%.

Преждевременное прекращение эпидуральной анальгезии

Непреднамеренное удаление эпидурального катетера раньше срока или временное прекращение эпидуральной инфузии приводило к возникновению через 60—90 мин сильного болевого синдрома (рис. 5). Причиной резкого появления боли являлось быстрое восстановление афферентной болевой импульсации вследствие пре-

³ В эпидуральных наборах разных фирм-изготовителей содержатся разные фильтры, поэтому величину снижения указанной на помпе скорости эпидуральной инфузии следует определять для каждого производителя эпидуральных наборов.



Рисунок 4. Одноразовые помпы с регулируемой базальной скоростью и болюсным модулем.

кращения блокады этих импульсов эпидуральной анальгезией.

Особенность комбинированного обезболивания заключается в использовании низких доз фентанила во время наркоза: 100—200 мкг перед интубацией трахеи и 100 мкг перед кожным разрезом. Добавлять 100 мкг фентанила в ходе операции приходилось редко. Небольшая потребность в фентаниле позволяла экстубировать на операционном столе практически всех больных после окончания операции. По этой же причине сразу после пробуждения (и в последующие дни) в плазме пациента нет достаточной концентрации опиоидов, поэтому после удаления эпидурального катетера и окончания действия местного анестетика пациент ничем практически не обезболен! В этом причина сильнейшей боли, которую при внутримышечном пути доставки лекарственных препаратов с большим трудом удается купировать лишь через 2—4 ч путем многократного введения всех доступных анальгетиков. Если эпидуральный катетер не удален, а только прекращена инфузия смеси, то введение болюса и возобновление эпидуральной инфузии быстро снимает боль.

Подобный феномен некоторые хирурги расценивали как «эпидурит» и поначалу не разрешали устанавливать «своим» больным эпидуральные катетеры.

Для предотвращения этого неблагоприятного эффекта необходимо проводить эпидуральную анальгезию не-

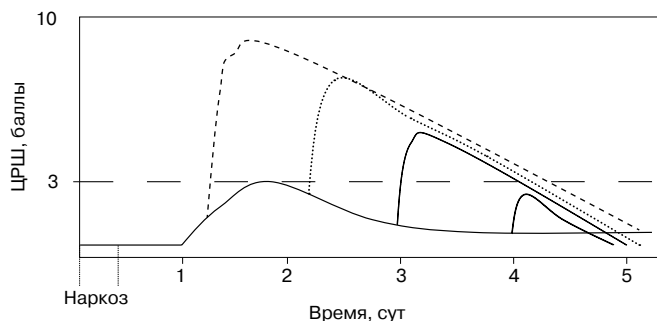


Рисунок 5. Схема преждевременного прекращения эпидуральной инфузии после травматичной операции. ЦРШ — цифровая рейтинговая шкала боли.

прерывно, а продолжительность ее должна составлять не менее 50—72 ч. В случае непреднамеренного выпадения эпидурального катетера необходимо сразу же, не дожидаясь возникновения боли, ввести наркотический анальгетик, нестероидный противовоспалительный препарат и внутривенно парацетамол, а затем тщательно наблюдать за пациентом и дополнительно вводить анальгетики. Предпочтительнее использовать внутривенный путь введения анальгетиков (при наличии отработанной методики).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для безопасного и успешного проведения продленной эпидуральной анальгезии необходимо соблюдение следующих правил.

Состав эпидуральной смеси, основанный на принципе мультимодальности, должен содержать низкие дозы нескольких препаратов: в 1 мл 2 мг ропивакаина, 2 мкг фентанила и 2 мкг адреналина.

При брюшнополостных вмешательствах катетеризацию эпидурального пространства следует проводить на нижнегрудном уровне. Кончик эпидурального катетера должен находиться в области дерматома, соответствующего середине кожного разреза.

Скорость эпидуральной инфузии должна быть минимальной и достаточной для достижения хорошего обезболивания и предотвращения артериальной гипотензии, в среднем 5—7 мл/ч.

При применении одноразовых эластомерных помп для продленной эпидуральной инфузии следует учитывать снижение указанной на помпе базальной скорости вследствие установки антибактериального фильтра и тонкого диаметра катетера.

Продленная эпидуральная анальгезия должна проводиться непрерывно и длительно на протяжении не менее 50—72 ч. Перед удалением катетера следует убедиться в отсутствии боли при временном прекращении эпидуральной инфузии в течение 2—3 ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niemi G., Breivik H. Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1998. — Vol. 42. — P. 897—909.

2. Niemi G., Breivik H. The minimally effective concentration of adrenaline in a low-concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2003. — Vol. 47. — P. 439—450.

3. Breivik H. How to implement an acute postoperative pain service — an update / H. Breivik, M. Shipley (eds.). *Pain: Best Practice & Research Compendium.* — London: Elsevier, 2006. — P. 77—87.

4. Kehlet H., Dahl J. B. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment // *Anesth. Analg.* — 1993. — Vol. 77. — P. 1048—1056.

5. *Acute Pain Management: Scientific Evidence* / Macintyre P. E., Schug S. A., Scott D. A., Visser E. S., Walker S. M., Working group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. — 3rd ed. — Melbourne, 2010. — 491 p.

6. Meier G., B tter J. *Regional anaesthesia. Pocket Compendium.* — 6th ed. — Arcis Verlag GmbH, 2008. — 97 p.

7. Ферранте Ф. М., ВейдБонкор Т. Р. Послеоперационная боль. — М.: Медицина. — 1998. — 619 с.

8. The influence of volume and concentration of bupivacaine on regression of analgesia during continuous postoperative epidural infusion / Mogensen T., Scott N. B., Hjortso N. C., Lund C., Kehlet H. // *Reg. Anesth.* — 1988. — Vol. 13. — P. 122.

9. No tachyphylaxis during postoperative continuous epidural 0.125% bupivacaine infusion / Mogensen T., Dirkes W., Bigler D., Rosenberg J., Ejdrup H., Kehlet H. // *Reg. Anesth.* — 1988. — Vol. 13. — P. 117.

10. Bromage P. R., Pettigrew R. T., Crowell D. E. Tachyphylaxis in epidural analgesia: 1. Augmentation and decay of local anesthesia // *J. Clin. Pharmacol.* — 1969. — Vol. 9. — P. 30.

11. Is a portable disposable pump useful in managing postoperative pain? / Matsumoto S., Hasegawa J., Mitsuhashi H., Komatsu H., Mizunuma T., Matsuoka T. // *Masui.* — 1992. — Vol. 41, N 4. — P. 638—648.

12. Valente M., Aldrete J. A. Comparison of accuracy and cost of disposable, nonmechanical pumps used for epidural infusions // *Reg. Anesth.* — 1997. — Vol. 22, N 3. — P. 260—266.

13. Efficacy of patient-controlled epidural analgesia using a disposable PCA device / Kakehata J., Shibuya M., Yokota S., Takigawa C., Tsujinaga H., Tsutahara S., Morimoto Y., Kemmotsu O. // *Masui.* — 2000. — Vol. 49, N 8. — P. 851—856.

14. Clinical evaluation of accuracy of a new disposable pump (Syrinjector) for continuous epidural infusion / Tsujiguchi N., Fujita S., Kawamata T., Omote K., Matsumoto M., Namiki A. // *Masui.* — 2000. — Vol. 49, N 2. — P. 177—180.

15. Postoperative continuous epidural analgesia with portable disposable infuser pump: review of 1500 cases / Kajiyama S., Sanuki M., Kinoshita H., Fujii K. // *Masui.* — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 383—388.

16. Sumikura H., van de Velde M., Tateda T. Comparison between a disposable and an electronic PCA device for labor epidural analgesia // *J. Anesth.* — 2004. — Vol. 18, N 4. — P. 262—266.

Поступила 08.06.2011

Roman Vladimirovich Garyaev¹

**DEVELOPMENT STAGES OF PROLONGED EPIDURAL ANALGESIA
AT THE N. N. BLOKHIN RCRC RAMS**

*¹ MD, PhD, Senior Researcher, Anesthesiology and Resuscitation Department, Clinical Oncology Research
Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Garyaev Roman Vladimirovich, Anesthesiology and Resuscitation Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: romvga@mail.ru

The paper describes basic regularities ensuring safety and efficacy of prolonged epidural analgesia as identified during development and clinical implementation of this method.

Key words: prolonged epidural analgesia, infusion pump.

*Михаил Иванович Давыдов¹, Борис Евсеевич Полоцкий²,
Элер Эргашбоевич Жураев³, Татьяна Анатольевна Богуш⁴,
Константин Константинович Лактионов⁵, Бахром Бахтиярович Ахмедов⁶,
Ариф Керимович Аллахвердиев⁷*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН

¹ Академик РАН и РАМН, профессор, г. м. н., директор РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ
клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Соискатель, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Д. м. н., заведующая, лаборатория медицинской химии НИИ экспериментальной диагностики и
терапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ
клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ К. м. н., научный сотрудник, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ клинической
онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ К. м. н., научный сотрудник, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ клинической
онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, торакальное отделение, Жураев Элер Эргашбоевич;
e-mail: e_juraev@mail.ru

Цель исследования — сравнительная оценка клинико-морфологических характеристик рака легкого и результатов хирургического лечения у женщин и мужчин для уточнения современных подходов к лечению и улучшения его результатов. В исследование включены 2343 больных с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого, оперированных в торакальном отделении НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1980 по 2006 г. Периферический рак выявлен у 242 (79,7%) из 310 женщин и у 772 (38%) из 2033 мужчин. Отмечено более агрессивное течение внутригрудного метастазирования у женщин при опухолях Т2 и Т3. При размере опухоли ≥ 5 см общая частота лимфогенного метастазирования у женщин достоверно выше, а частота поражения медиастинальных лимфатических узлов (N2—3) выше при размере опухоли более 3 см ($p < 0,001$). Анализ выживаемости позволил выявить статистически значимое влияние пола на прогноз заболевания. При периферической аденокарциноме без метастазов в лимфатических узлах выживаемость женщин достоверно выше. При плоскоклеточном раке легкого достоверных различий по выживаемости у женщин и мужчин не выявлено как при N0, так и при N+.

Ключевые слова: рак легкого, женщины, лимфогенное метастазирование, выживаемость.

Общеизвестна высокая заболеваемость и смертность от рака легкого (РЛ), в то же время распространенность этого заболевания неодинакова среди мужчин и женщин: последние заболевают значительно реже. Однако их соотношение изменилось с 3,65 в 1975 г. до 1,65 в

1999 г. [1]. В 2005 г. в США выявлены 172 570 больных РЛ (из них 79 560 женщин), при этом 163 510 пациентов (из них 73 020 женщин) умерли от этого заболевания [2]. В России смертность женщин от РЛ занимает 5-е ранговое место [3]. При этом РЛ у женщин является одной из малоизученных проблем клинической онкологии.

В литературе слабо освещены особенности внутригрудного лимфогенного метастазирования у женщин. Ряд авторов отмечают, что прогноз локализованных форм немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у жен-

© Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е., Жураев Э. Э.,
Богуш Т. А., Лактионов К. К., Ахмедов Б. Б.,
Аллахвердиев А. К., 2011
УДК 616.24-006.6-071-055.2:616.423-006.6-033.2

щин более благоприятный, чем у мужчин, как после хирургического лечения, так и после лучевой терапии [4]. Ретроспективный анализ данных о 7553 больных РЛ, получивших лечение в 1974—1998 гг., показал, что медиана продолжительности жизни мужчин составила 10,3 мес, а женщин — 12,4 мес ($p = 0,0001$) [5]. Еще в одном ретроспективном исследовании [6] выявлено, что у женщин прогноз более благоприятный после хирургического лечения: средняя продолжительность жизни составила 41,8 мес против 26,9 мес у мужчин ($p = 0,007$). В Великобритании при проспективном исследовании с участием 833 оперированных больных РЛ 5-летняя выживаемость у мужчин составила 36,5%, у женщин — 48% ($p = 0,01$) [7]. Дихотомия распределения РЛ у женщин (превалирование I и IV стадии) приводит к тому, что при анализе больших групп больных формально результаты лечения у женщин и мужчин становятся одинаковыми.

Однако, несмотря на многочисленность публикаций, нет единого мнения о клиническом течении заболевания и результатах лечения у женщин. Поэтому представляет интерес сравнительная оценка результатов хирургического лечения немелкоклеточного периферического (как наиболее частой формы у женщин) РЛ у больных мужчин и женщин для уточнения современных подходов к лечению в целях улучшения результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В торакальном отделении НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1980 по 2006 г. оперированы 2344 больных с морфологически верифицированным диагнозом НМРЛ. Среди них было 310 (13,2%) женщин, а соотношение мужчин и женщин составило 7,5:1.

Периферический РЛ выявлен у 242 (79,7%) из 310 женщин и у 772 (38%) из 2033 мужчин. Соотношение периферического и центрального рака у женщин составило 78,7 и 21,3%, у мужчин — 62 и 38% соответственно ($p < 0,00001$).

Распространенность опухолевого процесса определяли с помощью стандартных методов обследования, которые в разные периоды работы включали рентгеномалографию органов грудной клетки, фибробронхоскопию (бронхоскопию), УЗИ регионарных зон метастазирования, рентгеновскую компьютерную томографию органов грудной клетки, головного мозга, радиоизотопную скинтиграфию скелета, а также при необходимости другие методы анатомической и функциональной визуализации (магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография и др.).

Для корректного анализа материала, накопленного за длительный период, у отдельных больных стадии заболевания были пересмотрены. За основу была взята классификация TNM Всемирной организации здравоохранения в редакции 1997 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические особенности

Возраст женщин колебался от 25 до 80 лет ($57,3 \pm 10,2$ года), возраст мужчин — от 24 до 79 ($56,6 \pm 7,7$ года). Различия между средним возрастом мужчин и женщин статистически незначимы ($p = 0,1$).

При распределении больных на возрастные группы (I — моложе 45 лет, II — 45—55 лет, III — 55 лет и старше — постменопауза) выявлено, что в I группе соотношение мужчин и женщин составило 3,6:1, во II — 8,4:1, в III — 6,2:1. Различия между числом мужчин и женщин при сравнении I и II, I и III групп, а также I и объединенных II и III групп были статистически значимыми ($p = 0,0001$, $p = 0,0004$ и $p = 0,0006$ соответственно). Различия между числом мужчин и женщин при сравнении III и объединенных I и II групп отсутствовали ($p = 0,4$). В группе больных моложе 45 лет доля женщин составила 0,219, в группе 45—55 лет — 0,106. Различия долей были статистически значимы и составили 11,3% при 95% доверительном интервале (ДИ) от 5,7 до 16,8.

Локализация опухоли

При анализе локализации периферического РЛ выявлено, что у женщин левостороннее поражение встречалось статистически значимо реже, чем правостороннее (39,8 и 60,2% соответственно; $p = 0,0001$). Левая верхняя доля поражалась в 59,2%, нижняя — в 40,8% случаев ($p = 0,02$); правая верхняя доля поражалась в 53,7%, средняя — в 16,3%, нижняя — в 29,3% случаев. У одной (0,7%) больной выявлено одновременное поражение верхней и нижней долей правого легкого. Различия по частоте локализации опухоли в разных долях справа статистически незначимы.

При сравнении больных периферическим РЛ разных полов обращает на себя внимание более высокая частота поражения средней доли у женщин: 9,8% против 3,2% у мужчин ($p = 0,0001$).

Гистологическая структура опухоли

Распределение больных в зависимости от гистологического строения опухоли представлено в табл. 1. Обращает на себя внимание преобладание аденогенного рака у женщин.

Таблица 1
Гистологическая структура периферического рака в зависимости от пола больных^a

Структура опухоли	Периферический рак		p
	женщины	мужчины	
Аденокарцинома	165 (67,6)	277 (35,9)	< 0,0001
Плоскоклеточный рак	46 (18,9)	431 (55,8)	< 0,0001
Бронхиолоальвеолярный рак	25 (10,2)	20 (2,6)	< 0,001
Редкие формы	8 (3,3)	19 (2,5)	> 0,05
Крупноклеточный рак	—	25 (3,2)	—
Всего	244 (100)	772 (100)	—

^a В скобках указаны проценты.

Лимфогенное метастазирование периферического РЛ

Сравнительная оценка метастазирования в регионарные лимфатические узлы в зависимости от локализации опухоли позволила выявить более агрессивное течение заболевания у женщин при поражении верхней доли (табл. 2). Общая частота внутригрудного метастазирования у них составила 55,1%, у мужчин — 38,3% ($p < 0,001$). Следует отметить, что при верхнедолевой локализации опухоли частота поражения лимфоколлекторов N1 у мужчин и женщин статистически значимо не различается (14,5 и 19,8% соответственно), тогда как для N2 различия статистически значимы (22,7 и 32,3% соответственно; $p < 0,05$).

При локализации опухоли в средней доле легкого как у мужчин, так и у женщин выявлено статистически значимо менее агрессивное, чем при поражении верхней доли, лимфогенное метастазирование (19,2% против 38,3% и 33,3 против 55,1% соответственно; $p < 0,05$). При сравнении с нижней долей статистически значимые различия получены только у мужчин. Однако статистически значимых различий по частоте лимфогенного метастазирования при среднедолевом поражении легкого у мужчин и женщин не получено.

Частота поражения лимфатических узлов при раке нижней доли была практически одинаковой в обеих группах (43,9 и 39,5% соответственно). Не выявлено статистически значимых различий и при верхнедолевой локализации опухоли (55,1 и 38,3% соответственно). Отмечается также одинаковая частота поражения лимфатических узлов N1 и N2 в группах больных при нижнедолевой локализации опухоли.

Анализ частоты лимфогенного метастазирования периферического РЛ показал, что в группах с прогрессированием от T1 к T4 закономерно возрастает общая частота метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов как у мужчин, так и у женщин. Причем у больных женщин при опухолях T1 общая частота лимфо-

генного метастазирования статистически значимо ниже, чем при всех других стадиях: 32,2% — при T1, 52,5% — при T2 ($p < 0,01$), 75% — при T3 ($p < 0,001$), 89,5% — при T4 ($p < 0,0001$). При этом различия для групп T2 и T3 статистически незначимы, а для групп T2 и T4 статистически высокосignификантны ($p < 0,0001$), различие между T2 и объединенной группой T3—4 — статистически значимо ($p < 0,001$), а между T3 и T4 — нет.

Мы также сравнили частоту лимфогенного метастазирования периферического РЛ у мужчин и женщин в зависимости от индекса Т. У женщин отмечены достоверно более высокие показатели во всех группах, кроме T1 (соответственно T1 — 32,2 и 27%, $p > 0,05$; T2 — 52,5 и 39,3%, $p < 0,02$; T3 — 75 и 41,3%, $p < 0,01$; T4 — 89,5 и 67,6%, $p < 0,05$).

Таким образом, при периферическом РЛ с увеличением индекса Т выявлено увеличение частоты лимфогенного метастазирования. При сравнении обеих групп отмечено более агрессивное течение внутригрудного метастазирования у женщин при опухолях более T1.

Данные лимфогенного метастазирования периферического РЛ в зависимости от размера первичной опухоли отражены в табл. 3.

Статистически значимые различия по частоте поражения регионарных лимфатических узлов у мужчин и женщин выявлены только в группе с размером опухоли больше 5 см (72,3 и 43,4% соответственно; $p < 0,0001$). Следует отметить, что частота метастазирования в медиастинальные лимфатические узлы (N2—3) у женщин статистически значимо выше уже при размере первичного очага 3—5 см — 34,8% против 14,4% ($p < 0,01$); а при размере первичного очага более 5 см — 57,5% против 27,1% (различия статистически высокосignификантны; $p < 0,001$).

Таким образом, у больных мужчин и женщин при периферическом РЛ с увеличением размера первичной опухоли отмечено увеличение частоты лимфогенного метастазирования в целом. Опухоли от 3 до 5 см и более

Таблица 2

Характеристика лимфогенного метастазирования периферического РЛ в зависимости от локализации опухоли в легком^a

pN	Локализация опухоли в легком					
	верхняя доля		средняя доля		нижняя доля	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
pN+	75 (55,1)	187 (38,3)	8 (33,3)	5 (19,2)	36 (43,9)	98 (39,5)
pN0	61 (44,9)	301 (61,7)	16 (66,7)	21 (80,8)	46 (56,1)	150 (64,5)
pN1	27 (19,8)	71 (14,5)	3 (12,5)	1 (3,8)	12 (14,6)	50 (20,1)
pN2	44 (32,3)	111 (22,7)	5 (20,8)	4 (15,3)	24 (29,2)	47 (18,9)
pN3	4 (2,9)	5 (1)	0	0	0	1 (0,4)
Всего	136 (100)	488 (100)	24 (100)	26 (100)	82 (100)	248 (100)

^a В скобках указаны проценты.

Таблица 3

Лимфогенное метастазирование периферического РЛ в зависимости от размера первичного опухолевого очага^a

pN	Размер опухоли, см					
	0—3		3,1—5		> 5	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
pN+	48 (40)	69 (30,7)	22 (47,8)	45 (32,4)	34 (72,3)	106 (43,4)
pN0	72 (60)	156 (69,3)	24 (52,2)	94 (67,6)	13 (27,7)	138 (46,6)
pN1	25 (20,8)	30 (13,3)	6 (13)	25 (18,0)	7 (14,9)	40 (16,4)
pN2	23 (19,2)	37 (16,4)	16 (34,8)	20 (14,4)	26 (55,3)	63 (25,8)
pN3	0	2 (1)	0	0	1 (2,1)	3 (1,2)
Всего	120 (100)	225 (100)	46 (100)	139 (100)	47 (100)	244 (100)

^a В скобках указаны проценты.

5 см у женщин характеризовались более агрессивным течением лимфогенного метастазирования, в первую очередь за счет более высокой частоты поражения медиастинальных узлов.

Анализ частоты лимфогенного метастазирования периферической аденокарциномы показал, что у женщин она статистически значимо выше, чем у мужчин (52,4 и 39,1% соответственно; $p < 0,01$). При сравнении частоты метастазирования в лимфатические коллекторы разных уровней поражение лимфатических узлов N1 выявлено у 18,3% женщин и 15,9% мужчин ($p = 0,6$); поражение лимфатических узлов N2 — у 32,9 и 21,7% соответственно ($p < 0,02$). Частота поражения лимфатических узлов N3 у женщин и мужчин практически не различалась. Для женщин, таким образом, характерно более агрессивное метастазирование периферического РЛ со значимым преобладанием поражения лимфатических узлов средостения.

Периферический плоскоклеточный РЛ у женщин также характеризовался более высокой частотой поражения регионарных лимфатических узлов — 52,2% против 37,1% у мужчин, однако различия статистически незначимы ($p < 0,1$). Аналогичный результат получен и для частоты поражения лимфоколлекторов N2 — 34,8% против 20,9% ($p < 0,1$).

Выживаемость больных при периферическом РЛ

При сравнении 3-летней выживаемости мужчин и женщин, больных периферическим РЛ всех стадий, и гистологических форм констатировано, что у женщин прогноз более благоприятный, чем у мужчин (68,9 и 54,5% соответственно; $p = 0,03$) (рис. 1). Общая 5- и 10-летняя выживаемость у женщин составила соответственно 38,8 и 26,9%, у мужчин — 37,5 и 25,5%. Безрецидивная выживаемость при периферическом РЛ у женщин и мужчин статистически значимо не различалась (рис. 2). Так, 5-летняя выживаемость у женщин составила 36,4%, у мужчин — 37,2% ($p = 0,55476$).

Не вызывает сомнения прогностическая значимость поражения лимфатических узлов при РЛ. В связи с этим мы анализировали выживаемость при периферическом РЛ с разделением больных на 2 группы: с метастатическим поражением лимфатических узлов и без такового. Общая выживаемость у женщин с периферическим РЛ (без стратификации по гистологическим формам) в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов представлена на рис. 3. При N0 3-летняя выживаемость составила 72,8%, 5-летняя — 57,9%, при N+ — 36,8 и 29,2% соответственно ($p < 0,000001$).

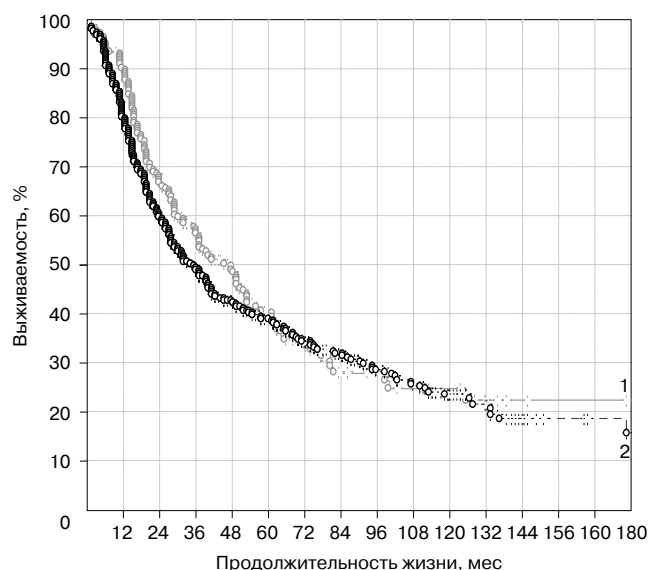


Рисунок 1. Общая выживаемость при периферическом РЛ всех стадий и гистологических форм в зависимости от пола больных. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — женщины; 2 — мужчины.

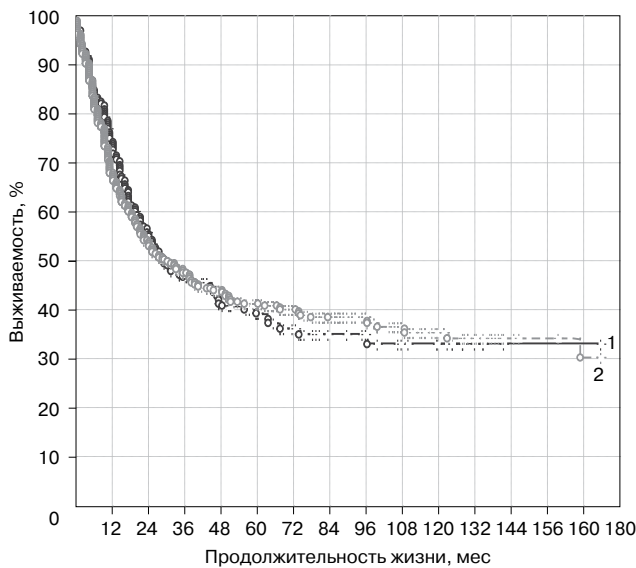


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость при периферическом РЛ всех стадий и гистологических форм в зависимости от пола больных. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — женщины; 2 — мужчины.

Аналогичная картина наблюдается и для безрецидивной выживаемости (рис. 4). При N0 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 65,9%, 5-летняя — 57,7%, при N+ — 26,3 и 22,1% соответственно ($p < 0,000001$).

Анализировали также выживаемость больных периферическим РЛ в зависимости от гистологического типа. Изучены две группы больных: аденокарциномой и плоскоклеточным раком.

Общая выживаемость при периферической аденокарциноме легкого у женщин в зависимости от стадии представлена в табл. 4.

Таблица 4

Общая выживаемость женщин с периферической аденокарциномой легкого в зависимости от стадии

Стадия	Общая выживаемость, %	
	3-летняя	5-летняя
IA	72,9	65,2
IB	68,9	47,4
IIA	68	68
IIB	44,4	27,8
IIIA	37,1	24
IIIB	25	15
IV	0	0

Таблица 5

Общая выживаемость женщин, больных периферическим плоскоклеточным РЛ, в зависимости от стадии

Стадия	Общая выживаемость, %		
	3-летняя	5-летняя	10-летняя
IA	100	60	0
IB	85,1	77,1	50,6
IIA—IIB	75	75	37,5
IIIA	31,5	31,5	10,5
IIIB	0	0	0

Сравнивая выживаемость больных в зависимости от пола, мы получили следующие результаты. В отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах прогноз достоверно более благоприятный у женщин (рис. 5). У них 3-летняя выживаемость составила 67,8% против 57,5% в группе мужчин, 5-летняя — 52,6 и 45,7%, 10-летняя — 37,9 и 30,6% соответственно ($p = 0,01102$).

При поражении регионарных лимфатических узлов (N+) различия по выживаемости в группах женщин и мужчин становятся минимальными и теряют статистическую значимость. Так, общая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость у женщин составила 37,5, 20,3 и 20,3%, а у мужчин — 30,8, 22,3 и 17,2% соответственно ($p = 0,28189$) (рис. 6).

Общая выживаемость женщин, больных периферическим плоскоклеточным РЛ, в зависимости от стадии отражена в табл. 5, а в зависимости от состояния

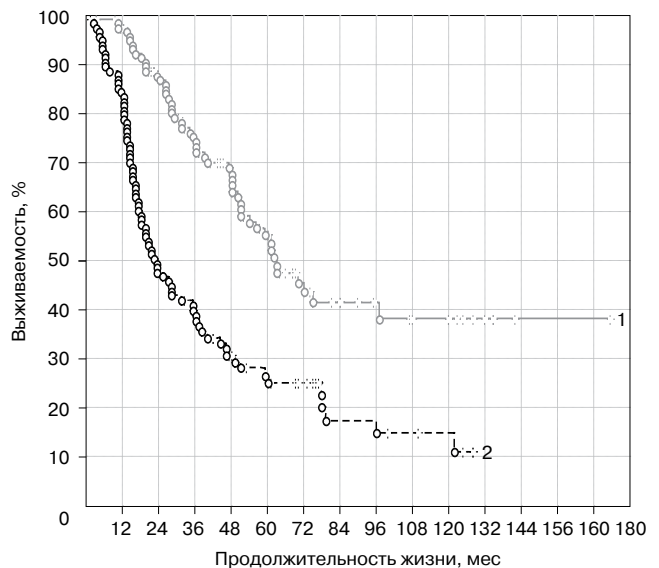


Рисунок 3. Общая выживаемость женщин при периферическом РЛ в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — N0; 2 — N+.

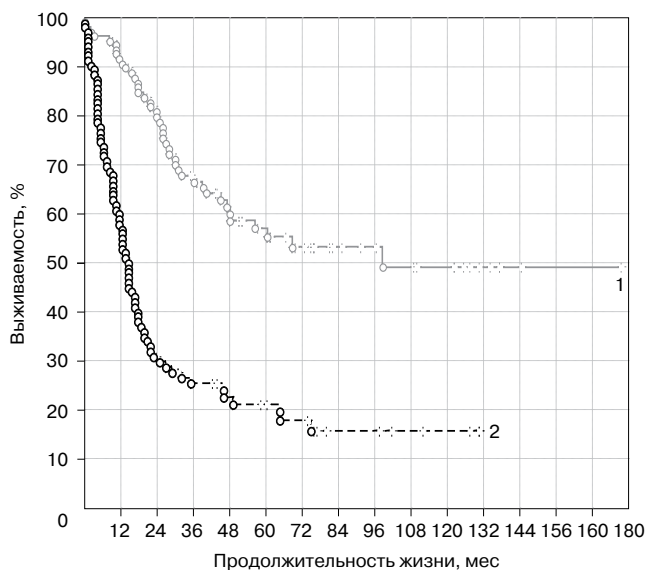


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость женщин при периферическом РЛ в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — N0; 2 — N+.

лимфатических узлов — на рис. 7. При N0 3-летняя выживаемость составила 81,8%, 5-летняя — 69,1%, 10-летняя — 48,4%; при N+ — 41,7; 41,7 и 14,9% соответственно ($p = 0,02255$).

При плоскоклеточном раке, в отличие от аденокарциномы, пол больных при учете состояния регионарных лимфатических узлов не влиял на прогноз. На рис. 8 представлена общая выживаемость при периферическом

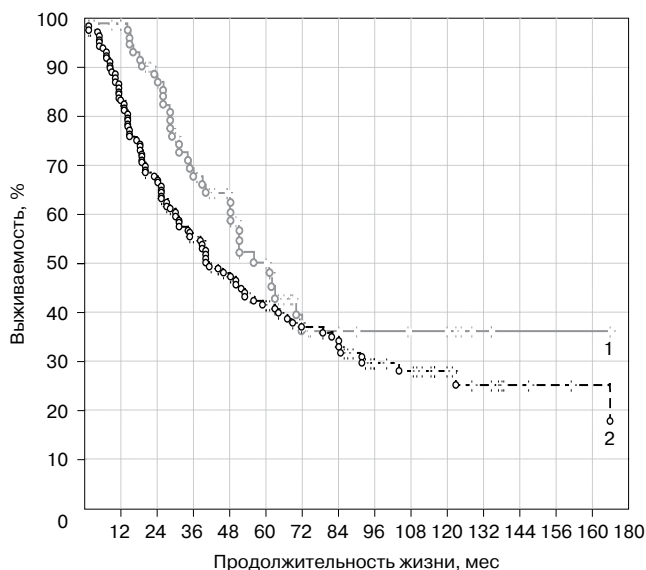


Рисунок 5. Общая выживаемость больных периферической аденокарциномой легкого без метастазов в регионарных лимфатических узлах в зависимости от пола. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — женщины; 2 — мужчины.

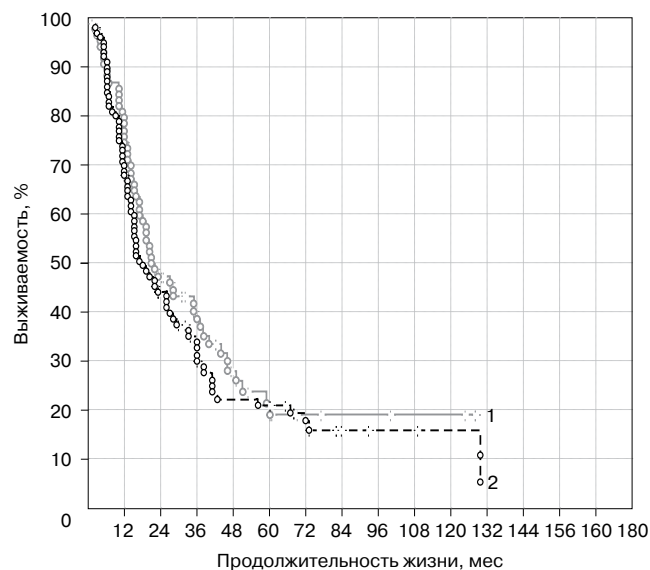


Рисунок 6. Общая выживаемость больных периферической аденокарциномой легкого с метастазами в регионарных лимфатических узлах в зависимости от пола. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — женщины; 2 — мужчины.

плоскоклеточном РЛ без поражения регионарных лимфатических узлов в зависимости от пола. Выживаемость женщин и мужчин достоверно не различалась: 3-летняя составила 80,6 и 62,3%, 5-летняя — 69,5 и 53,7%, 10-летняя — 50,9 и 31,6% соответственно ($p = 0,095$).

При поражении регионарных лимфатических узлов (N+) также не отмечено статистически значимых различий между группами. Общая выживаемость приведена

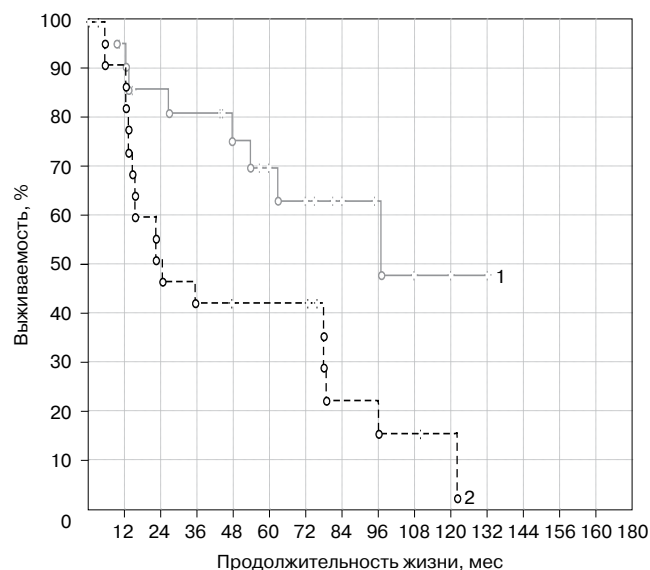


Рисунок 7. Общая выживаемость женщин при периферическом плоскоклеточном РЛ в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — N0; 2 — N+.

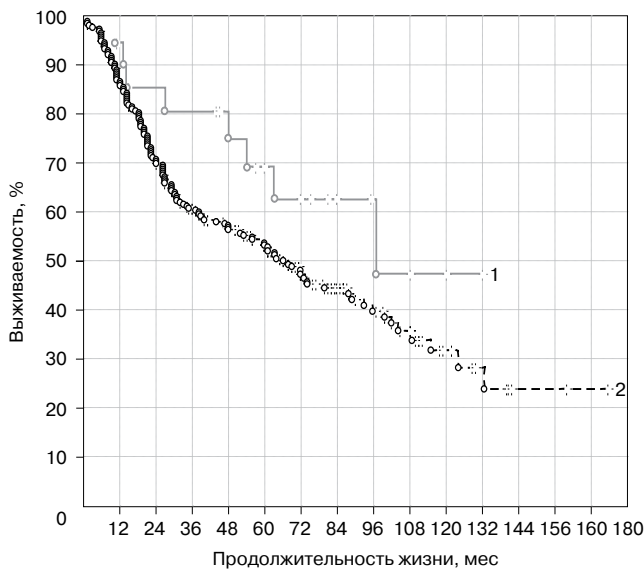


Рисунок 8. Общая выживаемость при периферическом плоскоклеточном РЛ без метастазов в регионарных лимфатических узлах в зависимости от пола больных. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — женщины; 2 — мужчины.

на рис. 9. У женщин 3-летняя выживаемость составила 42,6%, 5-летняя — 42,1%, 10-летняя — 5,3%; у мужчин — 36,7, 27,6 и 13,6% соответственно ($p = 0,365$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа характера лимфогенного метастазирования периферического РЛ у женщин выявлены следующие закономерности: с увеличением индекса Т возрастает частота лимфогенного метастазирования. При сравнении обеих групп отмечено более агрессивное течение внутригрудного метастазирования у женщин при Т2 и Т3.

У больных мужчин и женщин при периферическом РЛ с увеличением размера первичной опухоли отмечено возрастание частоты лимфогенного метастазирования в целом. Общая частота лимфогенного метастазирования у женщин статистически значимо выше только в группе с первичной опухолью размером 5 см и более, однако частота поражения медиастинальных лимфатических узлов (N2—3) выше уже при размере опухоли более 3 см ($p < 0,001$).

Анализ нашего материала показал, что прогноз при периферическом РЛ без выделения групп по гистологическим формам статистически значимо лучше у женщин. Вероятнее всего, это связано с преобладанием у них аденокарциномы без метастазов в лимфатических узлах, так как при детализированном анализе с учетом гистологической формы опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов выявлено значимое влияние пола на прогноз заболевания. При периферической аденокарциноме легкого без метастазов в лимфатических

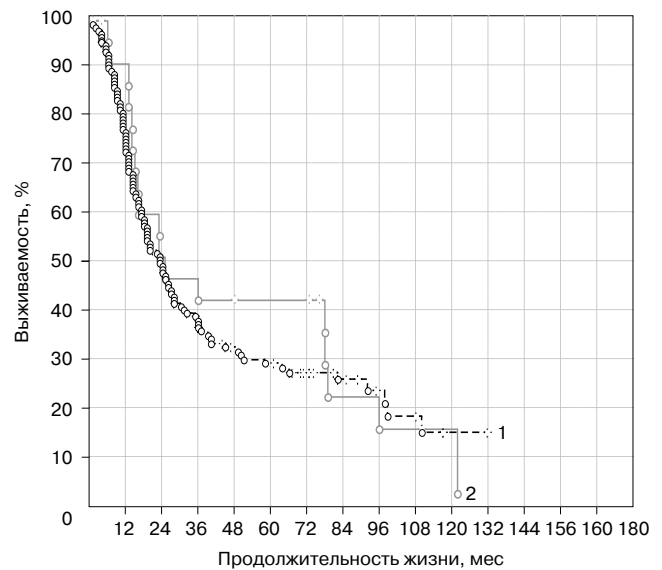


Рисунок 9. Общая выживаемость при периферическом плоскоклеточном РЛ с метастазами в регионарных лимфатических узлах в зависимости от пола больных. Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — мужчины; 2 — женщины.

узлах выживаемость женщин статистически значимо выше, чем у мужчин. При метастазах в лимфатических узлах различия по выживаемости минимальны и теряют статистическую значимость. При плоскоклеточном РЛ статистически значимых различий по прогнозу в группах женщин и мужчин не выявлено как при N0, так и при N+. Поражение лимфатических узлов у женщин — достоверный неблагоприятный прогностический фактор независимо от гистологической формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lung cancer in women: analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database / Fu J. B., Kau T. Y., Severson R. K., Kalemkerian G. P. // Chest. — 2005. — Vol. 127. — P. 768—777.
2. Cancer statistics, 2005 / Jemal A., Murray T., Ward E., Samuels A., Tiwari R. C., Ghafoor A. // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 10—30.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — С. 77.
4. Sex differences in presentation, management and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma / De Perrot M., Licker M., Bouchardy C., Usel M., Robert J., Spiliopoulos A. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2000. — Vol. 119. — P. 21—26.
5. Moore K. A., Mery C. M., Jaklitsch M. T. Menopausal effects on presentation, treatment, and survival of women with non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 76. — P. 1789—1795.
6. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer / Ferguson M. K., Skosey C., Hoffman P. C., Golomb H. M. // J. Clin. Oncol. 1990. — Vol. 8. — P. 1402—1407.
7. Alexiou C., Onyeaka C. V., Beggs D. Do women live longer following lung resection for carcinoma? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2002. — Vol. 21. — P. 319—325.

Поступила 15.10.2011

*Mikhail Ivanovich Davydov¹, Boris Evseyevich Polotskiy²,
Eler Ergashboyevich Jurayev³, Tatiana Anatolievna Bogush⁴,
Konstantin Konstantinovich Laktionov⁵, Bakhrom Bakhtiyarovich Akhmedov⁶,
Arif Kerimovich Allakhverdiyev⁷*

CHARACTERISTICS OF CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS OF PERIPHERAL LUNG CANCER IN WOMEN

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS and RAMS, Director, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ Applicant, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Head, Medical Chemistry Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research
Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁶ MD, PhD, Researcher, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁷ MD, PhD, Researcher, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Zhurayev Eler Ergashboyevich, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: e_juraev@mail.ru

The purpose of this study was to compare clinicomorphological characteristics and surgical treatment outcomes in women and men with lung cancer in order to specify contemporary approaches to the treatment and to improve outcomes. A total of 2,343 patients with morphologically verified non-small cell lung cancer receiving surgical treatment at the Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC during 1980 through 2006 were enrolled. Peripheral cancers were discovered in 242 (79.7%) of 310 women and in 772 (38%) of 2,033 men. Women with T2 and T3 disease demonstrated a more aggressive course of intra-thoracic metastases. Overall frequency of lymphogenic metastasis in women was significantly higher if their tumors were ≥ 5 cm, and frequency of mediastinal lymph node involvement (N2—3) was higher with tumors > 3 cm ($p < 0.001$). Analysis of survival demonstrated a statistically significant relationship between gender and prognosis. Women with peripheral adenocarcinoma and node negative status had a significantly higher survival than men. While for squamous cell carcinoma of the lung there were no statistically significant differences in survival between women and men either in N0 or N-positive disease.

Key words: lung cancer, women, lymphogenic metastasis, survival.

Михаил Михайлович Давыдов¹, Игорь Николаевич Туркин²

СИНХРОННЫЙ РАК ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

¹ Аспирант, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² К. м. н., ведущий научный сотрудник, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ
клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, торакальное отделение, Давыдов Михаил Михайлович,
e-mail: dr.filatov@mail.ru

Синхронный рак пищевода и желудка — редкая патология, однако распространенность ее в настоящее время неуклонно увеличивается. В статье изложены основы тактики лечения больных с этой патологией, определены критерии отбора пациентов для хирургического лечения. Продемонстрированы возможности хирургических вмешательств при синхронном раке пищевода и желудка. Основное внимание уделено техническим аспектам выполнения расширенных и комбинированных операций, в том числе реконструктивно-пластическому этапу. Выполнен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: синхронный рак желудка и пищевода, эзофагогастрэктомия.

По данным мировой статистики, частота выявления синхронного рака пищевода и желудка (СРПЖ) увеличилась за последние 50 лет более чем в 10 раз. Наибольшую частоту развития синхронной опухоли желудка у больных раком пищевода в доступной нам литературе представили Н. Akiyama и соавт. (1985) — 4,6% [1] и Н. Като и соавт. (1994) — 6,1% [2]. Распространенность этой патологии, по данным других авторов, примерно одинаковая и составляет в настоящее время от 3,8 до 4,3%. Многие авторы отмечают, что рак желудка является второй по частоте синхронной опухолью у больных раком пищевода, уступая лишь раку гортани. Увеличение удельного веса синхронной патологии можно объяснить успехами современной инструментальной диагностики.

Однако в последние 40 лет в мире отмечен также рост заболеваемости раком проксимального отдела желудка, соответствующий, по мнению W. C. Meyers и соавт. (1987), росту заболеваемости раком пищевода [3]. В странах Запада увеличение числа больных раком кардии стало особенно заметным в последние годы, при этом соотношение форм кардиальных карцином меняется в сторону увеличения доли опухолей диффузного типа. По мнению Y. Hamabe и соавт. (1998), это может быть обусловлено тем, что причиной развития как рака пищевода, так и рака кардиального отдела желудка являются

общие канцерогенные факторы, в том числе промышленные, особенности питания, а также вредные привычки [4]. Н. Като и соавт. (1994), в частности, указывают, что синхронный рак желудка у больных раком пищевода в Японии локализуется в проксимальном отделе значительно чаще, чем рак желудка без сочетанной опухоли [2]. Это напоминает ситуацию в странах Запада. Многие авторы считают, что рост частоты развития СРПЖ обусловлен не только перечисленными выше причинами, но и увеличением продолжительности жизни населения.

В структуре заболеваемости доминируют мужчины — 90—95% и более. По данным Н. Като и соавт. (1994) [2], Y. Hamabe и соавт. (1998) [4], синхронная опухоль располагается преимущественно в проксимальном отделе желудка. Результаты исследования S. Abo и соавт. (1980) [5], K. Miwa и соавт. (1996) [6] свидетельствуют о более частой локализации опухоли в теле и выходном отделе желудка. N. Koide и соавт. (1998) чаще находили синхронные карциномы в проксимальном отделе и теле желудка [7]. Многие авторы особо подчеркивают, что синхронный рак желудка может оказаться случайной находкой во время хирургических вмешательств, предпринятых по поводу стенозирующего рака пищевода. По данным Н. Като и соавт. (1981) [2], N. Koide и соавт. (1998) [7] и J. C. Souquet и соавт. (1989) [8], в 28—40% случаев синхронная опухоль желудка впервые обнаруживается при лапаротомии, что обязывает хирурга быть готовым в такой нестандартной ситуации к принятию от-

ответственного решения в отношении как объема хирургического вмешательства, так и выбора метода реконструкции.

Между тем публикации, посвященные радикальному хирургическому лечению — одномоментной гастрэктомии и субтотальной (тотальной) резекции пищевода при СРПЖ, единичны. Большинство авторов располагают опытом, насчитывающим не более десятка подобных операций, но чаще он представлен 1—2 наблюдениями. Большая часть работ опубликована японскими хирургами. Крайне редко об этом сообщали европейские онкологи, представляя наблюдения, как правило, в разделе «Описание клинического случая». Однако, как показал обзор литературы, в значительной степени это объясняется не столько редкостью заболеваний, при которых требуется выполнение одномоментной эзофагогастрэктомии, сколько высоким риском и технической сложностью вмешательства. Именно эти факторы определяют идеологию различных хирургических школ в вопросах отбора больных на операцию, хирургического доступа и вариантов пластики. Немаловажное значение имеют профессиональная подготовка и наличие у хирурга навыков уверенного оперирования в брюшной и грудной полостях.

В англоязычной литературе термин «esophagogastr-ectomy» объединяет весьма различные по объему хирургические вмешательства. Удаление всего желудка либо только его проксимальная резекция в сочетании с резекцией пищевода на любом уровне выше диафрагмы часто именуется «эзофагогастрэктомией». Мы придерживаемся русскоязычного значения этих терминов, которые определены более четко. Эзофагэктомия — хирургическое вмешательство, сопровождающееся субтотальной либо тотальной резекцией пищевода (на уровне трахеального сегмента или на шее), и гастрэктомия — удаление всего желудка либо его надпривратниковая резекция, после которой остается лишь пилорический канал для соединения с трансплантатом. Практически всеми хирургами такой объем операции расценивается как очень травматичный, связанный с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Немало авторов, в связи с этим подвергают сомнению саму целесообразность столь обширной операции.

Критерии отбора больных для выполнения одномоментной эзофагогастрэктомии. Анализ доступной нам литературы показал, что критерии отбора пациентов для выполнения одномоментной эзофагогастрэктомии — одна из наиболее сложных, противоречивых, обсуждаемых проблем и подходы к ней многообразны из-за различий во мнениях относительно переносимости вмешательства, как правило, пожилыми и ослабленными пациентами, а также из-за неоднозначной оценки долгосрочного прогноза.

Большинству больных СРПЖ и в настоящее время оказывается лишь паллиативная помощь — выполняются симптоматические вмешательства, направленные, главным образом, на ликвидацию стенозов, и затем проводится консервативное лечение. W. F. C. Van Gelderen и соавт. (1995) сообщили, что ни одному из 6 больных СРПЖ не было выполнено даже паллиативное хирургическое вмешательство, несмотря на то что в 5 случаях

опухоли не были запущенными [9]. J. C. Souquet и соавт. (1989) считают, что неблагоприятный прогноз при раке пищевода и желудка создает проблемы хирургического лечения этих пациентов, требующего резекции пищевода и полной или частичной гастрэктомии [8]. Хотя это и было в некоторых случаях выполнено, но не является целесообразным у большинства больных из-за возраста, сопутствующей патологии и истощения. Хирургическое лечение должно использоваться только тогда, когда распространенность опухолей указывает на очень высокую вероятность радикальности операции.

F. A. M. Herbella и соавт. (2002) считают, что одномоментную субтотальную резекцию пищевода и гастрэктомию следует выполнять только у молодых больных с неотягощенным соматическим анамнезом при высокой вероятности выполнения радикальной операции [10].

Эзофагогастрэктомия, без сомнений, является травматичным вмешательством. Оценивая риск развития послеоперационных осложнений как слишком высокий, некоторые хирурги заняли промежуточную позицию, предлагая ограничиваться при местнораспространенных синхронных опухолях только хирургическим вмешательством на желудке, а рак пищевода лечить консервативно, используя при необходимости пищеводный стент или методы эндоскопической деструкции. Многие из них не рекомендуют выполнение обширных вмешательств у пожилых пациентов, а также у больных с выраженными сопутствующими заболеваниями, алиментарным истощением. Авторы считают, что в таких ситуациях должны быть рассмотрены альтернативные варианты лечения: лучевая терапия на пищевод после гастрэктомии либо химиотерапия без хирургического вмешательства. При неблагоприятном прогнозе, независимо от возраста, соматического состояния и других факторов, авторы однозначно рекомендуют только консервативное лечение.

При СРПЖ, а также кардиоэзофагальном раке ряд хирургов рассматривают в качестве альтернативного вариант использования оставшейся части желудка для пластического замещения пищевода. По их мнению, это менее травматичный объем операции по сравнению с эзофагогастрэктомией. Целая серия работ из Японии посвящена использованию желудка для пластического замещения пищевода в случаях, когда синхронная опухоль желудка представлена ранним раком. Авторы рекомендуют первым этапом выполнять эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, если диаметр опухоли не более 2 см и определяется высокая степень дифференцировки, а вторым — радикальную резекцию пищевода.

M. Maeta и соавт. (1991) [11], H. Kato и соавт. (1994) [2], C. E. Domene и соавт. (1998) [12], Y. Hamabe и соавт. (1998) [4], K. Yano и соавт. (2002) [13] и др. считают, что при локализации ограниченного синхронного рака с уровнем инвазии более T1 в кардии (а в некоторых случаях даже в теле желудка) возможно выполнение операции посредством клиновидной резекции желудка вместе с ближайшими регионарными лимфатическими узлами и реконструкцией пищевода с использованием остающегося желудка.

Однако ряд хирургов расценивают такой щадящий объем вмешательства недостаточным для дости-

жения длительной ремиссии и придерживаются более агрессивной тактики при СРПЖ, считая, что одномоментная эзофагогастрэктомия более предпочтительна. М. И. Давыдов и соавт. (2007) в своем исследовании показали, что только выполнение симультанной операции у больных этой категории позволяет рассчитывать на долгосрочную выживаемость и удовлетворительное качество жизни, даже если хирургическое вмешательство выполняется с паллиативной целью [14]. Нам встретились также работы из Японии, в которых авторы считают целесообразным выполнять эзофагогастрэктомию не только при местнораспространенных опухолях, но и у больных с СРПЖ. Эта точка зрения базируется на том, что даже при строгом соблюдении всех показаний к эндоскопической резекции слизистой оболочки при раннем раке желудка частота нерадикальных резекций и рецидивов выше, чем после стандартных операций — 10—30% после мукозэктомии против 0—2% после стандартных вмешательств. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Токио и включающего 655 пациентов, частота нерадикальных эндоскопических вмешательств при раннем раке желудка составила 19,5%.

Таким образом, общей точки зрения относительно показаний и объема хирургического лечения при СРПЖ в настоящее время нет. Наряду со сторонниками агрессивного хирургического подхода немало онкологов, занимающих принципиальную консервативную позицию и отдающих предпочтение паллиативной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1985 по 2011 г. в торакоабдоминальном отделении РОНЦ РАМН (зав. — академик РАН и РАМН М. И. Давыдов) находились на лечении 30 больных СРПЖ. Паллиативное лечение получили 9 (30,0%) больных: 6 — в связи с нерезектабельностью и диссеминацией опухоли, 2 — из-за функциональной непереносимости хирургического вмешательства и один отказался от хирургического лечения. У 3 больных этой группы выполнена субтотальная дистальная резекция желудка и проведена лучевая терапия по поводу рака пищевода, у 2 проведены лучевая терапия по поводу рака пищевода и химиотерапия; по одному больному подверглись шунтирующей операции по поводу нерезектабельного рака выходного отдела желудка и эндоскопической реканализации пищевода, лучевой терапии по поводу рака пищевода и эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка по поводу раннего рака и химиотерапии, эндоскопической реканализации пищевода и химиотерапии.

Хирургическое лечение в объеме одномоментной эзофагогастрэктомии проведено 21 (70%) больному — 19 мужчинам и 2 женщинам. Средний возраст этих больных был примерно таким же, как средний возраст пациентов, получивших только паллиативное лечение, и составил $65,2 \pm 7,1$ года. Жалобы на дисфагию предъявляли 71,4% пациентов. До начала лечения синхронная опухоль констатирована у 20 больных. У одного больного раком пищевода с полной дисфагией опухоль желудка была выявлена только во время лапаротомии.

Рак среднегрудного отдела пищевода выявлен у 12 (57,1%) пациентов и нижнегрудного — у 8 (38,1%). У одного (4,8%) больного опухоль распространялась на верх-

негрудной отдел пищевода (аортальный сегмент). Во всех случаях гистологическое строение опухоли пищевода соответствовало плоскоклеточному раку.

Рак желудка у всех больных был представлен аденокарциномой и локализовался у 9 (42,9%) в проксимальном отделе, у 7 (33,3%) — в теле, у 3 (14,3%) — в антральном отделе. У 2 (9,5%) больных опухоль субтотально поражала желудок, занимая проксимальный отдел и тело.

При планировании одномоментной эзофагогастрэктомии мы отдавали предпочтение изоперистальтической пластике левой половиной ободочной кишки. У одного больного использовали антиперистальтический трансплантат с питанием на средних ободочных сосудах. Во всех случаях нам удавалось выкроить достаточный по длине, хорошо кровоснабжаемый трансплантат.

В 17 случаях операцию выполняли из двух последовательных доступов — срединной лапаротомии и боковой торакотомии справа по V межреберью в положении больного на левом боку. У 4 больных вмешательство выполняли в 3 этапа, когда операцию начинали с торакотомии в связи с тем, что данные дооперационного обследования не позволяли окончательно оценить резектабельность опухоли пищевода.

Методология одномоментной чресплевральной эзофагогастрэктомии в РОНЦ РАМН

Абдоминальный этап. Типично выполняется экстирпация желудка либо надпривратниковая гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. Надпривратниковая гастрэктомия как альтернатива экстирпации желудка выполняется при раке проксимального отдела локализованного типа, если субпилорические лимфатические узлы интактны, а отступ от края опухоли составляет не менее 10 см (рис. 1). Остающаяся часть желудка представлена только пилорическим каналом.

Частичная диафрагмотомия выполняется всегда — не только с целью иссечения внутридиафрагмальных и наддиафрагмальных лимфатических узлов, но и для предот-

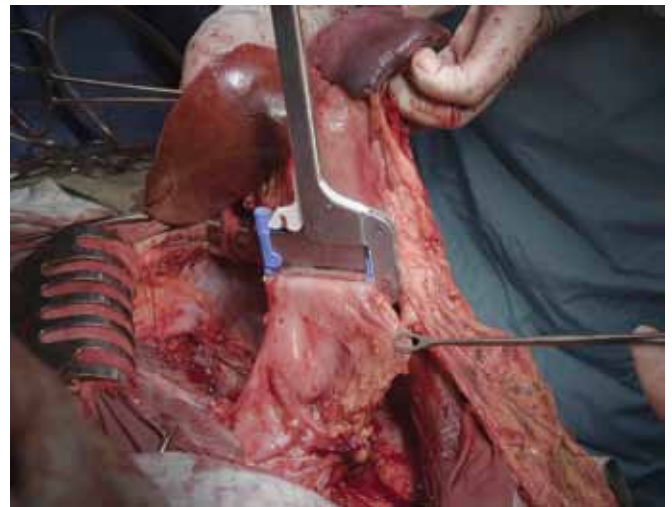


Рисунок 1. Надпривратниковая гастрэктомия при раке проксимального отдела желудка с вращением в левую долю печени и синхронном раке грудного отдела пищевода.

вращения сдавливания толстокишечного трансплантата после перемещения его в плевральную полость.

После выполнения мобилизационного этапа пищевод в неизменном отделе (ниже или выше диафрагмы, в зависимости от локализации и распространенности опухоли в желудке и пищеводе) прошивают аппаратом (рис. 2). Желудок удаляют. Пищевод на уровне скрепок дополнительно прошивают двумя узловыми швами, не срезая их концов (рис. 3). При невозможности выполнить аппаратную резекцию пищевода в неизменном отделе желудок можно погрузить в непроницаемый контейнер, например в хирургическую перчатку (рис. 4), и удалить его в блоке с пищеводом на торакальном этапе.

Подготовка толстокишечного трансплантата. Пластику левой половиной ободочной кишки на левых ободочных сосудах при выполнении эзофагогастрэктомии используют чаще всего.

Ободочную кишку мобилизуют на всем протяжении. Выделяют начальный отдел *a. et v. colica media*, лигируя и пересекая их у места отхождения (рис. 5).

Ободочную кишку и сосудистую аркаду пересекают в проксимальном направлении с таким расчетом, чтобы оральный конец трансплантата свободно достигал яремной вырезки грудины (рис. 6).

Дистально толстую кишку пересекают на границе нисходящего отдела и сигмовидной кишки, сохраняя аркаду и прямые сосуды. Питание трансплантата осуществляется за счет левых ободочных сосудов (рис. 7).

Антиперистальтическая пластика левой половиной ободочной кишки на средних ободочных сосудах предпочтительна в случае, если калибр левой ободочной артерии значительно уступает калибру средней (рис. 8).

Последовательно формируют толсто-толстокишечный, толсто-тонкокишечный анастомозы и анастомоз по Брауну (рис. 9).

Если выполнена надплевратниковая гастрэктомия, формируют желудочно-толстокишечный анастомоз конец в бок (рис. 10), после чего восстанавливают непрерывность толстой кишки.

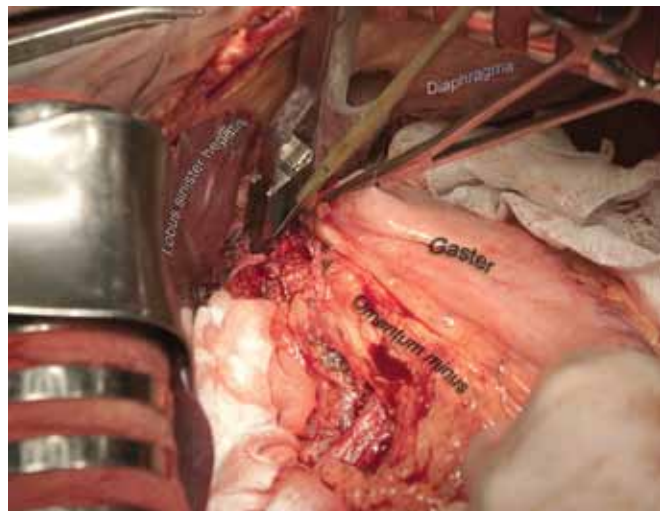


Рисунок 2. Прошивание пищевода аппаратом и пересечение пищевода между аппаратом и зажимом.



Рисунок 3. Дополнительное прошивание пищевода двумя 8-образными швами на уровне скрепочного шва.

Нить на оральном конце толстокишечного трансплантата после завязывания кисетного шва связывают с лигатурой, фиксирующей аборальный конец пищевода (рис. 11).

Трансплантат укладывают, ориентируя его верхушку в диафрагмальном окне, таким образом, чтобы не допустить его перекута вокруг оси при перемещении в правую плевральную полость на торакальном этапе.

Торакальный этап. Выполняют боковую торакотомия по V межреберью в положении больного на левом

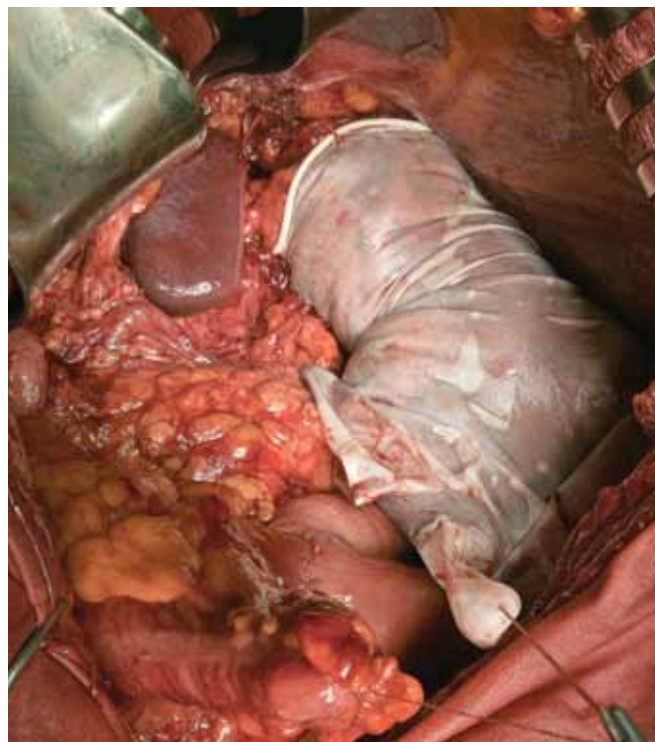


Рисунок 4. Погружение в контейнер и фиксирование к лигатуре кисетного шва толстокишечного трансплантата желудка после отсечения селезенки.

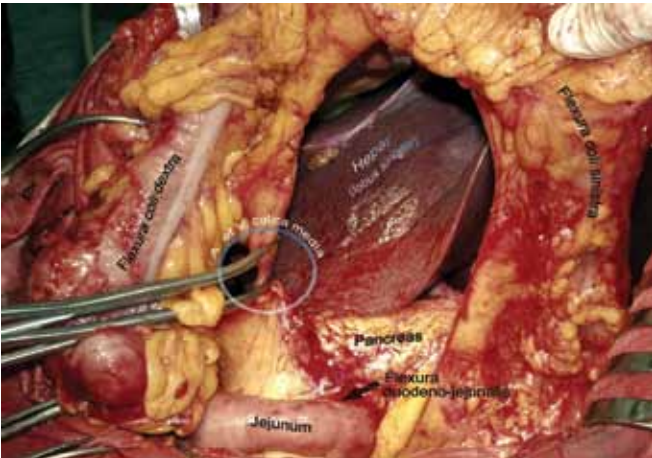


Рисунок 5. Выделение и пересечение средних ободочных сосудов.

боку. После мобилизации пищевода и медиастинальной лимфодиссекции рассекают пищеводно-диафрагмальную связку, после чего толстокишечный трансплантат за нить-проводник выводят в правую плевральную полость через окно диафрагмы, не допуская его перекрута по оси.

Пищевод пересекают на уровне трахеального сегмента, оставляя небольшой избыток слизистой оболочки. Окончательный вид операционного поля после типичной трансторакальной резекции грудного отдела пищевода представлен на рис. 12.

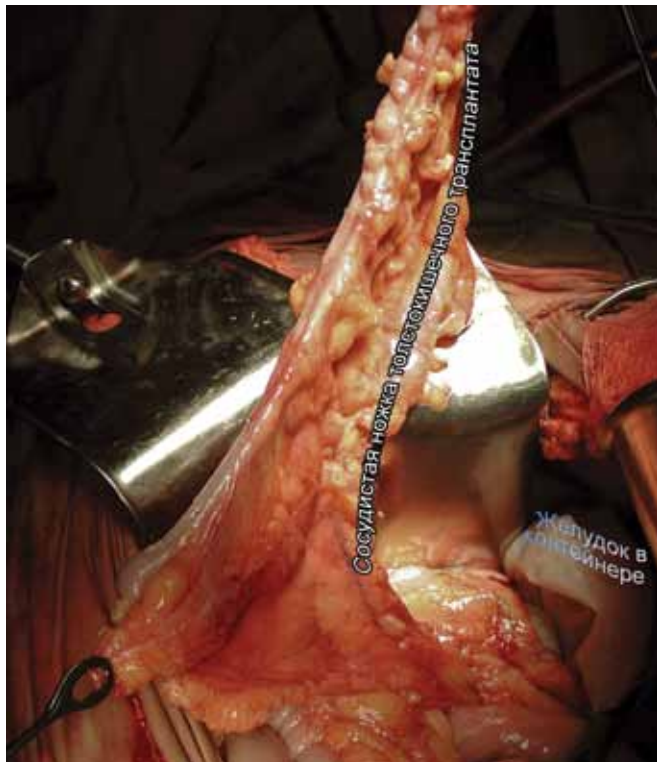


Рисунок 6. Пересечение ободочной кишки в проксимальном направлении.

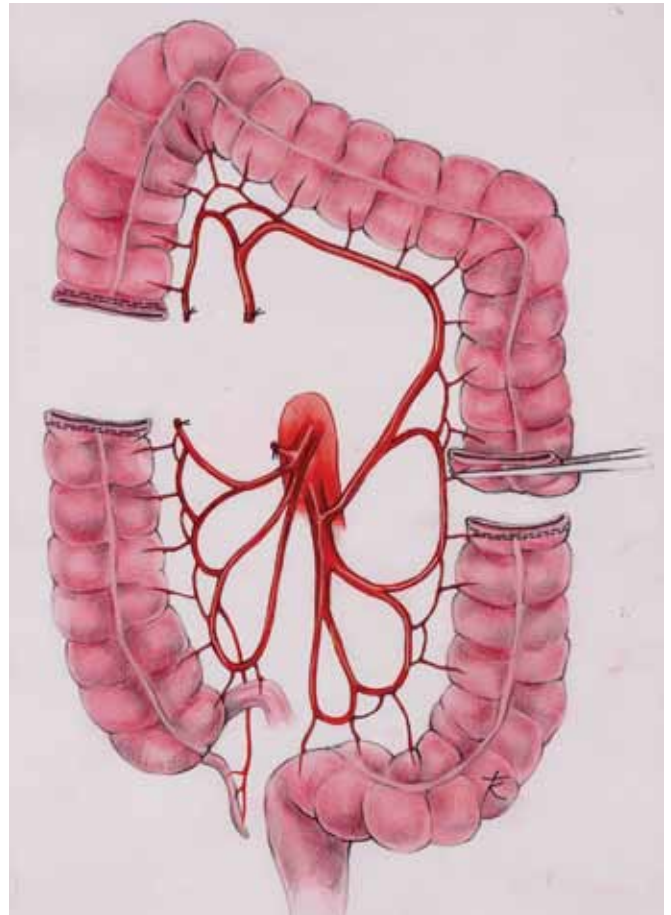


Рисунок 7. Схема выкраивания трансплантата из поперечно-ободочной кишки с питанием за счет левой ободочной артерии.

На рис. 13 представлен препарат после надплевратниковой гастрэктомии с резекцией грудного отдела пищевода, на рис. 14 — после тотальной гастрэктомии с резекцией грудного отдела пищевода.

Пищеводный погружной анастомоз формируют по методике акад. М. И. Давыдова, используя узловый прецизионный шов при формировании внутреннего ряда соустья. Этот анастомоз, по нашему убеждению, выгодно отличается от других известных вариантов простотой исполнения и минимальным числом швов, что обеспечивает его хорошее питание и антистриктурные свойства. Пероральное питание начинают на 7-й день после рентгеноконтрастного исследования. Окончательный вид операционного поля после пищеводно-толстокишечного анастомоза в куполе правой плевральной полости и данные рентгенологического исследования анастомоза отражены на рис. 15 и 16.

В 5 случаях хирургические вмешательства носили комбинированный характер: в 3 — в связи с распространенной опухолью желудка (у 2 больных — корпорокаудальная резекция поджелудочной железы, у одного — анатомическая резекция S_{II-III} печени), в 2 — в связи с вращением опухоли пищевода в заднюю стенку перикарда и нижнюю долю правого легкого.

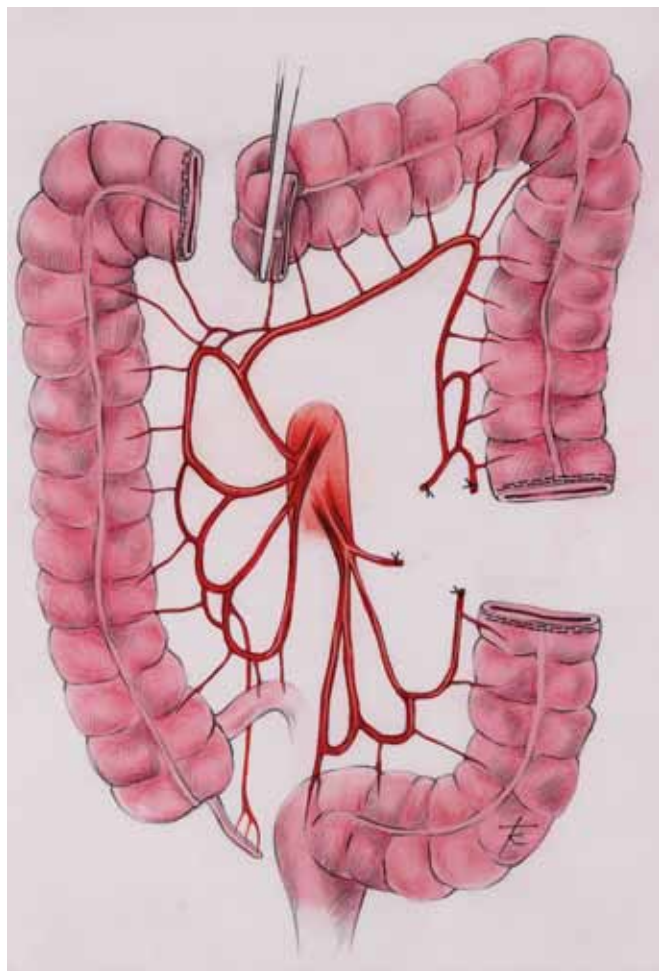


Рисунок 8. Схема выкраивания трансплантата из левой половины ободочной кишки с питанием за счет средней ободочной артерии.

Средняя продолжительность операции составила $311,2 \pm 94,4$ мин, средняя кровопотеря — $1,215 \pm 685$ мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственные результаты в группе паллиативного лечения. В группе паллиативного лечения (3 из 9 пациентов была выполнена субтотальная дистальная резекция желудка, в одном случае сформирован гастроэнтероанастомоз) после операции осложнений не было.

Частота развития послеоперационных осложнений в группе больных, которым выполнена одномоментная эзофагогастрэктомия, составила 38,1% (табл. 1).

В послеоперационном периоде умерли 2 (9,5%) больных: один — от гнойно-септических осложнений вследствие некроза толстокишечного трансплантата, другой — от острой печеночной недостаточности на фоне фульминантного гепатита с молниеносным течением.

Отдаленные результаты в группе паллиативного лечения. В группе пациентов, получивших паллиативное лечение, эффект в большинстве случаев оказался кратковременным: ни один из 9 больных не пережил 2 лет. В сроки 3—7 мес после лечения 6 (66,7%) пациентов умер-



Рисунок 9. Формирование толсто-тонкокишечного анастомоза конец в бок после толсто-толстокишечного.

ли от прогрессирования опухолевого процесса и его осложнений. У 3 больных удалось получить выраженный терапевтический эффект после лучевого лечения и химиотерапии, однако в сроки 15—24 мес они также умерли вследствие диссеминации опухоли.

Отдаленные результаты после одномоментной эзофагогастрэктомии. У всех 19 больных, перенесших одномоментную эзофагогастрэктомию, были получены хорошие функциональные результаты. Ни в одном из наблюдений мы не зафиксировали рецидива в пищеводно-толстокишечном анастомозе и его стриктуры.

В течение первого года после операции (в сроки от 8 до 12 мес) умерли 5 (26,3%) из 19 больных: 4 — от генерализации опухолевого процесса (перитонеальная диссеминация, множественные метастазы в печени, костях,

Таблица 1
Распространенность рака пищевода и рака желудка после гистологического исследования препарата

	Рак пищевода	Рак желудка
Глубина инвазии		
pT1	0	1 (5%)
pT2	7 (33%)	4 (19%)
pT3	12 (57%)	13 (62%)
pT4	2 (10%)	3 (14%)
Лимфогенное метастазирование		
N0	6 (29%)	8 (38%)
N+	15 (71%)	13 (62%)



Рисунок 10. Формирование толстокишечно-желудочного анастомоза после надпривратниковой гастрэктомии.

забрюшинных лимфатических узлах), один — от обширного инфаркта миокарда.

Через 19, 22, 26, 29 и 35 мес после лечения от рецидива (рак желудка в 3 случаях и рак пищевода в 2) умерли 5 (26,3%) пациентов.

Фактическая 5-летняя выживаемость составила 31,6% (6 из 19), один из пациентов жив без признаков прогрессирования 12 лет, 3 больных продолжают наблюдаться в сроки от 8 мес до 4 лет после операции.

ВЫВОДЫ

Несмотря на успехи химио- и лучевой терапии, только хирургический метод лечения как рака пищевода, так и рака желудка в радикальном объеме позволяет надеяться на полную ремиссию и, по убеждению ряда авторов,



Рисунок 11. Связывание нитей, фиксирующих толстокишечный трансплантат и пищевод (нити играют роль проводника при перемещении толстой кишки в плевральную полость).

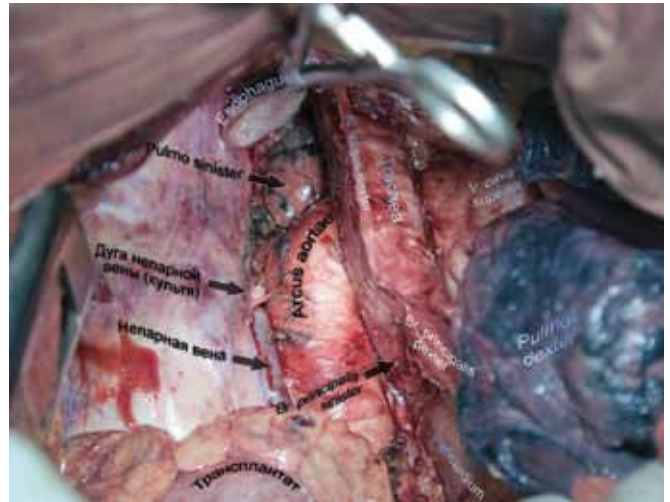


Рисунок 12. Вид операционного поля после резекции грудного отдела пищевода с билатеральной медиастинальной лимфодиссекцией.

является приоритетным в настоящее время. J. F. Huang и соавт. (2008) [15] на основании анализа результатов раз-

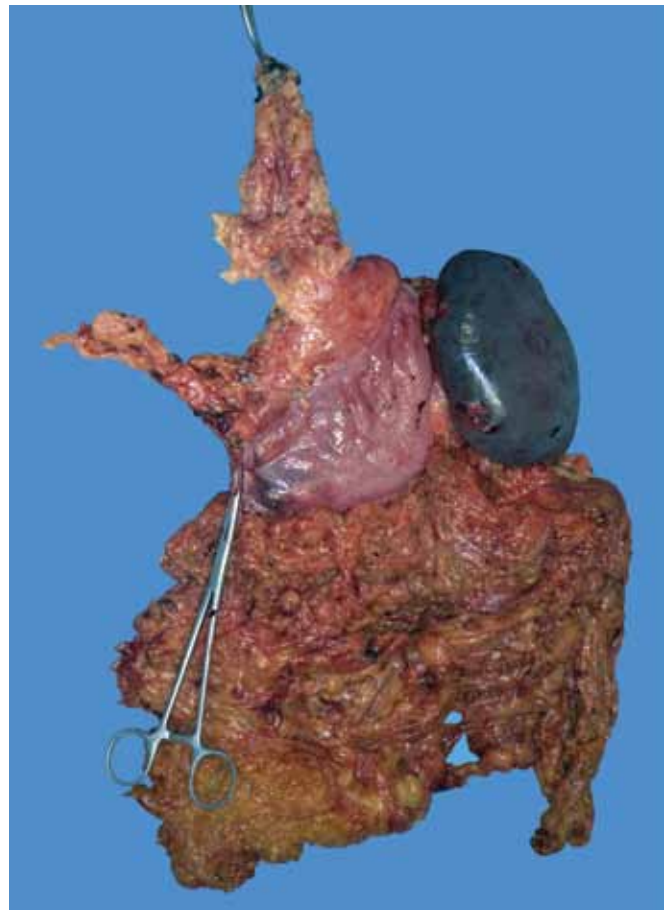


Рисунок 13. Препарат «en bloc» после надпривратниковой гастрэктомии.



Рисунок 14. Препарат «en bloc» после экстирпации желудка с резекцией грудного отдела пищевода из доступа по Льюису.

личных комбинаций лечения больных СРПЖ показали, что радикальная операции — главный независимый фактор прогноза, определяющий продолжительность жизни больных. Наши данные также подтверждают, что у больных СРПЖ одномоментная эзофагогастрэктомия с полноценной абдоминальной и медиастиальной лимфодиссекцией позволяет добиться не только значительно лучших, чем при различных вариантах паллиативными лечения, функциональных результатов, но и приемлемых показателей выживаемости в этой группе больных. Авторы, придерживающиеся активной хирургической позиции,



Рисунок 15. Вид после формирования пищеводно-толстокишечного анастомоза в куполе правой плевральной полости.



Рисунок 16. Данные рентгенографии с контрастированием на 7-е сутки после операции.

считают также, что возраст и алиментарный статус не могут выступать в качестве абсолютных противопоказаний к операции, поскольку характерны для этой патологии.

Таблица 2

Структура осложнений после одномоментной эзофагогастрэктомии

Осложнения	Число наблюдений	
	абс.	%
Некроз трансплантата	1	4,8
Пневмония	2	9,5
Острый респираторный дистресс-синдром	1	4,8
Панкреатит	1	4,8
Нагноение послеоперационной раны	1	4,8
Острая печеночная недостаточность	1	4,8
Спаечная непроходимость	1	4,8
Всего	8	38,1

ЛИТЕРАТУРА

1. Akiyama H., Tsurumaru M. Esophageal reconstruction for gastric lesions. Non-serial // *Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy*. T. R. DeMeester, D. B. Skinner (eds.). — New York: Raven Press, 1985. — P. 409—411.
2. Kato H., Tachimori Y., Watanabe H. // *Esophageal carcinoma simultaneously associated with gastric carcinomas: Analysis of clinicopathologic features and treatments* / *J. Surg. Oncol.* — 1994. — Vol. 56. — P. 122—127.
3. Adenocarcinoma of the stomach: Changing patterns over the last 4 decades / Meyers W. C., Damiano R. J. Jr., Rotolo F. S., Postlethwait R. W. // *Ann. Surg.* — 1987. — Vol. 205. — P. 1—8.
4. Clinicopathological features of esophageal cancer simultaneously associated with gastric cancer / Hamabe Y., Ikuta H., Nakamura Y., Kawasaki K., Yamamoto M. // *J. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 68, N 3. — P. 179—182.
5. Abo H., Miura H., Kudo T. Concurrent cancer of the esophagus and the other organ in Japan // *Jpn. J. Gastroenterol. Surg.* — 1980. — Vol. 13, N 3. — P. 77—81.
6. Miwa K. (ed.). *The Report of Treatment Results of Stomach Carcinoma in Japan*. — Tokyo: Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1996. — P. 20.
7. Synchronous gastric tumors associated with esophageal cancer: a retrospective study of twenty-four patients // Koide N., Adachi W., Koike S., Watanabe H., Yazawa K., Amano J. // *Am. J. Gastroenterol.* 1998. — Vol. 93, N 5. — P. 758—762.
8. Esophageal Squamous Cell Carcinoma Associated With Gastric Adenocarcinoma / Souquet J.-C., Berger F., Bonvoisin S., Parten-

- sky C., Boulez J., Descos F., Lambert R. // *Cancer*. — 1989. — Vol. 63. — P. 786—790.
9. Van Gelderen W. F. C. Simultaneous detection of esophageal and gastric carcinomas // *Abdom. Imaging*. — 1995. — Vol. 20. — P. 299—301.
10. Synchronous advanced gastric adenocarcinoma and advanced esophageal squamous cell carcinoma / Herbella F. A. M., Lourenço L. G., Del Grande J. C., Possik R., Haddad C. M. // *Sao Paulo Med. J.* — 2002. — Vol. 120, N 1. — P. 28—29.
11. Maeta M., Koga S., Kimura A. Simultaneous superficial squamous cell carcinoma of the esophagus and early gastric adenocarcinoma // *Hepatol. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 38. — P. 554—556.
12. Domene C. E., Volpe P., Pinotti A., Santo M. A., Onari P., Cecconello I., Pinotti H. W. / Synchronous esophageal and stomach neoplasm: importance of diagnosis and treatment // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*. — 1998. — Vol. 53, N 5. — P. 263—266.
13. Two cases of synchronous superficial double cancers in the esophagus and stomach / Yano K., Yamashita T., Chishiki M., Osaki T., Sugio K., Yasumoto K. // *J. UOEH*. 2002. — Vol. 24, N 2. — P. 225—232.
14. Хирургическое лечение больных с синхронным раком пищевода и раком желудка / Давыдов М. И., Стилиди И. С., Герасимов С. С., Полоцкий Б. Е., Бохан В. Ю. // *Анн. хирург.* — 2007. — № 4. — С. 28—32.
15. Huang J. F., He J. Clinical characteristics and prognostic factors of synchronous gastric carcinoma associated with esophageal carcinoma // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. — 2008. — Vol. 46, N 9. — P. 674—676.

Поступила 03.10.2011

Mikhail Mikhailovich Davydov¹, Igor Nikolayevich Turkin²

SIMULTANEOUS CANCER OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH: EPIDEMIOLOGY, CLINICOANATOMICAL CHARACTERIZATION, CHOICE OF TREATMENT

¹ *Postgraduate Student, Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

² *MD, PhD, Leading Researcher, Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Davydov Mikhail Mikhailovich, Thoracic Department, Clinical Oncology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: dr.filatov@mail.ru

Simultaneous cancer of the esophagus and stomach is a rare lesion though demonstrating an increasing prevalence. The paper describes main treatment policies, defines criteria for selection of candidates for surgical treatment. Potentials of surgical interventions in cases with simultaneous cancer of the esophagus and stomach are demonstrated. Focus is made on technical aspects of wide and combined procedures including reconstruction and plasty stage. Immediate and follow-up results are analyzed.

Key words: simultaneous cancer of the esophagus and stomach, esophagogastrectomy.

*Татьяна Павловна Казубская¹, Валентина Михайловна Козлова²,
Фаина Аркадьевна Амосенко³, Владимир Георгиевич Поляков⁴,
Виталий Жанович Бржезовский⁵, Владимир Юрьевич Сельчук⁶,
Людмила Николаевна Любченко⁷*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Д. м. н., старший научный сотрудник, лаборатория клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Врач-генетик, лаборатория клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ К. б. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁴ Член-корреспондент РАМН, профессор, д. м. н., заведующий, отделение опухолей головы и шеи, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁵ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁶ Профессор, д. м. н., заведующий кафедрой онкологии ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁷ Д. м. н., заведующая, лаборатория клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, лаборатория клинической онкогенетики, Казубская Татьяна Павловна, e-mail: kazubskaya@yahoo.com

Генетический анализ наследственных мутаций в гене *RET* прокладывает путь к эффективной диагностике и профилактике медуллярного рака щитовидной железы. Проводится ДНК-диагностика точковых мутаций в экзонах 10, 11, 13, 14, 15, 16 гена *RET*. Обследование 68 семей больных медуллярным раком щитовидной железы и 382 их кровных родственников позволило выявить генетически детерминированный медуллярный рак щитовидной железы в 24,9% случаев, в том числе синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа А (7,4%) и Б (11,7%), синдром семейного медуллярного рака щитовидной железы (4,4%) и медуллярный рак щитовидной железы как компонент нейрофиброматоза 1-го типа (1,4%). Обнаружено, что у больных с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа А мутация *RET* в кодоне 634 ассоциируется с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом, а мутации в кодоне 918 характерны для синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа Б и связаны с невриномами слизистых оболочек и пороками развития скелета. Это позволяет дать более точный прогноз течения заболевания у больных с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа. При прямом тестировании гена *RET* среди родственников больных с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа А обнаружены 8 носителей герминальных мутаций этого гена. Профилактическое хирургическое лечение выполнено 6 из них. Операция оказалась профилактической у 2 в возрасте 3,5 и 9 лет, а у 4 (14 лет и старше) операция выполнена на ранней стадии развития опухоли. Послеоперационное наблюдение за пациентами без признаков заболевания составило в среднем 7 лет. Герминальная мутация de novo гена *RET* обнаружена у одного из 13 больных sporadическим медуллярным раком щитовидной железы. Таким образом показана необходимость ДНК-тестирования sporadических форм медуллярного рака щитовидной железы. Разработана комплексная программа выявления лиц, предрасположенных к развитию медуллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, протоонкоген *RET*, профилактическая тиреоидэктомия.

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет 5—10% всех злокачественных опухолей щитовидной железы, но является самым агрессивным из них [1]. Выявление МРЩЖ на ранней и доклинической стадии заболевания является актуальной проблемой в онкологии. С открытием герминальной мутации в протоонкогене *RET* (хромосома 10q11.2) роль наследственного компонента в развитии МРЩЖ стала несомненной. При синдромах множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2) у носителей этих мутаций гена *RET* МРЩЖ развивается с вероятностью до 100%, являясь наиболее частой причиной летальности. Внедрение в клиническую практику молекулярной диагностики мутаций гена *RET* позволило выявлять носителей этой мутации на самых ранних стадиях заболевания. В связи с этим доклиническая диагностика и профилактика МРЩЖ при этих синдромах стала реальной.

Цель работы: идентификация наследственных форм МРЩЖ, изучение частоты и спектра мутаций *RET* при этом заболевании, поиск герминальных мутаций гена *RET* у родственников больных с бессимптомным синдромом МЭН2, включая пренатальную диагностику, выполнение профилактической тиреоидэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДНК-диагностику точковых мутаций в экзонах 10, 11, 13, 14, 15, 16 гена *RET* проводили с 1998 г. В исследование включены 68 больных с верифицированным МРЩЖ и 382 кровных родственника, проходивших обследование и лечение в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови, образцов опухолевых и нормальных тканей щитовидной железы (кусочки или гистологические срезы) и использовали в качестве матрицы для амплификации экзонов гена *RET* методом полимеразной цепной реакции. Пациентам — носителям патологической мутации гена *RET* проводили полное клиническое и лабораторное обследование, включавшее УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, определение кальцитонина (базального и комбинированного с пентагастрином) и в моче — продуцируемых надпочечниками катехоламинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ 68 семей больных МРЩЖ позволил выявить 24,9% случаев генетически детерминированного МРЩЖ с разными формами проявления: МЭН2А, МЭН2Б, синдром семейного МРЩЖ и МРЩЖ как компонент нейрофиброматоза 1-го типа. Ввиду того что ген *RET* экспрессируется только в определенных тканях нейроэндокринной дифференцировки, включая парафолликулярные С-клетки щитовидной железы, экстра- и интраадринальные хромаффинные клетки надпочечников, периферические нервы, описываемые случаи сочетанного заболевания этими редкими формами (нейрофиброматоз и МРЩЖ) предполагают возможность существования общего биологического механизма, от-

ветственного за их развитие [2; 3]. Частота развития спорадического МРЩЖ составила 75,1%; среди них могут быть случаи, обусловленные мутацией *de novo* в половых клетках одного из родителей.

Клинико-генетическое изучение семей с синдромом МЭН2А позволило выявить широкий спектр клинических проявлений этого синдрома и высокую вариабельность риска развития неоплазии у родственников. Для синдрома МЭН2А характерно развитие у больных и их родственников билатеральных феохромоцитом, которые часто являлись причиной внезапной смерти и выявлены в 50% семей. Другая особенность — ассоциация МРЩЖ с аномалией почек. У самой юной (3,5 года) пациентки — носительницы мутации гена *RET* (табл. 1, семья № 1) обнаружена дистопированная почка с измененной структурой. Клинические аномалии, которые постоянно ассоциируют с синдромом МЭН2А, неизвестны, но в некоторых наблюдениях у больных есть указания на наличие кожного амилоидоза и сочетанное проявление синдрома МЭН2А с болезнью Гиршпрунга [4]. В литературе также имеется единичное сообщение об унилатеральной агенезии почки у матери и ее сына — носителей мутации гена *RET* с синдромом семейного МРЩЖ [5].

Скрининг герминальных мутаций в гене *RET* в семьях больных с синдромом МЭН2 позволил констатировать четкую ассоциацию мутаций в этом гене с синдромами МЭН2. В каждой семье с синдромом МЭН2А имелась одна из специфических мутаций, которые локализовались в 634-м кодоне (экзон 11) гена *RET*. Из 12 обследованных пациентов у 9 наблюдалась наиболее известная мутация TGC(Cys)→CGC(Arg) (замена цистеина на аргинин), кодон 634, экзон 11 гена *RET*. У 3 (мать, сын и дочь с синдромом МЭН2А; семья № 4) из них мутация обнаружена в том же 634-м кодоне, при этом имелась замена TGC(Cys) → GGC(Gly) (см. табл. 1). Возраст манифестации заболевания у членов семей с синдромом МЭН2А варьировал от 7 до 45 лет, в среднем составил 28 лет. Некоторые родственники были старше 50, 62 и 75 лет.

Другой тип наследственного МРЩЖ — синдром МЭН2Б, был диагностирован у 8 пациентов. Эта форма синдрома МЭН2 имеет типичный фенотип, который позволяет установить диагноз в раннем возрасте на основании данных осмотра. Если такие признаки заболевания, как невриномы или изменения в пищеварительном тракте, не распознаются достаточно рано, то диагноз обычно устанавливается с выявлением МРЩЖ. В нашем исследовании все пациенты с синдромом МЭН2Б были направлены к онкологу в возрасте от 10 до 18 лет. К сожалению, 80% больных поступили в клинику на поздних (III и IV) стадиях заболевания, с регионарными и отдаленными метастазами. У 6 доступных для ДНК-диагностики больных выявили одну и ту же мутацию (Met→Thr) в кодоне 918 (экзон 16) гена *RET*. У их матерей при ДНК-тестировании не обнаружили изменений в гене *RET*. Из членов 8 семей один отец в возрасте 51 года умер от сердечно-сосудистого заболевания, другой страдал сахарным диабетом и 5 были клинически здоровы, но для обследования недоступны. Только в одной семье было возможно обследование отца больного, у которого внешние признаки заболевания отсутствовали. Уровень базального кальцитонина (4,9 пг/мл) у него был в пределах нормы, тогда как

уровень стимулированного кальцитонина (269,8 пг/мл) многократно превысил норму (20 пг/мл), однако от дальнейшего обследования пациент отказался.

Исходя из полученных данных можно констатировать, что случаи синдрома МЭН2Б, за исключением упомянутой семьи, являются спорадическими, а мутации у 6 тестированных пациентов, вероятнее всего, возникали *de novo*. Возраст манифестации МРЦЖ у пациентов и их родственников при этом синдроме в среднем составил 8,6 года, а заболевание клинически протекало более агрессивно, т. е. проявлялся его самый тяжелый фенотип.

Семейная форма МРЦЖ обнаружена в 3 случаях. Изучение этих семей показало, что в каждой из них имеется от 3 до 5 родственников, пораженных сайт-специфическим МРЦЖ, но клинических или биохимических признаков поражения надпочечников или паращитовидных желез не выявлено. Возраст этих больных, в котором заболевание проявилось клинически, варьировал от 7 до 45 лет, в среднем составил 30 лет. При синдроме семейного МРЦЖ обнаружена мутация TGC(Cys)→CGC(Arg) в кодоне 620 (экзон 10) гена *RET*.

Мы считаем, что характерная для синдромов МЭН2 межиндивидуальная изменчивость по возрасту начала заболевания и по тяжести его проявления может быть обусловлена не только варьирующей экспрессивностью и пенетрантностью гена *RET*, но и положением точковой мутации в одном из цистеиновых кодонов этого гена, отражающей аллельную гетерогенность. Это находит отражение в выявленной взаимосвязи между фенотипом, генотипом и тяжестью заболевания. У больных с МЭН2А мутация в кодоне 634 ассоциируется с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом и до сих пор не была обнаружена ни в одной из семей с синдромом семейного МРЦЖ. Это позволяет рассматривать ее в качестве маркера при прогнозировании риска развития указанных заболеваний у носителей этой мутации. Герминальные мутации в кодоне 918 характерны только для синдрома МЭН2Б и связаны с невроиниомами слизистых оболочек и пороками развития скелета. Выявленная ассоциация позволяет дать более точный прогноз заболевания у больных с синдромом МЭН2.

Единственным эффективным методом лечения больных МРЦЖ является тиреоидэктомия, поэтому так важна ранняя и доклиническая диагностика этого заболевания. Однако вопрос о профилактической тиреоидэктомии не решен, поскольку отсутствуют данные длительного наблюдения за пациентами, перенесшими в раннем детском возрасте тиреоидэктомию, основанием для которой служил результат прямого тестирования гена *RET*, которые могли бы показать, что МРЦЖ радикально излечен. При прямом тестировании гена *RET* среди родственников больных с синдромом МЭН2А обнаружены 8 носителей герминальных мутаций этого гена в возрасте от 3,5 до 42 лет из 4 обследованных нами семей (см. табл. 1). Первый российский опыт профилактического хирургического лечения выполнен у 6 из них, согласившихся на такое лечение. Как оказалось, только у 2 из них, самых юных пациентов (3,5 и 9 лет), операция была профилактической, у остальных обнаружены очаги С-клеточной гиперплазии и медулярный рак.

Полученные данные свидетельствуют, что носители мутаций могут быть подвергнуты тиреоидэктомии до

появления МРЦЖ. Послеоперационное наблюдение в течение от 4 до 10 лет (в среднем 7 лет) позволило установить, что тиреоидэктомия, проведенная на доклинической стадии заболевания, позволяет избежать метастазирования и способствует более благоприятному исходу болезни (табл. 2), раннее выявление заболевания на основе ДНК-тестирования может изменить течение МРЦЖ. Изучение исходного и стимулированного уровня кальцитонина как диагностического маркера показало, что он не всегда является абсолютным критерием. У пациентки в возрасте 3,5 года из семьи с синдромом МЭН2А наблюдаемый уровень кальцитонина был выше нормы почти в 2,5 раза (76,8 пг/мл), однако при гистологическом исследовании признаки МРЦЖ не обнаружены (см. табл. 2). Однако ценность этого метода в возможности оценить полноту хирургического лечения неоспорима.

Пациентам с мутацией в кодоне 634 мы рекомендуем проводить тиреоидэктомию независимо от уровня кальцитонина. Выявленная взаимосвязь генотипа и фенотипа у носителей этих мутаций может способствовать планированию тиреоидэктомии, принятию решения относительно объема и времени проведения профилактической операции, разработке терапевтических подходов к ведению носителей мутаций. Следовательно, комбинированный с молекулярными технологиями подход к клинической, биохимической диагностике и ведению пациентов из семей с синдромом МЭН2А может стать основным в снижении летальности от МРЦЖ.

Первый опыт дородовой диагностики синдрома МЭН2 в России проведен в семьях с синдромом МЭН2А и синдромом семейного МРЦЖ. Пренатальная диагностика проведена в семье № 1 (см. табл. 1), в которой у пациента 32 лет с синдромом МЭН2А (носителя мутации в кодоне 634) ожидалось появление потомства. На сроке беременности 10 нед из клеток ворсин хориона у плода выделена геномная ДНК и выполнена прямая ДНК-диагностика гена *RET*. Для исключения контаминации исследуемого материала материнскими тканями проведено контрольное исследование. Мутации гена *RET* не обнаружено, выявлен мужской пол плода, родился здоровый мальчик. В возрасте 1 мес ему проведено повторное тестирование ДНК, анализ оказался отрицательным. В семье с синдромом семейного МРЦЖ у пациентки с мутацией TGC(Cys)→CGC(Arg) в кодоне 620 (экзон 10) в 35 лет на фоне лечения МРЦЖ на сроке беременности 13—14 нед возникла необходимость в дородовой диагностике. Проведено прямое тестирование гена *RET*, в результате которого у плода выявлена аналогичная мутация гена *RET*. Пациентка приняла решение прервать беременность.

Таким образом, применение анализа *RET* дает возможность диагностировать (или исключить) наследственную форму МРЦЖ, подготовить родителей к рождению больного ребенка или предотвратить таковое.

Проведенный поиск соматических мутаций в гене *RET* у больных со спорадическим МРЦЖ позволил идентифицировать мутации в 28,6% случаев. Выявлено 6 типов соматических мутаций, 3 из которых — гетерозиготные мутации в кодонах 639, 641 и 922 оказались неизвестными ранее. Полученные данные дают новые сведения по молекулярной генетике синдромов МЭН2, позволяют расширить спектр мутаций, который можно рекомендо-

Таблица 1

Клиническая характеристика родственников семей с синдромом МЭН2А и результаты тестирования гена *RET* (выявленный генотип) каждой семьи

Пациенты (возраст, годы/пол)	Наличие феохромоцитомы/медуллярного рака у пациентов (Ф/М)	Мутация гена <i>RET</i> (генотип) замена аминокислоты/кодон	Носители мутации гена <i>RET</i> (+), тиреоидэктомия
Семья № 1			
32 /м	Ф/М	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	
50 /м	Ф	Не тестировался	(+) тиреоидэктомия
3,5 /ж	–	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	
9 /м	–	(–)	
38 /ж	–	(–)	
9 /ж	–	(–)	
10 нед гестации	–	(–)	
Семья № 2			
35 /ж	Ф/М	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	
25 /ж	Ф	Не тестировалась	
29 /ж	Ф	Не тестировалась	
20 /м	М	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	(+) тиреоидэктомия
9 /ж	–	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	(+) тиреоидэктомия
2 /м	–	(–)	
Семья № 3			
14 /ж	М	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	
21 /ж	–	(–)	
42 /ж	М	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	(+) тиреоидэктомия
31 /ж	М	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	(+)
69 /ж	От лечения отказалась	TGC→CGC, кодон 634, экзон 11	(+)
Семья № 4			
14 /ж	М	TGC→GGC, кодон 634, экзон 11	
12 /м	М	TGC→GGC, кодон 634, экзон 11	(+) тиреоидэктомия
38 /ж	М	TGC→GGC, кодон 634, экзон 11	(+) тиреоидэктомия
74 /ж	Щитовидная железа удалена в 45 лет	Не тестировалась, от обследования и лечения отказалась	

Таблица 2

Клиническая характеристика членов семей больных синдромом МЭН2А до тиреоидэктомии и после нее

Паци- енты из семей	Характеристики							
	Воз- раст, годы	До тиреоидэктомии			После тиреоидэктомии			
		Кальци- тонин, пг/мл	Катехо- ламины	Мутация гена <i>RET</i>	Гистологическое исследова- ний щитовидной железы	Кальцито- нин, пг/мл	Катехола- мины	Длительность наблюдения по- сле операции, годы
№ 1	3,5	76,8	Норма	+	Без признаков С- клеточной гиперплазии	Норма	Норма	6
№ 2	9	42,3	Норма	+	Без признаков С- клеточной гиперплазии	Норма	Норма	10
№ 3	14	97,0	Норма	+	С-клеточная гиперплазия, узлы медулярного рака (0,7—1,0 см)	Норма	Норма	5
№ 4	20	20,3	Норма	+	Множественные узлы медул- лярного рака (0,7—1,0 см), очаги С-клеточная гиперплазия в обеих долях	Норма	Норма	9
№ 5	38	40,0	Норма	+	Множественные узлы медул- лярного рака (до 1,0 см) с амилоидозом в обеих долях	80,3	Норма	7
№ 6	42	83,4	Норма	+	Множественные узлы медул- лярного рака (до 1,0 см) на фоне С-клеточной гиперплазии	Норма	Норма	4

вать для повседневного лабораторного анализа, и создают предпосылки для формирования банка генетической информации клинически верифицированных больных с синдромом МЭН2 в России. При изучении мутаций гена *RET* в образцах крови 13 больных со спорадическим МРЦЖ обнаружена герминальная мутация *de novo*, тем самым показана необходимость ДНК-тестирования спорадических форм МРЦЖ.

Молекулярная ДНК-диагностика гена *RET* стала реальным подтверждением наследственных форм МРЦЖ и позволила выявлять носителей этих мутаций. Структура выявленных наследственных форм МРЦЖ включает семейный синдром МЭН2А (7,4%), МЭН2Б (11,7%), синдром семейного МРЦЖ (4,4%), в составе синдрома Реклингхаузена (1,4%). Высокий риск развития гиперпаратиреоза и феохромоцитомы в семьях с синдромом МЭН2А предполагает необходимость включения в скрининговые программы диагностику этих заболеваний. Выявление мутации в кодоне 918 гена *RET* свидетельствует о самом агрессивном типе синдромов — МЭН2Б, из-за возможности раннего метастазирования возраст выполнения тиреоидэктомии определяется индивидуально, но не позднее первых 5 лет жизни [6]. Синдром семейного МРЦЖ протекает менее тяжело и возникает в более старшем возрасте. ДНК-диагностику в

семьях с синдромом МЭН2 следует проводить на основании вариантов этого синдрома и в соответствии с характеристиками мутаций гена *RET*.

ВЫВОДЫ

Проведенный генетический анализ МРЦЖ позволил разработать комплексную программу выявления лиц, предрасположенных к развитию этого заболевания, и включает 3 этапа мероприятий: 1) выявление и регистрацию семей с МЭН2; 2) ДНК-диагностику членов семей с наследственными формами МРЦЖ без симптомов («группа риска»); 3) клинический мониторинг индивидуумов из группы риска. В отличие от традиционных методов выявления как начинающейся малигнизации щитовидной железы, так и наличия МРЦЖ, генетическое тестирование гена *RET* позволяет выявлять потенциальных больных до появления у них клинических или биохимических признаков развития медулярного рака, открывает путь к профилактике этого заболевания и расширяет терапевтические возможности при наследственных синдромах МЭН2.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации № 16.512.11.2048.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ponder B. A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 // The Genetic Basis of Human Cancer / B. Vogelstein, K. Kinzler (eds). — 2nd ed. — New York, 2002. — P. 501—515.
2. Pachnis V., Mankoo B., Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis // Development. — 1993. — Vol. 119. — P. 1005—1017.
3. Vlahovic G., Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer // Oncologist. — 2003. — Vol. 8, N 6. — P. 531—538.
4. Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma:

mutation in C620 is associated with Hirschsprung's disease / Bütter A., Gagné J., Al-Jazaeri A., Emran M. A., Deal C., St-Vil D. // J. Pediatr. Surg. — 2007. — Vol. 42, N 1. — P. 203—206.

5. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes may be associated with renal malformations / Lore F., Talidis F., Di Cairano G., Ranieri A. // J. Int. Med. — 2001. — Vol. 250. — P. 37—42.

6. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors / De Groot J. W., Links T. P., Plukker J. T., Lips C. J., Hofstra R. M. // Endocr. Rev. — 2006. — Vol. 27, N 5. — P. 535—560.

Поступила 04.03.2011

*Tatiana Pavlovna Kazubskaya¹, Valentina Mikhailovna Kozlova²,
Faina Arkadievna Amosenko³, Vladimir Georgievich Polyakov⁴,
Vitaliy Zhanovoch Brzhezovsky⁵, Vladimir Yurievich Selchuk⁶,
Lyudmila Nikolaevna Lyubchenko⁷*

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² Geneticist, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ DSc, PhD, Leading Researcher, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAMS, Deputy Director, Head, Head and Neck Tumor
Department, Childhood Oncology and Hematology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Head and Neck Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁶ MD, PhD, DSc, Professor, Chief, Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁷ MD, PhD, DSc, Head, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Kazubskaya Tatiana Pavlovna, Clinical Oncogenetics Laboratory,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: kazubskaya@yahoo.com

Genetic analysis of hereditary mutations of gene *RET* shows a way to effective diagnosis and prevention of medullary thyroid cancer. DNA diagnosis targets at point mutations in *RET* exons 10, 11, 13, 14, 15, 16. Examination of 68 families of medullary thyroid cancer patients and 382 their blood relatives discovered genetic medullary thyroid cancer in 24.9% of cases including multiple endocrine neoplasia syndrome types 2A (7.4%) and B (11.7%), familial medullary thyroid cancer syndrome (4.4%) and medullary thyroid cancer as a component of neurofibromatosis type 1 (1.4%). In patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A *RET* mutation in codon 634 was found to be associated with pheochromocytoma and hyperparathyroiditis, and mutation in codon 918 was characteristic of multiple endocrine neoplasia syndrome type 2B and associated with mucosal neurinomas and skeleton malformations. This discovery helps to make a more accurate prognosis of disease course in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2. Direct *RET* testing in relatives of patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A identified 8 carriers of germinal mutations of this gene. Prophylactic surgery was made in 6 of them. This surgery appeared preventive in 2 (3.5 and 9 years old) cases, and was performed at an early disease stage in 4 (aged 14 years or older). Mean postoperative disease-free follow-up was 7 years. Germinal *de novo RET* mutation was found in 1 of 13 patients with sporadic medullary thyroid cancer. This proves reasonable DNA testing in cases with sporadic medullary thyroid cancer. A comprehensive program was developed to identify individuals predisposed to medullary thyroid cancer.

Key words: medullary thyroid cancer, protooncogene *RET*, prophylactic thyroidectomy.

Любовь Ивановна Короленкова¹, Валерия Дмитриевна Ермилова²

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНЫХ КРИПТ КАК НЕГАТИВНЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ И МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения (поликлиника) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское ш., д. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское ш., д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения (поликлиника), Короленкова Любовь Ивановна; e-mail: l.korolenkova@mail.ru

На основании оценки данных о 642 больных с CIN1—3/CIS и микроинвазивным раком шейки матки отмечена высокая частота вовлечения крипт ($76,2 \pm 1,7\%$) и показана прямая и взаимная ее зависимость от степени повреждения эпителия, возраста больных, длительности персистенции вируса папилломы человека. Определена информативность кольпоскопии в диагностике вовлеченности крипт, отмечены высокая прогностическая ценность положительного результата ($91,5 \pm 1,9\%$), невысокие чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата ($64,8 \pm 2,8$ и $46,2 \pm 3,6\%$ соответственно). Исследована глубина вовлеченности крипт (от 1 до 5 мм — в 93,7%, более 6 мм — в 6,3% случаев). Вовлеченность крипт послужила причиной занижения степени неоплазии в материале, полученном при предварительной эксцизии, неполного иссечения неоплазированного эпителия при LLETZ и конизациях (в $66,0 \pm 3,8$ и $3,1 \pm 0,8\%$ случаев соответственно). Предложено при кольпоскопических признаках вовлеченности крипт и выявлении CIN2 в биоптате избегать деструкции, а у больных старше 35 лет с неполно видимой зоной трансформации — отдавать предпочтение конизации вместо петлевой эксцизии. Поражение эндоцервикальных крипт является важным негативным фактором прогноза CIN2—3/CIS и микроинвазивного рака, так как от глубины и расположения повреждений зависит радикальность органосохраняющих операций, выполняемых при этих заболеваниях.

Ключевые слова: CIN, микроинвазивный рак шейки матки, крипты, конизация, LLETZ.

Предрак шейки матки — цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) — инициируются вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) и прогрессируют до инвазивного рака на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции.

CIN условно делят на 3 степени тяжести: CIN1, или слабую дисплазию, CIN 2, или умеренную дисплазию, и CIN3, объединяющую тяжелую дисплазию и преинвазивный рак (carcinoma in situ, CIS), за которыми следует инвазивный процесс.

Некоторые морфологические и возрастные особенности строения шейки матки важны для понимания процесса канцерогенеза, течения и прогноза заболевания. ВПЧ ВКР использует для цикла жизнедеятельности естественный пролиферативный потенциал переходной зоны и зоны трансформации шейки матки с ее метапла-

стическими процессами замещения однорядного цилиндрического эпителия многослойным плоским. Канал шейки матки, покрытый цилиндрическим эпителием, имеет целый ряд продольных складок с ветвлением к периферии, которые создают многочисленные ложные железы или крипты глубиной от 1—2 до 12 мм. В толще шейки они создают сложную структуру, называемую «древом жизни». Эктопированная часть однорядного цилиндрического эпителия канала, часто называемая врачами «псевдоэрозией», также имеет многочисленные ворсинки и складки (крипты). В процессе естественного замещения эктопированного эпителия метапластическим многослойным плоским на их месте возникают отверстия, напоминающие протоки желез — устья крипт.

ВПЧ поражает полипотентные стволовые клетки переходной зоны под цилиндрическим эпителием эктопии и крипт с формированием аномальной зоны трансформации с участками CIN, в том числе в криптах. Еще в 1961 г. С. F. Fluhmann наблюдал поражение крипт у 75% боль-

ных с CIN3 [1]. Ряд авторов отмечают, что вовлечение эндоцервикальных крипт в неопластический процесс ухудшает прогноз заболевания [2—4].

Вовлеченность канала и крипт оценивается морфологически по операционному материалу. Наиболее частые вмешательства при тяжелых эпителиальных повреждениях — более поверхностная петлевая эксцизия зоны трансформации (large loop excision of the transformation zone, LLETZ) полукруглой петлей-электродом и конизация, глубина которых составляет 7 и 15—25 мм соответственно. Однако конизация не всегда дает полный лечебный эффект за счет сохранения нерезецированных участков неоплазированного эпителия в остатке шейки матки, в первую очередь в криптах [5]. Вероятность неполного излечения или рецидива заболевания после конизации составляет, по данным разных авторов, 5—28,8% [2; 3; 6; 7]. Представляется, что вовлеченность крипт может усложнять диагностику эпителиальных повреждений и быть причиной неэффективности их лечения.

В связи с изложенным цель исследования состояла в оценке клинических проявлений вовлеченности цервикальных крипт в неопластический процесс, информативности кольпоскопии в ее диагностике, определении частоты и влияния поражения крипт на течение, прогноз и результативность лечения CIN1—3/CIS и микроинвазивного рака шейки матки (РШМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 642 больные с CIN1—3/CIS и микроинвазивным РШМ, лечившиеся и наблюдавшиеся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина с 2005 по июль 2011 г., у которых была возможность морфологически оценить вовлеченность цервикальных крипт в материале петлевой эксцизии зоны трансформации, конизации, разных вариантов ампутации шейки матки и гистерэктомий. Исключены случаи с верификацией процесса по материалу ограниченных биопсий (преимущественно CIN1—2) и фрагментацией материала, когда оценка состояния крипт была невозможна. Всем больным проводили следующее обследование: расширенная кольпоскопия с видеорегистрацией кольпоскопической картины в рабочей видеостанции гинеколога с кольпоскопом «3MV» («Leisegang», Германия) и программным обеспечением «Leisecap», цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса и ВПЧ-тестирование методами полимеразной цепной реакции с типированием вируса и гибридного захвата («Hybrid Capture 2», «HC2») («Digene», «Qiagen, Inc», Гейтхедсбург) с определением вирусной нагрузки. У всех больных диагноз был гистологически верифицирован и препараты пересмотрены.

У всех больных с видимой зоной трансформации и площадью поражения более 10% эктоцервикса изучены кольпоскопические признаки, позволяющие предположить поражение крипт, и оценена информативность кольпоскопии.

Проведено сравнение эффективности диагностической и лечебной эксцизии по материалу последующей конизации у 156 больных в зависимости от вовлеченности крипт.

Изучены отдаленные результаты лечения у 416 пациенток после конизации, которые не были дополнительно

оперированы и наблюдались в дальнейшем с полноценным обследованием на протяжении от 11 до 62 мес.

Анализировали зависимость частоты вовлечения крипт от степени неоплазии, возраста пациенток и максимально возможного периода персистенции ВПЧ ВКР. На морфологическом материале оценены также глубина поражения крипт неопластическим процессом и расположение их по отношению к эктоцервиксу.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы «Biostat». Достоверность различий определяли с помощью критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соотношение степени неоплазии эпителия и вовлеченности крипт представлено в табл. 1. Имеется прямая корреляция между степенью неопластического процесса и частотой вовлечения крипт. При CIN1—2 вовлеченность крипт встречается статистически значимо реже, чем при CIN3, преинвазивном и микроинвазивном РШМ ($p < 0,0001$).

Кольпоскопическая диагностика поражения крипт сводилась к оценке состояния их устьев. У 388 пациенток проведена видеорегистрация исследования, условия кольпоскопии были удовлетворительными и было возможно оценить состояние устьев крипт, обозначаемых в литературе термином «открытые протоки желез». Поражение крипт при кольпоскопии заподозрено у 211 из 388 пациенток. По данным гистологического исследования поражение крипт было выявлено у 298 из 388 больных, не подтверждено у 18 из 211 больных, у которых оно было заподозрено. Чувствительность кольпоскопии для диагностики поражения крипт на фоне CIN составила $64,8 \pm 2,8\%$, прогностическая ценность положительного результата — $91,5 \pm 1,9\%$, отрицательного результата — $46,2 \pm 3,6\%$. В случае изолированного поражения крипт отмечалось утолщение ацетобелого эпителия вокруг входов в крипты (рис. 1, А). При хорошей видимости зоны трансформации поражения крипт часто обнаруживались в виде погружения ацетобелого эпителия в устья на фоне грубой мозаики и пунктуации (рис. 1, Б) или пластов толстого ацетобелого эпителия (рис. 1, В). У 7% больных устья крипт были щелевидно растянуты неоплазированным эпителием.

Из 416 больных, которым была выполнена конизация, вовлеченность крипт отмечена у 299 ($71,9 \pm 2,2\%$). Неполное излечение обнаружено у 13 ($3,1 \pm 0,8\%$) пациенток и только в группе с вовлеченностью крипт. В группе без вовлеченности крипт у 117 ($28,1 \pm 2,2\%$) пациенток рецидивов не выявлено. Различия по частоте неполного излечения между группами статистически значимо ($p < 0,05$).

Зависимость частоты вовлечения крипт от возраста женщин представлена в табл. 2 и 3. Очевидный резкий подъем частоты вовлечения крипт приходится на возраст 30 лет (см. табл. 2), а статистически значимые различия показателя отмечены между группами больных моложе и старше 30 лет (см. табл. 3).

Средняя длительность максимально возможной персистенции ВПЧ от начала половой жизни до выявления заболевания у пациенток с вовлеченностью крипт

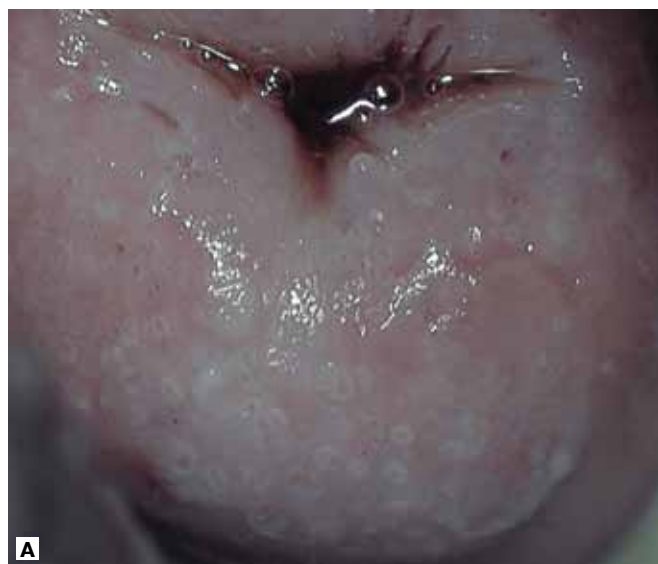


Рисунок 1. Кольпофотограммы при CIN3/CIS.

А. Грубый толстый ацетобелый эпителий в устьях множества крипт у больной Б., 29 лет. **Б.** Грубый ацетобелый эпителий, погружающийся во множество крипт, на фоне пунктуации и мозаики у больной Е., 36 лет. **В.** Крипты различной формы, в том числе щелевидные, на фоне пластов ацетобелого эпителия у больной Б., 35 лет.

составила $14,1 \pm 1,6$ года, без вовлеченности крипт — $7,2 \pm 2,3$ года ($p < 0,05$).

При исследовании глубины поражения крипт на гистологических срезах в 59,1% случаев глубина составила от 1 до 2 мм, в 14,2% — от 2,1 до 3 мм, в 12% — от 3,1 до 4 мм, в 8,4% — от 4,1 до 6 мм, в 6,3% — от 6,1 до 12 мм (в кистозно расширенных криптах). При этом глубина расположения вовлеченных крипт в толще шейки матки от эктоцервикса составила от 1 до 29 мм.

Отдельно следует отметить, что у 6 пациенток неоплазированный эпителий располагался исключительно в криптах (у 4 — с CIN 3/CIS, у 2 — с микрокарциномой IA1стадии с инвазией через базальную мембрану крипты). Все больные с аномальными мазками были старше 33 лет (33—61 год), у них имелись скрытая внутри цервикального канала зона трансформации и объективные

трудности при постановке диагноза из-за отсутствия неоплазии в предшествующих конизации биоптатах и соскобах.

Из 156 больных с тяжелыми неоплазиями, которым сначала с целью морфологической верификации была выполнена менее глубокая петлевая эксцизия, а затем с лечебной целью — конизация, у 125 отмечена вовлеченность крипт. У 103 ($66,0 \pm 3,8\%$ от 156 и $82,4 \pm 3,4\%$ от 125) пациенток в удаленном конусе обнаружена неоплазия — у 101 CIN1—3/CIS и у 2 — микрокарцинома. Крипты были вовлечены у всех 103 больных, не полностью излеченных после LLETZ, и только у 22 ($41,5 \pm 6,8\%$; $p < 0,001$) из 53 больных, у которых в удаленном конусе не было выявлено неоплазии. У всех 103 не полностью излеченных пациенток после петлевой эксцизии имелась частично или целиком скрытая зона трансформации; они были старше

Таблица 1

Степень неоплазии эпителия и вовлеченность крипт по данным исследования морфологического материала больных предраком и микроинвазивным РШМ

Степень повреждения	Всего	Вовлеченность крипт ^а	
		есть	нет
CIN1	13	4 (30,8 ± 12,8)	9 (69,2 ± 12,8)
CIN2	41	13 (31,7 ± 7,3)	28 (68,3 ± 7,3)
CIN3	453	338 (74,6 ± 2)	115 (25,4 ± 2)
Тяжелая дисплазия	189	114 (60,3 ± 3,6)	75 (39,7 ± 3,6)
CIS	264	224 (84,8 ± 2,2)	40 (15,2 ± 2,2)
Микрокарцинома			
Стадия IA1	103	102 (99,0 ± 1,0)	1 (1,0 ± 1,0)
Стадия IA2	32	32 (100)	0
Всего	642	489	153

^а Представлены абсолютные значения, в скобках — доля больных со стандартной ошибкой доли, выраженные в процентах.

32 лет, а 99 из них — старше 35 лет. У 23 (14,7 ± 2,8%) из 156 больных отмечена недооценка степени неоплазии по материалу петлевой эксцизии — в конусе выявлена более тяжелая степень повреждений, а у 2 — микроинвазивный РШМ, не диагностированный в материале LLETZ. Поражения большей степени находились за пределами изъятых при петлевой эксцизии участка зоны трансформации, в цервикальном канале и прилежащих криптах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота поражения крипт неопластическим процессом у больных с CIN1—3/CIS и микроинвазивным РШМ высока — почти у $2/3$ больных моложе 30 лет и более чем у $3/4$ больных старше 30 имеется вовлеченность крипт. Вероятно, это связано с тем, что в условиях ВПЧ-инфекции ВКР стволовые клетки под цилиндрическим эпителием эктопии и ее крипт, а затем — канала и эндоцервикальных крипт также подвергаются плоскоклеточной метаплазии с чрезмерной несанкционированной пролиферативной активностью и развитием CIN. В первую очередь поражаются устья крипт как наиболее доступные ВПЧ, а затем и более глубокие их участки. Крипты, таким образом, представляют собой часть зоны трансформации, и процессы метаплазии в них на фоне ВПЧ ВКР также чреватые развитием CIN.

Чем выше степень неоплазии, тем больше вероятность поражения крипт.

Выявлена также зависимость частоты вовлечения крипт от возраста. У больных старше 30 лет вовлечен-

ность крипт была статистически значимо выше, чем у больных моложе 30 лет, причем различий по частоте поражения крипт между последующими возрастными декадами не наблюдалось. Это можно объяснить тем, что фактическая вовлеченность крипт (без учета глубины их поражения) формируется в возрасте 30—35 лет, в периоде максимальной активности метапластических процессов и формирования зоны трансформации.

Проведенные исследования показали, что частота и глубина поражения крипт прямо пропорциональны предполагаемому сроку персистенции ВПЧ ВКР и возрасту больной. Следует отметить, что чем больше срок персистенции ВПЧ и возраст больной CIN2—3, тем глубже нужно выполнять эксцизию зоны трансформации (вплоть до конизации) и тем реже следует прибегать к деструкции шейки матки, даже при CIN1—2.

Обнаружена прямая корреляция между степенью неопластического процесса и частотой вовлечения крипт. У $3/4$ больных с CIN3/CIS и у всех больных микрокарциномой неоплазия распространялась на эндоцервикальные крипты. Лишь у $1/3$ больных с CIN2, подвергнутых эксцизии, отмечена вовлеченность крипт, но именно у этих пациенток дозволённые деструктивные методы лечения (лазеровапоризация, радиоволновая или криодеструкция) в случае применения могли оказаться недостаточными из-за глубины распространения процесса по криптам.

Даже при удовлетворительных условиях кольпоскопии следует отметить относительно невысокую чувствительность метода для диагностики поражения крипт на фоне CIN (64,8 ± 2,8%) и прогностическую ценность отрицательного результата (46,2 ± 3,6%) — отсутствие кольпоскопических признаков поражения «протоков желез» у каждой второй больной не позволяет исключить вовлеченность крипт. В то же время прогностическая ценность положительного результата высока (91,5 ± 1,9%), поэтому поражение крипт, определенное кольпоскопически,

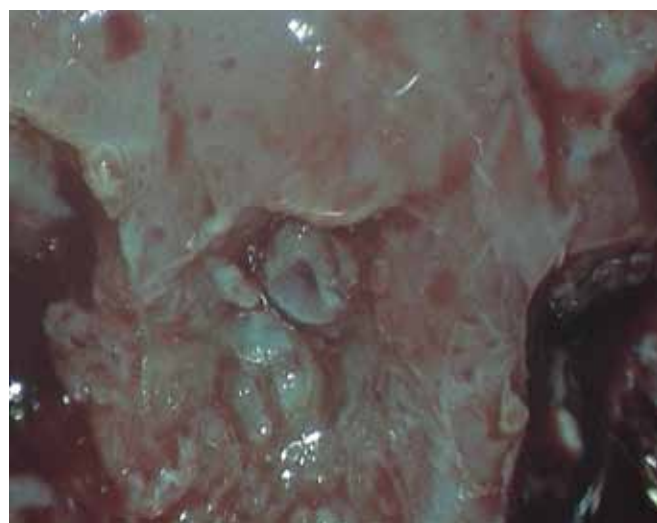


Рисунок 2. Кольпоскопическая фотография после эксцизии CIN3/CIS на глубину 10 мм с распространением неоплазированного эпителия по частично резецированной крипте на большую глубину.

Таблица 2

Вовлеченность крипт в зависимости от возраста больных^a

Возраст, годы	Число больных	Средний возраст, годы	Вовлеченность крипт ^b	
			есть	нет
Моложе 30	193	26,8 ± 2,6	129 (66,8 ± 3,4)	64 (33,2 ± 3,4)
31—40	234	35,2 ± 2,8	189 (80,8 ± 2,6)	45 (19,2 ± 2,6)
41—50	129	44,6 ± 2,2	101 (78,3 ± 3,6)	28 (21,7 ± 3,6)
Старше 51	86	59,3 ± 7,1	70 (81,4 ± 4,2)	16 (18,6 ± 4,2)
Всего	642	37,9 ± 11,0	489 (76,2 ± 1,7)	153 (23,8 ± 1,7)

^a Различия между группами больных 31—40 и 41—50 лет статистически незначимы, а между группами больных моложе 30 лет и 31—40 лет высоко статистически значимы ($p < 0,0001$).

^b Представлены абсолютные значения, в скобках — доля больных со стандартной ошибкой доли, выраженные в процентах.

необходимо учитывать при выборе метода лечения. При CIN2 с признаками вставания в крипты следует воздержаться от деструкции и применять LLETZ.

Хотя глубина LLETZ в среднем 7 мм, у $2/3$ обследованных нами больных с CIN 2—3/CIS преимущественно в возрасте старше 35 лет первоначальная петлевая эксцизия оказалась недостаточной для излечения. Сходные данные получены Т. D. Tillmans и соавт. [7]. У 14,7% пациенток эта процедура оказалась несостоятельной и в плане диагностики из-за полиморфности эпителиальных повреждений и недооценки их в материале LLETZ, включая случаи микроинвазивного РШМ. У всех наряду с поражением остатка канала имелись повреждения в прилежащих криптах скрытой части зоны трансформации. У всех неполностью излеченных больных после конизации также имелось поражение крипт. Это свидетельствует о негативном влиянии вовлеченности крипт на эффективность лечения и диагностику максимально достигнутой степени неоплазии у больных с CIN и микроинвазивным РШМ.

Глубина залегания крипт в шейке от просвета канала составляет, по данным литературы, от 0,1 до 1,2 см [8], а глубина «вставания» неоплазированного эпителия в крипты при CIN — чаще всего от 1 до 5 мм [9]. Наш ана-

лиз распространения CIN в крипты по гистологическим срезам и расположения их по отношению к эктоцервиксу показал, что при поражении крипт на глубину от 6 до 12 мм (6,3% случаев) петлевая эксцизия, а возможно, и конизация будут недостаточными для полного излечения, особенно у больных со скрытой в канале зоной трансформации. Учитывая глубину вовлеченности крипт, архитектуру их расположения по отношению к экто- и эндоцервиксу, форму конуса, можно утверждать, что поражение крипт неоплазированным эпителием служит причиной неполного удаления CIN в верхних отделах конуса — в области эндоцервикального края, а также по латеральному краю резекции. На рис. 2 представлена кольпофотограмма, сделанная после эксцизии на глубину 10 мм с распространением неоплазированного эпителия по частично резецированной крипте на большую глубину. Наличие опухолевых клеток по краю резекции является неблагоприятным прогностическим фактором, в то время как их отсутствие свидетельствует об адекватности эксцизии [2; 3; 7].

Петлевая эксцизия оказалась недостаточной для излечения у 103 из 156 ($66 \pm 3,8\%$) пациенток, а конизация — только у 13 ($3,1 \pm 0,8\%$) из 416 больных с = CIN3/CIS и микрокарциномой РШМ.

Таблица 3

Вовлеченность крипт у больных моложе и старше 30 лет^a

Возраст, годы	Число больных	Средний возраст, годы	Вовлеченность крипт ^b	
			есть	нет
Моложе 30	183	26,8 ± 2,6	119 (65,0 ± 3,5)	64 (35,0 ± 3,5)
Старше 30	459	42,4 ± 9,9	370 (80,6 ± 1,9)	89 (19,4 ± 1,9)

^a Различия по вовлеченности крипт между группами моложе 30 лет и старше 30 лет статистически высоко значимы ($p < 0,00001$).

^b Представлены абсолютные значения, в скобках — доля больных со стандартной ошибкой доли, выраженные в процентах.

Учитывая глубину возможного распространения тяжелых повреждений эпителия в крипты, а также вероятность микроинвазии через базальную мембрану крипты [10], следует признать, что у больных с тяжелыми CIN 2—3/CIS старше 35 лет петлевая эксцизия очень часто является слишком поверхностным вмешательством, недостаточным ни для лечения, ни для установки окончательного диагноза. В этих случаях лучше выполнить конизацию шейки матки, поскольку она обеспечивает более глубокое иссечение зоны трансформации.

Причиной обнаружения опухолевых клеток в эндцервикальном латеральном крае резекции и неполной эксцизии часто является срез по пораженным криптам.

CIN в остатках крипт нельзя исключить даже при отсутствии опухолевых клеток по краю резекции, о чем свидетельствует опыт лечения 13 пациенток, у которых при таком гистологическом заключении было тем не менее диагностировано неполное излечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение крипт нами обнаружено у 74,6% больных с тяжелой дисплазией и преинвазивным раком и практически у всех больных с микрокарциномой. По мере увеличения тяжести CIN растет и частота поражения крипт. С увеличением возраста пациентки увеличивается длительность персистенции ВПЧ, равно как и риск развития CIN тяжелой степени и инвазивного рака в скрытых участках зоны трансформации, в том числе в криптах. Чем старше больная, тем глубже поражение цервикального канала и крипт, тем больше риск неадекватности эксцизии и неполного излечения. Критическим в этом отношении является возраст старше 35 лет. Реже крипты вовлекаются при CIN1 и в возрасте моложе 30 лет. Глубина поражения крипт чаще всего не превышает 1—5 мм (93,7%), редко составляет 6—12 мм (6,3%), но с учетом их расположения от эктоцервикса до 2,9 см может служить причиной неполноценности эксцизионных вмешательств.

Поражение крипт может быть оценено в полной мере гистологически, но у больных с видимой зоной трансформации его можно обнаружить при кольпоскопии и до эксцизии. Прогностическая ценность положительного результата кольпоскопии при этом высока ($91,5 \pm 1,9\%$). Во избежание неадекватности диагностики и лечения при кольпоскопических признаках вовлеченности крипт и выявлении CIN2 в биоптате следует избегать лечения

деструктивными методами, а у больных старше 35 лет — предпочесть петлевой эксцизии конизацию. Остатки неоплазированного эпителия в криптах чаще наблюдаются у больных после LLETZ ($66,0 \pm 3,8\%$), значительно реже — после конизации ($3,1 \pm 0,8\%$).

Поражение крипт — неблагоприятный прогностический фактор, косвенным образом свидетельствует о давности персистенции ВПЧ ВКР и агрессивности течения CIN, служит причиной неполной эксцизии, наличия опухолевых клеток по краю резекции и рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fluhmann C. F. The cervix uteri and its diseases — Philadelphia: W. B. Saunders, 1961. — 510 p.
2. Prognostic factors of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions treated by cold knife conization with negative margin / Meng Q. W., Qin Z. H., Mao Y., Zhao X. D. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2007. — Vol. 42, N 7. — P. 457—459.
3. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients / Sun X. G., Ma S. Q., Zhang J. X., Wu M. // Chin. Med. J. (Engl.). — 2009. — Vol. 122, N 4. — P. 367—372.
4. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement / Livasy C. A., Maygarden S. J., Rajaratnam C. T., Novotny D. B. // Mod. Pathol. — 1999. — Vol. 12, N 3. — P. 233—238.
5. Histopathological study of the spreading neoplastic cells in cervical glands and surface epithelia in cervical intra-epithelial neoplasia and microinvasive squamous cell carcinoma: Ki-67 immunostaining is a useful marker for pathological diagnosis from the gland involvement site / Kimura M., Matsumoto T., Morizane T., Sonoue H., Ogishima D., Kinoshita K. // Pathol. Int. — 2006. — Vol. 56, N 8. — P. 428—433.
6. Predictive factors for residual disease in the uterine cervix after large loop excision of the transformation zone in patients with cervical intraepithelial neoplasia III / Hamontri S., Israngura N., Rochanawutanon M., Bullangpoti S., Tangtrakul S. // J. Med. Assoc. Thai. — 2010. — Vol. 93 (suppl. 2). — P. 74—80.
7. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-Cone / Tillmanns T. D., Falkner C. A., Engle D. B., Wan J. Y., Mannel R. S., Walker J. L., Johnson G. A., McMeekin D. S., Zuna R., Gold M. A. // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 100, N 2. — P. 379—384.
8. Багшиш М. Кольпоскопия. — М.: Практика, 2008. — 339 с.
9. Chen X. D., Shi H. Y. Morphological observation of cone biopsy and hysterectomy specimens of high-grade cervical intraepithelial neoplasia // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2008. — Vol. 43, N 6. — P. 429—432.
10. Al-Nafussi A. I., Monaghan H. Squamous carcinoma of the uterine cervix with CIN 3-like growth pattern: An under-diagnosed lesion // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2000. — Vol. 10. — P. 95—99.

Поступила 22.07.2011

Lyubov Ivanovna Korolenkova¹, Valeria Dmitrievna Ermilova²

**CERVICAL GLAND INVOLVEMENT AS A NEGATIVE PROGNOSTIC FACTOR
IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA
AND MICROINVASIVE CANCER**

*¹ MD, PhD, Senior Researcher, Outpatient Clinic, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

*² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Pathology Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Korolenkova Lyubov Ivanovna, Outpatient Clinic, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: l.korolenkova@mail.ru

Analysis of 642 patients with CIN1—3/CIS and microinvasive cervical cancer discovered a high frequency of gland involvement ($75.2 \pm 1.7\%$). Gland involvement frequency correlated positively with neoplasia grade, age and time of human papillomavirus presence. Colposcopy showed gland involvement to have a high positive predictive value ($91.5 \pm 1.9\%$), but relatively low sensitivity ($64.8 \pm 2.8\%$) and negative predictive value ($46.2 \pm 3.6\%$). Depth of gland involvement was 1 to 5 mm in 93.7% and more than 6 mm in 6.3% of cases. Gland involvement appeared a reason for underdiagnosis of neoplasia grade in first pass LLETZ specimens and underresection of neoplastic epithelia in LLETZ and conization procedures ($66.0 \pm 3.8\%$ and $3.1 \pm 0.8\%$ of cases, respectively). The authors suggest that ablation should be avoided in cases with colposcopic signs of gland involvement and CIN2 by biopsy and prefer conization to LLETZ in patients above 35 years of age with poor colposcopy results. Cervical gland involvement is obviously a negative predictive factor in patients with CIN2—3 and microinvasive cervical cancer because its depth and location influence adequacy of conservative surgical procedures.

Key words: CIN, microinvasive cervical cancer, cervical glands, conization, LLETZ.

Геннадий Олегович Миненков¹

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ САРКОМ КОСТЕЙ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА И ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА: КЛИНИЧЕСКИЕ И КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

¹ К. м. н., заведующий, отдел компьютерной томографии, Медицинский центр «Медипол»
(720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Абая, г. 37)

Адрес для переписки: 720045, Кыргызская Республика, город Бишкек, 8-й микрорайон, д. 45, кв. 60,
Миненков Геннадий Олегович; e-mail: gmo1976@rambler.ru

Цель работы состояла в определении дифференциально-диагностических особенностей первичных сарком костей лицевого скелета и основания черепа при сопоставлении данных клинического и компьютерно-томографического исследований. Клинические проявления оценивали по характеру боли в пораженной области, характеристике припухлости и особенностям течения заболевания. Состояние пораженных костных структур, мягкотканного компонента опухоли, ее границ и прилежащих анатомических образований оценивали по данным компьютерной томографии. Во всех 14 наблюдениях диагноз был подтвержден данными патоморфологического исследования. Внимательное сопоставление данных клинических проявлений опухолевого поражения и компьютерной томографии позволило выставить предварительный, доверификационный диагноз, нередко совпадающий с патоморфологическим.

Ключевые слова: саркома костей лицевого скелета, основание черепа, дифференциальная диагностика, клинические особенности, компьютерная томография.

Под саркомой костей принято понимать разнородную группу злокачественных опухолей, отличающихся друг от друга различным гистогенетическим происхождением. К ним относятся костеобразующие опухоли (остеосаркома, параостальная саркома), хрящобразующие — хондросаркома, а также саркома Юинга. Частота развития костной саркомы в целом невелика — 0,2—0,4% от всех злокачественных опухолей [1—4]. Первичная саркома костей лицевого скелета и основания черепа встречается еще реже. Osteosarcoma челюстно-лицевой области встречается приблизительно в 2 раза чаще, чем хондросаркома, и в 3 раза чаще, чем саркома Юинга [2; 4; 5]. Неспецифичность клинической картины на ранних стадиях развития процесса, низкая распространенность в плоских костных структурах лица и основания черепа, низкая онкологическая настороженность обуславливают недостаточное внимание к проблеме как пациентов, так и врачей. Перечисленные особенности затрудняют своевременное распознавание опухоли, что приводит к диагностическим ошибкам [1; 6; 7]. Исправить эту ситуацию помогают своевременное использование и качественная оценка данных компьютерной томографии (КТ) [3; 4; 8; 9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2000—2011 гг. мы обследовали 14 пациентов (8; 57% мужчин и 6; 43% женщин) с различными саркома-ми костей лица и основания черепа. У 7 (50%) пациентов диагностирована остеосаркома, у 4 — (28,5%) хондросаркома и у 3 — (21,5%) саркома Юинга. Возраст больных остеосаркомой колебался от 16 до 53 лет, хондросаркомой — от 35 до 62 лет, саркомой Юинга — от 13 до 19 лет. Делать выводы о наиболее характерном возрасте и половой характеристике пациентов при таком их числе не представляется возможным. Тем не менее, несмотря на это, наши данные не расходятся с приведенными в литературе [1; 2; 5].

Обследование больных проводили на спиральном компьютерном томографе «Hitachi Pronto» (Япония) в аксиальной и коронарной проекциях, толщина среза составляла 3 мм. В практической работе мы отдавали предпочтение послойному режиму сканирования, который, по нашему мнению, позволяет более детально оценить состояние измененных костных структур челюстно-лицевой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что основным принципом диагностики саркомы, в том числе костей лицевого скелета и основания черепа, является совокупное использование с

последующей интерпретацией данных клинического, лучевого и патоморфологического исследований [1; 6].

Клинические проявления сарком челюстно-лицевой области в целом зависят от течения заболевания, локализации поражения, наличия боли, характера припухлости и состояния зубов в случае локализации опухоли в области челюстей. Кроме того, развитие выявляемых во время обследования симптомокомплексов варьирует в широких пределах в зависимости от гистологического типа опухоли, т. е. от ее биологической активности. Течение заболевания у 13 (92,8%) пациентов носило подострый характер, за исключением одного (7,2%) случая молниеносной формы остеосаркомы. Локализация первичной саркомы костей лицевого скелета и основания черепа была разнообразной (табл. 1).

Согласно приведенным в табл. 1 данным при остеосаркоме поражение нижней челюсти отмечалось несколько чаще, чем верхней, а при хондросаркоме — наоборот. При саркоме Юинга поражение верхней челюсти не было выявлено ни в одном наблюдении, а костные структуры нижней челюсти, основания черепа и височной кости поражались одинаково часто — по одному наблюдению. При хондросаркоме не зарегистрировано поражение височной кости.

При всех типах рассматриваемой опухоли различные нарушения беспокоили пациентов в течение 1—7 мес. Во всех случаях, кроме одного — центральной формы хондросаркомы верхней челюсти, больные жаловались на постоянную, прогрессивно нарастающую боль в пораженной области, усиливающуюся в вечернее и ночное время. При центральной форме хондросаркомы ($n = 1$) боль отсутствовала, что можно объяснить интактной (на момент проведения КТ) кортикальной пластинкой. Зубная боль, преимущественно ноющего характера, была зарегистрирована нами у всех пациентов с локализацией опухоли в области челюстей ($n = 9$; 64,2%). В 6 из них отмечались расшатывание и выпадение зубов, в 3 — ноющие и неприятные ощущения по типу парестезий в области пораженного альвеолярного ряда.

Припухлость в зоне поражения была зарегистрирована у 11 (78,5%) больных и характеризовалась болезненностью и плотнотканной консистенцией различной степени выраженности. Кожа над опухолью была истончена у всех пациентов. Усиление сосудистого рисунка на коже было отмечено у 9 (64,2%) больных. В 2 (14,2%) случаях, при хондросаркоме верхней челюсти, при пальпации определялась бугристая поверхность припухлости. У 3 (21,5%) больных при локализации опухоли на основании черепа визуализируемой припухлости не выявлено.

Как и многие другие авторы, считаем, что при локализации опухолевого процесса в так называемых сложных для рентгенографии анатомических областях (кости лицевого скелета и основания черепа) необходимо обязательное проведение КТ, позволяющей детально оценить состояние пораженных костных структур, мягкотканного компонента опухоли, ее границ и прилежащих анатомических образований [1; 3; 4; 9].

Как известно, компьютерно-томографические проявления различных опухолей весьма вариабельны. Остеосаркома может протекать с преобладанием остеолитической, остеопластической или смешанной деструк-

Таблица 1

Особенности локализации первичной саркомы костей лицевого скелета и основания черепа^a

Локализация	Остеосаркома	Хондросаркома	Саркома Юинга
Верхняя челюсть	2 (14,2)	2 (14,3)	—
Нижняя челюсть	3 (21,4)	1 (7,1)	1 (7,13)
Основание черепа	1 (7,2)	1 (7,1)	1 (7,13)
Височная кость	1 (7,2)	—	1 (7,13)
Всего	7 (50)	4 (28,6)	3 (21,5)

^a В скобках указаны проценты.

ции. В связи с этим компьютерно-томографическая картина напрямую зависит от соотношения литических и пролиферативных процессов в кости (рис. 1—3).

На представленной компьютерной томограмме определяется узурация кортикального слоя вдоль нижней трети передней стенки верхнечелюстной пазухи справа с периостальной реакцией, проявляющейся симптомом «козырька», который образован смещенной и частично отслоенной надкостницей. Мягкотканый компонент опухоли, характеризующийся относительно однородной плотностью до +36,8 ед. Н., определяется в мягких тканях щечной области и в полости передненижних отделов верхнечелюстной пазухи справа. Он характеризуется четкими, неровными контурами.

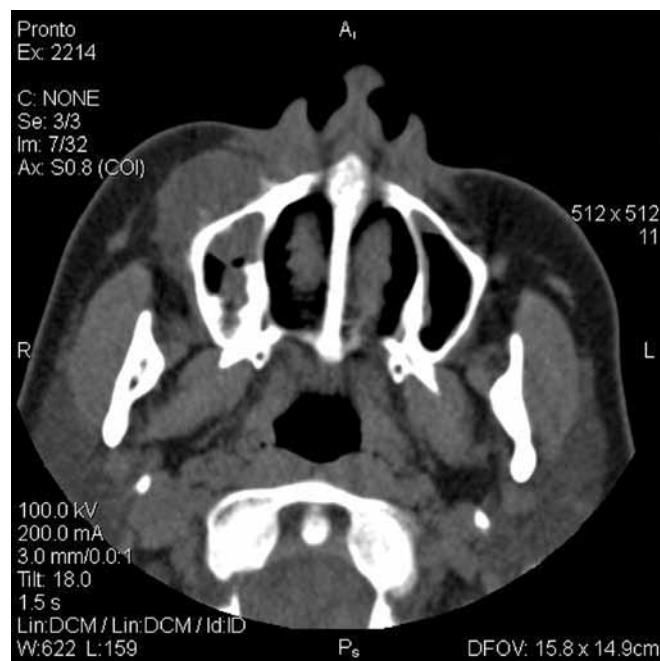


Рисунок 1. КТ больной М., 19 лет, с остеолитической формой остеосаркомы верхней челюсти справа.



Рисунок 2. КТ больной П., 53 лет, с остеопластической формой остеосаркомы латеральной стенки глазницы справа.

Как видно на рис. 2, при остеопластической форме остеосаркомы вдоль наружной и внутренней поверхности латеральной стенки глазницы определяются бесструктурное утолщение и уплотнение костной ткани по типу матового стекла, с четкими, неровными, бугристыми контурами. Описанное костное уплотнение расположено



Рисунок 3. КТ больной П., 23 лет, со смешанной (остеолизическо-остеобластической) формой остеосаркомы нижней челюсти справа.

преимущественно внутри глазницы, параллельно ее латеральной стенке. Часть уплотнения определяется снаружи от глазницы, по наружному контуру височной кости. Мягкотканый компонент опухоли характеризуется относительно однородной плотностью до +49,3 ед. Н., распространяется латерально и кнутри, инфильтрируя соответственно височную и наружную прямую мышцу глазного яблока. Само глазное яблоко смещено кнутри и кпереди.

В толще тела пораженной нижней челюсти справа (рис. 3) определяются остеолитические и остеопластические очаги с разрушением наружной и внутренней кортикальной пластинок и наличием их периостальной реакции в виде спикюлоподобного периостоза, т. е. с образованием иглоподобных теней, перпендикулярных корковому слою кости. Обширный мягкотканый компонент опухоли, характеризующийся относительно однородной плотностью до +50,2 ед. Н., распространяясь кнутри, инфильтрирует мышцы дна полости рта, кнаружи — жевательную мышцу.

По локализации различают центрально или периферически расположенные хондросаркомы. В случае центральной формы хондросаркомы на компьютерных томограммах отмечается очаг остеодеструкции с нечеткими контурами и обызвествлениями при относительно интактных кортикальных пластинках.

При периферической форме хондросаркомы тень на компьютерных томограммах имеет отличия и создает оригинальную картину (рис. 4). Как видно на рис. 4, справа в мягких тканях носогубной области с переходом на крыло носа, вплотную прилегая к переднебоковой поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти, определяется дополнительное объемное образование, характеризующееся относительно однородной мягко-



Рисунок 4. КТ больного Г., 61 года, с периферической формой хондросаркомы верхней челюсти справа.

Таблица 2

Основные дифференциально-диагностические особенности проявления первичных сарком костей лицевого скелета и основания черепа по данным клинического исследования и КТ

Критерии оценки	Остеосаркома	Хондросаркома	Саркома Юинга
Клинические данные			
Течение заболевания	Острое начало только при молниеносной форме, чаще — подострое	Как правило, подострое начало	Подострое начало, характеризующееся волнообразным течением и наличием «светлых» промежутков
Боль в пораженной области	Как правило, умеренно выраженная, постоянная, усиливающаяся в ночное время	Отсутствует при центральной форме заболевания, умеренно выраженная, нарастающая при периферической форме	Как правило, умеренно выраженная, постоянная, усиливающаяся в ночное время
Характеристика припухлости	Плотная, умеренно болезненная при пальпации, плотно-эластической консистенции. Отмечаются истончение кожи и усиление сосудистого рисунка	Плотноэластической консистенции, болезненная при пальпации, бугристая, с гладкой поверхностью	Плотная разлитая, болезненная припухлость. Иногда кожа и слизистая оболочка, покрывающая опухоль, горячи на ощупь
КТ-характеристики			
Состояние пораженных костных структур	При остеолитической форме — узурация и/или дефект коркового слоя со смещением и с отслаиванием надкостницы (симптом «козырька»). При остеопластической форме — участки бесструктурного уплотнения, параллельные корковому слою. При смешанной форме — сочетание участков лизиса и уплотнения с наличием спикюлоподобных выростов, перпендикулярных корковому слою	При центральной форме — участок остеодеструкции с нечеткими, неровными контурами, с наличием в его толще очажков обызвествлений. При периферической форме характерна деструкция коркового слоя с прилежащими «коралловидными» обызвествлениями	Характерна комбинация изменений эндоста, характеризующихся образованием бессистемно расположенных очагов остеосклероза, различной формы и размеров и смешанного периостального костеобразования в виде спикюлоподобных и линейных теней, перпендикулярных корковому слою кости
Мягкотканый компонент опухоли	Относительно однородной мягкотканной плотности до +49,3 ед. Н., с мелкопятнистым внутренним «рисунком»	Относительно однородной мягкотканной плотности до +53,1 ед. Н., с мелкопятнистым внутренним «рисунком»	Относительно однородной мягкотканной плотности до +59,4 ед. Н.
Состояние прилежащих анатомических образований	Инфильтрированы		
Границы тени опухоли	Достаточно четкие, неровные		

тканной плотностью до +53,1 ед. Н., с нечеткими, неровными контурами. В толще описанного образования, непосредственно связанного с передним контуром альвеолярного отростка верхней челюсти справа, определяются костные разрастания по типу коралловидных обызвествлений.

Компьютерно-томографическая картина при саркоме Юинга определялась сочетанием различных комбинаций пери- и эндостальных изменений пораженной костной

структуры (рис. 5). На представленной компьютерной томограмме при саркоме Юинга определяется сочетание очагов и участков пери- и эндостального костеобразования. Последнее носит смешанный характер, сочетающий в себе элементы линейного, прослеживающегося по латеральной стенке глазницы, и игольчатого по наружному и внутреннему контурам височной кости периостоза. Отмечается утолщение пораженных костных структур базальных отделов височной кости справа по сравнению

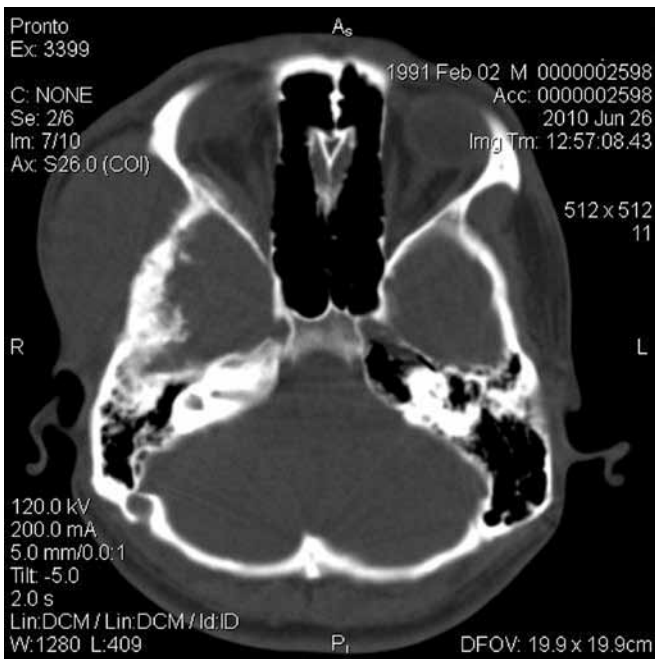


Рисунок 5. КТ больного М., 19 лет, с саркомой Юинга базальных отделов основной и височной костей справа.

с контралатеральной стороной. Мякотканый компонент опухоли, характеризующийся относительно однородной плотностью до +59,4 ед. Н., распространяется латерально в мягкие ткани височной области, кнутри — в паренхиму базальных отделов височной доли, с их инфильтрацией.

Совокупные данные клинического обследования и КТ можно кратко представить в виде сводной дифференциально-диагностической таблицы (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Прежде всего следует отметить, что при всех саркомах костей лицевого скелета и основания черепа остеодеструктивный процесс осуществлялся по варианту инфильтративного остеолитизиса. Кроме того, на нашем материале были отмечены различия по особенностям тенеобразования при разных типах анализируемых сар-

ком. Однако последние данные мы не можем представить как абсолютно надежные и характерные для каждой из них, поскольку число больных с этими опухолями было невелико. Тем не менее эти сведения наряду с данными клинического обследования могут быть суммированы, что позволит предположить диагноз саркомы костей лицевого скелета и основания черепа уже в доверификационный период обследования.

В то же время окончательная диагностика возможна только после патоморфологической верификации процесса. Кроме того, тщательный анализ данных КТ позволяет объективно оценить распространенность поражения в челюстно-лицевой области и костных структурах основания черепа. Полученная такого рода информация оказывает неоценимую помощь при планировании объема хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крживицкий П. И. Клинико-лучевая диагностика сарком костей // *Практ. онкол.* — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 11—18.
2. Колесов А. А., Воробьев Ю. И., Каспарова Н. Н. Новообразования мягких тканей и костей лица у детей и подростков. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
3. Mandible-Maxilla // *Diagnostic Imaging. Head and Neck* / Harnsberger R. H., Wiggins R. H., Hudgins P. A., Michel M. A., Swartz J. — Salt Lake City: Amirsys, 2006. — Part III, Ch. 5. — P. 5—16.
4. Head and Neck Imaging / Som P. M., Weber A. L., Braun I. F., Nadel L. / P. M. Som, R. T. Bergeron (eds.) // *USA: Mosby — Year Book*, 1991. — P. 51—277, 379—407, 875—1102.
5. Sarcomas of the mandible. Literature review and case reports / Atanasov D. T., Indjov S. I., Lalabonova H. K., Neichev D. S. // *Folia Med. (Plovdiv)*. — 2004. — Vol. 46, N 2. — P. 31—35.
6. Шерман А. А., Буачидзе О. Ш. Комплексная лучевая диагностика первичных опухолей костей // *Экспер. онкол.* — 2000. — Т. 22. — С. 231—234.
7. Ewings sarcoma of the zygoma reconstructed with a gold prosthesis: a rare tumor and unique reconstruction / El-Khayat B., Eley K. A., Shah K. A., Watt-Smith S. R. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2010. — Vol. 109, N 1. — P. 5—10.
8. Computed tomography findings in radiation-induced osteosarcoma of the jaws / Shao Z., He Y., Wang L., Hu H., Shi H. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2010. — Vol. 109, N 3. — P. 88—94.
9. Ahmad M., Freymiller E. Cone beam computed tomography: evaluation of maxillofacial pathology // *J. Calif. Dent. Assoc.* — 2010. — Vol. 38, N 1. — P. 41—47.

Поступила 24.06.2011

Gennadiy Olegovich Minenkov¹

DIFFERENTIATION DIAGNOSIS OF PRIMARY BONE SARCOMA OF FACIAL SKELETON AND SKULL BASE

*¹ MD, PhD, Head, Computed Tomography Department, Medipol Medical Center
(37, ul. Abaya, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic)*

Address for correspondence: Minenkov Gennadiy Olegovich, kv. 60, d. 45, 8 Microryon, Bishkek, 720045, Kyrgyz Republic; e-mail: gmo1976@rambler.ru

The purpose of this study was to define differential diagnosis characteristics of primary osteosarcoma of facial skeleton and skull base by comparing clinical and computed tomography findings. Clinical signs were assessed by type of pain in the affected area, swelling picture and characteristics of disease course. Status of affected bone structures, tumor soft-tissue component, tumor boundaries and adjacent anatomical structures were evaluated by computed tomography data. The diagnosis was confirmed by pathology evaluation in all 14 cases. Careful comparison of clinical signs of the neoplastic lesion and computed tomography findings helped to make preliminary, pre-verification diagnoses that often corresponded to pathological diagnoses.

Key words: bone sarcoma of facial skeleton, skull base, differential diagnosis, clinical features, computed tomography.

Иннеса Викторовна Нечушкина¹

РАЗРЫВ КАПСУЛЫ ОПУХОЛИ И ПРОГНОЗ У ДЕТЕЙ С ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

¹ Д. м. н., ученый секретарь, НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Нечушкина Иннеса Викторовна;
e-mail: ivnechushkina@mail.ru

Результаты анализа подтверждают прогностическое значение разрыва капсулы опухоли яичников: 10-летняя безрецидивная выживаемость больных герминогенными опухолями без разрыва капсулы составила 80,4%, а при разрыве капсулы — 52,8%. Неблагоприятное прогностическое значение разрыва капсулы опухоли сохраняется у больных в пределах одной и той же стадии процесса. В специализированном отделении у больных с III стадий процесса 10-летняя выживаемость составила соответственно 89,8 и 79,6% ($p = 0,02248$). При сравнении результатов лечения детей с разрывом капсулы опухоли в специализированном отделении и отделении общего профиля выявлено, что результаты лечения значительно различаются: 15-летняя выживаемость составила 75,9 и 18,4% ($p = 0,00201$) соответственно. Ранняя диагностика и своевременная операция позволяют предотвратить разрыв опухоли и улучшить прогноз заболевания у ребенка.

Ключевые слова: детская онкология, герминогенные опухоли яичников, разрыв опухоли.

В литературе имеются сведения об экстренных хирургических вмешательствах у детей с опухолями яичников [1—4]. По данным D. Savić и соавт. [5], это очень редкое осложнение у детей и подростков. В то же время, по данным A. De Backer и соавт. [6], частота экстренных хирургических вмешательств составила 24,2%, но отрицательного влияния на течение опухолевого процесса у большинства больных не выявлено. Однако в данном исследовании у 68,2% больных имелась зрелая тератома, что влияло на прогноз и результаты лечения: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 95,5%. В другом исследовании подтвержден неблагоприятный прогноз заболевания при интраоперационном разрыве доброкачественной тератомы: в отсутствие лечения в ближайшем послеоперационном периоде отмечена диссеминация по брюшной полости [7].

Поражение брюшины и органов брюшной полости сопровождается достоверно худшими, чем при поражении забрюшинных и медиастинальных лимфатических узлов, результатами лечения больных герминогенными опухолями яичников (ГОЯ) [8]. Именно поражение брюшины после разрыва капсулы опухоли, по нашим данным, объясняет более низкие результаты лечения ГОЯ по сравнению с результатами лечения герминогенных опухолей яичка.

Особенности клинического течения ГОЯ позволили пересмотреть подходы к классификации герминогенных опухолей в детском возрасте, в частности использование классификации FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics — Международная федерация акушеров и гинекологов). Кроме необходимости контроля за уровнем опухолевых маркеров необходимо иначе оценивать поражение лимфатических узлов и наличие опухолевых клеток в брюшной полости. Установлено, что поражение лимфатических узлов не всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Между тем появление опухолевых клеток в брюшной полости, наоборот, сопровождается быстрой диссеминацией опухоли и ухудшением прогноза заболевания.

Все перечисленное привело к пересмотру классификации герминогенных опухолей у детей, в том числе ГОЯ [9; 10]. Согласно данным, приведенным в табл. 1, наличие опухолевых клеток в брюшной полости соответствует III стадии процесса, а не Ic по классификации FIGO. Поражение лимфатических узлов возможно и при II стадии процесса. При определении I стадии процесса необходимо учитывать в послеоперационном периоде уровни опухолевых маркеров, определяемых после периода полураспада.

При формировании индивидуального плана лечения взрослых больных герминогенными опухолями используется сочетание классификаций TNM и IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group —

Таблица 1

Стадии ГОЯ у детей (классификация POG / CCG)

Стадии	Распространенность поражения
I	Опухоль ограничена яичником (яичниками), опухолевых клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры, определенные после периода полураспада (период полураспада АФП — 5 дней, ХГ — 16 ч), в норме
II	Микроскопически остаточная опухоль или метастазы в лимфатических узлах (< 2 см), злокачественных клеток в брюшной полости нет, опухолевые маркеры ±
III	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия опухоли, метастазы в лимфатических узлах (> 2 см), поражение сальника, кишки, мочевого пузыря, опухолевые клетки в брюшной полости, опухолевые маркеры ±
IV	Отдаленные метастазы, включая печень

Международная группа по герминогенным опухолям [11; 12], позволяющее учитывать морфологическое строение опухоли, локализацию первичной опухоли, локализацию метастазов и уровни опухолевых маркеров АФП (α -фетопротейн), ХГ (хорионический гонадотропин) и ЛДГ (лактатдегидрогеназа).

Онкологами-педиатрами проведен сравнительный анализ информативности такого подхода у детей. Оказалось, что результаты применения классификации IGCCCG только в 49% случаев совпадают с данными, полученными при использовании классификации POG/CCG (Pediatric Oncology Group / Children's Cancer Group — Группа по детской онкологии / Группы по изучению злокачественных опухолей у детей), поэтому в ряде стран детские онкологи ее не применяют. Анализ уровня опухолевых маркеров, локализации метастазов позволяет более четко выявить группу больных с неблагоприятным прогнозом. Благоприятный прогноз имелся у 21% детей с несеминомными герминогенными опухолями, промежуточный — у 35% и неблагоприятный — у 44% [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано влияние разрыва капсулы опухоли на прогноз заболевания и изменение в определении стадии процесса при использовании классификаций TNM и POG / CCG.

Наличие острого болевого синдрома обусловило проведение экстренных операций у 84 (33,6%) из 250 больных ГОЯ: одноклеточные герминогенные опухоли имелись у 59 (34,9%) из 169 больных, смешанные — у 25 (30,9%) из 81.

Согласно данным, представленным в табл. 2, опухоль желточного мешка, эмбриональный рак и хориокарцинома в 46,4—77,8% случаев сопровождаются осложнениями, при которых требуется экстренное хирургическое вмешательство.

При изучении протоколов плановых операций установлено, что разрыв капсулы опухоли регистрировался и при плановых хирургических вмешательствах. Он констатирован у 62 (24,8%) из 250 больных ГОЯ, из них во время экстренных операций — только у 43 (17,2%). Во время плановых операций разрыв капсулы опухоли выявлен в 19 (7,6%) случаях.

Причинами острого болевого синдрома были перекут ножки опухоли яичника и/или разрыв капсулы опухоли. Нами проанализирована частота развития данных осложнений у детей с ГОЯ различной морфологической структуры. Перекут ножки опухоли яичника наиболее часто происходил у больных с дисгерминомой и незрелой тератомой и значительно реже сопровождался разрывом капсулы опухоли. У больных с опухолью желточного мешка, эмбриональным раком, хориокарциномой или со смешанной ГОЯ разрыв капсулы опухоли происходил без предварительного перекута ножки опухоли яичника. У экстренно оперированных больных с опухолью желточного мешка, эмбриональным раком разрыв капсулы опухоли отмечен в 100% случаев (рис. 1).

Мы обращаем внимание на разрывы капсулы опухоли, так как это влияет на определение стадии ГОЯ по классификации POG / CCG, в отличие от классификации FIGO. По классификации FIGO с I стадией заболевания было 66,86% больных с ГОЯ, у 29,58% из которых имелся разрыв капсулы опухоли. По классификации POG / CCG [10] наличие опухолевых клеток в брюшной полости позволяет расценивать данный процесс как III стадию заболевания, поэтому в нашем исследовании самой многочисленной по этой классификации является

Таблица 2

Частота экстренных операций в зависимости от морфологической структуры опухоли

Морфологическая структура опухоли	Число больных	Экстренные операции	
	абс.	абс.	%
Дисгерминама	90	29	32,2
Незрелая тератома	38	8	21,1
Опухоль желточного мешка	28	13	46,4 ^a
Эмбриональный рак	9	7	77,8 ^b
Хориокарцинома	4	2	50,0
Смешанные герминогенные опухоли	81	25	30,9
Всего	250	84	33,6

^a Опухоль желточного мешка оперируют в экстренном порядке достоверно чаще незрелой тератомы ($p < 0,05$).

^b Эмбриональный рак оперируют в экстренном порядке достоверно чаще дисгерминомы, незрелой тератомы и смешанных герминогенных опухолей ($p < 0,05$).

группа именно с III стадией заболевания. Больные с I стадией заболевания составляют только 33,7%. Практически 50% больных с I стадией по классификации FIGO переходят в III стадию по классификации POG/CCG (табл. 3, 4; рис. 2—5).

В группе смешанных ГОЯ различия при определении стадии процесса еще более заметны, т. к. в этой группе

больных кроме разрыва капсулы опухоли в протоколах операции чаще выявлялись остаточная опухоль и вовлечение в процесс органов малого таза и брюшной полости. За счет этого значительно уменьшена доля больных с I стадией (с 67,9 до 12,3%), а доля детей со II и с III стадиями возрастает с 6,17 до 30,9% и с 16,1 до 46,9% соответственно. Увеличение доли больных с III—IV стадиями

Таблица 3

Распределение больных однокомпонентными ГОЯ по стадиям заболевания

Стадии	Дисгерминома		Незрелая тератома		Опухоль желточного мешка		Эмбриональный рак		Хориокарцинома		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стадии по классификации FIGO												
I	54	60	33	86,8	20	71,4	5	55,6	1	25	113	66,9^a
IA	35	38,9	22	57,9	4	14,3	–	–	1	25	62	36,7
IB	1	1,1	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
IC	18	20	11	29	16	57,1	5	55,6	–	–	50	29,6
II	6	6,7	1	2,6	1	3,6	1	11,1	–	–	9	5,3
IIA	1	1,1	1	2,6	–	–	1	11,1	–	–	3	1,8
IIB	3	3,3	–	–	–	–	–	–	–	–	3	1,8
IIC	2	2,2	–	–	1	3,6	–	–	–	–	3	1,8
III	28	31,1	1	2,6	6	21,4	2	22,2	1	25	38	22,5^a
IIIA	3	3,3	1	2,6	1	3,6	–	–	–	–	5	3
IIIB	1	1,1	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
IIIC	24	26,7	–	–	5	17,9	2	22,2	1	25	32	19
IV	2	2,2	3	7,9	1	3,6	1	11,1	2	50	9	5,3
Всего	90	100	38	100	28	100	9	100	4	100	169	100
Стадии по классификации POG / CCG												
I	35	38,9	19	50	2	7,1	–	–	1	25	57	33,7
II	7	7,8	3	7,9	3	10,7	1	11,1	–	–	14	8,3
III	46	51,1	13	34,2	22	78,6	7	77,8	1	25	89	52,7
IV	2	2,2	3	7,9	1	3,6	1	11,1	2	50	9	5,3
Всего	90	100	38	100	28	100	9	100	4	100	169	100

^a Различия по перераспределению больных между I и III стадиями по классификациям FIGO и POG / CCG во всей группе больных статистически достоверны ($p < 0,01$).

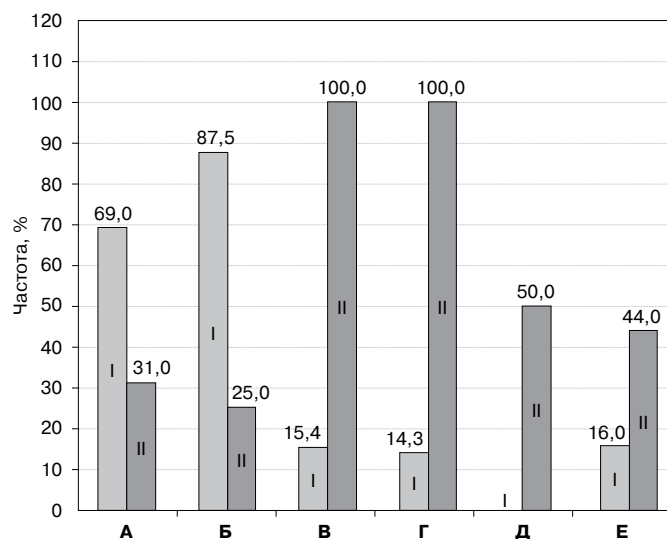


Рисунок 1. Частота развития осложнений опухолевого процесса, обуславливающих необходимость экстренного хирургического вмешательства. I — перекрут ножки опухоли; II — разрыв капсулы опухоли.

А. Дисгерминома. **Б.** Незрелая тератома. **В.** Опухоль желточного мешка. **Г.** Эмбриональный рак. **Д.** Хориокарцинома. **Е.** Смешанные герминогенные опухоли.

процесса сохраняется во всех группах смешанных ГОЯ (различия достоверны). Таким образом, у 57,6% больных с ГОЯ имелась III—IV стадия заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены следующие результаты лечения у 220 детей в зависимости от разрыва капсулы опухоли: при разрыве капсулы выжили 55,4% больных, в отсутствие разрыва — 79,9% (табл. 5).

График выживаемости больных с разрывом капсулы опухоли отражает достоверно худшие результаты лечения по сравнению с таковыми в группе без разрыва

капсулы: 10-летняя выживаемость — 80,4 и 52,8%, 20-летняя — 77,1 и 52,8% соответственно (рис. 6).

При оценке результатов лечения больных с нарушенной капсулой опухоли мы практически сравнивали результаты лечения больных с III стадией процесса со всей группой больных ГОЯ без разрыва капсулы. Естественно, эти результаты должны быть значительно хуже. Для более объективной оценки влияния разрыва опухоли на прогноз мы сравнивали результаты лечения больных только с III стадией процесса. При этом выявлены достоверно худшие результаты у больных с разрывом капсулы опухоли: 10-летняя выживаемость больных без разрыва капсулы составила 77,1%, больных с разрывом капсулы опухоли — 56,3%. Таким образом, при одной и той же стадии процесса результаты лечения хуже у больных с разрывом капсулы опухоли. Влияние разрыва капсулы опухоли подтверждено как во всей группе больных, так и у детей с III стадией процесса (рис. 7).

При анализе влияния на прогноз разрыва капсулы опухоли у больных с III стадией заболевания, получивших лечение в специализированном учреждении, выявлены достоверные различия по результатам лечения в этой группе: 10-летняя выживаемость больных без разрыва и с разрывом капсулы опухоли составила 89,8 и 79,6%; 15-летняя — 85,8 и 79,6% соответственно. Таким образом, разрыв капсулы опухоли достоверно ухудшает прогноз заболевания как в общей группе больных ГОЯ, так и у детей с III стадией заболевания. Лечение в специализированном отделении улучшает результаты, но они остаются хуже, чем у больных без разрыва капсулы опухоли (рис. 8).

Анализ выживаемости больных с разрывом капсулы опухоли позволил выявить значительно более высокие результаты лечения в специализированном учреждении, чем в отделениях общего профиля (75,9 и 18,4% соответственно; рис. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные выполненного нами многофакторного анализа подтвердили прогностическое значение разрыва

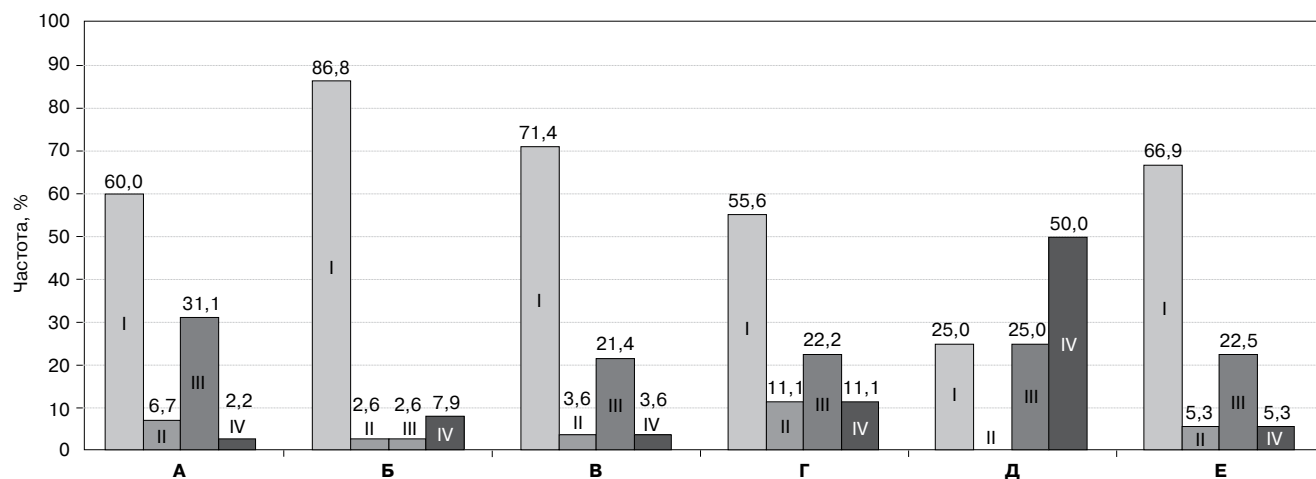


Рисунок 2. Распределение больных однокомпонентными ГОЯ по стадиям заболевания по классификации FIGO. I — I стадия; II — II стадия; III — III стадия; IV — IV стадия.

А. Дисгерминома. **Б.** Незрелая тератома. **В.** Опухоль желточного мешка. **Г.** Эмбриональный рак. **Д.** Хориокарцинома. **Е.** Все.

Таблица 4

Распределение больных со смешанными ГОЯ по стадиям заболевания

Стадии	Число опухолевых компонентов								Всего	
	2		3		4		5			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стадии по классификации FIGO										
I	40	78,4	7	43,8	3	37,5	5	83,3	55	67,9 ^a
IA	21	41,1	5	31,3	–	–	3	50	29	35,8
IB	–	–	1	6,3	2	25	–	–	3	3,7
IC	19	37,3	1	6,3	1	12,5	2	33,3	23	28,4
II	2	3,9	–	–	2	25	1	16,7	5	6,2 ^a
IIA	1	2	–	–	2	25	–	–	3	3,7
IIB	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
IIC	1	2	–	–	–	–	1	16,7	2	2,5
III	7	13,7	4	25	2	25	–	–	13	16,1 ^a
IIIA	2	3,9	2	12,5	2	25	–	–	6	7,4
IIIB	1	2	–	–	–	–	–	–	1	1,2
IIIC	4	7,9	2	12,5	–	–	–	–	6	7,4
IV	2	3,9	5	31,3	1	12,5	–	–	8	9,9
Всего	51	100	16	100	8	100	6	100	81	100
Стадии по классификации POG / CCG										
I	9	17,7	1	6,3	–	–	–	–	10	12,3
II	13	25,5	5	31,3	4	50	3	50	25	30,9
III	27	52,9	5	31,3	3	37,5	3	50	38	46,9
IV	2	3,9	5	31,3	1	12,5	–	–	8	9,9
Всего	51	100	16	100	8	100	6	100	81	100

^a Различия по перераспределению больных между I, II и III стадиями по классификациям FIGO и POG / CCG во всей группе больных статистически достоверны ($p < 0,01$).

капсулы опухоли. Для ГОЯ характерна диссеминация по брюшине, что неблагоприятно отражается на прогнозе заболевания: 10-летняя безрецидивная выживаемость больных ГОЯ составила 80,4%, а в группе с разрывом кап-

сулы опухоли — 52,8%. Отрицательное влияние разрыва капсулы опухоли сохраняется у больных в пределах одной и той же стадии процесса. Результаты лечения у больных с III стадией процесса и разрывом капсулы опухоли

Таблица 5

Результаты лечения больных ГОЯ в зависимости от разрыва капсулы опухоли

Результат лечения	Разрыв капсулы		Капсула сохранена	
	абс.	%	абс.	%
Живы без рецидива заболевания	31	55,4	131	79,9 ^a
Умерли от прогрессирования заболевания	25	44,7	33	20,1
Всего	6	100	64	100

^a Результаты лечения при сохраненной капсуле достоверно лучше, чем у больных с разрывом капсулы опухоли ($p < 0,01$).

достоверно хуже: 10-летняя выживаемость составила 77,1 и 56,3% соответственно ($p = 0,00333$). Даже в условиях специализированного учреждения отмечается ухудшение результатов лечения в зависимости от разрыва капсулы опухоли — живы 92,3 и 76,7% больных соответственно ($p < 0,05$). При III стадии 10-летняя выживаемость составила 89,8 и 79,6% ($p = 0,02248$). Результаты лечения детей с разрывом капсулы опухоли в специализированном отделении и отделении общего профиля значительно различаются: 15-летняя выживаемость составила 75,9 и 18,4% соответственно ($p = 0,00201$). С нашей точки зрения, это объясняется тем, что при лечении по месту жительства операцию проводят в хирургических стационарах, затем ребенка выписывают до получения результатов морфологического исследования. На это уходит 1 мес и более, после чего проходит время до получения родителями информации о необходимости дополнительного лечения и направления в стационар. В зависимости от наличия специализированного отделения по месту жительства и возможности направления ребенка в НИИ ДООГ проходит значительное время до начала лечения. Как правило, за этот период у ребенка с разрывом опухоли происходит диссеминация опухоли по брюшине.

При поступлении ребенка в специализированное отделение химиотерапевтическое лечение начинается на 5—7-е сутки после операции. В нашем исследовании во время операции ни в одном случае не была нарушена капсула опухоли. Мы никогда не уменьшали размеры опухоли путем пункции ее кистозного компонента. Эти два фактора значительно улучшали как результаты собственно хирургического лечения в НИИ ДООГ, так и результаты лечения в целом независимо от стадии процесса, морфологического строения опухоли.

При многофакторном анализе именно лечение в НИИ ДООГ, особенно детей, не получавших лечение по месту жительства, является наиболее значимым фактором прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors / Desfeux P., Camatte S., Chatellier G., Blanc B., Querleu D., Lecuru F. // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 98, N 3. — P. 390—395.
2. Griffin D., Shiver S. A. Unusual presentation of acute ovarian torsion in an adolescent // Am. J. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 26, N 4. — P. 520—523.
3. Ovarian germ cell tumors: a 17-year study in a single unit / Pan-

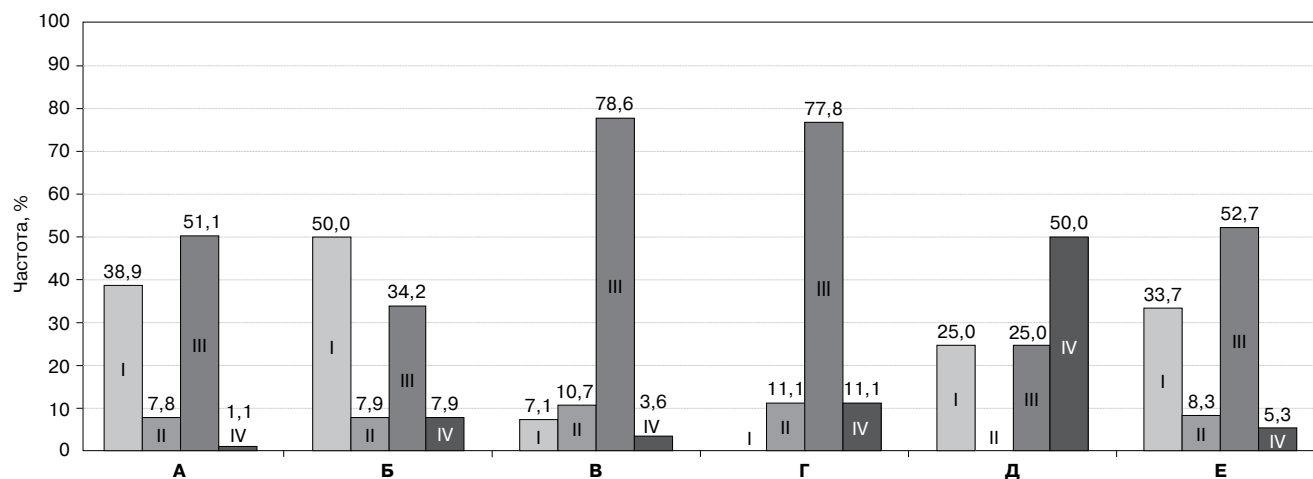


Рисунок 3. Распределение больных однокомпонентными ГОЯ по стадиям заболевания по классификации FIGO / CCG. I — I стадия; II — II стадия; III — III стадия; IV — IV стадия.

А. Дисгерминома. **Б.** Незрелая тератома. **В.** Опухоль желточного мешка. **Г.** Эмбриональный рак. **Д.** Хориокарцинома. **Е.** Все.

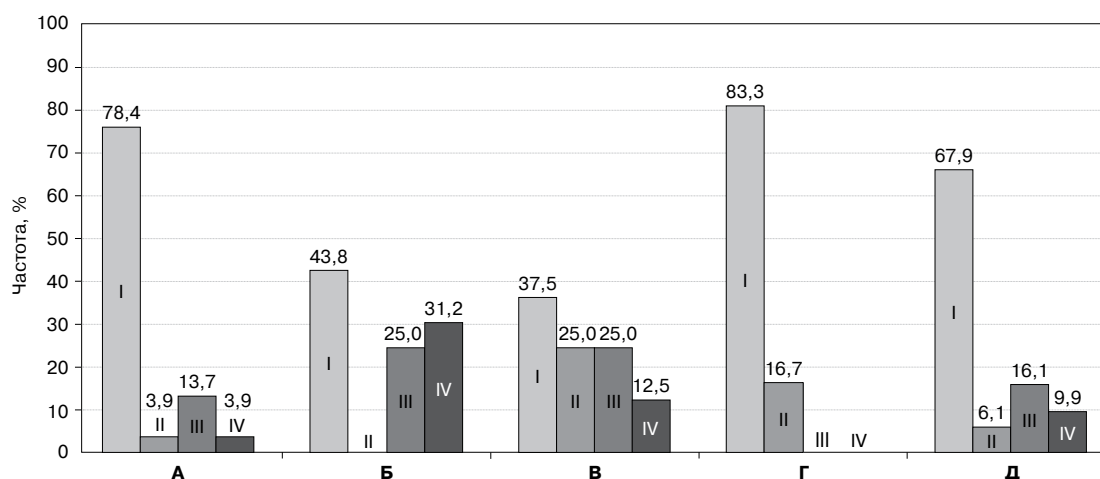


Рисунок 4. Распределение больных смешанными ГОЯ по стадиям заболевания по классификации FIGO. I — I стадия; II — II стадия; III — III стадия; IV — IV стадия.

А. Два опухолевых компонента. **Б.** Три опухолевых компонента. **В.** Четыре опухолевых компонента. **Г.** Пять опухолевых компонентов. **Д.** Все.

teli C., Curry J., Kiely E., Pierro A., de Coppi P., Anderson J., Sebire N., Drake D. // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2009. — Vol. 19, N 2. — P. 96—100.

4. Ovarian dysgerminoma and acute abdomen / Zganjer M., Cizmie A., Stepan J., Butkovic B., Zupancic B., Bartolek F. // Bratisl. Lek. Listy. — 2006. — Vol. 107, N 6—7. — P. 253—255.

5. Torsion of malignant ovarian tumors in childhood and adolescence / Savic D., Stankovic Z. B., Djukic M., Mikovic Z., Djuricic S. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 21, N 11. — P. 1073—1078.

6. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients / De Backer A., Mader G. C., Oosterhuis J. W., Hakvoort-Cammel F. G., Hazebroek F. W. // Pediatr. Blood Cancer. — 2006. — Vol. 46, N 4. — P. 459—464.

7. Poor prognosis of intraoperative rupture of mature cystic teratoma with malignant transformation / Wen K. C., Hu W. M., Twu N. F., Chen P., Wang P. H. // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 45, N 3. — P. 253—256.

8. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers / Habuchi T., Kamoto T., Hara I., Kawai K., Nakao M., Nonomura N.,

Kobayashi T., Ogawa O., Kamidono S., Akaza H., Okuyama A., Kato T., Miki T. // Cancer. — 2003. — Vol. 98, N 8. — P. 1635—1642.

9. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study / Billmire D., Vinocur C., Rescorla F., Cushing B., London W., Schlatter M., Davis M., Giller R., Lauer S., Olson T. // J. Pediatr. Surg. — 2004. — Vol. 30, N 3. — P. 424—429.

10. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescent with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study-Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882 / Cushing B., Giller R., Cullen J. W., Marina N. M., Lauer S. J., Olson T. A., Rogers P. S., Colombani P., Rescorla F., Billmire D. F., Vinocur C. D., Hawkins E. P., Davis M. M., Perlman E. J., London W. B., Castleberry R. P. // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22, N 13. — P. 2691—2700.

11. Буланов А. А., Трякин А. А., Тюлядин С. А. Лечение герминогенных опухолей ранних (I, IIA, B) стадий // Прак. онкол. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 24—29.

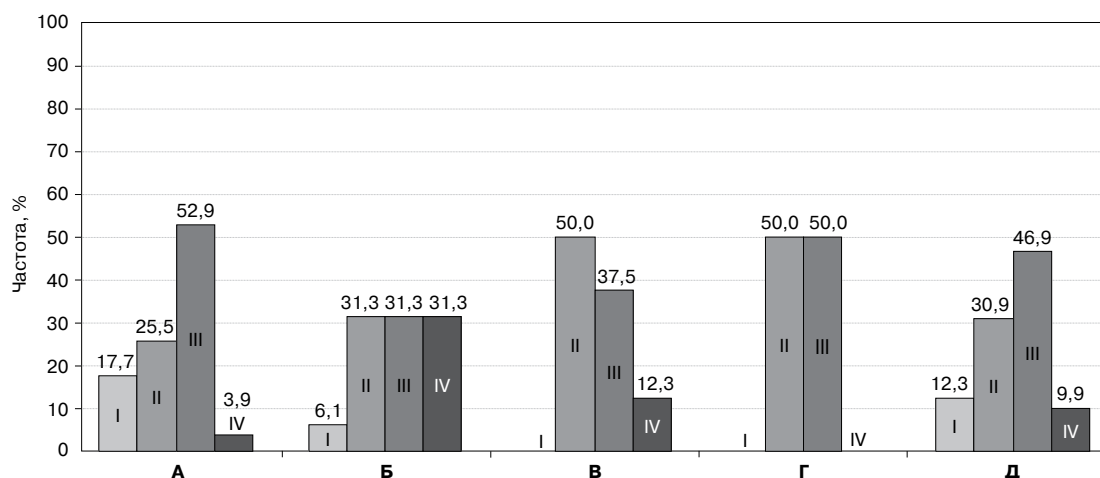


Рисунок 5. Распределение больных смешанными ГОЯ по стадиям заболевания по классификации POG / CCG. I — I стадия; II — II стадия; III — III стадия; IV — IV стадия.

А. Два опухолевых компонента. **Б.** Три опухолевых компонента. **В.** Четыре опухолевых компонента. **Г.** Пять опухолевых компонентов. **Д.** Все.

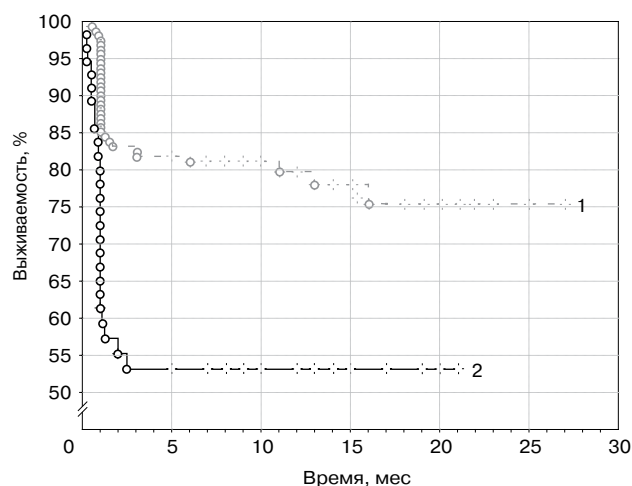


Рисунок 6. Выживаемость больных ГОЯ в зависимости от состояния капсулы опухоли ($p = 0,00002$). Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — разрыва капсулы опухоли нет; 2 — разрыв капсулы опухоли.

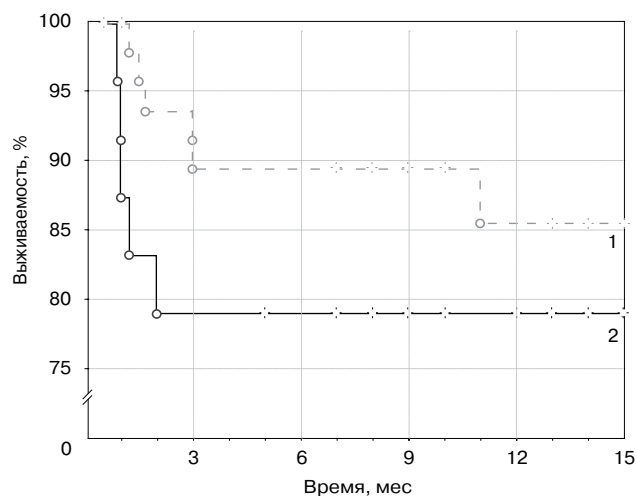


Рисунок 8. Выживаемость больных ГОЯ III стадии, получавших лечение в специализированном учреждении, в зависимости от разрыва капсулы опухоли ($p = 0,02248$). Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — разрыва капсулы опухоли нет; 2 — разрыв капсулы опухоли.

12. Тюляндин С. А. Герминогенные опухоли яичников // Практик. онкол. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 52—61.

13. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report

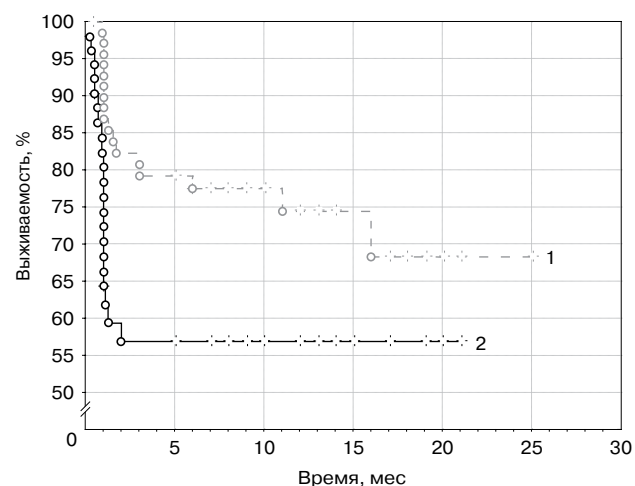


Рисунок 7. Выживаемость больных ГОЯ III стадии в зависимости от разрыва капсулы опухоли ($p = 0,00333$). Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — разрыва капсулы опухоли нет; 2 — разрыв капсулы опухоли.

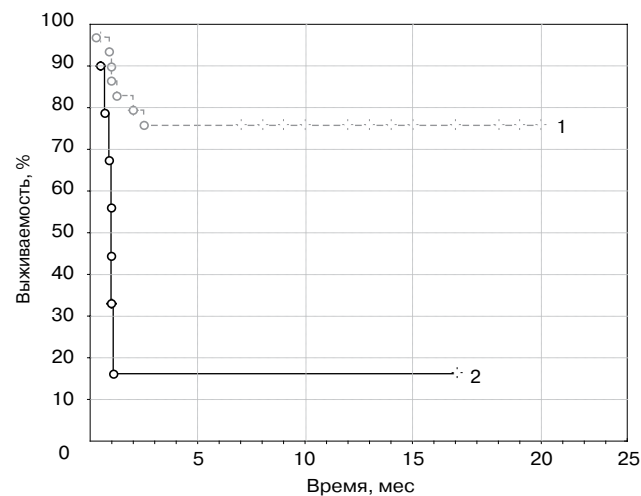


Рисунок 9. Выживаемость больных ГОЯ с разрывом капсулы опухоли в зависимости от места получения лечения ($p = 0,00201$). Кружочками обозначены завершённые наблюдения, крестиками — цензурированные. 1 — специализированное отделение; 2 — отделение общего профиля.

from the Children's Oncology Group / Frazier A. L., Rumcheva P., Olson T., Giller R., Cushing B., Cullen J., Marina N., London W. B. // Pediatr. Blood Cancer. — 2008. — Vol. 50, N 4. — P. 746—751.

Поступила 08.08.2011

Innesa Viktorovna Nechushkina¹

TUMOR CAPSULE RUPTURE AND DISEASE PROGNOSIS IN CHILDREN WITH OVARIAN GERM CELL TUMORS

*¹ MD, PhD, DSc, Scientific Secretary, Childhood Oncology and Hematology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Nechushkina Inessa Victorovna, Childhood Oncology and Hematology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: ivnechushkina@mail.ru

Rupture of ovarian tumor capsule is proved to be of high prognostic value: 10-year disease-free survival of germ cell tumor patients without capsule rupture is 80.4% vs. 52.8% for those with ruptured capsule. Patients with capsule rupture had a poorer prognosis than children without this complication within the same disease stage. At specialized centers the 10-year survival of patients with stage III disease was 89.8 vs. 79.6%, respectively ($p = 0.02248$). Comparison of treatment outcomes in children managed at specialized vs. general health-care centers demonstrated considerable difference, e. g. the 15-year survival was 75.9 vs. 18.4% ($p = 0.00201$), respectively. Early diagnosis and timely surgical treatment help to prevent capsule rupture and to improve prognosis in children.

Key words: childhood oncology, germ cell ovarian tumors, tumor rupture.

Николай Николаевич Семенов¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕНОСУМАБА ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТЯХ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение химиотерапии и комбинированного лечения
злокачественных опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение химиотерапии и
комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
Семенов Николай Николаевич; e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Проведена оценка активности подкожного введения 120 мкг деносумаба по сравнению с внутривенным введением 4 мг золедроновой кислоты каждые 4 нед в течение 120 нед у 34 больных с метастазами рака молочной железы в костях. В качестве критериев эффективности были выбраны время до развития неблагоприятного исхода со стороны скелета (патологические переломы, лучевая терапия на кости по любым причинам, гиперкальциемия), число больных со скелетными событиями и их частота и динамика болевого синдрома. Применение деносумаба увеличивало время до наступления неблагоприятного исхода со стороны скелета (809 дней против 754 дней, $p = 0,32$). Число больных с неблагоприятным исходом со стороны скелета в группе получавших деносумаб составило 11,8% по сравнению с 29,4% в группе получавших золедроновую кислоту ($p = 0,23$). Частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета составила 0,16 против 0,65 исхода на пациента в год ($p = 0,13$). Болевой синдром к 9-му месяцу уменьшился на 62 и 42% соответственно. Показана высокая эффективность деносумаба при длительном применении у больных с метастазами рака молочной железы в костях.

Ключевые слова: деносумаб, золедроновая кислота, метастазы в костях, рак молочной железы.

В начале 2000-х годов был открыт основной путь регуляции обмена в костной ткани и взаимодействия остеобластов/остеокластов. Была определена ключевая роль RANK-лиганда (receptor activated NF- κ b) для активации остеокластогенеза и остеопротегерина для его торможения. Значительным достижением мировой науки является получение моноклонального антитела — структурного аналога остеопротегерина деносумаба («Amgen», США).

В одном из первых исследований А. Lipton и соавт. [1] (2007) оценили эффективность деносумаба по сравнению с дифосфонатами у 225 больных с метастазами рака молочной железы (РМЖ) в костях. Больные были разделены на 6 групп: деносумаб каждые 4 нед (30 мг, 120 мг или 180 мг) или каждые 12 нед (60 мг и 180 мг) и дифосфонаты по выбору врача (памидронат, ибандронат или золедроновая кислота). Целью исследования являлись определение числа пациентов, у которых повышенный при метастазах в костях уровень маркера остеолитического N-телопептида (NTx) снизился более чем на 65%, а также оценка степени снижения уровня NTx на 13-й и 25-й неделях лечения и числа пациентов с неблагоприятными исходами поражения скелета. В результате было показано, что деносумаб (все дозы) оказался сопоставим с ди-

фосфонатами по всем указанным параметрам. Число пациентов со снижением уровня NTx более 65% составило 74% против 65%, а число пациентов с неблагоприятными исходами со стороны скелета — 9% против 16%.

К. Fizazi и соавт. в 2009 г. опубликовали результаты аналогичного исследования у ранее получавших дифосфонаты больных с метастазами в костях [2]. В исследование были включены 111 больных с повышенным уровнем NTx (> 50 нмоль/моль креатинина), получавших дифосфонаты не менее 8 нед. Больные были рандомизированы в группу продолжения применения дифосфонатов или в группу получения 180 мг деносумаба каждые 4 нед либо каждые 12 нед. Целями исследования были определение числа пациентов с нормализацией уровня NTx, изменение уровня NTx на 13-й и 25-й неделях, определение числа пациентов с неблагоприятными исходами поражения скелета. В результате при использовании деносумаба нормализация уровня NTx к 13-й неделе была достигнута у 71% больных по сравнению с 29% при лечении дифосфонатами ($p < 0,001$).

На основании результатов этих исследований для дальнейшего изучения была выбрана доза деносумаба 120 мг, подкожно, каждые 4 нед как оптимальная по эффективности и режиму введения.

Таким образом, показана активность деносумаба в снижении остеолитического у больных с метастазами в костях,

что послужило основанием для проведения исследований по непосредственному сравнению с дифосфонатами при длительном применении у таких больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении химиотерапии и комбинированного лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в рандомизированном исследовании деносуаба 120 мкг, подкожно, каждые 4 нед (или плацебо) и золедроновой кислоты 4 мг, внутривенно, инфузия в течение 15 мин (или плацебо) приняли участие 34 больных РМЖ с метастазами в костях.

В исследование включали больных с морфологически подтвержденным диагнозом РМЖ и хотя бы с одним метастазом в костях, подтвержденным рентгенологически. Общее состояние больных по шкале оценки общего состояния (ECOG) должно было составлять 0—2 балла, при этом функция почек и печени должны были быть в норме. Больные не должны были в прошлом получать внутривенные или пероральные дифосфонаты. До начала исследования не должны были быть запланированы лучевая терапия и хирургические вмешательства на костях, а также хирургические вмешательства на полости рта. В анамнезе у больных не должно было быть указаний на остеонекроз челюсти.

В качестве критериев эффективности были выбраны следующие:

- число пациентов хотя бы с одним неблагоприятным исходом поражения скелета;
- частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета в целом и каждого в отдельности;
- время до наступления неблагоприятных исходов со стороны скелета.

К неблагоприятным исходам со стороны скелета были отнесены:

- патологические переломы;
- лучевая терапия на кости по любым причинам;
- компрессия спинного мозга;
- хирургические вмешательства на скелете;
- гиперкальциемия.

Частоту развития неблагоприятных исходов со стороны скелета оценивали как число таких исходов на пациента в год.

Рентгенографию скелета проводили каждые 3 мес. Она включала исследование костей черепа, позвоночника, верхнего плечевого пояса, ребер, костей таза и бедер независимо от наличия или отсутствия в указанных зонах метастазов.

Каждые 3 мес заполняли опросники качества жизни.

Больные до начала исследования и во время него могли получать любую противоопухолевую терапию. При этом прогрессирование заболевания не было причиной прекращения исследования.

Характеристика больных, данные о которых вошли в анализ результатов, представлена в табл. 1. Изученные группы были сопоставимы по основным клиническим критериям. Обращает на себя внимание, что деносуаб получили больные с более агрессивным течением болезни (метастазы в костях и висцеральных органах)

Характеристика костных метастазов на момент включения в исследование представлена в табл. 2.

Таблица 1

Общая характеристика больных, получавших деносуаб 120 мкг или золедроновую кислоту 4 мг ежемесячно в течение 30 мес при костных метастазах РМЖ, %

Характеристика	Деносуаб (n = 17)	Золедроновая кислота (n = 17)
Возраст, годы	53,3	52,9
Общее состояние по шкале EGOG, баллы		
0—1	94	70,6
2	6	28,4
Рецепторы эстрогенов (ЭР) и/или прогестерона (ПР) в опухоли		
ЭР/ПР +	52,9	58,8
ЭР/ПР –	23,5	29,4
ЭР/ПР неизвестны	23,5	11,8
Лечение при развитии метастазов (до включения в исследование)		
Гормонотерапия	29,4	5,9
Химиотерапия	70,6	58,8
не получали лечения	0	35,3
1 линия	64,7	35,3
2 линии и больше	35,3	29,4
Лучевая терапия (до включения в исследование)	23,5	58,8
Локализация метастазов		
Только кости	29,4	52,9
Кости + мягкие ткани	29,4	17,6
Кости + висцеральные органы	41,2	17,6

РЕЗУЛЬТАТЫ

Констатирована высокая эффективность деносуаба при костных метастазах РМЖ, при применении которого число больных с неблагоприятными исходами со стороны скелета составило 11,8% по сравнению с 29,4% при использовании золедроновой кислоты. Частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета достигла

Таблица 2

Характеристика костных метастазов перед началом исследования, %

Костные метастазы	Деносумаб (n = 17)	Золедроно- вая кислота (n = 17)
Время обнаружения метастазов в костях		
При первичном диагнозе	11,8	11,8
До 24 мес	35,3	52,9
После 24 мес	47,1	35,3
Время от диагноза костных метастазов до включения в исследование		
До 12 мес	58,8	70,6
12—24 мес	29,4	5,9
После 24 мес	11,8	23,5
Медиана, мес	10,6	14,9
Характеристика метастазов		
Только остеолитические	70,6	52,9
Остеолитические + остеобластические	29,4	47,1
Локализация костных метастазов		
Позвоночник	0	5,9
Позвоночник + другие костные зоны	70,8	76,5
Другие костные зоны	29,2	17,6
Локализация переломов		
Позвоночник	0	35,3
Позвоночник + другие костные зоны	17,6	17,6
Другие костные зоны	35,3	11,8
Число больных с неблагоприятными исходами со стороны скелета до включения в исследование	64,7	76,5

0,16 на пациента в год (в группе золедроновой кислоты — 0,65 на пациента в год). Полученные при статистическом

анализе результаты указывают на тенденцию к более высокой эффективности деносумаба.

В табл. 3 отражена частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета (патологические переломы, необходимость лучевой терапии). Важно отметить, что за время исследования не выявлено ни одного случая гиперкальциемии.

При оценке состояния костной ткани по данным рентгенографии скелета (252 исследования у 34 больных) прогрессирование костных метастазов выявлено только 1 раз у 1 больного. В те же сроки вне скелета (мягкие ткани, висцеральные органы) прогрессирование в виде увеличения имеющихся или появления новых метастазов отмечено в 20 (17,1%) из 117 обследований больных, получавших деносумаб, и в 13 (9,6%) из 135 обследований больных, получавших золедроновую кислоту. Эти результаты подтверждают высокую эффективность деносумаба в подавлении остеолита.

Другим критерием эффективности являлось время до развития неблагоприятных исходов поражения скелета. Медиана времени до первого такого исхода не достигнута ни в одной из групп (такие исходы возникли менее чем у 50% пациентов). Среднее время до наступления первого неблагоприятного исхода со стороны скелета составило 115,7 нед у больных, получавших деносумаб, и 107,7 нед у больных, получавших золедроновую кислоту ($p = 0,32$) (рис. 1).

Динамика болевого синдрома была прослежена каждые 3 мес на основании шкалы VAS, в которой 0 баллов — полное отсутствие болевого синдрома и 10 баллов — нестерпимая боль. На рис. 2 представлено изменение болевого синдрома по отношению к началу терапии. Максимальное снижение выраженности болевого синдрома отмечено к 9-му месяцу терапии (на 62 и 42% соответственно). В целом можно отметить, что болевой синдром достаточно успешно контролировался как деносумабом, так и золедроновой кислотой в течение всего периода исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа была составной частью международного исследования, в которое включены 2046 больных.

Таблица 3

Частота развития различных видов неблагоприятных исходов поражения скелета, %

Неблагоприятный исход	Деносумаб (n = 17)	Золедроно- вая кислота (n = 17)	p
Патологические переломы	0,01	0,03	0,56
позвоночные	0,00	0,01	0,32
внепозвоночные	0,01	0,01	1
Лучевая терапия	0,00	0,5	0,056

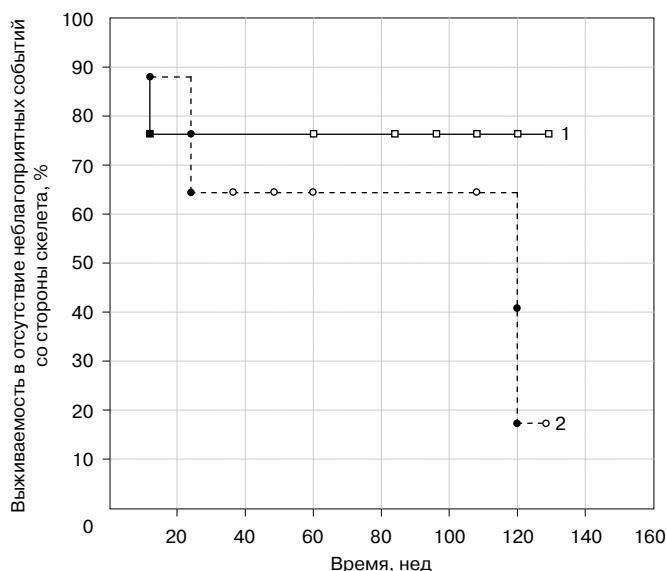


Рисунок 1. Выживаемость в отсутствие неблагоприятных исходов со стороны скелета. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — деносумаб; 2 — золедроновая кислота.

Первичной целью исследования была демонстрация эффективности деносумаба по сравнению с золедроновой кислотой. Время до наступления первого неблагоприятного исхода со стороны скелета составило 26,4 мес для золедроновой кислоты; в группе деносумаба такой исход за период наблюдения не был достигнут ($p = 0,01$). Показано также, что применение деносумаба снижало риск развития неблагоприятных исходов со стороны скелета на 23% (относительный риск 0,77 при 95% доверительном интервале от 0,66 до 0,89; $p = 0,001$) [3].

В целом результаты, полученные нами, соответствуют данным большого исследования. Однако малое число больных явилось причиной отсутствия статистического подтверждения превосходства деносумаба в профилактике неблагоприятных исходов поражения скелета.

Таким образом, у больных с метастазами РМЖ деносумаб при длительном применении дал лучшие результаты в отношении времени до развития первого неблагоприятного исхода поражения скелета, чем золедроновая кислота.

Весной 2010 г. опубликованы предварительные результаты исследований при метастазах в костях рака предстательной железы [4] и метастазах в костях других опухолей [5]. При метастазах в костях гормонрезистентного рака предстательной железы у 1901 больного показано, что применение деносумаба также увеличивало время до наступления первого неблагоприятного исхода со стороны скелета (20,7 мес против 17,1 мес).

При метастазах в костях других опухолей также показано преимущество деносумаба в отношении времени до

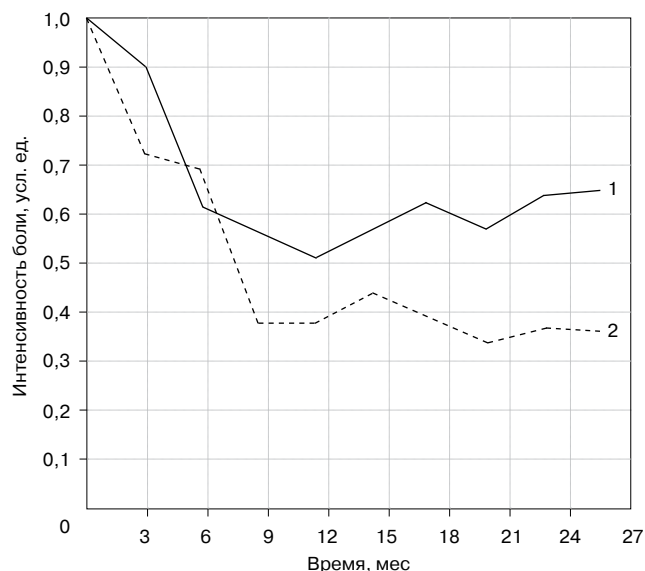


Рисунок 2. Динамика болевого синдрома по шкале VAS. За 1 принята исходная интенсивность боли. 1 — деносумаб; 2 — золедроновая кислота.

развития первого неблагоприятного исхода со стороны скелета (относительный риск 0,81; $p < 0,02$).

Деносумаб является принципиально новым лекарством для лечения метастазов в костях у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Randomized Active-Controlled Phase II Study of Denosumab Efficacy and Safety in Patients With Breast Cancer-Related Bone Metastases / Lipton A., Steger G. G., Figueroa J., Alvarado C., Solal-Celigny Ph., Body J.-J., de Boer R., Berardi R., Gascon P., Tonkin K. S., Coleman R., Paterson A. H. G., Peterson M. C., Fan M., Kinsey A., Jun S. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 4431—4437.
2. Denosumab in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer and elevated bone resorption despite intravenous bisphosphonate (IV BP) therapy: analysis of a randomised phase II trial / Fizazi K., Lipton A., Mariette X., Body J.-J., Rahim Y., Gralow J. R., Gao G., Wu L., Sohn W., Jun S. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1564—1571.
3. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study / Stopeck A. T., Lipton A., Body J.-J., Steger G. G., Tonkin K., de Boer R. H., Lichinitser M., Fujiwara Y., Yardley D. A., Viniegra M., Fan M., Jiang Q., Dansey R., Jun S., Braun A. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N. 35. — P. 5132—5139.
4. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer / Fizazi K., Carducci M. A., Smith M. R., Damião R., Brown J. E., Karsh L., Milecki P., Wang H., Dansey R. D., Goessl C. D. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 18 (suppl.). — Abs. 4507.
5. Delaying skeletal-related events in a randomized phase III study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer / Henry D. H., von Moos R., Hungria V., Costa L., Woll P. J., Scagliotti G., Wang J., Jun S., Dansey R. D., Yeh H. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 15 (suppl.). — Abs. 9133.

Поступила 02.09.2011

Nikolay Nikolayevich Semenov¹

DENOSUMAB EFFICACY IN PATIENTS WITH BONE METASTASIS FROM BREAST CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Chemotherapy and Multimodality Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Semenov Nikolay Nikolayevich, Cancer Chemotherapy and Multimodality Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

This study compared efficacy of subcutaneous denosumab, 120 mcg, vs. intravenous zoledronic acid, 4 mg, every 4 weeks for 120 weeks in 34 patients with bone metastasis from breast cancer. Study end points were time to skeletal-related event (defined as pathological fracture, radiotherapy to bones by any reason, hypercalcemia), number of patients with skeletal-related events, frequency of skeletal-related events and changes in pain. Patients in the denosumab group demonstrated a longer time to skeletal-related event (809 vs. 754 days, $p = 0.31$). The number of patients with skeletal-related events in the denosumab group was 11.8% vs. 29.4% in the zoledronic acid group ($p = 0.32$). Frequency of skeletal-related events was 0.16 vs. 0.65 events per patient per year ($p = 0.13$). Pain reduced by month 9 by 62 and 42%, respectively. Long-term denosumab therapy proved highly efficient in patients with bone metastasis from breast cancer.

Key words: denosumab, zoledronic acid, bone metastasis, breast cancer.

Светлана Юрьевна Чижевская¹, Евгений Лхамациренович Чойнзонов²,
Роман Валерьевич Мещеряков³

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи
НИИ онкологии СО РАМН (634050, г. Томск, пер. Кооперативный, г. 5)

² Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., руководитель отделения опухолей головы и шеи
НИИ онкологии СО РАМН (634050, г. Томск, пер. Кооперативный, г. 5)

³ К. т. н., доцент, кафедра комплексного обеспечения информационной безопасности электронно-
вычислительных систем, Томский государственный университет систем управления и
радиоэлектроники (634050, г. Томск, пр. Ленина, г. 40)

Адрес для переписки: 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5, НИИ онкологии СО РАМН,
Чижевская Светлана Юрьевна; e-mail: sch@oncology.tomsk.ru

В исследование включены 50 больных морфологически верифицированным раком гортани и гортаноглотки II—IV стадии, получавших комплексное лечение в клинике НИИ онкологии СО РАМН. Разработана математическая модель, которая позволяет с достаточно высокой вероятностью прогнозировать исход болезни у больных раком гортани и гортаноглотки. Наиболее информативными показателями явились наличие сопутствующей патологии органов дыхания, статус по курению, уровень CD3+ (%) после химиолучевого этапа лечения, уровень моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови после химиолучевого этапа лечения, степень поражения лимфатических узлов, группа крови, количество выкуриваемых в день сигарет, первичный уровень CD4+ (%), первичный уровень адренокортикотропного гормона. Чувствительность и специфичность модели составили 95 и 82% соответственно. Использование данной модели в клинической практике позволяет решить задачу индивидуального прогнозирования, объяснить различия в результатах лечения и планировать тактику комплексного лечения.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, прогнозирование, математическая модель, дискриминантный анализ.

Рак гортани составляет от 2 до 4% всех злокачественных новообразований. В 2008 г. заболеваемость среди мужчин составила 9,65 на 100 000 населения России, среди женщин — 0,51; из них 65,8% были в трудоспособном возрасте [1; 2]. Подобная ситуация наблюдается и при раке гортаноглотки. В структуре онкологической заболеваемости рак гортаноглотки составляет от 0,4 до 1,3% [2; 3]. Это наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма рака, для которой характерны неспецифичность ранних клинических проявлений, сложность анатомо-топографического строения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, калечащий характер расширенно-комбинированных операций.

Несмотря на то что указанные новообразования можно отнести к опухолям наружной локализации, почти 75% больных этой группы поступают в специализированные

учреждения с местнораспространенным процессом T3—4N0M0, что приводит к 40% смертности уже на первом году с момента постановки диагноза [4]. Это обусловлено не только редкостью выявления болезни на ранних стадиях, но и недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных методов лечения. Только 20,8% больных с местнораспространенным процессом получают комбинированное лечение, включающее не только хирургический и лучевой компонент, но и противоопухолевую химиотерапию (ХТ) [5]. Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком гортани и гортаноглотки (РГиГТ) является внедрение в клиническую практику современных цитостатиков в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) и хирургическим вмешательством в плане комбинированного лечения [6]. Особая роль ХТ при сочетании с ЛТ состоит в том, что кроме противоопухолевого действия многие препараты оказывают радиосенсибилизирующий эффект, при их использовании увеличивается частота локального контроля, а также снижается вероятность развития отдаленных метастазов [7; 8]. Применение цитостатиков при-

водит к лечебному патоморфозу III—IV степени у многих пациентов. ХТ, которая раньше применялась только как метод лечения больных с распространенными опухолями, имеющими рецидивы и метастазы, в настоящее время используется в неоадьювантном режиме с целью минимизации размеров опухоли перед хирургическим вмешательством или же в сочетании с ЛТ для проведения органосохраняющего лечения. Таким образом, у многих больных сохраняется орган и его функция, что ведет к улучшению качества жизни [8—10]. Дополнительные возможности в повышении эффективности комбинированных методов лечения открываются с появлением новых высокоэффективных химиопрепаратов и разработкой более совершенных вариантов ЛТ [11]. Одним из перспективных направлений является ЛТ в режиме мультифракционирования дозы. Проведение расщепленного курса ЛТ позволяет довести суммарную очаговую дозу (СОД) до 70,0—72,0 Гр, не увеличивая частоту развития лучевых осложнений [8; 12].

Большое значение при планировании комплексного лечения имеет индивидуальный прогноз течения заболевания, но проблема предопределения исхода РГиГГ не решена. В настоящее время не разработаны критерии учета индивидуальных особенностей опухолевого процесса при РГиГГ, которые могут служить основой прогнозирования клинического течения заболевания и планирования лечения. Прогнозирование клинического течения плоскоклеточного рака возможно на основании клинико-морфологических факторов, иммуногистохимического профиля и иммуновирологических методов, основанных на определении уровня антител в крови к вирусу Эпштейна—Барр [13—17]. Однако комплексного подхода к оценке течения и исхода заболевания нет. Определение наиболее значимых, дополняющих друг друга показателей позволит прогнозировать течение РГиГГ и тем самым оптимизировать тактику лечения таких больных. Таким образом, возникает вопрос о необходимости создания математической модели для определения прогностических критериев течения заболевания, выявления факторов, определяющих развитие рецидива и регионарных метастазов опухоли, с учетом сопутствующей легочной патологии, возраста, курения, группы крови, показателей иммунного и гормонального статуса и других показателей.

Цель настоящего исследования состояла в разработке математической модели для прогноза эффективности комплексного метода лечения больных РГиГГ с учетом клинических факторов, показателей иммунного и гормонального статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 50 больных морфологически верифицированным РГиГГ II—IV стадии, получавших комплексное лечение в клинике НИИ онкологии СО РАМН. Всем пациентам проводили 2 курса неоадьювантной ХТ с интервалом 3—4 нед по схеме паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АUC = 6 с последующей ЛТ в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день с интервалом 4 ч, с оценкой эффекта при СОД 40 изоГр. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжали ЛТ в режиме мультифракцио-

нирования дозы до СОД 65 изоГр. Пациентам, у которых эффект лечения был оценен как частичная регрессия и стабилизация, проводили хирургическое лечение.

Для статистической обработки полученных результатов использовали следующие методы:

- критерий Шапиро—Вилка для оценки нормальности распределения;
- критерий Стьюдента для независимых переменных — для оценки достоверности различий между группами при нормальности распределения признака. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$;
- критерий Манна—Уитни — для оценки значимости различий между группами в отсутствие нормальности распределения признака. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$;
- коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) для оценки тесноты (силы) связи между переменными рассчитывали при проведении корреляционного анализа. Этот метод использовали потому, что он не требует нормальности распределения, а также наличия линейной зависимости, а сами признаки могут быть как количественными, так и качественными [18].

При построении математической модели для прогнозирования исходов у больных РГиГГ после проведенного лечения использовали дискриминантный анализ [19]. Результаты лечения оценивали следующим образом: благоприятный исход — больной жив как минимум в течение 18 мес после первичной гистологической верификации диагноза без признаков рецидивов и метастазов; неблагоприятный исход — больной жив с рецидивами или метастазами либо умер в эти же сроки.

Процедуру отнесения объекта к классу проводили в 2 этапа:

- 1) рассчитывали значения y_1 и y_2 с использованием значений признаков у исследуемого объекта;
- 2) относили объект (больного раком гортани или раком гортаноглотки) к одному из классов: если $y_1 > y_2$, то объект относится к первому классу (благоприятный исход); если $y_1 < y_2$, то объект относится ко второму классу (неблагоприятный исход).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прогнозирование результатов лечения у больных РГиГГ проводили на основании комплексной оценки клинико-морфологических показателей, показателей гормонального и иммунного статуса, стандартных гематологических показателей на различных этапах лечения, анализа непосредственной эффективности двух курсов ХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC = 6 и лучевого этапа лечения, объема хирургического вмешательства и их осложнений, общей оценки голосовой функции на различных этапах лечения и реабилитации. Для решения поставленной задачи был проведен дискриминантный анализ. Данный метод относится к системе методов классификации «с учителем».

Результатом дискриминантного анализа явилась статистическая модель, представленная набором линейных дискриминантных функций, определяющих границы принятия решения в пользу той или иной группы (класса). Число линейных дискриминантных функций равно

числу групп. Линейная дискриминантная функция представляет собой линейную комбинацию переменных (показателей), включенных в модель:

$$Y = a \times X + b,$$

где Y — значение линейной дискриминантной функции; a — коэффициент при определяющей переменной; X — определяющая переменная; b — независимая константа.

Классификацию проводили для следующих групп: первая — больные с благоприятным исходом (в данную группу были включены пациенты, которые были живы по крайней мере в течение 18 мес после первичной гистологической верификации диагноза без признаков рецидивов и метастазов); вторая — больные с неблагоприятным исходом (больной жив с рецидивами или метастазами либо умер в эти же сроки).

Дискриминантный анализ включал следующие этапы: первичный отбор признаков для построения модели; набор обучающей выборки (группы больных, у которых регистрируются отобранные признаки); отбор информативных признаков и формирование на их основе группы дифференциальных функций (критерий Фишера); проверка качества полученной дискриминантной модели.

Всего в анализ были включены данные о 50 больных РГигТ: пол, возраст, группа крови и резус-фактор, статус по курению (курит или нет) и количество выкуриваемых сигарет в день, место проживания (город, сельская местность), рост, масса, площадь тела, локализация опухоли (рак гортани или рак гортаноглотки), размер первичной опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов (выделяли группы больных без поражения лимфоколлекторов — N0 и с поражением — N1—3), степень дифференцировки опухоли, наличие или отсутствие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы и хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта.

В анализ также были включены показатели, определяемые в цельной крови и сыворотке крови: показатели гормонального статуса (адренотропный гормон — АКТГ, соматотропный гормон, инсулин; С-пептид, кортизол, тиреотропный гормон и общий тироксин), традиционные гематологические показатели, а также параметры первичного иммунологического статуса в определенные сроки: первичные показатели, показатели на 5—12-е сутки после завершения неoadъювантного химиолучевого лечения (2 курса ХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС = 6 и предоперационного курса ЛТ в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день), на 3—7-й день после окончания хирургического этапа лечения.

В модель также были включены непосредственная эффективность двух курсов ХТ по указанной схеме и эффективность лучевого лечения, доза, полученная при ЛТ, наличие или отсутствие осложнений ЛТ, вид хирургического лечения (резекция, ларингэктомия, комбинированная ларингэктомия), наличие или отсутствие послеоперационных осложнений, общая оценка голосовой функции (дисфония или афония), частота и прерывистость основного тона до лечения, после хирургического этапа лечения, до и после завершения реабилитационных мероприятий по разработанной программе.

Получены наиболее информативные показатели, включенные в уравнение дискриминантных функций (см. таблицу).

В результате дискриминантные функции имели следующий вид:

$$y_1 = (-4,997) \times B_1 + (-2,455) \times B_2 + 2,626 \times B_3 + 0,003 \times B_4 + 1,639 \times B_5 + (-2,246) \times B_6 + 1,337 \times B_7 + 1,592 \times B_8 + 0,090 \times B_9 - 111,367;$$

$$y_2 = 3,233 \times B_1 + 11,260 \times B_2 + 1,964 \times B_3 + 0,017 \times B_4 + 6,339 \times B_5 + (-0,958) \times B_6 + 1,061 \times B_7 + 1,395 \times B_8 + 0,060 \times B_9 - 105,380,$$

где B_1 — наличие сопутствующей патологии органов дыхания; B_2 — статус по курению; B_3 — уровень CD3+ (%) после химиолучевого этапа лечения; B_4 — уровень моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови после химиолучевого этапа лечения; B_5 — степень поражения лимфатических узлов; B_6 — группа крови; B_7 — количество выкуриваемых в день сигарет; B_8 — первичный уровень CD4+ (%); B_9 — первичный уровень АКТГ.

Оценку качества полученных функций проводили у 8 пациентов, не включенных в основную выборку. Чувствительность и специфичность полученной дискриминантной модели составила 95 и 82% соответственно.

При отнесении объекта к первому классу констатировали наличие высокой вероятности благоприятного исхода (жив без признаков рецидива и метастазов), при отнесении объекта ко второму классу констатировали наличие высокого риска неблагоприятного исхода (рецидив, смерть).

Приводим примеры применения данной модели.

Пример 1. Больной Х., 64 лет, диагноз: рак гортани T3N0M0. Поступил в отделение ОГШ НИИО 08.12.06 с жалобами на осиплость голоса. Болен в течение 6 мес, диагноз верифицирован. Результаты гистологического исследования (до начала лечения) от 28.11.06: плоскоклеточный рак высокой степени дифференцировки без ороговения, с воспалением. Курит с 18 лет, 20 сигарет в день. Сопутствующие заболевания: хронический бронхит курильщика, ремиссия, диффузный пневмофиброз. Группа крови 0(I). До начала лечения определялись показатели гормонального статуса (АКТГ 72,61 пг/мл) и иммунного статуса (CD4+ 58 %).

Проведено 2 курса ХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АУС = 6. Эффект — частичная регрессия. Предоперационный курс ЛТ в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день, СОД 40 изогр. Эффект — частичная регрессия. На 7-е сутки после завершения неoadъювантного химиолучевого лечения определялись показатели иммунного статуса (CD3+ 50 %, моноциты 6 %; моноциты $438 \times 10^9/\text{л}$). 27.02.07 трахеостомия, ларингэктомия. Результаты послеоперационного гистологического исследования от 07.03.07: плоскоклеточный рак гортани, III стадия лечебного патоморфоза, граница резекции без особенностей. Больной жив без рецидивов и метастазов до настоящего времени (в течение 49 мес).

На первом этапе проводили расчет дискриминантных функций (y_1 и y_2) с учетом показателей у данного больного:

$$y_1 = (-4,997) \times B_1 + (-2,455) \times B_2 + 2,626 \times B_3 + 0,003 \times B_4 + 1,639 \times B_5 + (-2,246) \times B_6 + 1,337 \times B_7 + 1,592 \times B_8 + 0,090 \times B_9 - 111,367;$$

Таблица

Характеристики информативных показателей, включенных в модель

Показатель	Wilks' Lambda ^a	Toler ⁶	p
Наличие сопутствующей легочной патологии	0,558095	0,600898	0,000232
Возраст начала курения	0,504988	0,591014	0,000775
Уровень CD3 после химиолучевого этапа	0,516953	0,447667	0,000583
Количество моноцитов после химиолучевого этапа	0,435622	0,524466	0,004755
Степень поражения лимфатических узлов	0,374038	0,689480	0,033179
Группа крови	0,329533	0,696904	0,194390
Число выкуриваемых в день сигарет	0,340114	0,783737	0,121680
Первичный уровень CD4+	0,339720	0,747170	0,123730
Первичный уровень АКТГ	0,334241	0,843097	0,156946
Wilks' Lambda: 0,30578			

^a Wilks' Lambda — коэффициент детерминации, определяющий степень влияния независимой переменной на зависимую с учетом интракорреляции между независимыми переменными.

⁶ Toler — латентная переменная (толерантность).

$$y_2 = 3,233 \times B_1 + 11,260 \times B_2 + 1,964 \times B_3 + 0,017 \times B_4 + 6,339 \times B_5 + (-0,958) \times B_6 + 1,061 \times B_7 + 1,395 \times B_8 + 0,060 \times B_9 - 105,380.$$

Для данного больного:

$$y_1 = (-4,997) \times 1 + (-2,455) \times 1 + 2,626 \times 54,9 + 0,003 \times 506,81 + 1,639 \times 1 + (-2,246) \times 1 + 1,337 \times 20 + 1,592 \times 36,38 + 0,090 \times 21,105 - 111,367 = 112,8184;$$

$$y_2 = 3,233 \times 1 + 11,260 \times 1 + 1,964 \times 54,9 + 0,017 \times 506,81 + 6,339 \times 1 + (-0,958) \times 1 + 1,061 \times 20 + 1,395 \times 36,38 + 0,060 \times 21,105 - 105,380 = 104,1697.$$

Приведенные параметры данного больного составили: наличие сопутствующей патологии органов дыхания (есть) — 1 (B1), статус по курению (больной курит) — 1 (B2), уровень CD3+ (%) после химиолучевого этапа лечения — 54,9 % (B3), уровень моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови после химиолучевого этапа лечения — 506,81 (B4), степень поражения лимфатических узлов — поражения нет (1) — (B5), группа крови — 1 (B6), количество выкуриваемых в день сигарет — 20 (B7), первичный уровень CD4+ (%) — 36,38 (B8), B9 — первичный уровень АКТГ — 21,105 пг/мл (B9).

Так как при расчете дискриминантных функций оказалось, что $y_1 > y_2$, то больного относили к первому классу (благоприятный исход), т. е. с вероятностью до 95 % больной будет жив без рецидивов и метастазов в течение обозначенного срока. Больной жив в течение 49 мес после проведенного лечения.

Пример 2. Больной С., 67 лет. Диагноз: рак гортани T3N0M0. Поступил в отделение ОГШ НИИО 28.02.07 г. с жалобами на осиплость голоса. Болен в течение 8 мес, диагноз верифицирован. Результаты гистологического

исследования (до начала лечения) от 30.08.06: плоскоклеточный рак на фоне тяжелой дисплазии, с воспалением. Не курит. Сопутствующие заболевания: легочной патологии нет (есть патология сердечно-сосудистой системы: атеросклероз аорты, гипертоническая болезнь II стадии). Группа крови В (III). До начала лечения определялись показатели гормонального статуса (АКТГ 59,61 пг/мл) и иммунного статуса (CD4+ 30 %). Проведено 2 курса ХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АУС = 6. Эффект — частичная регрессия. Курс ЛТ в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр 2 раза в день, с оценкой эффекта при СОД 40 изоГр. Эффект — полная регрессия. Было решено продолжить ЛТ до дозы 65 изоГр (радикальный курс). На 10-е сутки после завершения химиолучевого лечения определяли показатели иммунного статуса (CD3+ 64 %, моноциты 7 %; моноциты $329 \times 10^9/\text{л}$). В феврале 2008 г. зарегистрирован продолженный рост опухоли (через 8 мес после окончания лечения). Результаты гистологического исследования от 20.02.08: плоскоклеточный рак умеренной и низкой степени дифференцировки. 07.02.08 трахеостомия, переднебоковая резекция гортани справа. Больной жив без рецидивов и метастазов до настоящего времени (в течение 37 мес после операции, всего срок наблюдения 48 мес).

На первом этапе проводили расчет дискриминантных функций (y_1 и y_2) с учетом показателей у данного больного:

$$y_1 = (-4,997) \times B_1 + (-2,455) \times B_2 + 2,626 \times B_3 + 0,003 \times B_4 + 1,639 \times B_5 + (-2,246) \times B_6 + 1,337 \times B_7 + 1,592 \times B_8 + 0,090 \times B_9 - 111,367;$$

$$y_2 = 3,233 \times B1 + 11,260 \times B2 + 1,964 \times B3 + 0,017 \times B4 + 6,339 \times B5 + (-0,958) \times B6 + 1,061 \times B7 + 1,395 \times B8 + 0,060 \times B9 - 105,380.$$

Для данного больного:

$$y_1 = (-4,997) \times 2 + (-2,455) \times 2 + 2,626 \times 39 + 0,003 \times 208 + 1,639 \times 1 + (-2,246) \times 3 + 1,337 \times 0 + 1,592 \times 30 + 0,090 \times 59,61 - 111,367 = 24,7929;$$

$$y_2 = 3,233 \times 2 + 11,260 \times 2 + 1,964 \times 39 + 0,017 \times 208 + 6,339 \times 1 + (-0,958) \times 3 + 1,061 \times 0 + 1,395 \times 30 + 0,060 \times 59,61 - 105,380 = 52,6296.$$

Параметры данного больного составили: наличие сопутствующей патологии органов дыхания (нет) — 2 (B1), статус по курению (больной не курит) — 2 (B2), уровень CD3+ (%) после химиолучевого этапа лечения — 39% (B3), уровень моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови после химиолучевого этапа лечения — 208 (B4), степень поражения лимфатических узлов — поражения нет (1) — (B5), группа крови — 3 (B6), количество выкуриваемых в день сигарет — 0 (B7), первичный уровень CD4+ (%) — 30 (B8), B9 — первичный уровень АКТГ — 59,61 пг/мл (B9). Так как при расчете дискриминантных функций оказалось, что $y_1 < y_2$, то больного относили ко второму классу (неблагоприятный исход), т. е. с вероятностью до 95% больной будет жив, но будет иметь рецидив или метастазы либо умрет в течение обозначенного срока. У больного развился продолженный рост опухоли в течение 8 мес после окончания лечения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанная математическая модель позволяет с достаточно высокой вероятностью прогнозировать исход болезни у больных РГИГТ. Наиболее информативными показателями явились наличие сопутствующей патологии органов дыхания, статус по курению, уровень CD3+ (%) после химиолучевого этапа лечения, уровень моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови после химиолучевого этапа лечения, степень поражения лимфатических узлов, группа крови, количество выкуриваемых в день сигарет, первичный уровень CD4+ (%), первичный уровень АКТГ. Чувствительность и специфичность модели составили 95 и 82% соответственно.

Использование данной модели в клинической практике позволяет решить задачу индивидуального прогнозирования, объяснить различия в результатах лечения и планировать тактику комплексного лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — 158 с.

2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 2010. — 256 с.

3. Решетов И. В., Чиссов В. И., Трофимов Е. И. Рак гортаноглотки. — М., 2005. — 300 с.

4. Чойнзонов Е. А., Мухамедов М. Р., Балацкая Л. Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. — Томск: Изд-во НТЛ, 2006. — 280 с.

5. Подвизников С. О., Бяхов М. Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 129.

6. Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. — М., 2004. — 10 с.

7. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III—IV стадии / Алиева С. Б., Ткачев С. И., Любаев В. Л., Матякин Е. Г., Субраманиан С., Айдарбекова А. А. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 39—42.

8. Матакова И. С. Результаты химиолучевого лечения рака гортани T3N0M0 // Матер. VIII Рос. онкол. конгр., Москва, 2004 г.

9. Азизян Р., Бадалян А. Современные подходы к лечению рака гортани III стадии (T3N0M0) // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 2 (прил. 1). — С. 69.

10. Lee-Preston V. Optimizing the assessment of quality of life after laryngeal cancer treatment // J. Laryngol. Otol. — 2004. — Vol. 118, N 6. — P. 432—438.

11. Масленикова А. В., Ильин Н. В., Терентьев И. Г. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Рос. онкол. журн. — 2006. — № 6. — С. 28—31.

12. Слобина Е. Лечение больных местнораспространенным раком гортани с использованием динамического мультифракционирования дозы // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 2 (прил. 1). — С. 87.

13. Горбань Н. А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и прогностические критерии плоскоклеточного рака гортани: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2008. — 28 с.

14. Пожарисский К. М., Леенман Е. Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Арх. патол. — 2000. — Т. 62, № 5. — С. 3—11.

15. Чойнзонов Е. А. Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Томск, 1995. — 46 с.

16. Ataman O. U., Bentzen S. M., Wilson G. D. Molecular biomarkers and site of first recurrence after radiotherapy for head and neck cancer // Eur. J. Cancer. — 2004. — Vol. 40, N 18. — P. 2734—2741.

17. Bai Y., Hong S., Peng Z. Expression and significance of proliferation marker and apoptosis-related genes in benign and malignant epithelial lesions of the larynx // Lin. Chuang. Er. Bi. Yan. Hou. Ke. Za. Zhi. — 2003. — Vol. 17, N 2. — P. 92—96.

18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

19. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266 с.

Поступила 27.04.2011

*Svetlana Yurievna Chizhevskaya¹, Evgeniy Lkhamatsyrenovich Choinzonov²,
Roman Valerievich Mescheryakov³*

PROGNOSIS OF TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Head and Neck Tumor Department, Oncology Research Institute, SD RAMS
(5, Kooperativny per., Tomsk, 634050, RF)

² MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor, Head, Head and Neck Tumor Department,
Oncology Research Institute, SD RAMS (5, Kooperativny per., Tomsk, 634050, RF)

³ MD, PhD, Associate Professor, Chair for Comprehensive Information Safety of Computer Systems, Tomsk State
University of Control Systems and Radioelectronics (40, Lenin pr., Tomsk, 634050, RF)

Address for correspondence: Chizhevskaya Svetlana Yurievna, Oncology Research Institute, SD RAMS, 5,
Kooperativny per., Tomsk, 634050, RF; e-mail: sch@oncology.tomsk.ru

This study was performed in 50 patients with morphologically verified stage II—IV laryngeal and laryngopharyngeal cancer receiving multimodality treatment at the Oncology Research Institute, SD RAMS. A mathematical model was developed for high probability prediction of disease outcome in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Parameters of the most informative value were the presence of concomitant respiratory diseases, smoking status, CD3+ (%) level after chemoradiotherapy, blood monocyte level ($\cdot 10^9/l$) after chemoradiotherapy, lymph node involvement status, blood group, number of cigarettes smoked daily, baseline CD4+ (%) level, baseline adrenocorticotrophic hormone level. The model had sensitivity and specificity of 95 and 82% respectively. Clinical use of this model helps to individualize disease prognosis, to explain differences in treatment outcomes and to plan multimodality treatment policy.

Key words: laryngeal and laryngopharyngeal cancer, prognosis, mathematical model, discriminant analysis.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Тамара Рубеновна Алексеева¹, Аполлон Иродионович Карселадзе²,
Борис Иванович Долгушин³, Елена Осиповна Осипян⁴,
Наталья Цырен-Дондоковна Цымжитова⁵

ТРИАДА КАРНЕЯ: ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

¹ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, рентгенодиагностическое отделение, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Профессор, г. м. н., заведующий, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующий, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Ординатор, рентгенодиагностическое отделение, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Аспирант, рентгенодиагностическое отделение, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Алексеева Тамара Рубеновна, e-mail: toma@xrayblog.ru

Представлены данные литературы и клинические наблюдения триады Карнея, которая характеризуется сочетанием гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка, хондром легких и параганглиом. У большинства пациентов триада проявляется неполностью.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, хондрома, параганглиома.

Триада Карнея (ТК) — редкий синдром неизвестной этиологии, не являющийся наследственным, для которого характерно поражение преимущественно лиц женского пола в молодом возрасте с развитием множественных опухолей в нескольких органах.

Впервые в 1977 г. американским патологоанатомом Дж. Айданом Карнеем и соавт. были опубликованы наблюдения, касающиеся ассоциации трех редких опухолей — лейомиосаркомы желудка, функционирующей экстраадренальной параганглиомы и хондромы легких у 2 пациентов, и сочетания 2 из 3 опухолей у 2 других па-

циентов. При обзоре литературы авторы обнаружили подобное сочетание еще в 3 случаях. К 1983 г. описано 24 случая «триады». На основании того, что случайное сочетание этих довольно редких опухолей у молодых женщин маловероятно, а мультицентрический рост не является типичным для этих опухолей, был сделан вывод, что «триада» представляет собой синдром, в дальнейшем названный ТК (Carney Triad) [1]. К 1999 г. Карнеем собран материал по 79 случаям ТК: у 17 (22%) больных триада была полной, у 62 (78%) имелись только 2 опухоли из 3 [2]. На данный момент в мировой литературе описано 104 случая ТК [3], из которых 22 являются полными [4].

Следует отметить, что эпонимическим термином «триада Карнея» в отечественной литературе также обозначают классическую триаду симптомов пароксизмаль-

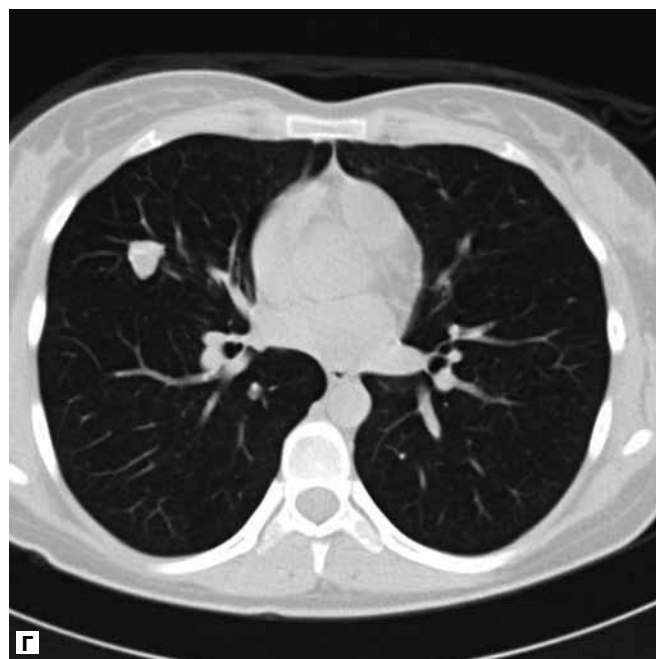
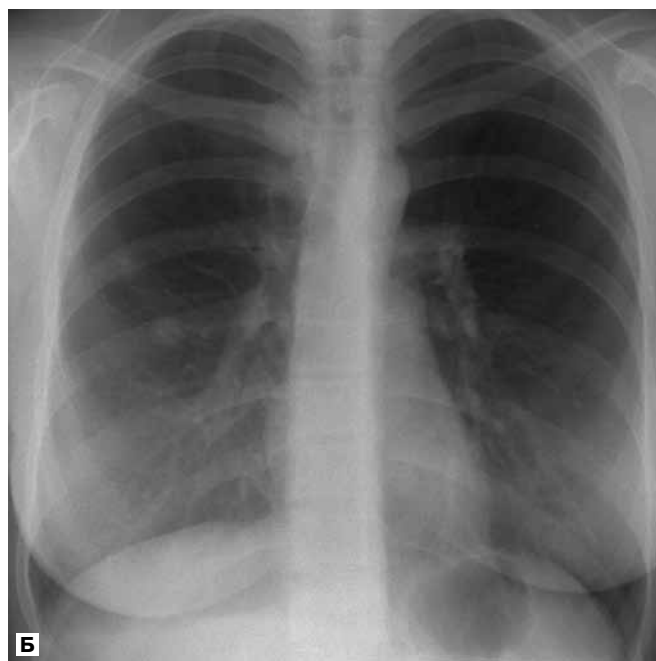
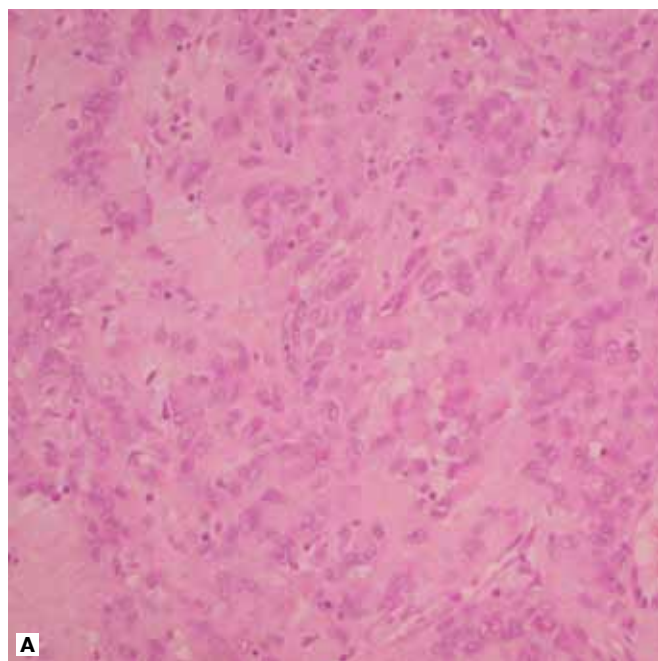


Рисунок 1. Результаты обследования больной А., 1988 года рождения.

А. Веретеноклеточная неэпителиальная опухоль желудка — ГИСО (световая микроскопия, $\times 250$, окраска гематоксилином и эозином). **Б.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции: в правом легком определяются округлой формы образования с бугристой поверхностью, неоднородной структуры за счет обызвествлений. **В.** КТ органов грудной клетки в горизонтальной проекции. **Г.** То же, что на рис. В (другой уровень).

ной формы феохромоцитомы: головная боль, сердцебиение и повышенное потоотделение, однако эта «триада» никак не связана с описываемым синдромом.

Основными составляющими ТК являются гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) желудка, хондрома/гамартохондрома легких и экстраадrenalовая парангангиома. У 13—20% пациентов также могут встре-

чаться аденомы коры надпочечников [2; 5], у 9% лейомиомы пищевода, у 9% — стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки [2].

ТК в 85—88% случаев встречается у молодых женщин и детей. Заболевание возникает в возрасте моложе 30 лет в 82% случаев, после 40 лет — в 6%. Самый ранний возраст, в котором была выявлена первая опухоль из триа-

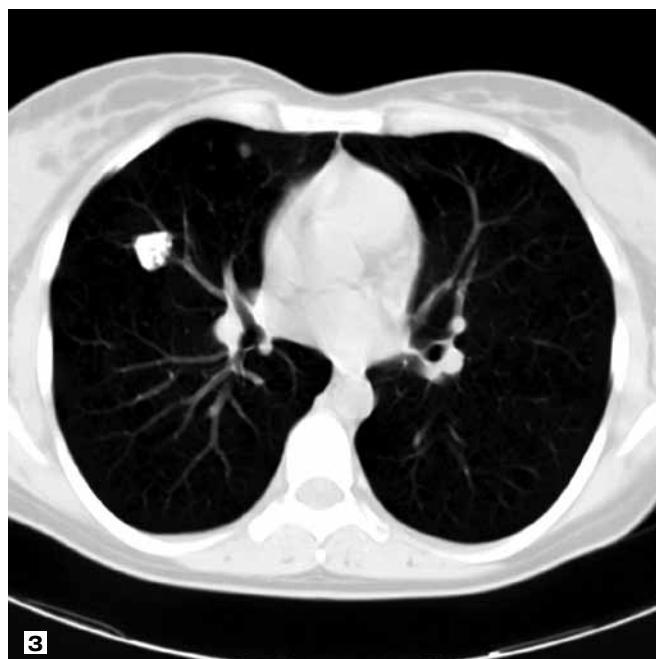
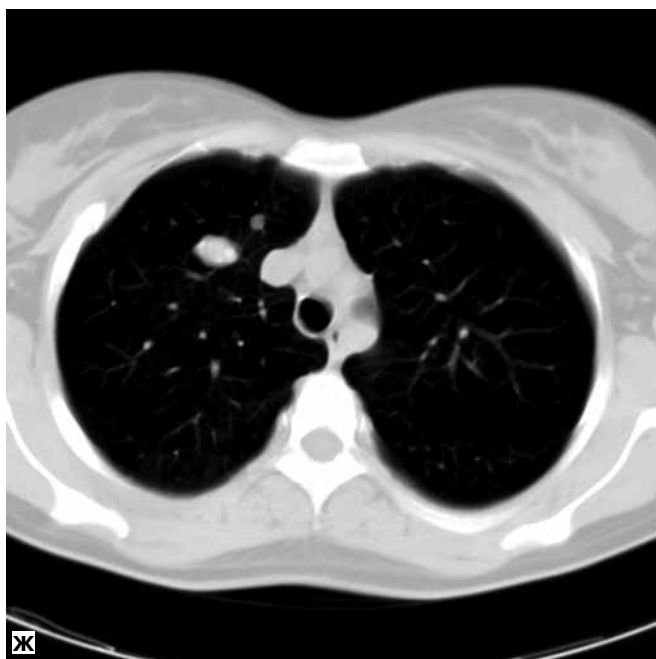
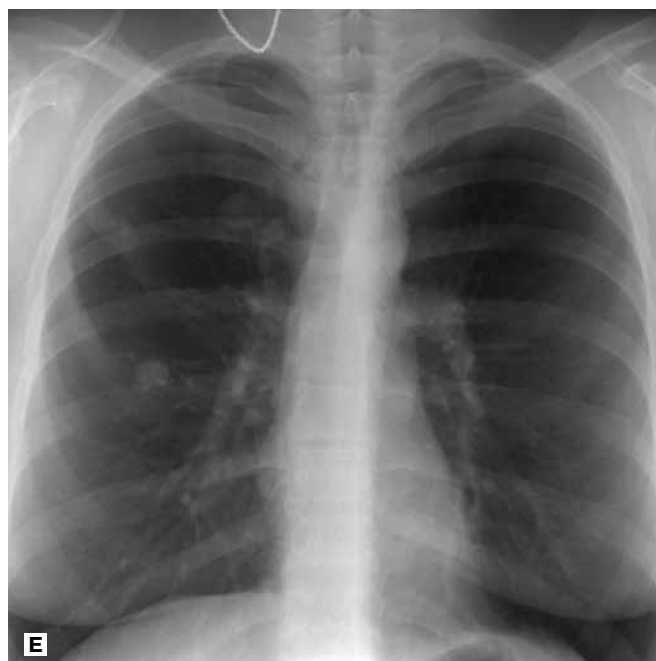
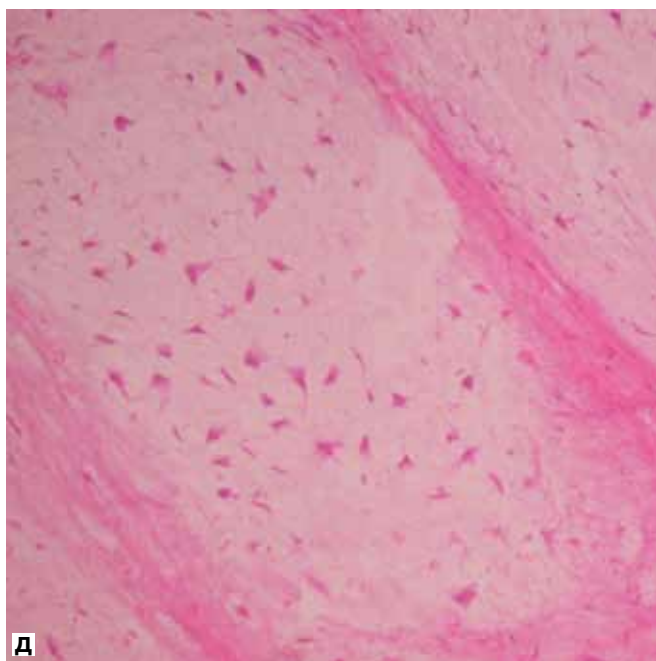


Рисунок 1 (окончание).

Д. Хондроматозная гамартома с признаками оссификации (световая микроскопия, $\times 250$, окраска гематоксилином и эозином). **Е.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции через 2 года: появление новых очагов в верхней доле правого легкого, а также увеличение размеров имевшихся образований. **Ж.** КТ органов грудной клетки в горизонтальной проекции через 2 года. **З.** То же, что на рис. Ж (другой уровень).

ды, — 7 лет, а самый поздний — 48 лет. Клиническая манифестация опухолей в среднем начинается за 6,7 года до установления диагноза. В 65% случаев первично возникает одна опухоль, реже выявляются сразу 2 или 3 опухоли — в 34 и в 1% случаев соответственно. Между возникновением первой и второй опухоли может пройти достаточно длительное время — до 26 лет, в среднем

8,4 года. Третья опухоль в среднем проявляется через 5,9 года [2; 3; 5].

ГИСО желудка — наиболее часто встречающаяся опухоль в составе триады (99%) [2]. Клиническая картина сопровождается анемией, рвотой «кофейной гущей», меленой, реже — болью в эпигастральной области, тошнотой, иногда внутрибрюшным кровотечением. В основном пора-

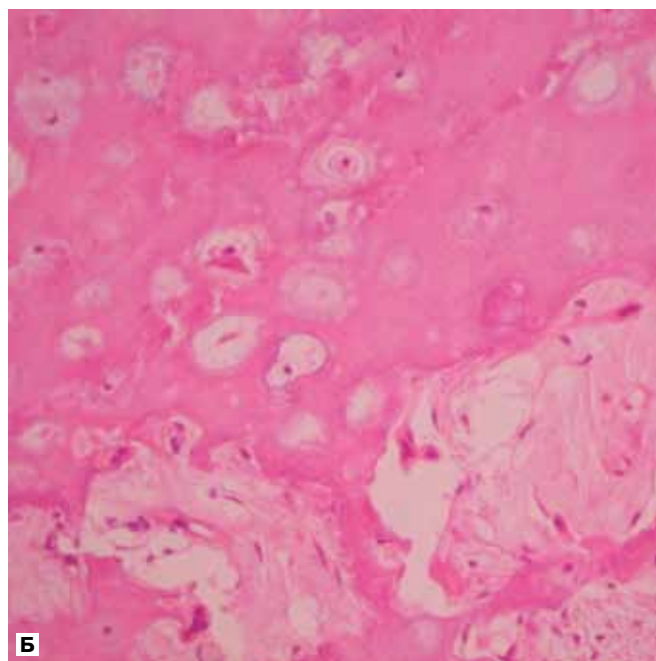
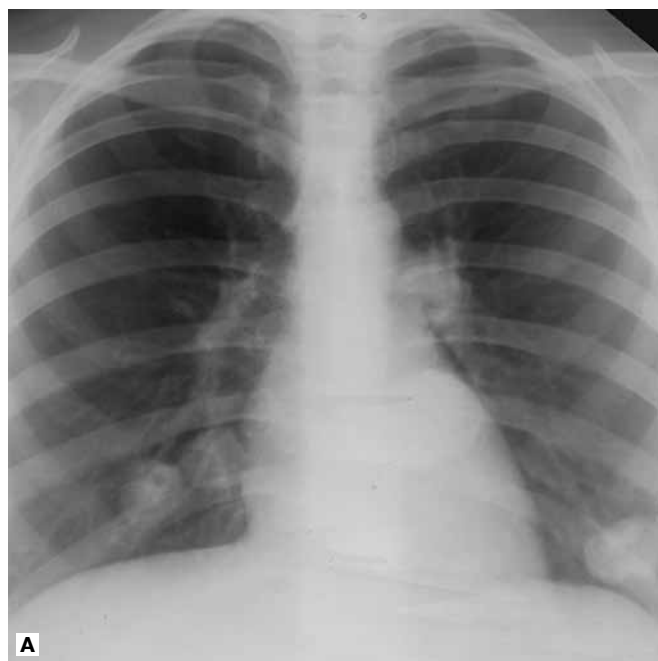


Рисунок 2. Данные обследования больной Б., 1984 года рождения.

А. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции: в обоих легких определяются округлые образования неоднородной структуры за счет обызвествлений. **Б.** Хондрома (световая микроскопия, $\times 250$, окраска гематоксилином и эозином). **В.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции через 7 лет: выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров имевшихся образований в обоих легких, а также появления новых очагов и фокусов. **Г.** КТ органов грудной клетки в горизонтальной проекции через 7 лет.

жаются дистальные отделы желудка — антральный отдел в 61% случаев и малая кривизна. Опухоль имеет множественный характер, растет интрамурально, часто с изъязвлением слизистой оболочки, с вторичными узелковыми разрастаниями по серозной оболочке, имеет размеры от 0,2 до 18 см и в 86% случаев представлена круглыми и по-

лигональными эпителиоидными клетками. Метастазы выявляются у 47% пациентов: в лимфатических узлах — 29%, в печени — 25% и по брюшине — 13%, реже опухоль метастазирует в легкие, кости и кожу [3]. После радикальных операций в 46% случаев отмечено возникновение рецидивов в сроки от 1 до 36 лет, в среднем через 12,4 года [2].

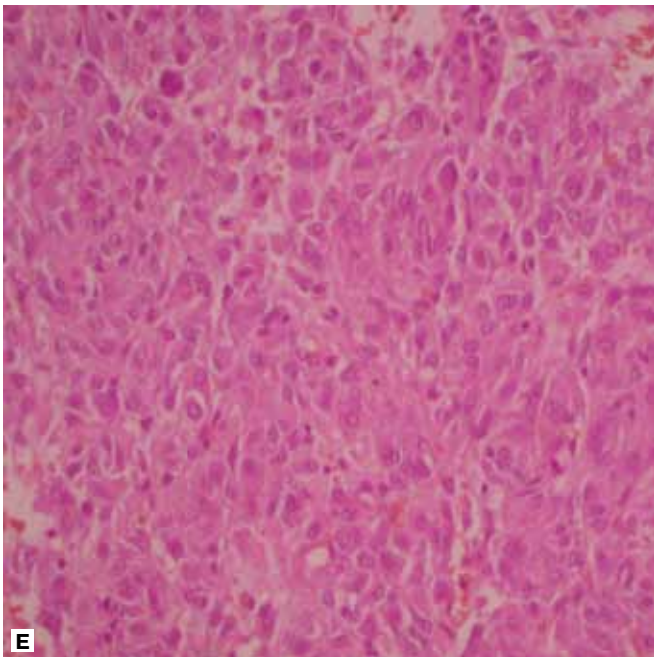
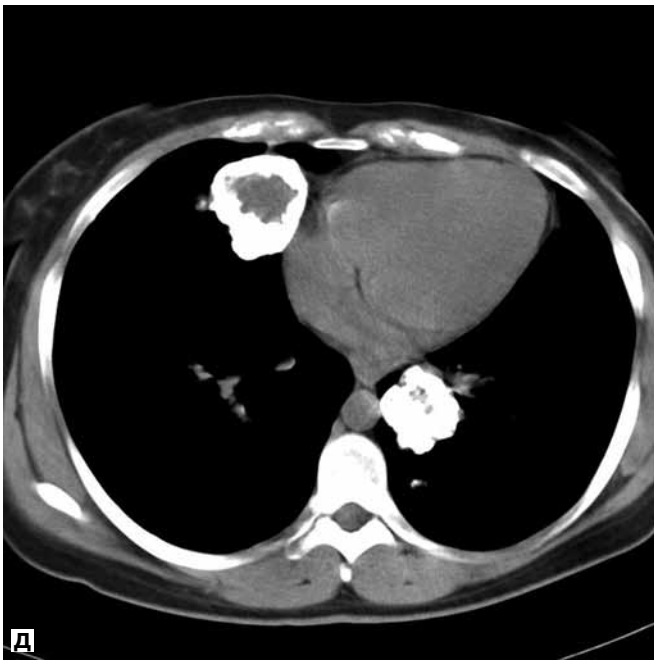


Рисунок 2 (окончание).

Д. То же, что на рис. Г (другой уровень). **Е.** Опухоль из веретенообразных и эпителиоподобных клеток — ГИСО (световая микроскопия, $\times 250$, окраска гематоксилином и эозином).

ГИСО в составе ТК отличаются по клиническим и морфологическим признакам, а также по прогностическим факторам от типичных спорадических ГИСО [3]. При спорадических ГИСО более 95% случаев приходится на больных старше 40 лет, в среднем заболевание выявляется в возрасте 60—69 лет, в возрасте моложе 21 года — не более 3% наблюдений. При этом мужчины и женщины поражаются примерно одинаково часто [3; 6].

Некоторые исследователи отмечают, что у большинства ГИСО в составе ТК мутации генов *c-kit* и *PDGFRA* отсутствуют (при спорадических ГИСО мутации гена *c-kit* встречаются в 90—95% случаев) [7—9]. Генетические мутации, выявленные у пациентов с ТК, неспецифичны и затрагивают в основном первую хромосому. Наиболее часто встречается мутация гена, кодирующего подтип С фермента сукцинатдегидрогеназы, при этом сходные генетические изменения определяются в клетках как ГИСО, так и параганглиом, несмотря на их различное гистологическое строение [8]. И метастазы, и рецидивная опухоль оказываются нечувствительными к иматинибу, однако, несмотря на это, прогноз при ГИСО в составе ТК оказывается более благоприятным — пациенты с рецидивами опухоли, с неоперабельными метастатическими поражениями живут 25—30 лет (10- и 40-летняя выживаемость достигает 100 и 73% соответственно) [3].

Второй по частоте опухолью в составе триады (76% случаев) является хондрома легких, клинически ничем не проявляющаяся. Самый ранний возраст, в котором выявлены хондромы, — 12 лет, поздний — 49 лет, средний возраст больных при выявлении хондром легких составляет 23,7 года.

Рентгенологически описаны одиночные хондромы в 39% случаев, множественное поражение одного легкого — в 24%, изменения в обоих легких — в 13%. Опухоль растет обычно медленно или остается стабильной на протяжении многих лет. В 55% случаев в опухоли формируются кальцификаты. При макроскопическом исследовании опухоль представляет собой очаг мягкой или твердой консистенции диаметром от 0,5 до 10 см, на разрезе — хрящевая, костная или желеобразная ткань. После радикальных операций новые хондромы развиваются у 56% больных [2].

Параганглиомы встречаются у 47% пациентов с ТК в возрастной группе от 12 лет до 61 года, в среднем в 27 лет. В 8% случаев эти опухоли имеют множественный характер, в 16% выявляются феохромоцитомы, которые в 10% случаев метастазируют. Опухоль чаще локализуется в области каротидного синуса, аортопульмонального окна, симпатического ствола. Клиническая картина обусловлена избытком катехоламинов (что проявляется артериальной гипертензией у 50% пациентов), а также наличием объемного образования в области шеи, средостения или брюшной полости [2; 5].

Диагностика заболевания включает несколько этапов: клиническое и лабораторное обследование, инструментальные и лучевые методы (рентгенологический, компьютерная томография — КТ); для параганглиом наиболее информативной является скintiграфия с радиоактивным ^{123}I -метайодбензилгуанидином (MIBG).

Представляем описание своих наблюдений неполной ТК. У первой пациентки изменения в легочной ткани диагностированы через 6 лет после удаления опухоли желудка.

Пациентка А., 1988 года рождения. В возрасте 13 лет в течение года наблюдалась по поводу железодефицитной анемии, при контрольном обследовании была выявлена гигантская опухоль нижней трети желудка. В стационаре по месту жительства выполнена резекция желудка по Бильрот-I. При гистологическом исследовании

говании диагностирована лейомиобластома с местнодеструктурирующим характером роста. Через 6 лет отмечено прогрессирование опухолевого процесса в желудке, и больную направили в РОНЦ им. Н. Н. Блохина. При гастроскопии в оставшейся части желудка выявлены два подслизистых образования, располагающиеся в субкардиальном отделе и в верхней трети тела по малой кривизне и задней стенке, диаметром 1,0 и 0,5 см соответственно. При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки выявлена веретенчатая неэпителиальная опухоль желудка — ГИСО (рис. 1, А). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (рис. 1, Б—Г) в легких с обеих сторон определялись множественные очаги и фокусы уплотнения от 0,4 до 3,6 см, неоднородной структуры с четкими контурами, с участками обызвествления по периферии. Для уточнения природы имеющих изменения выполнено торакоскопическое прецизионное удаление узлового образования верхней доли правого легкого. При гистологическом исследовании получен материал, соответствующий хондроматозной гамартоме с признаками оссификации (рис. 1, Д). По данным КТ органов брюшной полости также выявлялись очаги в печени диаметром до 1,4 см. Больная наблюдалась в течение 2 лет, затем было диагностировано прогрессирование заболевания в виде роста образований в желудке по данным эзофагогастроскопии, появления новых очагов в печени и в легких по данным КТ (рис. 1, Е—З). В связи с отрицательной динамикой в отношении роста образований в желудке, а также с эпизодами желудочного кровотечения в анамнезе больной проведено хирургическое лечение в объеме атипичной резекции желудка и удаления большого сальника. Кроме того, выполнена экцизия узла в левой доле печени. Оба узла в желудке по строению соответствовали ГИСО желудка смешанного типа (эпителиоидноклеточного и веретенчатоклеточного) строения. Узел в паренхиме печени представлял собой метастаз опухоли аналогичного строения.

Во втором наблюдении у больной на первом этапе развития триады были выявлены изменения в легких, а через 8 лет диагностирована опухоль в желудке.

Пациентка Б., 1984 года рождения. С 17 лет наблюдалась с узловыми образованиями в легких (рис. 2, А), по поводу которых в возрасте 25 лет с диагностической целью была выполнена торакотомия слева с краевой резекцией нижней доли левого легкого. При гистологическом исследовании констатирована хондрома легкого (рис. 2, Б). В ходе гастроскопии тогда же выявлена неэпителиальная опухоль желудка. Для уточнения диагноза и тактики лечения больная была направлена в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. При повторной гастроскопии в антральном отделе с переходом на нижнюю треть тела желудка по передней стенке и малой кривизне определялось многоузловое подслизистое образование протяженностью около 7 см, с поверхностными изъязвлениями; аналогичное образование диаметром около 3 см выявлялось в средней трети тела желудка по малой кривизне. При гистологическом исследовании биоптата определялись крупноочаговые разрастания опухоли из веретенообразных и эпителиоидных клеток, принадлежащих ГИСО. В ходе УЗИ органов брюш-

ной полости выявлены множественные парагастральные лимфатические узлы размером до 3,1 × 4,8 см. При рентгенологическом исследовании органов грудной полости (рис. 2, В—Д) отмечена выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров ранее имевшихся образований в легких и появления новых очагов и фокусов уплотнения. Узлы представляли собой округлые образования с бугристой поверхностью, четкими контурами, неоднородной структуры за счет обызвествлений, размерами от 0,5 см до 6,1 × 6,6 см, располагавшиеся в обоих легких, преимущественно в левом. Больной была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка. При гистологическом исследовании операционного материала микроскопическая картина более всего соответствовала ГИСО — множественные узлы из крупных эпителиоидных и веретенчатых клеток с кровоизлияниями и изъязвлениями на поверхности слизистой оболочки (рис. 2, Е).

У обеих пациенток при клиническом обследовании другие опухолевые образования (параганглиомы) не были выявлены. Генетический анализ не проводился.

Следует отметить, что в последние годы Карнеем и соавт. были идентифицированы еще несколько синдромов, которые представлены множественными поражениями различных органов. Синдром Карнея—Стратакиса представляет собой сочетание ГИСО желудка и множественных параганглиом. Данное заболевание является наследственным, встречается чаще у молодых женщин и обусловлено аутосомно-доминантной мутацией в генах, кодирующих подтипы фермента сукцинатдегидрогеназы [10].

Другой наследственный синдром — комплекс Карнея, включающий «пятнистую пигментацию кожи, миксомы, эндокринную гиперактивность и шванномы». В настоящее время комплекс Карнея включен в группу множественных эндокринных неоплазий. В его основе лежат аутосомно-доминантные мутации Ia регуляторной субъединицы протеинкиназы А типа I (PRKAR1A). Средний возраст пациентов составляет 20 лет, у некоторых проявления синдрома имеются с рождения. У большинства больных отмечается семейный анамнез различных эндокринных дисплазий и пигментных заболеваний кожи. Наиболее частыми проявлениями комплекса Карнея служат первичная пигментная узловатая дисплазия надпочечников, миксомы миокарда, миксоидные опухоли кожи и молочных желез, пигментные пятна на коже, слизистых оболочках, опухоли яичек/яичников, гипопаратиреоидизм, опухоли щитовидной железы, шванномы и остеохондромы [11].

Представленные клинические наблюдения ТК подчеркивают особенности развития данного синдрома. Все случаи возникновения ГИСО в детском возрасте, множественных хондром в легких, особенно у лиц женского пола, должны рассматриваться как случаи потенциальной ТК. В связи с этим данные пациенты нуждаются в длительном наблюдении в течение многих лет, при котором необходимо осуществлять тщательный целенаправленный диагностический поиск по поводу остальных составляющих триады. Это позволит выявлять возникающие опухоли на ранних стадиях и дифференцированно подходить к лечению этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carney J. A. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review // *Medicine*. — 1983. — Vol. 62, N 3. — P. 159—169.
2. Carney J. A. Gastric Stromal Sarcoma, Pulmonary Chondroma, and Extra-adrenal Paraganglioma (Carney Triad): Natural History, Adrenocortical Component, and Possible Familial Occurrence // *Mayo Clin. Proc.* — 1999. — Vol. 74, N 6. — P. 543—552.
3. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases / Zhang L., Smyrk T. C., Young W. F. Jr., Stratakis C. A., Carney J. A. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2010. — Vol. 34, N 1. — P. 53—64.
4. A Case of Carney's Triad / Moyes V. J., Thomson K., Reznick R. H., Berney D. M., Hughes F., Monson J. P., Akker S. A. // *Society for Endocrinology Clinical Cases Meeting*, London, 26 Feb. 2008. — P. 7.
5. Carney J. A. Carney Triad: A Syndrome Featuring Paraganglioma, Adrenocortical, and Possibly Other Endocrine Tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, N 10. — P. 3656—3662.
6. Никулин М. П., Стилиди И. С. / Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт // *Соврем. онкол.* — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 50—53.
7. Tornillo L., Terracciano L.M. / An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours // *J. Clin. Pathol.* — 2006. — Vol. 59, N 6. — P. 557—563.

8. Genetics of Carney Triad: Recurrent Losses at Chromosome 1 but Lack of Germline Mutations in Genes Associated with Paragangliomas and Gastrointestinal Stromal Tumors / Matyakhina L., Bei T. A., McWhinney S. R., Pasini B., Cameron S., Gunawan B., Stergiopoulos S. G., Boikos S., Muchow M., Dutra A., Pak E., Campo E., Cid M. C., Gomez F., Gaillard R. C., Assie G., Fuzesi L., Baysal B. E., Eng C., Carney J. A., Stratakis C. A. // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 2938—2943.
9. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2006. — Vol. 23, N 2. — P. 91—102.
10. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD / Pasini B., McWhinney S. R., Bei T., Matyakhina L., Stergiopoulos S., Muchow M., Boikos S. A., Ferrando B., Pacak K., Assie G., Baudin E., Chompret A., Ellison J. W., Briere J., Rustin P., Gimenez-Roqueplo A., Eng C., Carney J. A., Stratakis C. A. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 16, N 1. — P. 79—88.
11. Stratakis C. A., Kirschner L. K., Carney J. A. / Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4041—4046.

Поступила 28.12.2010

*Tamara Rubenovna Alexeyeva¹, Apollon Irodionovich Karseladze²,
Boris Ivanovich Dolgushin³, Elena Osipovna Osipyan⁴,
Natalia Tsyren-Dondokovna Tsymzhitova⁵*

CARNEY TRIADE: LITERATURE DATA AND CLINICAL CASES

¹ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Diagnostic Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Head, Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ Postgraduate Student, Department of Diagnostic Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ Postgraduate Student, Department of Diagnostic Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Alexeyeva Tamara Rubenovna, Department of Diagnostic Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: toma@xrayblog.ru

The paper describes literature data and clinical cases of Carney triad characterized by gastrointestinal stromal tumor of the stomach associated with pulmonary chondroma and paraganglioma. Most cases do not present with complete triad.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, chondroma, paraganglioma.

АКАДЕМИК Л. А. ДУРНОВ

(к 80-летию со дня рождения)



История детской онкологии в России неразрывно связана с именем академика Льва Абрамовича Дурнова. Он родился 21 декабря 1931 г. в Москве. После окончания в 1956 г. II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова работал хирургом в районной больнице с. Ульяново Калужской области, в 1959 г. был принят на работу врачом-хирургом Детской городской клинической (Морозовской) больницы №1 г. Москвы. По инициативе Л. А. Дурнова на базе 3-го хирургического отделения Морозовской больницы впервые в СССР было создано детское онкологическое отделение. В 1965 г. это отделение вошло в структуру Института экспериментальной и клинической онкологии, возглавляемого академиком Н. Н. Блохиным.

В 1966 г. Л. А. Дурнов защитил докторскую диссертацию «Лечение опухоли Вильмса у детей». В 1971 г. ему было присвоено звание профессора. С 1989 г. отдел детской онкологии ОНЦ АМН СССР был преобразован в Институт детской онкологии и гематологии, который возглавил Л. А. Дурнов, к тому времени уже удостоенный звания «Заслуженный деятель науки РСФСР».

По инициативе академика Л. А. Дурнова активно развивалось международное научное сотрудничество многих подразделений НИИ ДОГ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Лев Абрамович Дурнов развивал принцип комплексного подхода к лечению детей с онкологическими заболеваниями. По его инициативе были усовершен-

ствованы все компоненты современного комплексного лечения: хирургический, лекарственный, лучевой, иммунотерапия. Под руководством Л. А. Дурнова были внедрены программы химиотерапии лейкозов, лимфогранулематоза, неходжкинских лимфом, гистиоцитозов, нефробластомы, нейробластомы, опухолей костей и мягких тканей, ретинобластомы, герминогенных опухолей, а также редких опухолей у детей. Были определены показания и противопоказания к химиотерапии у детей раннего возраста в зависимости от локализации и распространенности злокачественной опухоли.

Академик Л. А. Дурнов одним из первых в мире понял необходимость воздерживаться от калечащих операций у детей, что дало толчок к разработке органосохраняющих операций. За разработку органосохраняющего лечения при опухолях костей Л. А. Дурнов был удостоен Государственной премии РФ.

В последние годы жизни Лев Абрамович уделял большое внимание разработке комплексного лечения опухолей III—IV стадий, качеству жизни детей, излеченных от злокачественных опухолей, а также вопросам их медицинской, психологической и социальной адаптации.

Академик Л. А. Дурнов заложил основы оказания онкологической помощи детям в СССР. Под его руководством были подготовлены первые кадры детских онкологов, организованы отделения в Санкт-Петербурге, Ижевске, Кемерово, Чебоксарах, Перми, Волгограде,

Воронеже, Туле, Балашихе и других городах. В 1990 г. по инициативе Л. А. Дурнова открыт курс детской онкологии при кафедре онкологии ЦОЛИУВ (ныне РМАПО), преобразованный в 1993 г. в самостоятельную кафедру, которой он руководил до конца своих дней.

Под редакцией академика Л. А. Дурнова вышли первые руководства по детской онкологии, первый учебник для студентов и врачей, а также монографии, избранные лекции, главы в крупных руководствах. Л. А. Дурнов — автор 600 научных работ и 35 монографий, посвященных вопросам современной диагностики, лечения и медицинской реабилитации детей со злокачественными опухолями. При его непосредственном участии в 1991 г. вышел в свет первый номер журнала «Детская онкология», главным редактором которого он стал. Журнал стал ведущим печатным органом по проблемам детской онкологии, который освещает все научные и практические вопросы специальности, включен в перечень журналов, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Под руководством акад. Л. А. Дурнова выполнено более 80 кандидатских и 20 докторских диссертаций. В 1995 г. он стал членом-корреспондентом, а в 1999 г. — действительным членом РАМН, заместителем академика-секретаря ОКМ РАМН. Академик Л. А. Дурнов создал научную школу «Детская онкология», был дважды лауре-

атом Государственной премии РФ, членом экспертного совета по проблеме «Злокачественные новообразования», членом SIOP, членом редакционных коллегий ряда медицинских журналов, в том числе журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», и Большой медицинской энциклопедии, а также главным детским онкологом МЗ РФ.

Академик Лев Абрамович Дурнов добился очень многого. Он организовал научную и практическую базу для новой, созданной им специальности «детская онкология». Лев Абрамович смог создать условия для жизни и постоянного развития новой специальности: кафедру, курсы, другие формы повышения квалификации специалистов. Под руководством Льва Абрамовича вырос не один коллектив детских онкологов в стране. Проведение многочисленных конгрессов, конференций, форумов с международным участием, блестящие публикации дали возможность новой специальности встать на ноги и набрать силы.

Специалисты в области онкологии и педиатрии, медицинская общественность по достоинству оценивают масштаб личности академика Льва Абрамовича Дурнова — основателя российской детской онкологии.

*Коллектив РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
Редакция журнала
«Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»
Коллеги, ученики, друзья*

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА В. Л. ЛЮБАЕВА (1941—2011)



Вячеслав Львович Любаев родился 21 июня 1941 г. в г. Ленинграде. После окончания лечебного факультета II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова в 1964 г. в течение 4 лет работал на Московской станции скорой медицинской помощи в качестве выездного и старшего врача. В мае 1968 г. был принят на работу в Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, где в 1972 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению результатов химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи.

В 1974 г. В. Л. Любаев был принят на работу в Московскую городскую клиническую больницу № 33 им. проф. А. А. Остроумова. Здесь Вячеслав Львович организовал отделение опухолей головы и шеи, которым руководил в течение 6 лет. В 1979 г. он стал старшим научным сотрудником Онкологического научного центра АМН СССР. Докторская диссертация В. Л. Любаева посвящена разработке и внедрению комбинированных операций при местнораспространенном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, которые учитывали особенности распространения этих злокачественных опухолей. По теме диссертации было получено 5 авторских свидетельств и 10 рационализаторских удостоверений. В результате внедрения разработанных им хирургических вмешательств в клиническую практику частота рецидивов при раке подвижной части языка и дна полости рта уменьшилась в 2 раза, при раке ротоглотки — на 40%.

Деятельность Вячеслава Львовича Любаева в качестве заведующего отделением опухолей головы и шеи НИИ кли-

нической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН была посвящена разработке дифференцированного подхода к лечению злокачественных опухолей гортани, слюнных желез, щитовидной железы, метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи, функционально-щадящего лечения опухолей головы и шеи, а также к диагностике новообразований щитовидной железы, полости носа и придаточных пазух.

Проф. В. Л. Любаев являлся автором более 300 научных работ, в том числе 5 монографий и целого ряда глав в различных энциклопедиях и руководствах. Под его руководством защищены 4 докторских и 10 кандидатских диссертаций. В. Л. Любаев был членом редакционной коллегии журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», инициатором проведения и организатором большого числа международных и российских конференций по специальности.

В 2011 г. руководящим советом Евразийской федерации онкологии (EAFO) совместно с Евразийским обществом специалистов по опухолям головы и шеи (EASHNO) учреждена стипендия им. В. Л. Любаева, целью которой является поддержка молодых онкологов и их обучение диагностике и лечению опухолей головы и шеи.

Память о Вячеславе Львовиче Любаеве навсегда останется в наших сердцах.

Коллектив РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
Редакция журнала
«Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»
Коллеги, ученики, друзья

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК РОНЦ им. Н. Н. БЛОХИНА РАМН»

Журнал «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» состоит из следующих разделов: «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики», «Обзорные статьи», «Хроники», «Дискуссия».

Статьи для разделов «Экспериментальные исследования» и «Клинические исследования» должны состоять из реферата, введения, описания материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения и списка литературы; статьи для раздела «Случай из практики» — из реферата, краткой исторической справки (по желанию авторов), описания клинического наблюдения, обсуждения (по желанию авторов), заключения и списка литературы; статьи для разделов «Обзорные статьи» и «Клинические лекции» — из реферата, отдельных разделов (по желанию авторов), заключения и списка литературы.

Статья должна быть представлена в виде файла формата RTF на дискете или CD и распечатана в 2 экземплярах. В основном файле должны содержаться текст статьи, таблицы, подписи и надписи к рисункам, список литературы. Кроме того, на дискете или CD должны быть записаны рисунки (каждый в виде отдельного файла). Штриховые и тоновые рисунки (фотографии, рентгенограммы и т. д.), т. е. растровая графика, должны быть сохранены в виде файлов формата TIF или JPEG, графики и диаграммы (векторная графика) — в виде файлов формата EPS. Если автор не работает с современными программными пакетами для создания векторной графики, можно присылать графики в виде файла Microsoft Excel с обязательным приложением в виде таблицы с данными, которые использованы для построения графика.

Обзорные статьи не должны превышать 24 страницы, оригинальные статьи и клинические лекции — 12 страниц, описания клинических наблюдений, рационализаторских предложений, хроникальных заметок, рецензий — 4 страницы текста.

Весь текст должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал. Ширина полей: левое — 30 мм, верхнее — 20 мм, правое — 15 мм, нижнее — 20 мм. Текст должен быть выровнен по левому краю, не содержать переносов. Все страницы должны быть пронумерованы.

После названия статьи следует указать имена, отчества (полностью) и фамилии авторов, их ученые звания и должности, полное название учреждений (в том числе названия отделений, НИИ), в которых работают авторы, с указанием адреса, почтового индекса и e-mail. Кроме того, необходимо указать контактное лицо, адрес для переписки и e-mail (нужно иметь в виду, что все эти данные будут опубликованы). Затем должен следовать реферат, в котором кратко, без рубрикации должны быть указаны цель исследования, материалы и методы (количество больных, используемая методика), полученные автором результаты и основные выводы. Рекомендуемый объем

реферата — 500—1000 печатных знаков. В конце реферата автор приводит ключевые слова работы (не более 5).

Статья должна быть написана ясно, четко, лаконично, тщательно выверена авторами, не содержать повторов и исправлений. Наименования единиц (физических величин, результатов анализов) необходимо приводить по системе СИ. Сокращения допустимы только в отношении часто встречающихся в статье терминов. Они приводятся при первом вхождении в круглых скобках и в дальнейшем используются по всему тексту. Если сокращений больше 10, следует создать список сокращений. В тексте необходимо использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов следует писать с большой буквы.

По тексту нужно дать ссылки на все таблицы и рисунки (например, табл. 1, рис. 1). Они должны быть размещены в соответствующих по смыслу абзацах и последовательно пронумерованы. Рисунки и таблицы нумеруются отдельно.

Таблицы должны быть компактными, иметь название, не повторять графики. Размерность величин следует указывать через запятую. Таблица не должна содержать пустых ячеек (отсутствие данных должно отмечаться тире, «нет данных» или специальным примечанием). Все уточнения и локальные сокращения выносятся в подтабличные примечания. Каждое примечание нужно располагать с новой строки, пометать надстрочной буквой (а, б, в и т. д.).

Размер каждого рисунка должен быть не менее 10 × 10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать указанным выше требованиям. Подпись к рисунку должна быть лаконичной, точно соответствовать его содержанию. Если несколько рисунков идут под общей подписью, то сначала приводят ее, а затем названия отдельных рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать методику микроскопии, увеличение, метод окраски материала.

Все формулы должны быть тщательно выверены автором, набраны или встроены в формат текстового редактора. В формулах необходимо размечать строчные и прописные, латинские и греческие, подстрочные и надстрочные буквы и символы. Используемые автором сокращения должны быть разъяснены под формулой.

Список литературы должен быть кратким и содержать не более 20 ссылок для статей из разделов «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики» и не более 100 ссылок для обзорных статей. Литературные источники перечисляют в списке литературы в порядке цитирования. В тексте статьи ссылки на литературу представляют в квадратных скобках.

Ссылки должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы. Все литературные источники, перечисленные в списке литературы, должны иметь соответствующую ссылку в тексте. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включают ссылки на неопубликованные работы. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных.

В каждой ссылке должны быть указаны все авторы. Если авторов не более трех, их фамилии и инициалы пишут в начале ссылки, затем следуют название работы и выходные данные издания, если авторов четыре и более, то сначала пишут название работы, затем фамилии и инициалы всех авторов, затем выходные данные издания. Это касается ссылок на любые издания: книги, журналы, сборники и т. д.

Иванов И. И. Хронические гастриты. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

При ссылке на книгу следует указывать авторов, название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы (если автор ссылается на всю книгу, то пишется 150 с., если — на ее часть, то указывается С. 145—150), например:

Бааде В. Ю. Биогаз: теория и практика. — 3-е изд. — М.: Колос, 1986. — 148 с.

Schrier R. Manual of nephrology. — 4th ed. — New York: Little, Brown and company, 1995. — P. 170—187.

При ссылке на главу из книги, написанной коллективом авторов, указывают авторов главы и ее название, затем название книги, ее редакторов, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы, например:

Кэйн Д. Этические и правовые основы медицинской помощи // Гинекология по Эмилю Новаку: Пер. с англ. / Под ред. Д. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М.: Практика, 2002. — С. 14—18.

Cain J. Principles of patient care // Novak's Gynecology / J. Berek, E. Adashi, P. Hillard (eds.). — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 14—18.

При ссылке на журнал указывают авторов, название статьи, журнала (в традиционном сокращении), год, том, номер (может быть только том или номер) и страницы, например:

Заварзин Г. А. Трофические связи в метаногенном сообществе // Известия РАН. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. // Гастроэнтерология. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Fallowfield L. J. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial // BMJ. — 1990. — Vol. 3, N 5. — P. 575—580.

При ссылке на сборник статей указывают авторов, название статьи, сборника, место издания, год, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Отопление и вентиляция. — Иркутск, 1994. — С. 34—36.

При ссылке на тезисы докладов указывают авторов, затем название тезисов, конференции, сроки ее проведения, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Тез. докл. Всерос. науч.-тех. совещ., г. Иркутск, 19—21 апр. 1994 г. — С. 34—36.

Bailees M. D. The professional-client relationship // Proceedings of 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, 23—28 Aug, 1998. — P. 596.

При ссылке на диссертации или авторефераты указывают автора, затем название диссертации, место и дату написания, страницы, например:

Бредикис Ю. И. Анатомическое и экспериментальное обоснование пункции сердца: Дис... канд. мед. наук. — М., 1957. — 157 с.

При этом используются следующие сокращения: «Дис... канд. мед. наук», «Дис... д-ра мед. наук», «Автореф. дис... канд. мед. наук», «Автореф. дис... д-ра мед. наук».

При ссылке на журналы, представленные в электронном доступе, следует указывать авторов и название статьи, название электронного журнала, год, номер, электронный адрес и дату обращения, например:

Иванова И. И. Развитие металлопроизводства в эпоху раннего металла [Электронный ресурс] // Вестн. РФФИ. — 1997. — №2. — URL: <http://www.rfbr.ru> (дата обращения: 01.01.2008).

Один из печатных вариантов работы должен быть обязательно подписан всеми авторами и руководителем подразделения, в нем должны содержаться контактные телефоны и e-mail.

Все статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала, которая имеет право отклонить работу из-за несоответствия профилю и требованиям журнала. В случае отказа в публикации редакция высылает авторам письмо с объяснением его причин. Плата за публикацию не взимается.

Редакция журнала осуществляет научное и литературное редактирование статей, обязуется информировать авторов обо всех смысловых изменениях, возникающих при редактировании их работ (это не касается литературной правки).

Статьи, ранее опубликованные в других журналах или сборниках, не принимаются к публикации.

Передача рукописи в редакцию журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» означает, что авторы статьи дают согласие на ее размещение в свободном доступе на сайтах www.ronc.ru и www.elibrary.ru.

Адрес редакции: 115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН».
Телефон редакции: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru