

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ
LXXXI

4

2000

Казанский мед. ж., 2000, 81, 4, 241—336.

100 ЛЕТ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ЖУРНАЛА

Редакционная коллегия:

Д.М. Зубаиров (главный редактор),
Н. К. Агишева (отв. секретарь), Д.К. Баширова, В.Ф. Богоявленский (зам. главного редактора), Х. З. Гафаров, М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), К. Ш. Зыятдинов, И.А. Латфуллин, И. Г. Низамов, О. И. Пикуза, И. А. Салихов, Э.Н. Ситдыков, И.Ф. Фаткуллин, М.Ш. Шафеев

Редакционный совет:

Н.Х. Амиров (Казань), В.Ю. Альбицкий, (Казань), Э.И. Аухадеев (Казань), А.А. Визель (Казань), Р.М. Газизов (Казань), А.Н. Галиуллин (Казань), В.И. Галочкин (Казань), А.А. Гильманов (Казань), В.Е. Григорьев (Казань), Д.Ш. Еналеева (Казань), В.Ф. Жаворонков (Казань), Ш.З. Загидуллин (Уфа), Л.Е. Зиганшина (Казань), И.А. Ибатуллин (Казань), Г.А. Иваничев (Казань), М.Ф. Исмагилов (Казань), И.И. Камалов (Казань), А.М. Карпов (Казань), Б.А. Королев (Нижний Новгород), А.Ф. Краснов (Самара), В.А. Кузнецов (Казань), Л.А. Лешинский (Ижевск), М.З. Миргазизов (Казань), М.К. Михайлов (Казань), И.З. Мухутдинов (Казань), А.П. Нестеров (Москва), Г.Г. Нуреев (Казань), О.К. Поздеев (Казань), В.П. Рассанов (Йошкар-Ола), И.М. Рахматуллин (Казань), М.Р. Рокицкий (Казань), И.Г. Салихов (Казань), Е.П. Сведенцов (Киров), Р. М. Тазиев (Казань), В. В. Талантов (Казань), Р. Г. Фатихов (Казань), Р. Р. Хабибуллаев (Наб. Челны), Р.У. Хабриев (Москва), Р. Ш. Хасанов (Казань), А. Д. Царегородцев (Москва).

Издается с 1901 года

Выходит 6 раз в год

Подписка принимается во всех почтовых отделениях СНГ.

Адрес редакции "Казанского медицинского журнала":
г. Казань, ул. Декабристов, 2. Тел. 43-70-74.

Корреспонденцию направлять по адресу:
420066, г. Казань, а/я 53.

Адрес "Казанского мед. ж." в сети "Internet"
http://www.kcn.ru/tat_en/science/kazmed

Литературный редактор А.Ш. Закирова
Компьютерная верстка А.И. Никиткова

Журнал зарегистрирован в Госкомитете по печати РФ, свидетельство № 1198.

Подписано в печать 14.08.2000 г. Формат издания 70×108^{1/16}. Бум. мел. № 1.

Гарнитура таймс. Объем 6 п.л. Уч. изд. 12,8. Тираж 1230 экз. Зак. Э-331.

Отпечатано в типографии ГУП ПИК "Илел-Пресс". 420066. Казань. Декабристов. 2.

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ
АВГУСТ
2000

4

ТОМ
LXXXI

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 616—006.6:614.1:313.13

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ: СТАТИСТИКА, НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения развитых, а в последние годы и развивающихся стран. Значительная утрата трудоспособности части населения, связанная с этой заболеваемостью, выводит ее за рамки сугубо медицинской проблемы. Ежегодный неуклонный рост абсолютного числа больных с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования обусловлен улучшением диагностики и учета, увеличением числа лиц старшего возраста, истинным ростом заболеваемости по ряду нозологических групп.

В 1998 г. в России у 440 721 больного впервые в жизни был установлен диагноз злокачественного новообразования, что соответствует регистрации в среднем 50,3 случая заболевания в час. Женщины составили 51,2%, мужчины — 48,8% от числа заболевших. В течение 1980—1998 гг. абсолютное число лиц мужского пола с выявленным впервые злокачественным новообразованием возросло на 43,1%, женского — на 32,5%. В целом абсолютное число заболевших увеличилось на 37,5%.

В конце 1998 г. в территориальных специализированных онкологических учреждениях страны состояли на учете 2005745 пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования. Численность онкологических

больных составляла 1,4% от всего населения страны. Контингент больных (без учета пациентов с новообразованиями кожи) формируется в основном из лиц с наиболее распространенными нозологическими группами злокачественных новообразований: 28,3% — это пациенты с раком желудка, легкого, трахеи, бронхов, молочной железы. Около 50% пациентов находились под наблюдением в течение 5 и более лет. Среди них большую долю составляли пациенты со злокачественными новообразованиями губы, молочной железы, шейки и тела матки, щитовидной железы.

В структуре заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями доминируют опухоли трахеи, бронхов, легкого (14,7%), желудка (11,5%), кожи (10,6%, с меланомой — 12%), молочной железы (9,7%), ободочной кишки (5,6%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (4,6%), лимфатической и кроветворной тканей (4,3%), поджелудочной железы (2,9%), тела и шейки матки (соответственно 3,4% и 2,7%), почек (2,9%), яичников (2,6%), мочевого пузыря (2,6%). Каждая третья злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин, локализуется в органах дыхания (первое место в структуре — опухоли трахеи, бронхов, 25,3% — легкого). У женщин преобладают злокачественные опухоли молочной железы (18,9%).

Наиболее существенными изменениями структуры онкологической заболеваемости за 1980—1998 гг. являются снижение удельного веса злокачественных новообразований желудка с 19,7% в 1980 г. до 11,5% в 1998 г. и шейки матки с 5,5% до 2,7%. Наблюдается рост относительной доли злокачественных опухолей молочной железы, трахеи, бронхов, легкого, предстательной железы, тела матки, мочевого пузыря, ободочной и прямой кишки.

“Грубый” показатель заболеваемости на 100 тысяч населения составил в 1998 г. 300,8 (доверительный интервал — от 209,4 до 301,7). Прирост за 1980—1998 гг., равный 26,7%, обусловлен неблагоприятным направлением демографических процессов в общей популяции России, вызвавшим старение населения, и улучшением диагностики злокачественных новообразований — опухоли почек, мочевого пузыря, щитовидной железы и др. (табл. 1).

Наиболее высокие “грубые” показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями традиционно отмечаются в ряде административных территорий страны, среди населения которых велик удельный вес старших возрастных групп. Максимальные показатели суммарной онкологической заболеваемости зарегистрированы в Санкт-Петербурге (373,5), Ивановской (382,4), Саратовской (366,8), Рязанской (372,8), Псковской (369,9), Новгородской (381,3), Тульской (363,3), Новосибирской (258,9), Орловской (358,9) и Тамбовской (356,8) областях.

В среднем у одного из 110 больных злокачественным новообразованием развивается новая, независимая от выявленной ранее злокачественная опухоль. Показатель заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в 1998 г. равнялся 5,1 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста данного показателя за 1989—1998 гг. составил 15,8%, что связано прежде всего с улучшением диагностики и учета.

В 1998 г. риск развития злокачественного новообразования в течение жизни (0—74 года) при условии отсутствия всех причин смерти составил 22,33%: для мужчин — 28,28, для женщин — 18,75%. За десятилетний период кумулятивный

риск для мужского населения имеет тенденцию к снижению на 2,8%, что связано с высокой смертностью мужчин трудоспособного возраста от неонкологических заболеваний. Кумулятивный риск для женского населения вырос на 7,4%.

Доля диагнозов, получивших морфологическое подтверждение, возросла с 60,4% в 1982 г. до 75,1% в 1998 г. при всех локализациях новообразований. Однако уровень показателя в целом и для опухолей большинства локализаций не может быть оценен как адекватный возможностям современной онкологии. Так, диагноз рака трахеи, бронхов, легкого морфологически подтверждается менее чем в 50% случаев, рака пищевода — в 66,1%, рака желудка — в 70,9%, рака предстательной железы — в 71,6% (табл. 2). Показатель выявляемости злокачественных новообразований при профилактических осмотрах, достигший в 1985 г. 11,8% от числа всех новых случаев рака, на протяжении последующего периода неуклонно снижался. В 1998 г. лишь у 9% больных злокачественное новообразование было обнаружено в результате проведения профилактических диагностических мероприятий. При этом доля больных, выявленных во время профилактических осмотров, по сравнению с уровнем 1985 г. снизилась на 38% при новообразованиях шейки матки, на 22,2% — при опухолях молочной железы, на 18,5% — при новообразованиях трахеи, бронхов, легкого, на 31,8% — при опухолях прямой кишки. В среднем на 23,1% снизился показатель активного выявления злокачественных опухолей органов пищеварения (пищевода, желудка, ободочной кишки).

Как недопустимо низкий следует рассматривать показатель активной выявляемости новообразований трахеи, бронхов, легкого, а также новообразований визуальных локализаций. Результаты деятельности медицинских учреждений общего профиля по активному обнаружению злокачественных новообразований можно оценить как абсолютно не соответствующие диагностическим возможностям современной медицины. Помимо уменьшения общего объема населения, охваченного системой профилактических осмотров, очевидно снижение ее качества. Доля больных с I—II стадиями опухолевого процесса, выяв-

Показатели заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями в 1989—1998 гг.

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Оба пола			Мужчины			Женщины		
		"грубый" показатель на 100000 населения (1998 г.)	средне- годовой темперос- та, %	при- рост, %	стандарти- зированный пока- затель на 100 тыс. населения (1998 г.)	средне- годовой темперос- та, %	при- рост, %	стандарти- зированный пока- затель на 100 тыс. населения (1998 г.)	средне- годовой темперос- та, %	при- рост, %
Все новообразования	C00-97	210,08	0,41	3,8	268,18	- 0,54	- 4,7	180,79	1,15	10,8
Губа	C00	2,55	- 3,79	- 29,4	5,29	- 4,26	- 32,4	0,83	- 2,56	- 20,8
Полость рта	C01-09,	46,2	3,14	- 0,82*	5,93	- 1,51	- 12,8	1,14	- 0,47*	4,3*
Глотка	C10-13	2,21	1,93	- 18,8	4,57	1,80	17,4	0,51	- 1,20*	11,4*
Пищевод	C15	3,71	- 2,64	- 21,4	7,51	- 2,45	- 20,0	1,27	- 4,83	- 35,9
Желудок	C16	23,11	2,88	- 23,1	35,54	- 3,07	- 24,4	15,37	- 3,10	- 24,7
Ободочная кишка	C18	11,12	1,81	17,5	12,83	1,57	15,1	10,36	1,83	17,7
Прямая кишка, ректосиг- моидное соединение, анус	C19-21	9,18	0,74	6,9	12,02	1,01	9,5	7,74	0,20*	1,8*
Печень и внутрипеченоч- ные желчные протоки	C22	3,55	- 1,24	- 10,7	5,48	- 1,95	- 16,2	2,38	- 0,84*	- 7,3*
Поджелудочная железа	C25	5,85	0,72	6,7	8,34	0,35*	3,2*	4,16	0,51	4,7
Полость носа, среднего уха и придаточных пазух	C30, 31	0,38	- 1,48	- 12,6	0,57	- 2,12	- 17,5	0,25	- 1,38*	- 11,7*
Гортань	C32	3,75	- 1,44	- 12,2	8,71	- 1,93	- 16,1	0,31	- 0,57*	- 5,0*
Трахея, бронхи, легкое	C33, 34	30,41	- 1,55	- 13,1	66,87	- 2,10	- 17,4	7,20	- 1,57	- 13,3
Кости и суставные хрящи	C40, 41	1,39	- 1,60	- 13,5	1,80	- 2,06	- 17,1	1,11	- 1,49	- 12,6
Соединительная и дру- гие мягкие ткани	C46.1, 3, 7-9,47, 49	1,56	1,83	17,8	1,78	1,50	14,4	1,42	1,87	18,2
Меланома кожи	C43	3,03	3,90	41,1	2,86	4,22	45,0	3,22	3,47	36,0
Другие новообразова- ния кожи	C44, 46.0	20,66	1,63	15,7	22,76	1,32	12,5	20,03	1,82	17,6
Молочная железа	C50	—	—	—	—	—	—	37,36	2,81	28,3
Шейка матки	C53	—	—	—	—	—	—	10,82	- 1,06*	- 9,1
Плацента	C58	—	—	—	—	—	—	0,18	- 4,13	- 31,6
Тело матки	C54	—	—	—	—	—	—	12,49	3,11	31,8
Яичник	C56	—	—	—	—	—	—	10,17	0,91	8,5
Предстательная железа	C61	—	—	—	13,21	4,80	52,4	—	—	—
Яичко	C62	—	—	—	1,46	3,78	39,7	—	—	—
Половой член	C60	—	—	—	0,48	- 1,51	- 12,8	—	—	—
Мочевой пузырь	C67	5,18	2,07	20,2	11,54	1,52	14,6	1,56	1,45	13,8
Почки	C64	6,36	6,18	71,6	9,07	5,83	66,5	4,59	6,02	69,2
Головной мозг и другие неуточненные отделы нервной системы	C71, 72	3,09	3,20	32,7	3,62	2,72	27,4	2,68	3,48	36,1
Щитовидная железа	C73	3,45	6,59	77,7	1,24	3,26	33,5	5,36	7,46	91,0
Лимфатическая и кровотворная ткани	C81-96	10,71	1,09	10,3	12,81	0,27*	2,4*	9,37	1,75	16,9

* Различия статистически незначимы.

ленных при профилактических осмотрах, от числа всех больных с указанной стадией уменьшилась с 17% в 1986 г. до 12,5% в 1998 г. Редким событием является диагностика новообразований в преинвазивной стадии. Так, новообразования в стадии in situ составляют в среднем не более 10% от всех диагностированных опухолей шейки матки.

Общий показатель запущенности, отражающий состояние диагностики

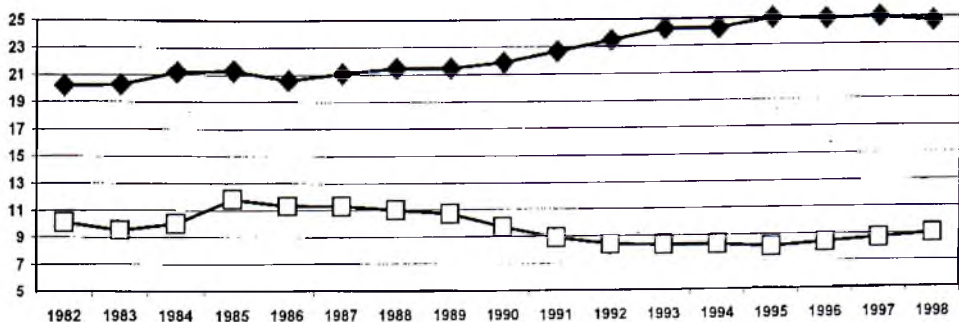
злокачественных новообразований, составил в 1998 г. 24,7%. Таким образом, у каждого четвертого больного опухоль диагностируется уже при наличии отдаленных метастазов. Для всех злокачественных новообразований в совокупности показатель запущенности вырос с 1980 по 1998 г. на 28%. Несомненно, этот рост не подлежит односторонней интерпретации, так как отчасти он обусловлен повышением диагностических

Контингенты больных злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях России в 1998 г.

Локализация, нозологические формы	Код МКБ-10	Находились под наблюдением		Из них 5 лет и более		Индекс накопления*	Летальность, %	Детальность на первом году с момента установления диагноза, %	Из числа больных с установленным впервые в жизни диагнозом				стадия не установлена, %	
		абсолютное число	на 100 000 населения*	абсолютное число	% к числу находившихся под наблюдением				выявлено при профосмотрах, %	имели стадию заболевания, %				
										I-II	III	IV		
Злокачественные новообразования, в том числе у детей до 14 лет	C00-97	2005743	1365,0	984214	49,1	4,7	11,9	36,3	9,0	75,1	37,9	27,8	24,7	9,6
Губа	C00	12038	40,8	3949	32,8	4,3	8,5	19,3	2,5	83,7	26,7	15,1	8,7	49,5
	C01-14; 46.2	97770	66,5	69975	71,6	17,8	1,6	4,8	18,0	96,6	82,9	13,0	3,0	1,1
Полость рта и глотка	C15	36285	24,7	16878	46,5	3,6	17,7	40,8	5,3	91,9	29,7	26,4	26,4	3,1
Пищевод	C16	10315	7,0	2566	24,9	1,3	41,4	64,9	2,2	66,1	18,6	42,4	29,6	9,5
Желудок	C18	132878	90,4	62244	46,8	2,7	24,1	56,0	3,3	70,9	17,6	32,4	41,9	8,2
Ободочная кишка		85254	58,0	38435	45,1	3,7	16,1	41,9	1,5	71,3	19,9	41,8	31,8	6,5
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	C19-21	78478	53,4	35608	45,4	4,0	15,5	35,8	5,8	82,9	30,3	36,5	28,6	4,6
Гортань	C32	40171	27,3	21223	52,8	5,6	12,5	31,9	4,1	90,4	31,5	50,4	15,7	2,4
Трахея, бронхи, легкое	C33, 34	109129	74,3	34143	31,3	1,8	33,6	56,8	16,7	48,9	20,1	37,1	34,3	8,5
Кости и мягкие ткани	C40, 41, 46.1, 3, 7-9, 47, 49	33283	22,7	18441	55,4	6,4	9,1	31,4	3,0	82,0	35,6	23,7	20,9	19,8
Меланома кожи	C43	38855	26,4	19950	51,3	6,8	6,7	16,7	8,6	96,5	60,0	22,9	10,8	6,2
Другие новообразования кожи	C44, 46.0	287549	195,7	103015	35,8	6,4	0,7	1,0	15,4	97,4	93,1	3,9	0,9	2,2
Молочная железа	C50	325215	221,3	172584	53,1	7,8	6,2	12,6	15,4	92,1	57,6	28,1	12,9	1,5
Шейка матки	C53	176686	120,2	128943	73,0	15,1	4,1	21,0	24,0	95,1	56,4	29,3	12,0	2,3
Тело матки	C54	129585	88,2	76356	58,9	9,0	4,1	15,0	9,4	94,2	72,6	15,3	7,5	4,6
Яичники	C56	61646	42,0	33592	54,5	5,6	10,7	35,2	7,3	82,6	31,5	36,8	27,5	4,1
Предстательная железа	C61	30913	21,0	8122	26,3	3,1	15,8	27,3	4,1	71,6	31,5	39,9	22,1	6,4
Мочевой пузырь	C67	48042	32,7	19563	40,7	4,3	12,5	31,7	1,8	76,3	41,3	37,9	14,5	6,2
Щитовидная железа	C73	53358	36,3	30132	56,5	8,5	2,6	11,1	11,1	94,3	61,7	22,1	13,2	3,0
Злокачественные лимфомы	C81-85, 88, 90, 96	54234	36,9	26147	48,2	5,6	10,4	28,9	2,6	93,2	36,2	22,3	12,8	28,7
Лейкемии	C91-93, 94.0, 5, 7; 95.0-2, 7, 9	35260	24,0	13044	37,0	4,1	14,7	36,6	3,0	93,2	—	—	—	—

* Для детей до 14 лет включительно расчет на детское население.

** Отношение контингентов, состоявших на учете на конец года, к числу вновь выявленных больных.



Выявление злокачественных новообразований при профилактических осмотрах и частота запущенных их случаев в России в 1982—1998 гг. (%).

—♦— Удельный вес больных с запущенными стадиями опухолевого процесса (IV) с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования.

—□— Удельный вес больных злокачественными новообразованиями, выявленных при проведении профилактических осмотров, от числа больных с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования.

возможностей при уточняющей диагностике злокачественных новообразований. Тем не менее высокие показатели удельного веса злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии (для визуальных локализаций в III и IV) развития неопластического процесса свидетельствуют о крайне неудовлетворительном состоянии диагностики онкологических заболеваний. На рисунке представлена сравнительная динамика показателей запущенности и активной выявляемости злокачественных новообразований.

Показатели летальности больных злокачественными новообразованиями в течение года после установления диагноза являются одним из наиболее объективных интегральных параметров, отражающих состояние диагностики и лечения данной категории пациентов. Динамика показателей для всех злокачественных новообразований в совокупности весьма консервативна. В целом 36,3% больных злокачественными новообразованиями умирают не прожив года после установления диагноза. На протяжении всего рассмотренного периода высокой остается летальность в течение года у больных раком пищевода (64,9% в 1998 г.), желудка (56%), трахеи, бронхов, легкого (56,8%), ободочной кишки (41,9%). Значительна она и при злокачественных опухолях с относительно благоприятным прогнозом (новообразования молочной железы, шейки матки, прямой кишки и др.), что свидетельствует о поздней диагностике и неадекватном лечении опухолей данных локализаций.

Таким образом, статистические и эпидемиологические данные о заболе-

ваемости различных групп населения злокачественными новообразованиями являются основой для разработки региональных и общегосударственных противораковых программ и планирования научных исследований.

Секцией по онкологии Минздрава России координировалось проведение научных исследований по наиболее значимым проблемам. Так, в рамках договоров с Минздравом России разработано несколько вариантов пластических операций с использованием микрохирургической техники при опухолях головы и шеи, позволяющих осуществлять медицинскую и социальную реабилитацию больных с большим дефектом тканей (МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ). Все методы защищены патентами РФ на изобретение.

Разработаны методики лечения начальных форм рака яичников и эндометрия, позволяющие при радикализме лечения пациенткам репродуктивного возраста сохранять детородную функцию (НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ).

При раке мочевого пузыря (локальное или мультицентрическое поражение) предложен метод фотодинамической терапии, используемый как самостоятельный, так и в качестве адъювантного метода (МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ).

С учетом большой социальной значимости борьбы с хроническим болевым синдромом и контроля за использованием наркотических средств

МНИОИ им. П.А. Герцена разработаны методические указания "О порядке и сроках назначения наркотических средств". В них изложен единый подход к лечению острых и хронических болевых синдромов, основанный на дифференцированном назначении наркотических анальгетиков в зависимости от интенсивности болевого синдрома. Даны конкретные схемы лечения наиболее распространенных и тяжелых вариантов острой и хронической боли, требующих применения наркотических средств.

Значительное внимание уделялось разработке перспективных методов лечения злокачественных опухолей с использованием ультразвуковой хирургии. На модели рака шейки матки создан метод ультразвуковой хирургии злокачественных опухолей (МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ). Применение его в клинической практике позволяет в 1,5—3,5 раза снизить частоту ближайших послеоперационных осложнений, а безрецидивное течение болезни было отмечено у 98,4% пациентов.

Способ хирургического лечения рака легкого с помощью ультразвукового скальпеля, защищенный патентом РФ, предложен Ростовским НИОИ МЗ РФ. Он основан на эффекте кавитации. Атипичная резекция легкого с использованием низкочастотных ультразвуковых колебаний может быть альтернативным методом хирургического лечения функционально ослабленных и пожилых больных периферическим раком легкого T₁₋₂N₀M₀ стадий. Применение ультразвукового скальпеля повышает эффективность операции за счет предотвращения интраоперационного рассеивания в плевральной полости опухолевых клеток, что приводит к снижению числа местных рецидивов заболевания.

В ГНЦ колопроктологии МЗ РФ продолжались исследования по совершенствованию методов диагностики и лечения ректального рака. Разработана совокупность достоверных эндоскопических признаков малигнизации крупных аденом толстой кишки. При различных сочетаниях комплекса таких признаков, как плотная консистенция новообразования, наличие участков уплотнения, бугристость поверхности, наличие наложений фибрина, вероятность злокачественной трансформации

составляет от 86 до 100%. Эффективность колоноскопии в диагностике крупных доброкачественных и злокачественных аденом составила 95% и 91% соответственно. Разработан метод оперативного пособия по поводу рака толстой кишки, заключающийся в формировании гладкомышечного сфинктера при брюшно-анальной резекции прямой кишки (способ защищен патентом РФ на изобретение).

Улучшение качества жизни больных, нуждающихся в консервативном лечении и паллиативной помощи, — одна из актуальных проблем онкологии. Создана структура системы паллиативной помощи, которую можно использовать на федеральном и региональном уровнях. Предложенная организационная структура системы паллиативной помощи онкологическим больным и методы оптимальной фармакотерапии симптомов запущенного рака являются основой для организации в стране специализированной помощи больным с распространенными формами злокачественных новообразований (МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ).

Разработана методология комплексного лечения генерализованных форм лимфогранулематоза (IIАБ, IVАБ стадий), позволяющая достигнуть оптимальных результатов на основе учета факторов прогноза и особенностей течения заболевания. В группе больных с распространенностью процесса IIIА общая 10-летняя выживаемость составила 91%, безрецидивная — 81%. В группе больных с IIIБ стадией показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости оказались соответственно равными 82% и 62%, общая и безрецидивная 10-летняя выживаемость — 74% и 59%. Аналогичная направленность эффекта комплексной терапии наблюдалась и в группе больных IVА,Б стадий (НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ).

В НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова разработан метод определения канцерогенов в объектах окружающей среды, в том числе в продуктах питания. Для анализа используется флуоресцентно-спектральный метод, основанный на селективном возбуждении флуоресценции канцерогенного агента при темпе-

ратуре кипения жидкого азота. Преимуществом разработанного метода является то, что он позволяет определять канцерогены при содержании их в пробе в минимальной концентрации (не более 0,0005 мкг/мг) и расширяет число идентифицируемых полициклических ароматических углеводородов за счет не выявляемой ранее новой группы канцерогенов.

МНИОИ им. П.А. Герцена совместно с НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова подготовлен пакет документации, регламентирующей регистрацию и учет больных злокачественными новообразованиями в условиях перехода на работу в системе Государственного ракового регистра. Пакет включает общую инструкцию по регистрации, учету и диспансерному наблюдению онкологических больных, учетные формы, инструкции по их заполнению и "Комплексный классификатор данных о больных злокачественными новообразованиями в системе Государственного ракового регистра Российской Федерации". Документация прошла апробацию в 27 территориальных онкологических учреждениях.

Создан и находится на этапе внедрения комплекс программных средств территориального уровня канцер-регистра, обеспечивающий стандартизацию, создание, хранение и анализ информации ("Программное средство: информационная система управления специализированной онкологической службой на основе территориального ракового регистра", сертификат №228 МЗ РФ).

В 1999 г. департаменты здравоохранения ряда территорий предприняли попытки объединить онкологические учреждения с ЛПУ общей лечебной сети с ликвидацией, по существу, основного звена онкологической службы (Ивановская, Томская области). Такого рода усилия были продиктованы недостаточным финансированием здравоохранения и необходимостью решения территориальных проблем здравоохранения за счет специализированной службы. При этом следует иметь в виду, что эффективность лечения больных злокачественными новообразованиями в специализированном учреждении выше, чем в больнице общего профиля, не располагающей всем

необходимым для комбинированного и комплексного лечения больных.

К другой крайности следует отнести случаи, когда онкологические учреждения предлагали заявить о себе как об учреждениях федерального уровня с курацией целых регионов России. Так, Новгородская область предлагала возглавить Северо-западный регион, не имея практически никакой материально-технической базы и подготовленных кадров, в то время как регион традиционно имеет тесные контакты с онкологическими НИИ Санкт-Петербурга. Аналогичная тенденция была отмечена в Уральском регионе (Челябинская область). Подобные вопросы, очевидно, следует предварительно обсуждать на совете главных врачей при главном онкологе МЗ РФ.

В свое время приказом Минздрава России был создан ряд межтерриториальных узкопрофильных онкологических отделений (центров) по лечению ряда локализаций опухолей как наиболее целесообразных в кадровом и экономическом планах. К сожалению, в системе обязательного медицинского страхования нередко отсутствует единая система взаиморасчетов за пролеченного больного между территориями.

Успех в лечении больных злокачественными новообразованиями в немалой степени зависит от внедрения в повседневную практику врачей онкологических и общелечебных учреждений единых подходов к диагностике и лечению новообразований на основе протоколов ведения больного (стандартов). МНИОИ им. П.А. Герцена совместно со всеми онкологическими учреждениями России, уделяя большое внимание этим вопросам, подготовил согласованный вариант таких стандартов по всем локализациям злокачественных опухолей. Однако в связи с новым приказом Минздрава России требования к стандартам резко изменены, что требует, в свою очередь, коренной переработки подготовленных стандартов.

В соответствии с приказом МЗ РФ "О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения РФ" (1999 г.) онкология была отнесена к хирургической специальности. Известно, что в онкологии, как и в хирургии, широко используются другие методы консерва-

тивной специальной противоопухолевой терапии (радио-, химио-, иммуно-, био-, гормонотерапия), которые могут применяться самостоятельно, без хирургических вмешательств. Отсутствие отдельной специальности онколога приведет к многочисленным трагическим ошибкам в диагностике и лечении больных со злокачественными новообразованиями (контингент около 2 млн. человек), ориентирует образовательные медицинские учреждения на второстепенность этой специальности. Подготовка врача-онколога только после получения им сертификата хирурга исключает возможность зачисления в ординатуру перспективных выпускников вузов. Переучивание же хирургов в хирургов-онкологов требует дополнительных затрат и не всегда эффективно. За рамками данной номенклатуры оказывается большая группа специалистов-химиотерапевтов и врачей других специальностей, работающих в области онкологии.

На наш взгляд, существующая система лицензирования, с одной стороны, чрезвычайно перегружена, а с другой — будучи отдана на откуп территориальным органам здравоохранения для решения вопроса о выдаче лицензий, не всегда соответствует современному уровню. Последнее в значительной степени обусловлено экономическими соображениями и не всегда подкреплено достаточным профессиональным уровнем. Отрицательным моментом в этой работе является также отсутствие стандартных требований к лицензированию по различным отдельным видам деятельности, а также суммарной оценки деятельности всего лицензируемого учреждения. На сегодняшний день медицинскому многопрофильному учреждению требуется получение многих лицензий на наркотики, лечебную, диагностическую, аптечную, издательскую, образовательную деятельность и т.д. Кроме сложности их оформления для заявителя, они требуют также существенных финансовых затрат. По нашему мнению, необходимо сделать выдачу лицензий для го-

сударственных учреждений бесплатной, повысив квалификационные требования к ним, с введением в состав лицензионных комиссий представителей профильных головных учреждений. Для хозрасчетных и частных лечебных учреждений следует увеличить плату за выдачу лицензий, а квалификационные требования должны соответствовать предъявляемым к государственным учреждениям.

Утверждение Федеральной программы по проблеме “Онкология” проводится в течение последних 4 лет с постоянным внесением уточнений и изменений. Наличие такой программы и ее финансирование является очень важной задачей: для территорий — это основа для дальнейшего развития и выбора приоритетов, для больных — повышение уровня и качества лечебной помощи, увеличение продолжительности жизни, а значит и сохранение трудовых ресурсов для страны.

Закупка импортного оборудования и лекарственных средств ставит здравоохранение России в зависимость от иностранного капитала со всеми вытекающими отсюда экономическими, организационными и другими последствиями. Отечественные производители при этом не могут развиваться, налаживать выпуск продукции в необходимых объемах. Не секрет, что в значительной степени это обусловлено заинтересованностью отдельных руководителей, больше поощряющих посредническую деятельность в контактах с иностранными фирмами, чем с отечественными. Поэтому, очевидно, настало время восстановить централизованные закупки по оптовым ценам у инофирм только такого оборудования и препаратов, которые не имеют отечественных аналогов.

В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев, В.М. Мерабишвили, Г.В. Петрова, Л.М. Александрова, Н.В. Харченко, О.П. Грецова, Е.Р. Филиппова
(Москва)

Поступила 05.06.00.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОПЕДИАТРИИ: ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко, Т.А. Шароев, В.Г. Поляков, Н.М. Иванова, А.П. Казанцев

*НИИ детской онкологии и гематологии (директор—акад. РАМН, проф. Л.А. Дурнов),
НИИ клинической онкологии РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина
(директор— чл.-корр. РАМН, проф. М.И. Давыдов), г. Москва*

Успехи, достигнутые педиатрами-онкологами, представляют собой реализацию научно-технического прогресса нового времени. Особенно демонстративно выглядят результаты лечения нефробластомы, ретинобластомы, костных сарком. То, что при лечении локализованных форм нефро- и ретинобластомы выздоравливают не менее 95% детей, а при костных саркомах — более 50% больных, считается обыденным явлением и не удивляет детских онкологов. К сожалению, цена таких результатов терапии оказывается чаще всего слишком высокой. Ребенок, которого мы считаем выздоровевшим от злокачественной опухоли, на самом деле остается инвалидом с детства вследствие утраты почки или зрения, или конечности.

Разработка нового направления в онкологии — органосохраняющего лечения, является не только медицинской, но и социальной проблемой, и интерес к ней со стороны педиатров-онкологов понятен и закономерен. Если раньше органосохраняющая терапия при злокачественных опухолях была представлена единичными наблюдениями и выглядела, скорее, как казуистика из клинической практики, то сегодня в ведущих мировых клиниках при некоторых видах новообразований применение консервативных методов лечения становится нормой.

Одним из приоритетных научных направлений НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОиГ) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН является разработка методов органосохраняющего лечения. Уже сегодня НИИ ДОиГ может продемонстрировать весьма обнадеживающие лечебные результаты при проведении

органосохраняющей терапии у больных нефробластомой, ретинобластомой, костными саркомами (остеогенной и саркомой Юинга).

**Органосохраняющее лечение при мо-
нолатеральных нефробластомах у детей.**
При лечении нефробластомы у детей ведущие мировые клиники имеют высокие отдаленные результаты. Так, 5-летняя выживаемость при локализованных формах нефробластомы составляет около 95%. Иными словами, мы можем планировать выздоровление практически всех детей с I и II стадиями нефробластомы. Между тем мы не можем игнорировать тот факт, что для достижения таких лечебных результатов необходимо выполнение калечащей операции — нефрэктомии, которая превращает нашего “излеченного” ребенка в инвалида. До недавнего времени органосохраняющее лечение у больных нефробластомой выполнялось исключительно у пациентов с билатеральным поражением почек. Опыта консервативного лечения молатеральных нефробластом, одним из компонентов которого является органосохраняющее хирургическое вмешательство, в мировой литературе крайне мало. Имеющиеся публикации в литературе представляют собой описания наблюдений больных с I стадией нефробластомы [2].

В настоящей статье мы хотели бы поделиться опытом органосохраняющего лечения при молатеральных нефробластомах, наиболее часто встречающихся в детском возрасте. С 1991 по 2000 г. в хирургическом отделении опухолей торako-абдоминальной локализации 11 пациентам (6 мальчикам и 5 девочкам) в возрасте от одного года 7 месяцев до 9 лет мы провели противоопухолевое

лечение, одним из компонентов которого являлось выполнение органосохраняющей операции на почке, пораженной опухолью. Комплексное обследование детей включало помимо физических методов ультразвуковую и компьютерную томографии, радионуклидные, ангиографические и морфологические исследования. При сомнении в диагнозе с целью его уточнения мы выполняем диагностическую аспирационную пункцию тонкой иглой под контролем ультразвукового или компьютерного томографов с последующим цитологическим исследованием полученного материала. До назначения специального лечения морфологическая верификация диагноза была произведена у 5 наших пациентов.

Для определения степени распространенности злокачественного процесса мы пользовались Международной клинической классификацией по системе TNM с рекомендациями Международного союза онкопедиатров (SIOP). I стадия была диагностирована у 4 из 11 обследованных детей ($T_1N_0M_0$), II — у 6 ($T_2N_0M_0$), III — у одного ($T_3N_0M_0$). 10 детям было проведено комбинированное (сочетание хирургического лечения с химиотерапией) и одному ребенку — комплексное лечение (сочетание хирургического лечения с лучевой и химиотерапией). Всем детям оперативное вмешательство выполнялось чрезбрюшинным способом: в 10 случаях производили срединную продольную, в одном — срединную поперечную лапаротомию.

Органосохраняющая стратегия терапии определяет хирургическую лечебную тактику. Во время операции хирург должен особенно щадяще манипулировать с тканями и органами операционного ложа, чтобы избежать осложнений как во время, так и после операции. После выделения почки с опухолью из окружающих тканей на сосудистую ножку органа накладывают зажим Вишневого, после этого выполняют резекцию или при невозможности энуклеорезекцию почки с опухолью в пределах здоровых тканей. Время пережатия а. и в. renalis не должно быть слишком длительным, чтобы не вызвать необратимых повреждений вследствие ишемии органа. В наших наблюдениях сосудистая ножка почки пережималась в 2 случаях на 4

минуты, в одном — на 5, в 5 — на 6 и в 3 — на 7 минут. Осложнений в послеоперационном периоде, связанных с пережатием магистральных сосудов почки, мы не наблюдали. Во время резекции почки возможно повреждение лоханки, что произошло у нас в трех наблюдениях. Возникший дефект лоханки был ушит П-образными швами. Разрезы тканей и органов мы выполняем электроножом или электроиглой, а в последнее время ультразвуковым скальпелем, что менее травматично для больного и значительно уменьшает кровопотерю.

С нашей точки зрения, заслуживает внимания следующее клиническое наблюдение.

У пациента была диагностирована III стадия нефробластомы ($T_3N_0M_0$). До начала специального лечения размеры опухоли, расположенной в верхнем полюсе правой почки, по данным ультразвуковой и компьютерной томографии, были до 8 см в диаметре. Новообразование сдавливало висцеральную поверхность правой доли и ворота печени. Просвет нижней полой вены был сужен за счет сдавливания опухолью, а сама вена отнесена медиально. После предоперационной полихимиотерапии первичная опухоль сократилась в размерах на 70%. Во время операции было обнаружено, что опухоль исходит из верхнего полюса правой почки и интимно подпаяна к висцеральной поверхности правой доли печени, от которой она была отделена нами тупым и острым путем. Явных признаков врастания опухоли в печень не отмечено. Сосудистая ножка почки и лоханка свободны от новообразования. После резекции верхнего полюса правой почки с опухолью оставшуюся часть нормальной почки переместили вниз. Зона резекции почки маркирована танталовыми клипсами. В послеоперационном периоде было проведено дистанционное облучение ложа удаленной опухоли с захватом зоны резекции почки и части висцеральной поверхности печени (СОД=10,8 Гр). Через 2,5 года после операции и спустя 2 года после окончания специального лечения признаков рецидива опухоли и метастазов не выявлено. По данным радионуклидного обследования (динамической сцинтиграфии), функция резецированной почки ребенка находится в пределах нормы.

Следует подчеркнуть, что в мировой литературе нам не удалось найти сведений о применении органосохраняющего лечения у больных с III стадией нефробластомы ($T_{36}N_0M_0$).

Мы считаем, что абсолютными показаниями для консервативного хирургического вмешательства при нефробластоме у детей являются небольшие размеры опухоли (I стадия), имеющей капсулу, располагающейся в паренхи-

ме почки, или экстраренальный рост опухоли при II стадии нефробластомы; отсутствие прорастания опухоли в почечную лоханку и связи между опухолью и магистральными сосудами, а также удовлетворительная функция контрлатеральной почки.

Относительными показаниями служат III стадия заболевания с регионарными метастазами или без них, когда прогнозируемая эффективность последующей послеоперационной химиотерапии позволяет рассчитывать на безрецидивное течение заболевания.

Из 11 детей, которым были выполнены органосохраняющие хирургические вмешательства, к моменту написания статьи были живы 10 пациентов в сроки от 3 месяцев до 6 лет (у одного ребенка неудовлетворительный лечебный результат был связан с отказом родителей от продолжения специального лечения после операции). Небольшое число наблюдений не позволяет нам сделать окончательные выводы и повсеместно рекомендовать данный метод лечения нефробластомы всем онкопедиатрическим отделениям, тем не менее полученные результаты позволяют верить в правильность выбранного направления научного исследования.

Органосохраняющее лечение при ретинобластоме у детей. За последнее десятилетие использование современных методов радиологического воздействия и химиотерапии в сочетании с лазерной коагуляцией и криодеструкцией позволило достигнуть значительных успехов как в нашей стране, так и за рубежом. Несмотря на это, проблема сохранения органа зрения при распространенных стадиях заболевания (более 50% поражения сетчатки), а также с наличием таких осложнений, как отслойка сетчатки, вовлечение в процесс стекловидного тела, повышение внутриглазного давления, до настоящего времени не решена.

Как правило, у больных этой категории на первом этапе лечения производится энуклеация пораженного глаза. Прогнозировать эффективность комбинированного лечения при билатеральной ретинобластоме особенно сложно: несмотря на большую площадь интра-

окулярного поражения есть опасность удаления глаза с более радио- и химиочувствительной опухолью [1, 3—5].

В хирургическом отделении опухолей головы и шеи НИИ ДОиГ выполнена работа по усовершенствованию программы комплексного лечения интраокулярной местно распространенной ретинобластомы у детей с применением дистанционной лучевой терапии (электронов или гамма-излучения) и полихимиотерапии, позволяющих расширить показания к органосохраняющему лечению и избежать таких калечащих операций, как удаление глаза (энуклеация) и экзентерация орбиты.

Для решения поставленных задач был разработан протокол комплексного лечения одно- и двусторонних местно распространенных ретинобластом с учетом стадии заболевания и наличия осложнений опухолевого процесса. Для лучевой терапии использовался электронный ускоритель с энергией генерирования 13 МэВ, РД = 1,8—2,0 Гр, СОД = 40 Гр при стадиях $T_{1-2}N_0M_0$ и СОД = 50 Гр при стадиях $T_{3a-3b}N_0M_0$. Одновременно на первом этапе лечения одно- и двусторонних ретинобластом проводилась химиотерапия препаратами винкристином (1 мг/м^2), циклофосфаном (300 мг/м^2) в 1, 8, 15, 22, 29-й дни, адриамицином (30 мг/м^2) в 8 и 22-й дни. Дети получали 8—10 курсов в течение 24 месяцев.

При прогрессировании заболевания схему полихимиотерапии изменяли следующим образом: платидиам (80 мг/м^2) в 1-й день, вепезид (100 мг/м^2) с 1 по 5-й дни или платидиам (80 мг/м^2) в 1-й день и адриамицин (30 мг/м^2) в 1, 2 и 3-й дни. При неэффективности указанного выше лечения, продолжающемся росте опухоли на каком-либо этапе выполняли энуклеацию глаза с последующим послеоперационным лечением.

Консервативной терапией на первом этапе были охвачены 55 детей. Частота двустороннего поражения в различные годы колебалась от 40 до 55%. Возраст детей варьировал от нескольких месяцев до 3 лет (70%), в том числе до одного года (33%). В 85% случаев была диагностирована $T_3N_0M_0$ стадия в одном или обоих глазах. Начальная стадия заболевания имела место только в 12% случаев

в одном из пораженных глаз при бинокулярной ретинобластоме.

Для оценки отдаленных результатов лечения дети с бинокулярной ретинобластомой были разделены по степени поражения обоих глаз на три клинические группы: в 1-ю вошли пациенты со стадиями $T_{3a, b, c}$ — $T_{3a, b}$, T_4 (64% случаев), во 2-ю — $T_{3a, b}$ — T_{1-2} (24%), в 3-ю — T_{3c} — T_{1-2} . Во всех группах в одном или обоих глазах был выявлен опухолевый процесс в T_3 стадии с осложнениями или без них. В 64% случаев далеко зашедший процесс отмечался в обоих глазах, в связи с которым многим детям в других учреждениях в качестве альтернативного лечения предлагали энуклеацию обоих глаз. Показаниями к энуклеации глаза в наших наблюдениях были такие осложнения, как буфтальм, гемофтальм, вторичный увеит.

Результаты лечения были изучены у 55 детей с одно- и двусторонней ретинобластомой в 67 препаратах (удаленных органах зрения).

При одностороннем процессе полная и частичная регрессия опухоли со стабилизацией процесса в течение 24 месяцев без признаков рецидива заболевания была достигнута в 60% случаев, при бинокулярном поражении — в 87%, а в целом — в 75%. При билатеральном поражении двусторонних рецидивов заболевания не отмечалось.

У ряда больных наибольший терапевтический эффект наблюдался в более пораженном глазу, что подтверждает целесообразность предложенной нами тактики лечения, а именно консервативной терапии на первом этапе лечения, а не энуклеации наиболее пораженного глаза. Кроме того, при неэффективности консервативной терапии энуклеацию глаза производят в более абластичных условиях.

Анализ отдаленных результатов лечения местно распространенной ретинобластомы при одно- и двустороннем поражении показал, что попытка консервативной терапии на первом этапе лечения в неосложненных случаях не влияет на продолжительность жизни детей, в то же время позволяет сохранить орган зрения и частично его функции в 75% случаев.

Из местных осложнений наибольшего внимания заслуживает лучевая катаракта, развитие которой мы наблюдали

в 25% случаев в среднем через 42 месяца. Только в 10% случаев при возникновении катаракты потребовалось оперативное вмешательство (экстракция катаракты) в связи с ее полным созреванием. Во всех остальных случаях катаракта не прогрессировала и существенно не влияла на зрительные функции при нецентральной локализации опухоли на сетчатке.

В результате проведенного лечения удалось добиться сохранения функции глаз: остроты зрения от 0,5 до 1,0 в 27% случаев (у 9 больных с односторонним поражением и у 9 — с двусторонним процессом в менее пораженном глазу). У остальных из-за распространенности процесса острота зрения колебалась от светоощущения до 0,1.

Органосохраняющее лечение при остеогенной саркоме у детей. С 1976 по 1999 г. в хирургическом отделении опухолей опорно-двигательного аппарата НИИДОиГ были обследованы и получили лечение 210 детей с локализованными формами остеогенной саркомы. Все диагнозы были подтверждены результатами морфологического исследования опухолевого материала. 68 пациентам было проведено лечение, включавшее органосохраняющее хирургическое вмешательство. Было выполнено 10 органосохраняющих операций с применением аллопластики. Однако в 9 случаях были зарегистрированы осложнения, заставившие нас отказаться от этого метода в пользу эндопротезирования.

При 54 операциях были использованы эндопротезы коленного сустава и при 4 — тазобедренного. При выборе объема оперативного вмешательства при остеогенной саркоме длинных трубчатых костей следует учитывать протяженность поражения, объем мягкотканного компонента и возможную вовлеченность в процесс магистральных сосудов. В основном мы использовали отечественные эндопротезы конструкции К.М. Сиваша, а также Линка и Полди.

К органосохраняющим операциям прибегали по конкретным показаниям, которые определяли с помощью клинических, рентгенологических и радионуклидных исследований. Наличие метастазов в легких не является противопоказанием, что оправдано с лечебных и деонтологических позиций.

Органосохраняющее хирургическое вмешательство проводится по следующим показаниям: гистологическое подтверждение диагноза; окружность конечности над опухолью не должна превышать более 5—6 см при сравнении с симметричным участком на здоровой конечности; локализация опухоли в дистальном метадиафизе или проксимальном метафизе бедренной кости; поражение не более половины диафиза кости; отсутствие в анамнезе другого вида противоопухолевого лечения; рост мальчиков не менее 155 см и девочек не менее 150 см; согласие родителей на возможную ампутацию конечности; сокращение солитарных метастазов в легких под действием предоперационной химиотерапии или их стабилизация.

Причинами отказа от органосохраняющих операций являются значительное увеличение опухоли во время предоперационного лечения, гнойные осложнения после трепанобиопсии или открытой биопсии опухоли, прогрессирование опухолевого процесса в ходе предоперационной терапии.

Во всех случаях мы выполняли гистологический анализ срезов удаленного препарата. Результаты исследования показали, что у 56% и 21% больных были отмечены высокие степени (III—IV) лечебного патоморфоза после предоперационного лечения.

Осложнения при эндопротезировании наблюдались у 18,4% больных в виде нагноения, перелома ножек эндопротеза, некроза кожи. Высокие показатели осложнений связаны как с нарушением трофики тканей, так и с необоснованными, а в ряде случаев завышенными показаниями к органосохраняющим операциям.

Мы считаем, что методом выбора при замещении дефектов трубчатых костей является эндопротезирование, которое значительно уменьшает сроки реабилитации и позволяет получить хорошие (32,4%) и удовлетворительные функциональные результаты (47%).

Высокой оценкой результатов труда коллектива ученых РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в том числе и сотрудников

НИИДОиГ, явилось присуждение Государственной премии Российской Федерации в 1999 г. за разработку проблемы органосохраняющего лечения больных остеогенной саркомой.

Таким образом, современные научные достижения, прежде всего в области лучевого и лекарственного лечения, позволяют сегодня планировать не только излечение детей от злокачественных опухолей, но и применять методы терапии, не приводящие к инвалидизации и, следовательно, улучшающие качество жизни. Полученные результаты органосохраняющего лечения детей, больных солидными злокачественными новообразованиями, заставляют под иным ракурсом взглянуть на разработку стратегии терапии при злокачественных опухолях в педиатрии, пересмотреть в первую очередь тактические подходы к важнейшему методу лечения — онкохирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкина Б.М., Дурнов Л.А. и др. // Вопр. онкол. — 1997. — № 4. — С. 435—439.
2. Boccon-Gibod L., Mehaut J., Ben Lagha N. // Arsh. anat. et cytol. pathol. — 1996. — Vol. 44. — P. 42—45.
3. Hungerford J.L., Toma N.M.G. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 79. — P. 109—111.
4. Judith E., Kingston et al. // Arch. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 114. — P. 1339—1343.
5. Robert B., Bhistikul M.D. et al. // Int. Ophthalmol. Clinics. — 1997. — Vol. 37. — P. 201—214.

Поступила 06.06.00.

CURRENT MEDICAL TECHNOLOGIES IN ONCOPEDIATRY: THE ORGAN SAVING TREATMENT IN MALIGNANT TUMORS

L.A. Durnov, G.V. Goldobenko, T.A. Sharoev,
V.G. Polyakov, N.M. Ivanova, A.P. Kazantsev

S u m m a r y

The experience of the organ saving treatment in monolateral nephroblastomas, retinoblastomas and osteogenic sarcoma in children is described. Current scientific achievements in radiation and medicinal treatment make it possible to plan not only the treatment of children but to use the therapy methods which do not cause disability of children and improve their life quality. The necessity of reconsidering the approaches to the most important treatment method — ancosurgery is emphasized.

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОХИРУРГИИ

М.И. Давыдов

*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
(директор — акад РАН и РАМН, проф. Н.Н. Трапезников) РАМН, г. Москва*

В настоящее время наблюдается не-которая стабилизация показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями, однако летальность остается достаточно высокой, занимая третье место среди других причин смерти с неуклонной тенденцией к росту. Именно тенденция к росту заболеваемости с учетом сложности и многогранности данной проблемы требует освещения стратегических принципов основного компонента современной онкологии — онкохирургии. С учетом многоплановости понятия «злокачественные заболевания», включающего различные по этиологии и гистогенезу опухоли, в настоящем обзоре будут освещены проблемы лечения солидных опухолей эпителиальной природы.

Несмотря на длительную историю развития онкологии как отдельного раздела медицинских знаний, наиболее отработанным, на первый взгляд, и наиболее радикальным по-прежнему остается хирургическое лечение. В последние годы в России радикальный метод применяется при лечении 39% больных злокачественными опухолями в самостоятельном варианте и у 25% — в сочетании с лучевой и/или лекарственной терапией. Сходные данные опубликованы в материалах по лечению онкологических заболеваний в других странах мира.

В настоящее время можно выделить следующие основные направления в развитии онкохирургии: радикальное лечение, паллиативное лечение и, наконец, хирургическая реабилитация с восстановлением утраченных функций. В практической онкологии широко используются новые лекарственные препараты и усовершенствованные высокотехнологичные методы дополнительного лечения, однако ни одно рандомизированное исследование не показало преимуществ комбинированного лечения перед хирургическим. Это положение подтверждено мета-анализом материа-

лов комбинированного лечения рака пищевода, желудка и легкого. Таким образом, улучшение результатов лечения опухолей данных локализаций зависит от детальной отработки стратегии и тактики хирургического лечения.

Онкологическая хирургия как раздел хирургической науки принципиально отличается от общей хирургии. Согласно положениям первой, операция рассматривается не только как локальное удаление первичного очага, но и как обязательное абластичное удаление зон регионарного метастазирования в пределах фасциальных футляров. Именно понятие абластики лежит в основе ведущих принципов оперирования злокачественных новообразований, приводимых ниже:

- 1) операции выполняются только острым путем; 2) мобилизацию комплекса ведут от периферии к опухоли, а не наоборот; 3) мобилизацию начинают с элементов лимфодиссекции с обработкой магистральных сосудов органа; 4) при обработке сосудов производят раздельную перевязку артерии и вены, причем вначале перевязывают артерию и лишь затем — вену (обратный порядок способствует гематогенной диссеминации опухолевых клеток); 5) при мобилизации соблюдают принцип "no touch", то есть исключают механическое воздействие на опухоль до сосудистой и лимфатической изоляции.

Следует дать пояснение приведенному выше термину «лимфодиссекция». Понятие превентивной расширенной лимфодиссекции было впервые введено при хирургическом лечении рака желудка для обозначения операций, сопровождавшихся плановым удалением пораженного органа и зон регионарного метастазирования. Таким образом, необходимо акцентировать внимание, что термин «лимфодиссекция», являясь более емким, нежели термин «лимфаденэктомия», длительно и неоправдан-

но применявшийся в онкологии, включает моноблочное удаление не только лимфатических узлов, но и всего лимфатического аппарата (лимфатических сосудов, нервных сплетений с окружающей жировой клетчаткой) в пределах фасциальных футляров. С учетом преобладания лимфогенного метастазирования опухолей эпителиальной природы, часто на самых ранних стадиях заболевания, именно это положение, обоснованное временем и опытом, является теоретической предпосылкой к выполнению радикальной операции лишь путем удаления первичного очага с зонами возможного (с высокой степенью вероятности) регионарного лимфогенного метастазирования. Причем первое положение — улучшение локального контроля опухоли со снижением возможности местного рецидива — включает в себе и другую предпосылку — возможность достоверного стадирования местной распространенности заболевания. Необходимость выполнения требований абластики находит эмпирическое подтверждение в отдаленных результатах лечения. Так, 5-летние результаты хирургического лечения рака желудка без учета стадий в общехирургических стационарах составляют в среднем лишь 12%, тогда как в различных специализированных онкологических клиниках — более 35%.

Операция может быть признана радикальной, если в лимфоколлекторах наиболее отдаленного этапа лимфооттока, включенных в лимфодиссекцию, при морфологическом исследовании метастазы не обнаруживаются. Их выявление переводит операцию в разряд условно радикальных, предопределяя возможность раннего рецидива заболевания.

В отделении торако-абдоминальной онкологии РОНЦ РАМН детально отработаны идеология и технические приемы выполнения лимфодиссекции при различных заболеваниях. Так, при раке легкого в хирургическом арсенале используются расширенные вмешательства с унилатеральной лимфодиссекцией, билатеральной трансмедиастинальной лимфодиссекцией, а также комбинированной цервика-медиастинальной лимфодиссекцией, выполняемой из транстернального доступа, дополненного цервикотомией по Кохеру.

При раке пищевода в настоящее время стандартной является субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой широким желудочным стеблем (типа Льюиса) и расширенной двухзональной абдомино-медиастинальной лимфодиссекцией. При целом ряде показаний выполняется расширенная трехзональная цервика-абдомино-торакальная лимфодиссекция.

Исходя из опыта, накопленного ведущими клиниками, занимающимися проблемой хирургического лечения рака желудка, а также с учетом исследований, проведенных в торако-абдоминальном отделении РОНЦ РАМН, расширенная лимфодиссекция D2 является достаточно безопасной процедурой и должна стать обязательным элементом хирургического лечения рака желудка. С учетом стандартизации методологии лимфодиссекции D2 именно операции с забрюшинной парааортальной лимфодиссекцией D4 следует рассматривать как расширенные.

Разработка и внедрение новых медицинских технологий, в особенности в диагностике (спиральная компьютерная томография, позитронная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, интервенционная ангиология), а также в анестезиологии и интенсивной терапии (применение экстракорпоральной циркуляции, аутогемотрансфузии с помощью аппаратов Cell-saver) позволяют не только расширить границы хирургической агрессии, но и выполнить функциональные органосохраняющие вмешательства без снижения радикальности (ангио-бронхопластические операции и анатомические сегментэктомии в хирургии рака легкого, резекции трахеи с замещением аллотрансплантатом, пластика пищевода сегментом толстой кишки с дополнительной сосудистой «подкачкой» на шее, резекции почки, удаление опухолевых тромбов из магистральных вен, часто с резекцией или протезированием самой вены и т.д.).

Одним из наиболее сложных и мало изученных разделов онкохирургии на сегодняшний день остается лечение пациентов с синхронными опухолями грудной и брюшной полостей, а также выполнение радикальных операций у пациентов с выраженной сопутствующей

щей патологией — ишемической болезнью сердца (ИБС) или пороками клапанов. Особенно актуальна разработка методологии хирургического лечения пациентов данной группы с учетом показаний и противопоказаний к одномоментным оперативным вмешательствам, зачастую выполняемым двумя бригадами хирургов в условиях искусственного кровообращения. Накоплен опыт проведения более 20 одномоментных вмешательств, в 9 наблюдениях сочетавших радикальное удаление первичной опухоли с аорто-коронарным шунтированием.

Паллиативные операции. Операция считается паллиативной, если резекция пораженных органов выполнена с оставлением части опухоли на соседних анатомических структурах, включая наличие опухолевых клеток по линии резекции. Аналогичной оценке подлежит и операция, при которой резецируют первичный очаг с сохранением регионарных лимфогенных метастазов или при удалении первичной опухоли с отдаленными метастазами (вариант циторедуктивной операции). Основным смысловым значением паллиативных вмешательств является либо профилактика фатальных осложнений (профузное кровотечение из опухоли, перфорация опухоли), либо улучшение качества жизни (хирургическое лечение дисфагии, опухолевых стенозов с развитием непроходимости) и, следовательно, медицинская и социальная реабилитация пациентов. Кроме того, внедрение этих операций открывает перспективу для проведения дополнительного специализированного лечения, направленного на улучшение отдаленных результатов.

В последние годы при нерезектабельных опухолях пищевода и кардиоэзофагеальной зоны следует считать более оправданным, с точки зрения социальной реабилитации, отказ от выполнения таких функционально и морально устаревших вмешательств, как гастростомия и еюностомия. В зависимости от распространения опухоли по пищеводу и желудку с целью устранения основного симптома заболевания — дисфагии и восстановления естественного пассажа пищи по пищеварительному тракту целесообразно выполнять шун-

тирующие операции, которые значительно улучшают качество жизни больных.

Несмотря на свою деонтологическую привлекательность, обходные анастомозы следует применять при условии надежности наиболее сложного этапа — формирования пищеводного соустья. Единственным критерием целесообразности выполнения шунтирующих операций является низкая послеоперационная летальность.

Функциональность хирургических операций. Несмотря на то что основной целью хирургического лечения онкологической патологии является выполнение адекватного, с точки зрения распространенности, вмешательства, любая операция должна носить функциональный характер, обеспечивая достаточную реабилитацию пациентов и соответственно качество жизни (зачастую достаточно недолгой). Это положение предопределяет поиски адекватных вариантов хирургических вмешательств, особенно на этапе пластического замещения. Особенно актуально данное положение при опухолях пищеварительного тракта.

Метод пластики должен отвечать функциональным потребностям замещаемых органов. Так, при раке пищевода методом выбора является одномоментная пластика широким желудочным стеблем. Однако в случае функциональных или органических поражений желудка наиболее перспективным представляется использование изоперистальтического сегмента толстой кишки на сосудистой ножке, проведенного в заднем средостении с формированием внутривисцерального соустья.

Большое значение имеет выбор адекватного метода формирования соустья с созданием арефлюксных анастомозов, обеспечивающих нормальное качество жизни больных. Формирование пищеводного соустья — один из самых ответственных моментов в хирургии пищевода, от которого нередко зависит успех всего лечения. Именно неуверенность в возможности обеспечения надежности пищеводного анастомоза порой определяет различную хирургическую тактику (многоэтапность операции), а иногда вообще является причиной отказа от хирургического лечения. Создание функционально полноценного анастомоза с минимальным числом послеоперационных

осложнений до сих пор остается актуальнейшим вопросом в хирургии пищевода. Одномоментность выполнения пищеводного соустья с другими этапами оперативного вмешательства указывает, по нашему мнению, на завершенность проведенного лечения, определяет медицинскую и социальную реабилитацию больных и сопровождается высоким экономическим эффектом. Опыт, накопленный в торако-абдоминальном отделении РОНЦ РАМН с применением погружного пищеводного соустья, дает нам основание считать этот оригинальный метод, исходя из его универсальности, надежности и простоты исполнения, достаточно адекватным для широкого применения в хирургии рака пищевода.

Вынесение пищеводного соустья на шею значительно уменьшает число фатальных исходов в случае его несостоятельности, однако частота этого осложнения существенно выше, чем при внутриплевральном расположении анастомоза. Причем вынесение анастомоза на шею требует создания соустья с глоткой, что также значительно снижает его функциональность и надежность.

Профилактика рецидива и метастазов — наиболее сложная задача в хирургии злокачественных новообразований. Залогом профилактики рецидива заболевания являются радикальность операции, соблюдение принципов абластики. Однако абсолютное большинство пациентов поступают на хирургическое лечение в запущенных стадиях заболевания с субклинической диссеминацией процесса, поэтому операции носят зачастую санационный характер. Это обуславливает необходимость поиска эффективных методов комбинированного лечения. К сожалению, на сегодняшний день в арсенале онкологов таких методов нет.

Одним из наиболее перспективных направлений является разработка гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии (ГИИХ). Основное ее смысловое значение заключается в синергизме воздействия высокой температуры и тропных химиопрепаратов на субклинически или клинически диссеминированные внутрибрюшинно опухоли. Клинический опыт

сочетанного применения гипертермии и химиотерапии, накопленный в некоторых клиниках Америки, Японии и Европы, позволяет без ухудшения непосредственных результатов улучшить отдаленные исходы лечения. Исходя из практических результатов различных онкологических клиник комбинацию расширенных операций с последующей гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией можно рассматривать как одно из наиболее перспективных направлений лечения местно распространенных и диссеминированных опухолей брюшной полости, в частности рака желудка. В настоящее время данный метод апробируется в РОНЦ РАМН.

В заключение необходимо отметить, что постулат, высказанный в свое время Е.Л.Березовым «...большая опухоль — еще большая операция» сохраняет свою актуальность с учетом всего комплекса анатомических и клинических знаний. Именно хирургическое вмешательство является основным компонентом лечения любой эпителиальной злокачественной опухоли торакальной или абдоминальной локализации, а ведущим стратегическим направлением — интеграция расширенных вмешательств, основанных на современных достижениях науки с дополнительным воздействием на опухолевые клетки.

Поступила 06.07.00.

CURRENT STRATEGY OF THE THORACOABDOMINAL ONCOSURGERY

M.I. Davydov

S u m m a r y

The methods of performing lymphodissection in various diseases are analyzed. The experience of more than 20 interventions in 9 examinations combining the radical removal of the primary tumor with the aortocoronary by ass surgery is described. The combination of comprehensive operations with subsequent hyperthermic intraperitoneal chemotherapy should be considered as one of the most promising lines in the treatment of the locally widespread and disseminated abdominal cavity tumors. It is emphasized that the surgical intervention is the basic treatment component of any one of the epithelial malignant tumor of the thoracal and abdominal localization and the integration of widespread interventions with the additional effect on tumor cells based on the current scientific achievements.

ПЕРВИЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А.Ю. Воронцов, И.Г. Терентьев, А.С. Ожерельев, А.В. Павлушин

Кафедра онкологии ИПО Нижегородской медицинской академии (зав.— проф. И.Г. Терентьев),
Нижегородский областной онкологический диспансер (главврач— В.С. Базанов),
1-я Градская больница им. Пятницкого (главврач— В.Я. Липатов), г. Нижний Новгород

В последние 20 лет на фоне неуклонного роста заболеваемости и смертности от рака легких наблюдается значительное их нарастание у больных в возрасте до 45 лет. Своевременная диагностика рака легкого достаточно сложна, при этом существующие методы лечения не соответствуют желаемым. Важную проблему представляет лечение больных молодого возраста, результаты которого особенно неутешительны.

Нами изучены результаты лечения больных раком легкого в молодом возрасте по данным клиники госпитальной хирургии 1-й Градской больницы и Нижегородского областного онкологического диспансера. За исследованный период на лечении и обследовании находились 3420 больных раком легкого, среди них было 196 (5,7%) человек в возрасте до 45 лет. В последние годы отмечено возрастание числа больных данной возрастной группы.

На основании детального анализа 73 историй болезни пациентов молодого возраста выявлен ряд особенностей в клинике, диагностике и лечении заболевания. Для молодых больных характерно острое начало заболевания, сопровождающееся подъемом температуры тела и манифестацией симптомов острой пневмонии. Острота проявления клинических симптомов воспаления, отсутствие патогномичных симптомов рака легкого зачастую приводят к ошибочным первоначальным диагнозам. В большинстве случаев ставят диагноз острой пневмонии, что является основанием к длительному консервативному лечению больных в терапевтическом стационаре. Этот фактор, наряду с поздней обращаемостью и недостаточной онкологической настороженностью, ведет к большому проценту запущенности заболевания в данной группе больных (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что преобладали больные с 3 и 4-й стадиями процесса. Метастазы в лимфатические узлы средостения выявлены у 49 больных, в отдаленные органы — у 32. Морфологическая структура опухоли изучена у 116 больных (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных молодого возраста преобладали низко- и недифференцированные формы рака, что отличает их от больных раком легкого других возрастных групп.

Из 196 больных первичным раком легкого 123 (62,8%) человека были прооперированы (табл. 3).

Таблица 1

Распространенность процесса
у онкологических больных

Стадия процесса	TNM	Количество случаев	%
1	T ₁ N ₀ M ₀	5	6,7
	T ₂ N ₀ M ₀	8	
2	T ₁ N ₁ M ₀	10	36,7
	T ₂ N ₁ M ₀	50	
	T ₃ N ₀ M ₀	12	
3	T ₂ N ₂ M ₀	33	40,8
	T ₃ N ₁ M ₀	30	
	T ₃ N ₂ M ₀	28	
4	T ₀₋₄ N ₀₋₃ M ₁	31	17,3

Таблица 2

Распределение больных по гистологической
структуре опухоли

Гистологическая структура опухоли	Число больных	
	абс.	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак	35	30,2
Плоскоклеточный неороговевающий рак	39	33,6
Аденокарцинома	16	13,8
Недифференцированный рак	26	22,4

Таблица 3

**Характер оперативных вмешательств,
проведенных у больных**

Вид операции		Число больных
Радикальные операции	Лобэктомии	18
	Билобэктомии	11
	Пневмонэктомии	23
	Атипичные резекции	4
Условно радикальные операции	Расширенные пневмонэктомии	25
	Расширенные комбинированные пневмонэктомии	15
Торакотомии		27
Всего		123

Радикальная операция оказалась возможной лишь у 56 больных, что составило менее половины от общего числа прооперированных. Среди радикальных операций преобладали пневмонэктомии; за последние годы при лобэктомии стандартно выполнялась расширенная лимфодиссекция из корня легкого и средостения. Было проведено 19 таких операций. В 27 случаях объем оперативного пособия был ограничен торакотомией. Количество послеоперационных осложнений, а также периоперативная летальность в данной группе больных существенно не отличались от таковых показателей в других возрастных группах.

Группа неоперированных больных состояла из 73 человек. Причинами отказа от оперативного вмешательства были распространенность опухолевого процесса, тяжесть общего состояния, значительный процент низко- и недифференцированных форм рака легкого у молодых пациентов.

Отдаленные результаты лечения 130 больных анализировали по архивным данным онкологических диспансеров, методом анкетирования и при обследо-

вании больных в онкологическом диспансере в отдаленном периоде. 85 из 130 больных были прооперированы, 45 — выписаны без операции. К моменту исследования более 5 лет после обследования прошло у 111 больных (табл. 4).

Из оперированных больных свыше 5 лет прожили лишь 8 человек. Средняя продолжительность жизни в группе оперированных больных составила 25,8 месяца, в группе неоперированных — 3,1 месяца. Результаты проведенного исследования показали неудовлетворительный эффект хирургического лечения рака легкого у молодых, поэтому с 1992 г. во 2-м хирургическом отделении областного онкологического диспансера у пациентов молодого возраста мы стали применять различные варианты комбинированного лечения. С 1994 г. на лечении находились 23 пациента молодого возраста с раком легкого. 14 из них были проведены следующие варианты комбинированного лечения:

1) радикальное хирургическое вмешательство с последующими курсами адъювантной полихимиотерапии — ПХТ (от 3 до 6 курсов);

2) радикальное хирургическое вмешательство с последующей дистанционной гамма-терапией на средостение;

3) предоперационная полихимиотерапия с последующим радикальным хирургическим вмешательством и курсами ПХТ.

1-й вариант лечения был проведен 5 пациентам, 2-й (с послеоперационным облучением) — 3, 3-й (с предоперационной и послеоперационной ПХТ) — 6. Все больные благополучно закончили лечение и были выписаны в удовлетворительном состоянии. Хирургический и лучевой методы мы сочетали в случае наличия у больных метастазов в лимфатические узлы корня легкого и средо-

Таблица 4

Отдаленные исходы лечения

Средняя продолжительность жизни больных после лечения					
до 1 года		до 3 лет		до 5 лет	
оперированные	неоперированные	оперированные	не оперированные	оперированные	неоперированные
64 из 85 75,3%	20 из 45 44,4%	32 из 85 37,6%	3 из 45 6,7%	22 из 85 25,9%	не дожил никто —

стения после выполнения расширенных пневмонэктомий. Всем прочим больным назначали оперативное лечение в сочетании с химиотерапевтическим. При хорошем состоянии больного, отсутствии выраженной сопутствующей патологии мы проводили дооперационную полихимиотерапию, в случае низких функциональных показателей и тяжелых сопутствующих заболеваний ограничивались послеоперационной лекарственной терапией. Использовали следующие схемы химиотерапии: 1) препараты платины + вепезид; 2) препараты платины + циклофосфан, 3) фармарубицин (рубомидин), винбластин и циклофосфан.

Всем больными ПХТ переносилась удовлетворительно. Операцию после химиотерапии проводили в срок от 3 до 8 суток. Сравнительный анализ послеоперационного течения у больных, перенесших предоперационную ПХТ, и у больных контрольной группы осуществляли по следующим показателям: динамика общего анализа крови на фоне лечения, динамика иммунных показателей, коагулограмма, сроки заживления раны, количество послеоперационных осложнений и летальность. Каких-либо особенностей у больных, находящихся на комбинированном лечении, выявить не удалось.

Основываясь на неутешительных данных хирургического лечения рака легкого у больных молодого возраста, некоторые авторы [1, 2] делают вывод о нецелесообразности проведения им оперативного лечения и рекомендуют ограничиваться консервативной химиолучевой терапией. Анализ отдаленных результатов лечения в нашем исследо-

вании свидетельствует о том, что комбинированное лечение без оперативного компонента неэффективно: 5-летний срок после лечения не пережил ни один больной, который не был прооперирован. Недостаточная эффективность хирургического лечения не является исчерпывающим аргументом для исключения его из комбинированного. Срок с момента окончания лечения у больных, перенесших комбинированное лечение, составляет 1—5 лет, что не позволяет нам пока делать каких-либо статистически достоверных выводов об отдаленных его результатах. Однако 11 из 14 больных молодого возраста, находившихся на комбинированном лечении, живы и чувствуют себя удовлетворительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Padilla J., Calvo V.//Ann. Thorac Surg. — 1997. — Vol. 63. — P. 324—326.
2. Weiden P.L., Piantadosi S.// Chest. — 1994. — Vol. 106. — P. 344S—347S.

Поступила 15.05.00.

PRIMARY LUNG CANCER IN YOUNG PATIENTS

A. Yu. Vorontsov, I. G. Terentyev, A. S. Ozherelyev,
A. V. Pavlunin

S u m m a r y

The peculiarities in the clinical picture, diagnosis and treatment results of young patients with lung cancer are revealed. In patients of the given age group the low- and nondifferentiated cancer forms prevail distinguishing them from patients of other age groups. The nonsatisfactory results of the surgical treatment of the lung cancer in young patients made to us use the combined treatment with extended surgery which caused improvement in remote results.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Г.И. Володина, В.И. Вахитов, М.Р. Садыков, Г.Д. Севастьянова, А.А. Тимофеев

*Кафедра лучевой диагностики (зав. — акад. АН РТ, проф. М.К. Михайлов)
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,
ГСМО "Онкология" (генер. директор — Ф.М. Хайруллин), г. Казань*

Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и остается ведущей причиной смерти от злокачественных опухолей. Неудовлетворительные результаты комбинированного и комплексного методов лечения, значительный процент больных с местно распространенными метастатическими формами, выявляемыми при первичной диагностике (до 70—80% случаев) [2], объясняют пристальное внимание онкологов и лучевых терапевтов к проблеме выбора оптимального лечения рака легкого [3, 5—12].

Хирургическое вмешательство остается основным по значимости и эффективности в лечении рака легкого, хотя оно выполнимо, к сожалению, лишь у 25% первичных больных [2]. Это связано с невозможностью проведения радикальной операции из-за распространенности процесса либо по функциональным показателям, либо при отказе больных от операции. В связи с отсутствием эффективных химиотерапевтических препаратов для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), лучевая терапия этой группы больных становится единственным методом лечения, позволяющим достичь длительной ремиссии заболевания и продлить жизнь.

Данные литературы о результатах лучевой терапии достаточно противоречивы: 5-летняя выживаемость колеблется от 2,5 до 14,5% [4]. Таким образом, представляется практически важным провести анализ ближайших и отдаленных результатов лучевой терапии рака легкого.

Мы располагаем наблюдениями за 266 больными раком легкого, у которых во всех случаях до лечения была проведена цитологическая верификация диагноза рака легкого. Были обследованы только первичные больные с I—IV стадиями НМРЛ (240 чел.) и мелкоклеточным раком легкого — МРЛ (26 чел.),

ранее не получавшие специфической терапии, о продолжительности жизни которых после лечения имелись сведения. Сроки наблюдения за больными составили 2—10 лет.

Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтическом аппарате "АГАТ Р1" по радикальной программе с суммарной очаговой дозой более 55 Гр и по паллиативной программе с дозой не более 45 Гр путем классического фракционирования (разовая очаговая доза — 2 Гр 5 раз в неделю). Использовали индивидуально подобранные оптимальные дозные поля, включающие очаг и регионарные лимфатические узлы (табл. 1—4). Средний возраст больных был 70 лет.

Продолжительность жизни больных с учетом исходного соматического состояния зависит прежде всего от распространенности процесса и гистологической структуры опухоли. Летальность больных НМРЛ в I—II стадиях после радикальной лучевой терапии в течение года составила 55%, в III—IV стадиях — 62—65%, а летальность больных МРЛ в I и II стадиях — 66%, в III — 75%.

Отчетливо выявлена зависимость продолжительности жизни больных раком легкого и от характера лучевой терапии. В этом отношении лучшие результаты были достигнуты после лучевой терапии по радикальной программе. Летальность больных НМРЛ в I—II стадиях после лучевой терапии по нерадикальной программе до одного года варьировала от 60 до 73,6%, в III стадии была равна 78,9%.

Как показал анализ наших наблюдений, 15 (6,2%) больных НМРЛ после лучевой терапии живут и наблюдаются 5 и более лет. У 13 из них была проведена лучевая терапия по поводу НМРЛ в I—II стадиях по радикальной программе и у 2 — по паллиативной. Наши данные соответствуют результатам лучевой терапии рака легкого, представленным в литературе [4].

Результаты лучевой терапии НМРЛ по радикальной программе

Стадии рака	Продолжительность жизни					
	до 6 мес	от 6 мес до года	от 1 года до 2 лет	от 2 до 3 лет	от 3 до 5 лет	свыше 5 лет
I	37,4% (25)	20,8% (15)	15% (11)	18% (13)	2,7% (2)	8,8% (6)
II	33,3% (3)	22,2% (2)	—	11,1% (1)	11,1% (1)	22,2% (2)
III	28,5% (14)	36,7% (18)	16,3% (8)	6,2% (3)	2% (1)	10,2% (5)
IV	9% (1)	54,5% (6)	18% (2)	9% (1)	9% (1)	—

Таблица 2

Результаты лучевой терапии НМРЛ по паллиативной программе

Стадии рака	Продолжительность жизни					
	до 6 мес	от 6 мес до года	от 1 года до 2 лет	от 2 до 3 лет	от 3 до 5 лет	свыше 5 лет
I	36,8% (7)	36,8% (7)	15,7% (3)	5,2% (1)	5,2% (1)	—
II	60,0% (6)	—	20% (2)	20,0% (2)	—	—
III	50% (19)	28,9% (11)	10,5% (4)	5,2% (2)	2,7% (1)	2,7% (1)
IV	62,5% (20)	18,7% (6)	6,2% (2)	—	9,3% (3)	3,1% (1)

Таблица 3

Результаты лучевой терапии МРЛ по радикальной программе

Стадии рака	Продолжительность жизни			
	до 6 мес	от 6 мес до года	от 1 года до 2 лет	от 2 до 3 лет
I	66% (2)	33% (1)	—	—
II	—	—	—	—
III	75% (3)	25% (1)	—	—
IV	—	—	—	—

Таблица 4

Результаты лучевой терапии МРЛ по паллиативной программе

Стадии рака	Продолжительность жизни			
	до 6 мес	от 6 мес до года	от 1 года до 2 лет	от 2 до 3 лет
I	33,3% (2)	33,3% (2)	16,6% (1)	16,6% (1)
II	—	—	—	—
III	33,3% (2)	16,6% (1)	33,3% (2)	16,6% (1)
IV	57% (4)	14% (1)	29% (2)	—

Пятилетняя выживаемость больных НМРЛ при I — II стадиях распространенности процесса после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) по радикальной программе составила 9,8%, при III—IV стадиях — 8,3%, по нерадикальной программе — лишь 2,8%.

Следует отметить, что лучевая терапия остается методом выбора при лечении больных раком легкого, не подлежащих оперативному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А. Материалы II ежегодной Российской онкологической конференции. — М., 1998.
2. Киселева Е.С., Дарьялова С.Н., Бойко А.В., Звекоткина А.С.//Вопр. онкол. — 1985. — № 10. — С. 55—61.
3. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство для врачей/Под ред. чл.-корр. АМН СССР В.И. Чиссова — М., 1989.
4. Переводчикова Н.И., Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого. — М., 1984.

5. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М., 1987.
6. Donato V., Zurio A. et al.// Tumori. — Vol. 85. — P. 174—176.
7. Padilla J., Calvo V. et al.// Arch. Broncopneumol. — 1999. — Vol. 35. — P. 297—298.

Поступила 20.04.00.

REMOTE RESULTS OF THE RADIATION THERAPY OF THE LUNG CANCER

G.I. Volodina, V.I. Vakhitov, M.R. Sadykov,
G.D. Sevastyanova, A.A. Timofeev

S u m m a r y

The results of the radiation therapy of the nonmicrocystic lung cancer in 26 patients are analyzed. It is noted that the life duration of patients with regard to the initial somatic state depends on the process spreading, tumor histologic state and radiation therapy type. The 5-year survival of patients with the first and second stage of the nonmicrocystic lung cancer receiving the radiation therapy according to the radial program.

ОЗОНОТЕРАПИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

В.П. Потанин, В.М. Белопухов, Р.М. Тазиев, М.Х. Мустафин, И.Д. Халимов

Клинический онкологический диспансер (главврач — канд. мед. наук Р.Ш. Хасанов) МЗ РТ, кафедра хирургии и онкологии (зав. — проф. Р.М. Тазиев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Внутривенные инъекции растворенного озона были впервые осуществлены в 1935 г. Пайером при венозном нарушении кровоснабжения [9]. В России получило распространение парентеральное введение терапевтических доз озона, растворенного в физиологических растворах (в основном в 0,9% растворе хлористого натрия) [5]. При проведении парентеральной озонотерапии очень важно знать не только количество растворенного озона в физиологическом растворе, но и механизм его распада [2]. Последний при инфузии озонированного физиологического раствора обусловлен тем, что она проводится в течение определенного времени, а это сопровождается уменьшением концентрации озона в инфузионной среде. При изучении распада озона в физиологическом растворе обнаружилось, что концентрация растворенного озона в физиологическом растворе уменьшается в первую половину часа на 50%, а во вторую — всего лишь на 6%, что очень важно знать при проведении озонотерапии.

В отличие от многих озонотерапевтов, которые при внутривенном вливании озонированного физиологического раствора проводят постоянное барботирование инфузионной среды озонородной смесью, мы в своей практике вводим больным уже озонированный физиологический раствор [7]. Преимуществами нашей парентеральной озонотерапии являются профилактика газовой эмболии сосудов легких, которая может развиваться при первом способе в случае несвоевременного отключения медицинским персоналом больного от внутривенной системы при отсутствии в ней инфузионной среды, а также возможность определения количества растворенного озона перед ее введением пациенту, что невозможно сделать при постоянном барботировании вливаемого раствора [5].

Хирургическое лечение рака легкого отличается объемом оперативного вмешательства и его травматичностью. Техника операций постоянно совершен-

ствуется, тем не менее частота послеоперационных осложнений пока остается высокой. Связать их причину с умением и навыками хирурга не всегда представляется возможным [1, 3]. Согласно современной научной концепции, все патологические состояния начинаются с реологических нарушений микроциркуляции (кровоток, микроциркуляция) и заканчиваются ими [4, 6]. Такое представление вполне подходит для объяснения механизма развития послеоперационных осложнений (тромбозы, эмболии, геморрагии, тромбофилии, ДВС-синдромы, пневмонии, пневмониты, несостоятельность анастомозов и др.). Нарушения микроциркуляции способствуют развитию гипоксии, метаболических нарушений, а в последующем ведут к неадекватному макроциркуляторному поведению крови.

Профилактику и лечение послеоперационных осложнений проводят комплексно по специально разработанным программам эфферентологии, которые постоянно совершенствуются. Учитывая представленный выше механизм развития осложнений и проведенные ранее научные исследования с применением оксигенированных растворов у хирургических больных [8], мы считаем актуальным объяснить механизм положительного клинического эффекта внутривенного использования кристаллоидов, насыщенных озон-кислородной смесью. Метод давно уже прошел этап экспериментальных испытаний и с успехом применяется в лечении различных заболеваний.

Цель нашей работы — это прежде всего улучшение результатов оперативного лечения рака легкого путем патогенетически обоснованной коррекции гемореологических нарушений с помощью озон-кислородных кристаллоидов.

В данной работе описаны результаты озонирования физиологического раствора (NaCl, 0,9%), которое мы производили в течение 15 минут в стандартных флаконах по 450 мл при температуре воздуха 17—20°C методом барботирова-

ния через воздушную иглу кислородно-озоновой смесью, полученной на озонаторе "Озон-5-М". Концентрация озона на выходе аппарата была 50 мг/л. В зависимости от объема радикальной операции озонотерапию проводили от 5 до 7 дней. До операции, на 1, 3, 5 и 7-е сутки после операции исследовали кислотно-основное состояние крови, систему гемостаза (макроциркуляторный, ферментативный гемостаз), напряжение кислорода в тканях и крови.

В нашей работе, проведенной с июня 1996 по декабрь 1999 г., мы проанализировали частоту послеоперационных осложнений и летальность у больных, перенесших радикальные резекции по поводу рака легкого. Больных мы условно разделили на 2 группы. Больных 1-й группы (контрольной) в послеоперационном периоде лечили по стандартной инфузионной программе. Больным 2-й группы (основной) в программу лечения раннего послеоперационного периода добавили внутривенное переливание озонированных кристаллоидов по описанной выше методике.

В 1-ю группу вошли 40 больных (у 20 — I стадия, у 7 — II, у 13 — III). Сопутствующая патология присутствовала у 90% больных. Послеоперационные осложнения развились у 10 (25%): несостоятельность анастомоза — у одного (умер), острое нарушение мозгового кровообращения — у одного (умер), легочно-сердечная недостаточность — у 3, пневмония — у 3, ограниченная эмпиема — у одного, нагноение торакотомной раны — у одного. В целом гнойные осложнения констатированы у 6 (15%) больных. Послеоперационная летальность составила 5% (умерли двое больных).

Во 2-й группе было 160 больных (у 71% — I стадия, у 17,6% — II, у 10,6% — III, у 0,8% — IV). Сопутствующая патология имела у 93,5% больных. Послеоперационные осложнения возникли у 11 (6,9%) больных: кровотечение — у 5, тромбоэмболия легочной артерии — у 2 (умерли), острое нарушение мозгового кровообращения — у одного, легочно-сердечная недостаточность — у одного (умер), бронхиальный свищ — у одного, ограниченная эмпиема — у одного. Гнойные осложнения развились у 2 (1,2%) больных. Послеоперационная летальность составила 1,9% (умерли 3 человека).

По возрасту, полу, структуре сопутствующей патологии, объему выполненных радикальных резекций обе группы были одинаковы (в процентном выражении).

Использование при лечении послеоперационной болезни внутривенной инфузии озона, растворенного в кристаллоидах, увеличивало напряжение кислорода в тканях и крови, стабилизировало метаболический компонент кислотно-основного состояния, способствовало повышению деформируемости (внутренней вязкости) эритроцитов, а также усиливало его дезагрегирующий и гипокоагуляционный эффекты. Благодаря факторам, положительно влияющим на стабилизацию гомеостатического равновесия, частота гнойных осложнений уменьшилась в 12,5 раза, летальность — в 2,6 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В. Рак легкого и продолжительность жизни населения. — Минск, 1987.
2. Болринов Г.А. и др. III Всероссийская научно-практическая конференция. Тезисы докладов — Н.Новгород, 1998.
3. Гагуа Р.О., Давыдов М.И. Всесоюзная конференция "Органосохраняющие и реконструктивные операции в онкологии". — Томск, 1991.
4. Ибатуллин И.А. Гомеостаз и артериальная гипертензия. Сегментарное строение лимфатической системы и его клиническое значение. — Казань, 1998.
5. Зайцев В.Я. III Всероссийская научно-практическая конференция. Тезисы докладов. — Нижний Новгород, 1998.
6. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. — М. 1989.
7. Потанин В.П. Современные технологии в программе регуляции геморрагических нарушений в оперативном лечении рака легких и пищевода: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1998.
8. Тарабарин С.А. Реакция лимфатической системы при острой дыхательной недостаточности и использование оксигенированных растворов у хирургических больных (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 1990.
9. Payr E./Munch. Med. Wschr. — 1935. — Bd. 82. — S. 220—291.

Поступила 20.03.00.

OZONOTHERAPY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE LUNG CANCER

V.P. Potanin, V.M. Belopukhov, R.M. Taziev,
M.Kh. Mustafin, I.D. Khalimov

S u m m a r y

The ozonotherapy influence on the postoperative treatment in patients after the radical lung resection due to the lung cancer is analyzed. The studies were performed from 1996 to 1999. The patients were divided into two group: the patients of the first group (40 persons) were treated with the standard infusion therapy in the postoperative period, the patients of the second group (160 persons) were treated with ozoned crystalloids combined with the standard therapy. Due to the ozonotherapy the purulent complications in the second group reduced by a factor of 12,5 and mortality reduced by a factor of 2,6.

МАРКЕРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В РАКОВЫХ ОПУХОЛЯХ ГОРТАНИ

*С.В. Петров, Р.Н. Кулагин, Д.Э. Цыплаков, О.В. Нефедов,
В.В. Савельев, А.Р. Уткузов, Н.Т. Райхлин*

*Клинический онкологический диспансер (главврач — канд. мед. наук Р.Ш. Хасанов) МЗ РТ,
кафедра патологической анатомии (зав. — проф. Н.И. Шамсутдинов) Казанского
государственного медицинского университета, ГСМО "Онкология"
(генер. директор. — Ф.М. Хайруллин), г. Казань, НИИ клинической онкологии РОНЦ РАМН
(директор — чл.-корр. РАМН, проф. М.И. Давыдов), г. Москва*

Одним из ключевых клинико-морфологических параметров раковой опухоли, наряду с инвазивностью, степенью анаплазии, васкуляризацией, апоптозом, считается интенсивность пролиферации в клетках новообразования [12, 21]. Рост пролиферативной активности раковых клеток в конечном счете ведет к появлению мультиклональных субпопуляций и к увеличению шансов того, что некоторые из них приобретут способность к метастазированию [27]. Имеются различные подходы в оценке интенсивности клеточного цикла в опухолях. Традиционными методами являются подсчет митотического индекса, индекса включения тимидина [22] и проточная цитометрия, выявляющие клетки, находящиеся в фазе синтеза клеточного цикла. Достаточно новый подход к исследованию кинетики клетки — это простое серебрение белка, ассоциированного с ядрышковым организатором (AgNOR) [20].

В последние годы для изучения пролиферативных процессов в опухоли используется иммуногистохимический анализ молекул, играющих важную роль в клеточном цикле [5]. К ним относятся белки Ki-67, MPM-2, PCNA, ряд циклинов и др. Гибридомные технологии позволили получить моноклональные антитела, выявляющие эти молекулы в парафиновых и криостатных срезах различных опухолей человека. PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen — антиген ядер пролиферирующих клеток), ядерный белок с молекулярной массой 36 кДа, является вспомогательным полипептидом дельта ДНК-полимеразы [9]. PCNA был впервые выделен Miyachi [17] из сыворотки пациентов с системной красной волчанкой. Содержание PCNA в ядрах повышается в S-G2-фазах клеточного цикла и отсутствует в фазе G₀.

Другой ядерный антиген Ki-67 экспрессируется во всех активных фазах цикла [7] и быстро разрушается по его окончании [8]. Как и PCNA, этот антиген выявляется при иммуногистохимическом исследовании в ядрах пролиферирующих клеток и отсутствует в покоящихся клеточных элементах нормальных тканей. Антитела к другому маркеру — белку MPM-2 — окрашивают цитоплазму клеток, находящихся в фазе митоза. MPM-2 антиген синтезируется в течение интерфазы и фосфорилируется в M-фазе.

В ряде опухолей человека найдена корреляция между количеством клеток, окрашенных PCNA, Ki-67 (индекс Ki-67 или PCNA) и степенью гистопатологической дифференцировки. Увеличение индекса PCNA прямо коррелирует с частотой метастазирования опухоли в регионарные лимфатические узлы [26].

Индекс мечения PCNA используется для прогноза ответа на лучевую и химиотерапию. Лучший ответ на облучение отмечен у больных с высоким индексом PCNA в раковых опухолях шейки матки [19] и гортани [18]. Tsuji T. и соавт. [24] обнаружили снижение экспрессии PCNA после химиотерапии ротоглоточного рака, что позволило им оценивать ответ раковых клеток на антибластомные препараты последовательным измерением индекса PCNA. В то же время работ, касающихся пролиферативной активности клеток рака гортани, в литературе недостаточно, и их результаты противоречивы [4]. Корреляция между индексом PCNA и гистопатологической дифференцировкой опухоли показана рядом авторов [12, 14], хотя в исследованиях других подобная закономерность не обнаружена [18, 21].

Целью нашего исследования являлось изучение закономерностей пролифера-

тивных процессов, происходящих в клетках рака гортани.

Материалом для иммуногистохимического исследования служили криостатные и парафиновые срезы 66 плоскоклеточных раков и нормальный эпителий гортани, не пораженный опухолью (см. табл.). Использовались следующие моноклональные антитела: 1) клон PC10 (DAKO) к антигену ядер пролиферирующих клеток (PCNA); 2) MKAT клон Ki-67 (DAKO); 3) клон MPM-2 (DAKO). Индекс пролиферации подсчитывали с использованием морфометрической окулярной сетки в 20 полях зрения, при этом учитывали 500 клеток [1]. Мы считали ядра позитивно окрашенными при реакции любой интенсивности. Статистическую обработку производили с помощью критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. В качестве системы визуализации при-

кого эпителия [3]. Использовали антитела к цитокератинам № 1, 2, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 18, 19, антигену G36-19 корнеодесмосом эпидермиса, антигену D40-10 кератогиалиновых гранул, F-711 и F-105 к филлагрину и профиллагрину (любезно предоставлены проф. G. Segre; Тулузский университет, Франция).

Метастазы в регионарные лимфатические узлы были выявлены в 16 (24,2%) случаях, в то время как гематогенные метастазы не обнаружили. Комбинированное лечение (облучение + операция) перенесли 34 (51,5%) пациента.

В нормальной слизистой оболочке гортани на PCNA и Ki-67 окрашивались ядра базальных клеток как многослойного, так и многорядного эпителиев. В целом, индексы мечения PCNA и Ki-67 оказались идентичными. Антиген MPM-2 в нормальном эпителии не был обнаружен. Средний индекс PCNA для исследуемых раковых опухолей составил $62,5 \pm 2,8\%$, а индекс Ki-67 — $45,7 \pm 3,7\%$. В высокодифференцированных опухолях (степень дифференцировки G1) PCNA- и Ki-67-позитивные ядра опухолевых клеток определялись по периферии опухолевых гнезд и вокруг “раковых жемчужин” (см. рис.). Белок MPM-2 выявлен в цитоплазме опухолевых клеток, находившихся по периферии раковых гнезд.

В низкодифференцированных раковых опухолях (степень дифференцировки G3) PCNA- и Ki-67-позитивные ядра имели место как по периферии, так и в центре раковых гнезд. Маркер M-фазы клеточного цикла MPM-2 был обнаружен в цитоплазме большинства опухолевых клеток в 8 из 15 наблюдений.

В высокодифференцированных раковых опухолях индекс PCNA составил в среднем $60,9 \pm 4,0\%$, в низкодифференцированных — $65,4 \pm 1,9\%$ ($P > 0,05$), индекс Ki-67 — $50,5 \pm 4,5\%$ и $56 \pm 10,2\%$ соответственно ($P < 0,05$).

В ряде низкодифференцированных раковых опухолей нами были выявлены цитокератины №№ 1, 10, характерные для ороговевающего многослойного плоского эпителия. В этой группе опухолей индекс пролиферации составил $66,2 \pm 1,33\%$ и соответствовал таковому во всей серии G3 опухолей.

При анализе пролиферации клеток умеренно дифференцированных раковых опухолей обнаружена позитивная ядерная реакция на PCNA и Ki-67 не только по периферии, но и ближе к центру

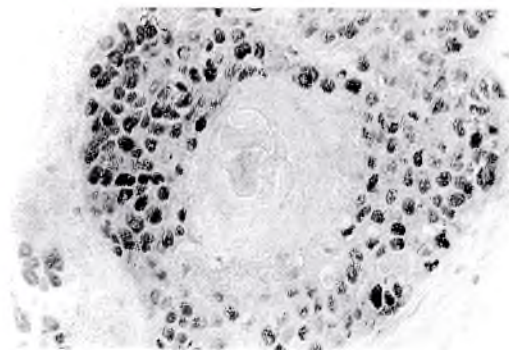
Распределение больных по полу, возрасту и локализации новообразований

	Число пациентов	
	абс.	%
Пол		
мужчины	65	98,5
женщины	1	1,5
Возраст		
< 40	3	4,6
< 60	37	56
> 60	26	39,4
Клиническая стадия		
II стадия	23	34,5
III стадия	28	42,5
IV стадия	15	23
Гистопатологическая дифференцировка		
G1	27	41
G2	17	25,8
G3	22	33,2
Локализация в полости гортани		
над связками	14	21
голосовые связки	8	12
подсвязочное пространство	3	5
трансларингеально*	41	62

Примечание. * Опухоль занимает два и более отдела в полости гортани.

меняли стрептавидин-биотиновый метод в наборе LSAB+ (DAKO); пероксидазу проявляли раствором диаминобензидина или аминэтилкарбазола.

Гистологическую дифференцировку оценивали по стандартным критериям [2], а также с помощью иммуногистохимического окрашивания на маркеры степени зрелости многослойного плос-



Окрашивание ядер клеток высокодифференцированного рака с помощью антител к PCNA выявляет участки опухоли с активной клеточной пролиферацией. Центральная часть ракового гнезда не окрашена.

Антитела PC10, LSAB-метод, хромоген-диаминабензидин. $\times 400$.

опухолевых гнезд ($61,2 \pm 1,4\%$ и $62,9 \pm 1,3\%$ соответственно). Клетки, реагирующие на белок MPM-2, лежали беспорядочно по всем опухолевым пластам, причем в каждом четвертом случае окрашивалось до 60% клеток.

Для второй клинической стадии плоскоклеточного рака индекс PCNA составлял $59,3 \pm 3,3\%$, для третьей — $63,7 \pm 2,5\%$ и четвертой — $64,6 \pm 2,7\%$. Достоверные различия были отмечены при сравнении II и IV стадий ($P < 0,01$), II и III стадий ($P < 0,05$). Индекс Ki-67 у больных во II клинической стадии был равен $64,4 \pm 0,5\%$, в III — $43,4 \pm 4,7\%$ и в IV — $62,7 \pm 3,7\%$. Наименьший индекс обнаружен в III стадии, и при его сравнении с индексами II и IV стадий обнаружены достоверные различия ($P < 0,05$ и $P < 0,001$ соответственно).

Несмотря на то что у леченных больных индекс PCNA был выше ($65,6 \pm 9,1\%$), чем у больных, не получавших радиотерапию ($63,8\% \pm 1,9$), различий между ними не обнаружено ($P > 0,05$). Напротив, индекс Ki-67 различался ($P < 0,02$), среднее его значение у леченных больных составляло $35,0 \pm 6,7\%$, а у нелеченных — $56,8 \pm 3,7\%$.

У больных с метастазами в шейные лимфатические узлы индекс PCNA в первичной опухоли был равен $65,7 \pm 0,8\%$, без метастазов — $63,3 \pm 2,8\%$ ($P > 0,05$). Индекс Ki-67 в надсвязочных опухолях составлял $54,6 \pm 6,6\%$, в опухолях связочного пространства — $58,8 \pm 8,9\%$ ($P > 0,05$).

В результате анализа 66 случаев плоскоклеточного рака гортани нами показано, что позитивная реакция на PCNA и Ki-67 определялась во всех изученных

опухолях в виде диффузной и/или зернистой окраски ядер. В плоскоклеточных раковых опухолях некоторыми авторами описана неспецифическая цитоплазматическая окраска на Ki-67 [14, 28], которую мы не учитывали.

Нами показано, что в центре гнезд высокодифференцированного рака ядра клеток обычно негативны. Подобные находки ранее были обнаружены в ороговевающих раковых опухолях головы и шеи и раке шейки матки [12, 25]. В низкодифференцированных раковых опухолях число позитивных клеток, как правило, увеличивалось, причем оба маркера имели тенденцию к окрашиванию клеток по периферии опухолевых гнезд. Подобный феномен был описан Kearsley и соавт. [12], которые считали, что периферические клетки являются пролиферирующими менее зрелыми клеточными элементами, предшественниками более дифференцированных клеток центральной части опухолевого пласта. В наших случаях PCNA-позитивных клеток было существенно больше, нежели клеток, окрашенных на Ki-67. Это соответствует биохимическим данным о более длинном по сравнению с Ki-67 периоде полужизни белка PCNA [11]. К тому же PCNA ассоциирован с процессами репарации ДНК и может экспрессироваться тогда, когда синтез ДНК не происходит [15]. Уровень PCNA зависит не только от синтеза ДНК, но и от активности ряда факторов роста [6] и некоторых онкогенов [16]. Несмотря на эти данные, большинство авторов считают PCNA вполне надежным маркером клеточной пролиферации в раковых опухолях.

Что касается связи индекса PCNA с клинической стадией заболевания, то нами обнаружено их различие между II и III ($P < 0,05$) и II и IV ($P < 0,01$) стадиями. Для индекса Ki-67 эти различия были выше ($P < 0,05$ и $P < 0,001$ соответственно), что согласуется с результатами одних авторов [5, 9, 10] и противоречит сообщениям других [13, 21, 23]. Известно, что рост опухоли зависит не только от пролиферации клеток, но и от степени апоптоза, васкуляризации [28], поэтому возникающие противоречия можно частично объяснить сочетанным действием этих факторов. В части низкодифференцированных (G3) раковых опухолей, даже при наличии в их клетках биохимических признаков ороговеания, сохраняется высокий уровень про-

лиферации, характерный для всей этой группы.

Наши данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о подавляющем действии облучения на пролиферативную активность клеток плоскоклеточного рака гортани, причем этот эффект улавливается только при анализе индекса Ki-67, но не PCNA. Мы согласны с мнением Gunzl и соавт. [10], что высокие значения индекса пролиферации в плоскоклеточных раках гортани позволяют предсказать хороший ответ на облучение этих больных. Из-за нестабильности результатов мечения опухолевых клеток с помощью антител к MPM-2 экспрессия этого антигена в плоскоклеточных раках требует дальнейшего исследования.

ВЫВОДЫ

1. В отличие от классического митотического индекса, индексы мечения Ki-67 и PCNA являются надежными и воспроизводимыми на рутинном клиническом материале показателями пролиферативной активности клеток раковых опухолей гортани. Исследование антигена Ki-67 предпочтительнее, нежели PCNA, так как более точно отражает уровень пролиферации раковых клеток.

2. Имеется обратная связь индекса пролиферации в клетках плоскоклеточного рака гортани и степени дифференцировки опухоли.

3. Обнаружена прямая корреляция индекса пролиферации клеток плоскоклеточного рака гортани с клинической стадией болезни.

4. Предоперационная лучевая терапия вызывает значительное снижение темпов пролиферации клеток плоскоклеточного рака гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов А.Г. Медицинская морфометрия — М., 1990.
2. Классификация злокачественных опухолей по системе TNM (4-е издание) — М., 1989.
3. Петров С.В. Гистогенез и диагностика эпителиальных опухолей шейки матки и кожи // Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1994.
4. Barona de Guzman R., Martorell M.A., Basterra J. et al. // Laryngoscope. — 1993. — Vol. 103. — P. 538 — 540.
5. Begg A.C., Hofland I., Moonen I. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1990. — Vol. 19. — P. 1449-1453.
6. Beserga R. // J Cell Sci. — 1991. — Vol. 98. — P. 433 — 436.

7. Brown D.C., Gatter K.C. // Histopathology. — 1990. — Vol. 17. — P. 489 — 503.
8. Bruno S., Dazykiewicz Z. // Cell Proliferat. — 1992. — Vol. 25. — P. 31 — 40.
9. Fairman M.P. // J. Cell Sci. — 1990. — Vol. 95. — P. 1 — 4.
10. Gunzl H.J., Horn H., Schecke R. et al. // Eur. J. Cancer. Part B. Oral Oncol. — 1993. — Vol. 29(B). — P. 140 — 145.
11. Hall P.A., Levison D.A., Wood A.L. et al. // J. Pathol. — 1990. — Vol. 162. — P. 285 — 294.
12. Kearsley J.H., Furlong K.L., Cooke R.A. et al. // Br. J. Cancer. — 1990. — Vol. 61. — P. 821 — 827.
13. Kram A., Domagala W. // Pol. J. Pathol. — 1996. — Vol. 47. — P. 183 — 187.
14. Lorz M., Meyer-Breiling E., Bettinger R. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 1994. — Vol. 251. — P. 91 — 94.
15. McCormick D., Hall P.A. // Histopathology. — 1992. — Vol. 21. — P. 591 — 594.
16. Mercer W.E., Shields M.T., Ling D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 1958 — 1962.
17. Miyachi K., Fritzler M.J., Tan E.M. et al. // J. Immunol. — 1978. — Vol. 121. — P. 2228 — 2234.
18. Munck-Wikland E., Fernberg J.O., Kaylenstierna R. et al. // Oral. Oncol. Eur. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29B. — P. 75 — 79.
19. Oka K., Hoshi T., Arai T. // Cancer. — 1992. — Vol. 70. — P. 1545 — 1550.
20. Ploton D., Menager M., Jeannesson P. et al. // Histochem. J. — 1986. — Vol. 18. — P. 5 — 14.
21. Shin D. M., Voravud N., Ro J.Y. et al. // J. Nail. Cancer Inst. — 1993. — Vol. 85. — P. 971 — 978.
22. Silvestrini R., Diadone M.G., Di Fronzo G. et al. // Breast Cancer Res. Treat. — 1986. — Vol. 7. — P. 161 — 167.
23. Spafford M.F., Koeppe J., Pan Z. et al. // Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg. — 1996. — Vol. 122. — P. 627 — 632.
24. Tsuji T., Sasaki K., Kimura Y. et al. // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. — 1992a. — Vol. 21. — P. 369 — 372.
25. Tsuji T., Shrestha P., Yamada K. et al. // Virchows. Archiv. A Pathol. Anat. — 1992. — Vol. 420. — P. 377 — 383.
26. Tsyplakov D.E., Petrov S.V., Kulagin R.N. // Pathol. Oncol. Res. — 1997. — Vol. 3. — P. 121 — 125.
27. Tubiana M., Courdi A. // Radiother. Oncol. — 1989. — Vol. 15. — P. 1 — 18.
28. Verhoeven D., Bourgeois N., Derde M.P. // Histopathology. — 1990. — Vol. 17. — P. 505 — 509.

Поступила 28.03.00.

PROLIFERATION MARKERS OF TUMORAL CELLS IN THE LARYNX CANCER

S. P. Petrov, E. N. Kulagin, D. E. Tsyplakov,
O. V. Nefedov, V. V. Savelyev, A. R. Utkuzov,
N. T. Raikhman

S u m m a r y

The cell proliferative process in the larynx cancer is studied. Contrary to the classical mitotic index the Ki-67 and PCNA indices are reliable and reproducible on the clinical material by the proliferative cell activity indices of the larynx tumors. There is a reverse connection between the proliferation index in cells of the squamous larynx cancer and the tumor differentiation. The direct correlation of the cell proliferation index of the squamous larynx cancer with the disease stage is revealed. The preoperative radiation therapy significantly decreases the cell proliferation rates of the squamous larynx cancer.

МИКРОВЕЗИКУЛЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

*Д.М. Зубаиров, И.А. Андрушко, Л.Д. Зубаирова, Г.Ю. Свинтенюк, А.Р. Ахмадеев,
В.Н. Григорьев, З.М. Нехорошкова*

Кафедра биохимии (зав. — акад. АН РТ, проф. Д.М. Зубаиров), кафедра патофизиологии (зав. — проф. М.М. Миннибаев) Казанского государственного медицинского университета, Республиканская клиническая больница (главврач — Р.Г. Фатихов) МЗ РТ

Коагулопатия у больных острыми лейкозами, особенно острым промиелоцитарным лейкозом, часто является комплексной и состоит из классического синдрома ДВС [3, 8], системного фибринолиза и гемостатических сосудистых нарушений, вызванных протеолитическими ферментами.

На протяжении ряда лет мы изучали гемокоагуляционную активность циркулирующих в кровотоке микрочастиц, происходящих из форменных элементов крови и эндотелия [1, 4, 5, 7]. Удаление микровезикул приводит к снижению гемокоагуляционного потенциала бестромбоцитной плазмы крови. Мембраны микровезикул, содержащие фосфатидилсерин, предоставляют каталитическую поверхность для внутренней “теназы” (надмолекулярный комплекс, состоящий из факторов IXa и VIIIa, а также фосфолипидов) и протромбиназного комплекса, и способны стимулировать протеолитическую инактивацию факторов Va и VIIIa активированным протеином C в соединении с протеином S.

Взаимосвязь между дифференциацией миелоидных клеток у человека и апоптозом остается неясной [13]. Последние исследования показали, что конечная дифференциация отнюдь не обязательно ведет к апоптотической смерти миелоидных клеток. Другие авторы отмечают, что индукция дифференциации связана с увеличенной резистентностью к химиотерапии и гамма-излучению, вызывающей апоптоз. В то же время было установлено, что апоптотические лимфоциты ускоряют свертывание крови ввиду экспрессии на их внешней мембране фосфатидилсерина [11]. Этот процесс тесно связан с микровезикуляцией клеточных мембран [14].

Одной из причин, препятствующих успешному лечению больных острыми лейкозами, является развитие синдрома ДВС [8, 12], поэтому мы поставили задачу изучить выраженность процесса микровезикуляции в периферической

крови больных острыми лейкозами. Такой аспект решения данной проблемы был выбран нами неслучайно: гемокоагуляционный потенциал определяется не только количественным содержанием факторов свертывающей и противосвертывающей систем, но и уровнем микровезикул.

Под нашим наблюдением находились 11 первичных больных, из них у 5 пациентов был острый миелобластный лейкоз, у 5 — острый лимфобластный лейкоз и у одного — множественная миелома. Диагноз устанавливали на основании данных клиники, гемограмм, протеинограмм, миелограмм, цитохимии и иммунофенотипирования клеток костного мозга методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к антигенам HLA-DR, CD10, CD34, CD38, CD71, CD95, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD24, CD72, sIgM, sIgG, κ -цепей, λ -цепей, CD11b и лазерного проточного цитофлюориметра «EPICS-XL-MCZ, Coulter».

Идентификация микровезикул осуществляется электронной микроскопией, по гемокоагуляционной активности, иммунологическому обнаружению гликопротеина Ib, гликопротеина IIb/IIIa, α IIb β_3 , P-селектина и β_2 -гликопротеина, α -CD41, гемоглобина, щелочной фосфатазы, 5'-нуклеотидазы. Одним из наиболее универсальных маркеров микровезикуляции является предложенный и использованный нами интегральный цитоплазматический фермент 5'-нуклеотидаза [6, 10]. Для контроля изучена активность 5'-нуклеотидазы у 9 мужчин и 4 женщин. На основании проведенных исследований установлены следующие ее нормативы в гепаринизированной плазме крови: у мужчин — $77,9 \pm 16,4$ нкат/л, у женщин — $78,6 \pm 18,6$ нкат/л.

Все обследованные больные острыми лейкозами далее получали программную полихимиотерапию «7+3», «5+2» в сочетании цитостатиков (рубомидин, цитозар, вепезид).

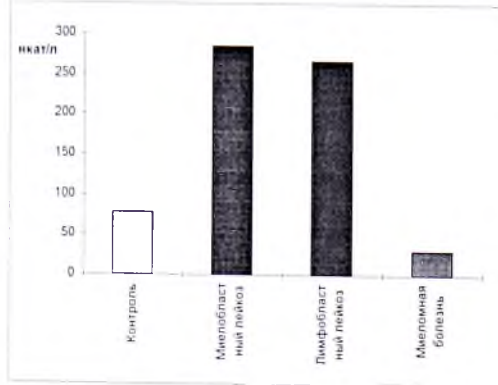


Рис. 1. Содержание микровезикул в гепаринизированной плазме крови у больных острыми лейкозами.

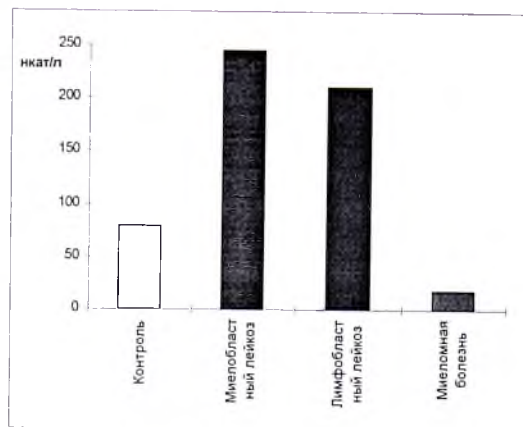


Рис. 2. Содержание микровезикул в сыворотке крови у больных острыми лейкозами.

У больных острым миелобластным лейкозом на 1–2-й день поступления в клинику до начала курса лечения было установлено повышенное содержание микровезикул в гепаринизированной плазме ($283,99 \pm 128,26$ нкат/л) и в сыворотке крови ($244,31 \pm 44,05$ нкат/л). Почти такое же содержание микровезикул обнаружилось и в крови больных острым лимфобластным лейкозом (в гепаринизированной плазме — $265,76 \pm 88,61$ нкат/л; в сыворотке — $210,83 \pm 76,89$ нкат/л). Как видно из представленных данных, активность маркерного фермента микровезикул 5'-нуклеотидазы заметно превышает показатели микровезикуляции у здоровых лиц (рис.1).

В плазме крови содержание микровезикул было больше, чем в сыворотке (рис. 2). Это обусловлено тем, что они, вовлекаясь в фибриновый сгусток, в сыворотке крови остаются в меньшем количестве.

Полихимиотерапия не оказывает нормализующего влияния на повышенный уровень микровезикул. На рис. 3 показана динамика процесса микровезикуляции у больного Р., 60 лет (диагноз «острый лимфобластный лейкоз»). Программная полихимиотерапия «7+3» была начата на 2-й день после первого исследования состояния микровезикуляции.

По данным Holme et al.[12], микровезикулы проявляют сродство к растворенному и иммобилизованному фибриногену и соагрегируют с тромбоцитами. Тем не менее, по нашим данным, только 23,35% микровезикул связываются со сгустком фибрина, 76,65% ($P < 0,01$) — сохраняются в сыворотке крови.

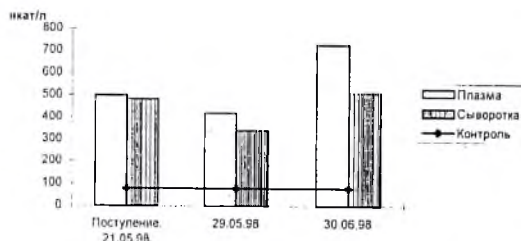


Рис. 3. Содержание микровезикул в плазме и сыворотке крови больного острым лимфобластным лейкозом в процессе лечения.

Несмотря на то что содержание микровезикул в плазме крови, стабилизированной гепарином, больше, чем в сыворотке, исследование последней у больных острыми лейкозами является более перспективным с диагностической точки зрения. Получить сыворотку крови по сравнению со стабилизированной сухим гепарином плазмой крови значительно проще технически.

Выраженная микровезикуляция, отмеченная нами в некоторых случаях на пике цитостатического лечения, является, по всей вероятности, проявлением развивающегося в это время диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, описанного Ф.Э. Файнштейном [8], и, более того, одной из его причин.

Низкий уровень микровезикул был обнаружен в крови больной Х., 48 лет, страдающей множественной миеломой (II Б стадия, иммунохимический тип G/k). Активность маркерного фермента микровезикул 5'-нуклеотидазы в гепаринизированной плазме у этой больной составляла лишь 29,94 нкат/л и в сыворотке — 17,96 нкат/л. Как известно, множественная миелома является дифференцирующейся В-клеточной опухолью.

Для данного заболевания характерен синдром повышенной вязкости крови [2], обусловленный циркулирующим в крови высокомолекулярным парапротеином. Сниженную активность 5'-нуклеотидазы при этом синдроме, резко отличающуюся от высокого показателя у больных острыми лейкозами, можно объяснить двумя механизмами: 1) иммунокомплексной блокадой фермента, скрадывающей истинное содержание микровезикул; 2) подлинным подавлением процесса микровезикуляции под действием парапротеина.

Ранее было экспериментально показано, что микровезикулы, происходящие из тромбоцитов, через 24 часа после воздействия на эндотелиальные клетки из вены пупочного канатика человека увеличивают адгезию к ним лейкозных промиелоцитарных клеток U-937 [9]. На моноцитах и лейкозных клетках при стимуляции микровезикулами увеличивалось количество адгезивных антигенов (CD11a/CD18), и макрофагов (CD11b/CD18), но возрастало количество am/b2, CD11c/CD18, а экспрессии очень поздних внутриклеточных адгезивных антигенов ICAM-1 не происходило. Подобно арахидоновой кислоте, микровезикулы индуцировали хемотаксис этих видов клеток. GF 109203X — специфический ингибитор протеинкиназы C — в значительной мере ослаблял хемотаксис лейкозных клеток.

На основании этих данных можно предположить, что впервые обнаруженный нами феномен усиления выраженности микровезикуляции при острых лимфобластном и миелобластном лейкозах является существенным патофизиологическим механизмом регуляции взаимодействия лейкозных клеток с эндотелием и другими клетками крови.

В целом, полученные результаты показывают, что активация гемостаза протекает не только в жидкой фазе плазмы крови и на поверхности клеток эндотелия, тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, но также на поверхности образований промежуточного размера от 0,1 до 0,9 мкм, причем у больных острыми лейкозами количество их значительно увеличено. Дальнейшее изучение механизма усиления микровезикуляции при острых лейкозах позволит уточнить патогенез синдрома ДВС при данных

заболеваниях и определить значение этого процесса для клиники, диагностики и прогноза ряда других болезней крови.

Поддержано грантами АНТ 03-5.5.1/99(ФП) и НИОКР 05-03.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бышевский А.Ш., Зубаиров Д.М., Терсенов О.А. Тромбопластин. Новосибирск — 1993.
2. Голенько А.К., Шабалин В.Н. Множественная миелома. — Санкт-Петербург, 1995.
3. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Зубаирова Л.Д. и др. // Казанский мед. ж. — 2000. — № 3. — С.185—187.
4. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Сторожев А.Л. // Кардиология. — 1974 — N11 — С. 75—80.
5. Зубаиров Д.М., Грицук Г.Н. и др. Система свертывания крови и фибринолиз. / Материалы III Всесоюзной конференции. — Киев, 1969.
6. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А. Способ оценки тромбопластинемии по определению активности маркерного фермента 5'-нуклеотидазы. Методические рекомендации. — Казань, 1987.
7. Зубаиров Д.М., Тиммербаев В.Н. // Гематол. трансфузиол. — 1991. — № 4. — С. 5 — 9.
8. Файнштейн Ф.Э., Лагутина Н.Я. и др. // Пробл. гематол. и перелив. крови. — 1980. — № 3. — С. 10.
9. Barry O.P., Pratico D. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P.136 — 144.
10. Cambell D.M. // J. Biochem. — 1969. — 82. — P.2.
11. Fadok V.A., Voelker D.R. et al. // J. Immunol. — 1992. — Vol. 148. — P.2207.
12. Holme P.A., Solum N.O. et al. // Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 79. — P. 389 — 394.
13. Ketley N.J., Allen P.D. et al. // Blood. — 1997. — Vol. 90. — P. 4578 — 4587.
14. Zwaal R.F.A., Schroit A.J. // Blood. — 1997. — Vol. 89. — P. 1121 — 1132.

Поступила 27.06.00.

MICROVESICULAS IN BLOOD OF PATIENTS WITH ACUTE LEUKOSES

D. M. Zubairov, I.A. Andrushko, L.D. Zubairova,
G.Yu. Svintenok, A.R. Akhmadeev, V.N. Grigoriev,
Z.M. Nekhoroshkova

Summary

The significant increase of the content of microvesiculas both in the heparinized plasma and in blood serum in patients with acute myeloblastic and acute lymphoblastic leukemia is revealed. Polychemotherapy didn't show normalizing effect on the microvesiculation manifestation. In contrast to acute leucemia in the multiple myeloma the low level of microvesiculas is found. The possible mechanisms of invoking microvesiculas in the clinical picture of the disseminated intravascular blood coagulability syndrome in leukemia as well as in the regulation of the interaction of leukenic cell with the other blood cell and endothelium are discuss.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОРТАНОГЛОТКИ И ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Е.И. Сигал, В.А. Чернышев, А.Р. Уткузов

*Клинический онкологический диспансер (главрач — канд. мед. наук Р.Ш. Хасанов)
МЗ РТ, г. Казань*

Оперативное лечение рака гортаноглотки с распространением на шейный отдел пищевода и рака шейного отдела пищевода с переходом на гортаноглотку имеет свои особенности. Единственной операцией при этой патологии является удаление шейного отдела пищевода вместе с гортаноглоткой, гортанью и частью трахеи. Подобного рода операция — ларингофарингоэзофагэктомия была разработана уже давно [8] и получила признание. Тем не менее число рецидивов в культе пищевода оставалось высоким. По данным Ю.Л. Гамбурга [1], из 17 больных раком шейного отдела пищевода с поражением гортаноглотки, которым было произведено хирургическое и комбинированное лечение (лучевая терапия и шейная ларингофарингоэзофагэктомия), у 13 возникли рецидивы опухоли в культе пищевода. На этом основании Ю.Л. Гамбург считает, что при поражении шейного отдела пищевода удалять последний следует целиком. Им и его сотрудниками приведены данные о 8 операциях — полном удалении гортаноглотки и пищевода двумя бригадами хирургов. Пластику пищевода выполняли на втором этапе, спустя несколько месяцев, как правило, с помощью тонкой кишки. Подобного мнения придерживался и В.Н. Казанский [2], который считал, что при оперативном лечении рака пищеводно-глоточного отдела методом выбора является тотальное удаление пищевода вместе с гортанью и гортаноглоткой. Последующее или даже одномоментное пластическое воссоединение пищеводной трубки выполняется антиперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка по Гаврилиу. Fairman и John [5], основываясь на малоутешительных результатах циркулярной резекции гортаноглотки, предложили расширенную

ларингэктомию с круговой резекцией гортаноглотки и резекцией всего пищевода с одномоментной кишечной пластикой. В России в 1970 г. была выполнена первая операция — расширенная ларингэктомия с круговой резекцией гортаноглотки, субтотальной тиреоидэктомией, тотальной эзофагэктомией и одномоментной пластикой пищевода антиперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка [1].

В связи с большой травматичностью, объемом удаляемых тканей, необходимостью второй бригады торакальных хирургов подобную операцию в России и странах СНГ долго не выполняли. Развитие методик трансиатального выделения пищевода (без торакотомии), использование для одномоментной пластики пищевода изоперистальтического стебля из большой кривизны желудка или части ободочной кишки и создание надежных фарингеальных анастомозов позволили по-новому взглянуть на эту проблему. В зарубежных клиниках эта операция стала называться тотальной ларингофарингоэзофагэктомией. По данным зарубежных авторов [4—7], послеоперационная летальность колебалась от 3—5% до 10%. Частота несостоятельности фарингеального анастомоза составляла 5—10%. По мнению большинства онкологов, при тотальной эзофагэктомии риск операции не увеличивался, частота осложнений значительно не возрастала, через 6—10 дней восстанавливалось питание через рот, и на 19—21-й день больных выписывали домой. Одномоментное восстановление пищеводного пути за счет желудочной трубки является методом выбора при тотальной ларингофарингоэзофагэктомии.

В отечественной литературе имеются единичные описания тотальной ла-

рингофарингоэзофагэктомии с одномоментной эзофагофарингопластикой желудочным трансплантатом [1, 2], поэтому мы хотим поделиться опытом выполнения 20 подобных операций в период с 1993 по 1999 г. До настоящего времени четко не определены показания к таким обширным операциям и не разработаны детали восстановительного этапа операции.

Мы считаем, что показаниями к тотальной ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментным восстановлением пищевого пути являются обширные опухоли гортани и гортаноглотки с поражением шейного отдела пищевода, рак устья пищевода и шейного отдела пищевода, синхронные опухоли пищевода и гортаноглотки, рак шейного отдела пищевода с врастанием в трахею и щитовидную железу, рак щитовидной железы с врастанием в пищевод и трахею, рецидивные опухоли гортани и гортаноглотки после комбинированного лечения.

У всех наших больных был местно распространенный рак гортаноглотки и шейного отдела пищевода $T_4N_0-2M_0$ (TNM-98). У 8 больных определялся продолженный рост рака гортаноглотки и устья пищевода после проведенных лучевой и химио-лучевой терапии. У 5 больных рак гортаноглотки сочетался с поражением устья пищевода, выраженной дисфагией, нарастающей кахексией, что явилось противопоказанием к лучевой терапии, у 3 — с раком шейного отдела пищевода с поражением его устья после лучевой терапии, у 3 — с рецидивом рака гортани с поражением устья пищевода после нескольких курсов лучевой терапии и операции (резекции и экстирпации гортани). У одного больного был синхронный рак гортаноглотки II стадии и средней трети пищевода III стадии.

Мужчин было 12, женщин — 8 в возрасте от 31 года до 63 лет. Средний возраст больных составил 52,5 года. Все больные имели гистологически подтвержденный диагноз плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки. У 4 больных обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи.

Стандартной операцией была ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной эзофагофарингопластикой изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка, проведенным в заднем средостении, и фарингогастростомозом на шее. Одному больному эзофагофарингопластика выполнена левой половиной ободочной кишки. Всем больным была произведена двусторонняя шейная лимфаденэктомия. Оперировали две бригады хирургов (схема операции представлена на рисунке).

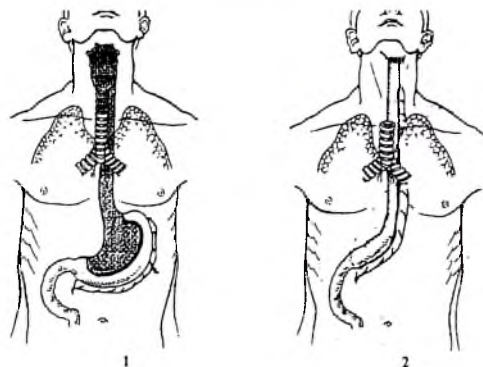


Схема тотальной ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода и глотки изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка:

1 (выделенная область) — удаляемые ткани и органы; 2 — изоперистальтический стебель из большой кривизны желудка, проведенный в заднем средостении и подшитый к ротоглотке.

Хирурги первой бригады после Т-образного разреза кожи на шее выполняли расширенную экстирпацию гортани и гортаноглотки, особо не отличавшуюся от описания подобной операции в отечественных монографиях [1—3]. Трахею пересекали на уровне 3—4 полукольца, если же возникала необходимость более низкого пересечения, то прибегали к продольной стернотомии. При прорастании опухоли в щитовидную железу ее резецировали — гемитиреоидэктомия или субтотальная (у одного тотальная) тиреоидэктомия. Одним из отличий этого этапа являлось то, что мы не пересекали шейный отдел пищевода, а наоборот, как можно ниже в средостении производили мобилизацию грудного отдела пищевода тупым путем. Хирурги второй бригады при установлении резектабельности опухоли на шее

производили верхнесрединную лапаротомию с коррекцией доступа четырьмя РСК-10. После сагиттальной диафрагмотомии по А.Г. Савиных пищевод транسخиатально выделяли до верхней грудной апертуры. Пищевод пересекали над кардией и выводили на шею, где после пересечения глотки удаляли весь препарат.

Далее пластику пищевода и глотки выполняли изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка с сохранением правых желудочно-сальниковых сосудов с помощью аппаратов УО-60. Особенно тщательно выделяли устья левых желудочно-сальниковых сосудов для более полного сохранения большой перигастрической дуги и максимально возможной длины трансплантата с использованием всей большой кривизны желудка вплоть до кардии. При соблюдении описанных выше деталей трансплантат получался достаточной длины и с хорошим кровоснабжением вплоть до верхушки.

Для установления адекватности кровоснабжения трансплантата использовали ангиотензометрию по М.З. Сигалу. Затем желудочный трансплантат укладывали в заднем средостении и выводили на шею, где формировали одномоментно фарингогастроанастомоз. Мы считаем этот этап также одним из самых ответственных. С учетом различных диаметров сшиваемых органов варианты наложения фарингеальных анастомозов могут быть различными. В последнее время мы формируем анастомоз с левой полуокружностью глотки и желудочным трансплантатом открытым способом и раздельным сшиванием слизистых оболочек. Предварительно правую полуокружность глотки ушиваем двухрядным швом. При оперировании данным методом последних 4 больных у одного из них произошла небольшая несостоятельность фарингеального анастомоза.

Во время операций существенных осложнений не было. Кровопотеря в среднем составила 300—400 мл и была компенсирована вливанием плазмозамещающих растворов. Продолжительность всей операции составила 3,5—4 часа.

У 8 больных в связи с прорастанием опухоли в щитовидную железу были

выполнены резекции щитовидной железы (у 6), субтотальная (у 1), тотальная (у 1) тиреоидэктомия. У 2 больных из этой группы произведена низкая резекция трахеи (5—7 полуколец) с частичной продольной стернотомией.

У одного больного с синхронным раком гортаноглотки и средней трети пищевода транسخиатальный доступ был дополнен правосторонней торакотомией. У одного больного во время эзофагопластики выявлен перерыв большой перигастрической дуги в средней трети, поэтому ему была выполнена пластика пищевода и глотки левой половиной ободочной кишки в антиперистальтическом направлении.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 7 (35%) больных. У одного больного с торакотомией развился хилоторакс (потребовались реторакотомия на 6-й день и ушивание грудного протока), у одной — флегмона на шее с распространением в средостение, прорывом гноя в брюшную полость и развитием перитонита, у одного — кишечная непроходимость (выполнены релапаротомия и рассечение спаек с интубацией толстого кишечника), у одного — небольшая эвентрация кишечника на 13-й день (произведено ушивание брюшной стенки), у 2 — пневмония и у одного — явления легочно-сердечной недостаточности.

Несостоятельность фарингеального анастомоза развилась у 11 больных, причем у 9 свищ был небольшим и закрылся к исходу первого месяца после операции. У одного больного несостоятельность анастомоза сочеталась с частичным некрозом задней стенки трахеи и затеканием слюны и пищи в бронхи, что повлекло скорую смерть. У другого больного была почти полная несостоятельность фарингеального анастомоза, что потребовало перевода зонда в трансплантат на шее. Спустя 2 месяца этому больному была выполнена пластика передней стенки анастомоза местными тканями с хорошим результатом. В послеоперационном периоде умерли 4 пациента. Среди причин смерти были гнойный медиастинит и перитонит, легочно-сердечная недостаточность, пневмония.

У 16 больных прослежены отдаленные результаты на сроке от 5 месяцев до 6 лет. Выживаемость оценивали с помощью моментного, неинтервального метода Каплана—Майера. На 1 января 2000 г. 7 из 16 больных живы. Один больной жив свыше 5 лет без признаков рецидива и метастазов, один — более 2 лет, и у него выявлены метастазы в легкие, один — свыше года без рецидива и метастазов. Живы 4 человека, прооперированные в течение 1999 г., у 2 из них обнаружены метастазы на шее и удалены во время повторной операции. 3 из 4 больных, у которых были регионарные метастазы, умерли в сроки от 10 до 21 месяца. Общая 3-летняя выживаемость составила 33%, а 5-летняя — 11%. Основными причинами смерти были регионарные (у 5) и отдаленные (у 4) метастазы.

ВЫВОДЫ

1. Ларингофарингоэзофагэктомия является операцией выбора при хирургическом и комбинированном лечении больных местно распространенным раком гортаноглотки и шейного отдела пищевода.

2. Восстановление непрерывности верхнего пищеводного пути необходимо производить одномоментно изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка.

3. Шейную лимфаденэктомию следует выполнять одновременно с основным этапом операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамбург Ю.Л. Рак гортаноглотки и шейного отдела пищевода. — М., 1974.
2. Казанский В.И. Хирургия рака пищевода. — М., 1973.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М., 1983.
4. Azurin D.J., Go L.S., Kirkland V.L.// *Am. Surg.* — 1997. — Vol. 63. — P. 410—413.
5. Fairman H.D., John H.T.// *J. Laryng. Otol.* — 1966. — Vol. 80. — P. 1091.
6. Martins A.S.// *Surgery.* — 1999. — Vol. 125. — P. 357—362.
7. Miyazato H., Tamai O., Tomita S. et al.// *Int. Surg.* — 1997. — Vol. 82. — P. 319—321.

Поступила 28.02.00.

NEW APPROACHES IN THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH THE LOCALLY WIDESPREAD CANCER OF THE LARYNGOPHARYNX AND ESOPHAGUS CERVICAL PART

E.I. Sigal, V.A. Chernyshev, A.R. Utkuzov

Summary

As many as 20 patients with the locally widespread cancer of the laryngopharynx and esophagus cervical part with $T_4N_0-2M_0$ were operated. The total laryngopharyngoesophagectomy with the one-moment esophagopharyngoplasty by the isoperistaltic petiole out of the greater curvature of the stomach and the imposition of the pharyngogastroanastomosis on the neck was performed to all the patients. Inefficiency of the pharyngogastroanastomosis was found in 11 patients. In the postoperative period four patients died of mediastinitis, peritonitis, pneumonia and pulmonary and cardiac insufficiency. The remote results were estimated by the Kaplan—Maier method. The three-year and five-year survival rates were 33% and 11%, respectively.

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЦИТОХИМИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО МЕТАСТАЗОВ

З.А. Афанасьева, С.В. Петров, Г.Н. Хайрутдинова, Н.В. Балатенко, Т.В. Гурьянова

*Клинический онкологический центр (главврач — канд. мед. наук Р. Ш. Хасанов) МЗ РТ, г. Казань
кафедра патологической анатомии (зав. — проф. Н. Ш. Шамсутдинов)
Казанского государственного медицинского университета*

Щитовидная железа (ЩЖ) является частой локализацией опухолей и опухолеподобных процессов, диагностика которых нередко затруднена [5]. В последние годы в качестве дополнительного диагностического приема (помимо гистологии и электронной микроскопии) получили распространение иммуноцитогистохимические методы [2, 5, 9]. При изучении рака щитовидной железы (РЩЖ) они позволяют решать проблемы тиреоидного канцерогенеза, ряд важнейших диагностических задач, недоступных другим методам, помогают выбрать адекватную тактику лечения и определить прогноз заболевания [1, 3—6, 12, 19]. Иммуноморфологические методы цитологической гистогенетической диагностики РЩЖ основаны на том, что опухолевые клетки различных новообразований (как и клетки нормальной ЩЖ) отличаются друг от друга по наличию и степени экспрессии ряда антигенов, в том числе белковых продуктов онкогенов и генов-супрессоров. Преимущества данных методов исследования связаны с возможностью выявления накопленного белкового продукта в конкретных клетках и гистологических структурах при сохранении их морфологии.

В ЩЖ имеется несколько клеточных типов: это фолликулярные клетки (А-клетки), апудоциты (С-клетки) и эндоциты (В-клетки). Клетки А-клеточного РЩЖ (папиллярные и фолликулярные раковые опухоли) экспрессируют тиреоглобулин, тироксин, трийодтиронин, тиропероксидазу [6, 11, 13, 16, 17, 18, 20]. Недифференцированный РЩЖ из А-клеток теряет способность экспрессировать ТТГ-рецептор, тиреоглобулин, тиропероксидазу, но экспрессирует цитокератины простых эпителиев, эпи-

дермальный фактор роста (ЭФР) и ЭФР-рецептор [8, 10]. Клетки С-клеточного (медуллярного) РЩЖ экспрессируют кальцитонин, хромогранин А, хромогранин АРНЕС, нейрон-специфическую энolahу (NSE), синаптофизин, CGRP (calcitonin-gene-related peptide), соматостатин, VIP (вазоактивный интестинальный полипептид), АКТГ, простагландины [7, 12, 14, 15]. Для клеток В-клеточного рака характерна высокая активность фермента сукцинатдегидрогеназы [5].

В доступной нам литературе мы встретили немногочисленные работы, посвященные иммуноморфологии РЩЖ, в частности иммуногистохимическому анализу послеоперационного материала ЩЖ [4, 8, 10, 12, 18, 19], и лишь в единичных работах — вопросы иммуноцитохимии РЩЖ и его метастазов [6, 11, 20].

Целью нашего исследования являлось определение информативности иммуноцитохимического метода в дооперационной дифференциальной цитогенетической диагностике РЩЖ и его метастазов.

В централизованной иммуногистохимической лаборатории КОЦ МЗ РТ были проведены 88 иммуноморфологических исследований (65 иммуноцитохимических и 23 иммуногистохимических анализа) у 61 больного: у 42 — с опухолевой патологией ЩЖ и у 19 — с подозрением на опухоль. Иммуноцитохимические исследования (в мазках) выполнены у 40 больных, иммуногистохимические (на парафиновых и криостатных срезах) — у 14, оба метода исследования — у 7. У некоторых больных иммуноморфологический анализ неоднократно повторяли либо одновременно исследовали ЩЖ, лимфатические узлы, метастазы в другие органы (легкие, печень). Иммуноцитохимическое

исследование использовали как метод дооперационной диагностики РЩЖ и его микрометастазов, в том числе у леченных больных.

Вначале проводили диагностическое ультразвуковое исследование ЩЖ, лимфатических узлов шеи и других регионов, печени. Далее выполняли тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию пальпируемого очага. Материал помещали на несколько стекол, равномерно распределяли по всей их поверхности (иногда добавляли каплю физиологического раствора). Мазки высушивали. Один мазок подвергали стандартному цитологическому исследованию. При наличии в нем опухолевых клеток другие мазки использовали для иммуноцитохимической реакции. Применяли биотин-стрептавидиновый метод (LSAB-DAKO) [2].

Нами были определены следующие маркеры: тиреоглобулин (Тг), кальцитонин (Ка), хромогранин А (Хр), нейронспецифическая энлаза (NSE), S-100 (кальций связывающий белок — маркер опухолей нейрогенной природы), цитокератины (7, 8, 19, PAN-ЦКР), эпителиальный мембранный антиген (ЭМА), раковозмбриональный антиген (РЭА), антимеланомный антиген (HMB-45), антиген ядер пролиферирующих клеток (PCNA), простатспецифический антиген (PSA), общий лейкоцитарный антиген (ОЛА), антиген активированных В-лимфоцитов (BLA-36), CD3 (антиген для всех Т-лимфоцитов), CD 20 (антиген для В-лимфоцитов), CD 45RA (антиген для всех В-лимфоцитов), CD 45 RO (антиген для большинства Т-лимфоцитов), фактор пролиферации Ki 67, виментин (белок промежуточных филаментов клеток мезенхимального происхождения — маркер клеток мезенхимального происхождения), десмин (маркер мышечных клеток), белки гена супрессора p53 и онкогена c-erbB2/неу. Полученные результаты оценивали совместно с патоморфологом и клиницистом.

Иммуногистохимическое исследование позволило при раке РЩЖ (15 наблюдений папиллярного, 2 — фолликулярного рака, 12 — медулярного и 2 — недифференцированного рака), лимфосаркоме ЩЖ (5 наблюдений) поставить правильный диагноз в 100% случаев, при

метастазирующей карциноме без первичного очага (3 наблюдения) — в 66,6%, а также дифференцировать метастазы РЩЖ: в одном наблюдении — от вторичной саркомы, в другом — от вторичного рака легкого.

Иммуноцитохимический анализ у 20 из 25 больных РЩЖ дал возможность точно определить цитогенетический тип рака до начала лечения, у 3 больных исключить микрометастазы в шейные лимфатические узлы. У одной больной, у которой проводили дифференциальную диагностику мезенхимальной опухоли и РЩЖ, только послеоперационный иммуногистохимический анализ помог выяснить тканевое происхождение новообразования (низкодифференцированный рак из А-клеток). В одном случае папиллярного РЩЖ клетки метастаза в шейный лимфатический узел не экспрессировали тиреоглобулин, что не позволило с уверенностью констатировать тиреоидный генез метастаза. Таким образом, точность метода составила 92%.

У 2 (20%) из 10 больных с метастазами папиллярного рака в лимфатические узлы клетки метастазов, в отличие от первичной опухоли, не экспрессировали тиреоглобулин, что свидетельствовало о снижении уровня их дифференцировки.

Иммуноцитохимическое исследование позволило до операции у пациентов с цитологическим диагнозом “недифференцированный рак” установить точный цитогенетический диагноз недифференцированного рака (клетки опухоли экспрессировали только ЭМА и ЦКР), низкодифференцированного С-клеточного рака (клетки опухоли сохраняли способность экспрессировать кальцитонин), низкодифференцированного А-клеточного рака (клетки опухоли экспрессировали тиреоглобулин), низкодифференцированного смешанного А- и С-клеточного рака (клетки опухоли экспрессировали тиреоглобулин и кальцитонин).

В литературе имеются указания на существование недифференцированных злокачественных опухолей ЩЖ с экспрессией тиреоглобулина [20]. Rosai J. et al. [19] считают, что в данном случае речь идет о неспецифической адсорбции тиреоглобулина клетками недифференци-

рованного РЩЖ. Для решения этого вопроса необходимы дальнейшие иммуноцитохимические и иммуногистохимические исследования недифференцированных и низкодифференцированных опухолей. Мы относили недифференцированные опухоли, которые сохраняли экспрессию тиреоглобулина, к низкодифференцированному А-клеточному раку.

При иммуноцитохимическом исследовании у 5 из 12 больных с метастазирующим раком без первичного очага была выявлена локализация первичного очага (точность метода составила 41,7%), у 5 следующих больных — в желудочно-кишечном тракте. У одной больной была исключена локализация первичного очага в желудочно-кишечном тракте, в молочной и щитовидной железе, что облегчило дальнейший диагностический поиск. У одной больной с метастазами нейроэндокринного рака в лимфатические узлы шеи, леченной ранее по поводу эндокринноклеточного рака молочной железы и имеющей узел в щитовидной железе, не удалось определить локализацию первичного очага (молочная железа или щитовидная железа).

Лимфосаркома была установлена у 4 из 5 больных, причем у одной больной — В-клеточный тип лимфосаркомы, у 3 — Т-клеточный. Точность иммуноцитохимии в диагностике лимфосарком щитовидной железы, по нашим данным, составила 80%.

Главным требованием иммуноцитохимического исследования является получение репрезентативного материала из патологического очага при тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ). Этому требованию отвечает ТАПБ под УЗИ-контролем, особенно при непальпируемых образованиях. У 11 пациентов (2 мужчин и 9 женщин в возрасте от 15 до 68 лет), у которых патологический очаг пальпаторно не определялся, ТАПБ проводили под УЗИ-контролем. Результаты иммуноцитохимических исследований у этих пациентов представлены в табл. 1.

Проведенные иммуноморфологические исследования позволили нам составить таблицу экспрессии маркеров клет-

ками злокачественных опухолей ЩЖ, которая может с успехом использоваться для дифференциальной диагностики злокачественных новообразований органа (табл. 2).

Таким образом, благодаря использованию иммуноцитохимического метода нами были успешно решены следующие задачи в дооперационной диагностике рака щитовидной железы:

1) определен цитогенез рака щитовидной железы (из А-, С-клеток),

2) проведена дифференциальная диагностика: а) недифференцированного РЩЖ и лимфомы; б) недифференцированного РЩЖ и мягкотканной саркомы; в) недифференцированного рака и низкодифференцированного рака из А- и С-клеток; г) метастаз РЩЖ и вторичных опухолей,

3) верифицировать РЩЖ при метастазирующей карциноме без первичного очага;

4) диагностировать рецидивы и микрометастазы РЩЖ в лимфатических узлах и других органах, в том числе при мониторинге леченных больных;

5) определена органная принадлежность метастазов опухолей различных органов в ЩЖ.

Результаты наших исследований подтвердили высокую информативность иммуноцитохимического анализа в диагностике опухолей ЩЖ и их метастазов, на что указывали В.А. Олейник и соавт. [3], Р. Dhimeset al. [11], С.С. Tung et al. [20]. В то же время наша работа, в отличие от вышеупомянутых, включала в себя анализ целого ряда опухолевых поражений ЩЖ, в том числе рака, лимфомы, метастазов других опухолей в ЩЖ. По нашим данным, дооперационное иммуноцитохимическое исследование по диагностической точности намного уступает послеоперационному иммуногистохимическому анализу, но зато дает в руки клинициста существенное преимущество — цитогенез опухоли определяется до операции, что позволяет планировать адекватную тактику лечения [5]. Так, например, при высокодифференцированных раковых опухолях основным методом лечения является операция, тогда как при недифференцированных — комбинированная

Результаты иммуноцитохимических исследований пунктатов из патологического очага, полученных с помощью ТАПБ под УЗИ контролем

Предполагаемый диагноз	Локализация очага	Цитологический диагноз	Иммуноцитохимический диагноз	Заключительный диагноз
Метастаз рака почки или первичный РЩЖ	ЩЖ	Аденокарцинома	Метастаз рака почки	Метастаз рака почки в ЩЖ
Метастаз рака без первичного очага или первичный РЩЖ	ЩЖ	Аденокарцинома	Метастаз колоректального рака	Метастаз рака толстой кишки в ЩЖ
Метастаз РЩЖ в шейный лимфоузел после радикального лечения	Лимфоузел	Метастаз РЩЖ	Метастаз А-типа РЩЖ	Метастаз папиллярного РЩЖ в шейном лимфоузле
Метастаз С-клеточного РЩЖ в печень	Очаг в печени	Клетки печени	Метастаз не найден	Киста печени
Метастаз рака прямой кишки или РЩЖ в шейный лимфоузел	Лимфоузел	Метастаз аденокарциномы	Метастаз колоректального рака	Метастаз рака прямой кишки в шейный лимфоузел
Лимфосаркома ЩЖ	ЩЖ	Лимфосаркома	В-клеточная лимфосаркома	В-клеточная лимфосаркома ЩЖ
Метастаз рака без первичного очага	Паховый лимфоузел	Метастаз аденокарциномы	Метастаз А-типа РЩЖ	РЩЖ с метастазами в паховые лимфоузлы
Метастаз меланомы или первичный РЩЖ у леченной по поводу меланомы больной	ЩЖ	Метастаз меланомы или низкодифференцированный РЩЖ	С-клеточный тип РЩЖ	Медулярный РЩЖ
Метастаз РЩЖ в шейный лимфоузел после радикального лечения	Лимфоузел	Метастаз низкодифференцированного рака	Метастаз рака, тиреотидный генез не доказан	Рецидив РЩЖ в шейном лимфоузле
Метастаз РЩЖ в шейный лимфоузел после радикального лечения	Лимфоузел	Лимфоидные элементы	Метастаз не найден	Реактивная гиперплазия шейного лимфоузла
Рецидив лимфосаркомы ЩЖ	ЩЖ	Не проводился	В-клеточная лимфосаркома	Рецидив В-клеточной лимфосаркомы ЩЖ

Таблица 2

Экспрессия маркеров при злокачественных новообразованиях ЩЖ

Злокачественные образования щитовидной железы	Экспрессия маркеров								
	Tr	Ka	Xp	NSE	S100	ЭМА	ЦКР	РЭА	ОЛА
Рак из А-клеток	+	—	—	—	—	+	+	±	—
Рак из С-клеток	—	+	+	+	±/+	+	+	±/+	—
Рак из С-клеток с экспрессией тиреоглобулина	+	+	+	+	+	+	+	±/+	—
Недифференцированный рак	—	—	—	—	—	+	+	*	—
Низкодифференцированный А-клеточный рак	+	—	—	—	—	+	+	*	—
Низкодифференцированный С-клеточный рак	—	+	*	*	*	+	+	+	—
Метастаз А-клеточного рака	+/-	—	—	—	—	+	+	*	—
Метастаз С-рака	—	+	+	+	±/+	+	+	±/+	—
Метастаз недифференцированного рака	—	—	—	—	—	+	+	*	—
Лимфосаркома	—	—	—	—	—	—	—	*	+

Примечание: * маркер не определяли, + яркая положительная реакция, — негативная реакция, ± непостоянная, неявная окраска в части наблюдений.

терапия (химио-лучевая терапия + операция), а при лимфосаркоме — химио-лучевая терапия.

ВЫВОДЫ

1. Иммуноцитохимическое исследование материала, полученного при тонкоигльной аспирационной пункционной биопсии является точным методом дооперационной диагностики РЩЖ и его метастазов.

2. С целью получения для иммуноцитохимического анализа репрезентативного материала из непальпируемых образований в ЩЖ и увеличенных лимфатических узлов, пораженных микрометастазами рака, а также при очагах в печени необходимо тонкоигльную аспирационную пункционную биопсию проводить под УЗИ контролем.

3. Экспрессия тиреоглобулина клетками метастазов опухолей свидетельствует об их тиреоидном генезе, в то же время его отсутствие в опухолевых клетках не исключает происхождения рака из ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А.Ю. // Арх. патол. — 1997. — № 1. — С. 64 — 69.
2. Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека (руководство для врачей-морфологов) / Под ред. С.В.Петрова и А.П.Киясова. — Казань, 1998.
3. Олейник В.А., Безверхая Т.П., Эпштейн Е.В., Божок Ю.М. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 5. — С.37 — 41.
4. Пальцев М.А., Коган Е.А., Тунцова Е.И. // Арх. патол. — 1997. — № 6. — С. 18 — 23.
5. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. — М., 1995.
6. Петров С.В., Райхлин Н.Т. и др. // Арх. патол. — 1998. — № 4. — С. 34.
7. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). — 1 ч. и 2 ч. — Обнинск, 1993.
8. Трошина Е.А., Герасимов Г.А., Александрова Г.Ф. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 6. — С. 42 — 47.

9. Франк Г.А., Литвинова Л.В., Завалишина Л.Э. и др. Материалы I съезда онкологов СНГ. Часть 1. — М., 1996.

10. Хмельницкий О.К. // Арх. патол. — 1987. — № 7. — С. 3 — 12.

11. Dhimes P., Carabias E., Lozano F., De Agustin P. // Acta cytol. — 1997. — Vol. 41. — P. 565 — 568.

12. Dottorini M.E., Assi A., Sironi M. et al. // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P.1556 — 1565.

13. Elisei R., Pinchera A., Romei C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 867 — 871.

14. Eising E.G., Farahati J., Bier D. et al. // Nuklearmedizin. — 1995. — Vol.34. — P.1 — 7.

15. Hennen G. // Acta Chir. Belg. — 1994. — Vol. 94. — P. 30 — 32.

16. Kusakabe K., Mori E., Kano K. et al. // Japan J. Exp. Med. — 1989. — Vol. 59. — P.37 — 44.

17. Meier C.A. // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol.125. — P.2367 — 2378.

18. Tanaka T., Umeki K., Yamamoto I. et al. // J. Pathol. — 1996. — V.179. — P. 89 — 94.

19. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Ed. by J. Rosai et al., AFIP, Washington, 1992.

20. Tung C.C., Chang T.C., Hsieh H.C. // Acta Cytol. — 1995. — Vol.39. — P. 396 — 401.

Поступила 19.03.00.

POSSIBILITIES OF IMMUNOCYTOCHEMISTRY IN THE DIFFERENTIAL CYTOGENETIC DIAGNOSIS OF THE THYROID CANCER AND ITS METASTASES

Z.A. Afanasyeva, S.V. Petrov, G.N. Khairutdinova,
N.V. Balatenko, T.V. Guryanova

S u m m a r y

To determine the diagnostic value of immunocytochemistry in the thyroid cancer the immunomorphological examinations (immunocytochemical and immunohistochemical) are carried out in 61 patients with the thyroid cancer, thyroid lymphoma and cancer metastases without the primary focus. Immunocytochemistry is combined with fine needle aspiration biopsy under ultrasonic control in some patients with nonpalpable tumors to receive representative material. The true diagnosis of the thyroid cancer is determined in 92% and 100% of the cases with the help of immunocytochemistry and postoperative immunohistochemistry, respectively. The high information value of immunocytochemistry is proved in the diagnosis of the thyroid cancer, thyroid lymphomas and in searching the primary focus in metastatic carcinoma without the primary focus.

ТРАНСПЕКТОРАЛЬНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ДОСТУП К ПОДКЛЮЧИЧНЫМ ЛИМФАТИЧЕСКИМ УЗЛАМ ПРИ МАСТЭКТОМИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.Б. Дружков, Б.К. Дружков, Н.В. Малыгин

*Клинический онкологический центр (главврач — канд.мед.наук. Р.Ш. Хасанов)
МЗ РТ, г.Казань*

Известно, что оптимальное обнажение различных анатомических структур, являющихся объектами хирургического воздействия при выполнении наиболее ответственных этапов лимфатической диссекции при мастэктомиях по поводу рака молочной железы, способствует радикальности их выполнения, удобству хирургических манипуляций и их безопасности.

D. Patey [10] описал модифицированную радикальную мастэктомию, основное отличие которой от всем известной радикальной мастэктомии по Холстеду заключалось в сохранении большой грудной мышцы. Давно известен факт, что кожа и подкожная клетчатка молочной железы обильно снабжены сетью лимфатических капилляров и сосудов, а в фасции большой грудной мышцы и в самих грудных мышцах лимфатические сосуды практически отсутствуют. На основании этого автор решил, что широкое иссечение кожи вокруг опухоли необходимо, а удаление большой грудной мышцы совершенно не нужно. Для полного удаления верхушечных и подключичных лимфатических узлов, автор считал вполне достаточным поднятие руки на стороне операции, смещение большой грудной мышцы к груди и пересечение с последующим удалением малой грудной мышцы.

Однако на первых этапах внедрения в клиническую практику функционально-сберегательных модифицированных радикальных мастэктомий [10] топографоанатомическое положение грудных мышц становилось существенной помехой для удаления части основного аксиллярного пути лимфооттока с многочисленными подключичными лимфатическими узлами. Так, некоторые авторы

[2—9] подвергли сомнению радикальность лимфаденэктомии при этой операции. И в действительности, Г.Н. Лыткин [5], применяя верхнюю прямую лимфографию (по Kinmonth) в сочетании с пальпацией подмышечных лимфатических узлов, обнаружил, что у 8 из 25 больных лимфатическая диссекция, выполненная при операции Patey [10] оказалась нерадикальной.

Н. Kodama [9] доказывает, что в среднем после операции Patey остаются не удаленными 2,5 узла, один из которых поражен метастазом. Автор приходит к выводу, что главной причиной, по которой приносились в жертву грудные мышцы, было не удаление раковых клеток, проникших в мышечную ткань, а обеспечение более свободного доступа к подключичным лимфатическим узлам из-за опасения неполного их удаления. Именно вследствие этих причин на определенном этапе развития хирургии рака молочной железы, несмотря на свои очевидные косметические преимущества, модифицированная радикальная мастэктомия по Patey выполнялась многими хирургами значительно реже, чем стандартная радикальная мастэктомия по Холстеду.

В.С. Даценко и соавт. [2] также подвергают сомнению возможность достаточно полного удаления подключичных лимфатических узлов. Авторы приводят следующий пример. У больной К., 49 лет, с диагнозом рака молочной железы $T_3N_0M_0$ опухоль располагалась в верхненаружном квадранте (5×6 см). При рентгеноконтрастной лимфографии, выполненной во время операции, выяснилось, что расстояние от края большой грудной мышцы до подключичных лимфатических узлов составляет 10 см. Попытка удалить эти узлы оказалась

безуспешной, несмотря на использование широких крючков, поднятие руки кверху, введение релаксантов. Только после радикальной мастэктомии все контрастированные узлы были удалены.

Мы предлагаем разработанный нами метод доступа к подключичным узлам, гарантирующий полную подключичную лимфатическую диссекцию.

Выполняем поперечный кожный разрез, окаймляющий молочную железу. Края кожного лоскута широко отсепа- рываем в стороны. Через фасциальную перемышку между грудинной и ключич- ной частями большой грудной мышцы выполняем продольное (по ходу воло- кон) сквозное расщепление ее от голов- ки до ключично-грудинного сочленения (рис. 1). В создавшуюся щель вставляем рамочный ранорасширитель и края мышцы разводим вверх и вниз. Вдоль пекторальных ветвей акромиально-груд- ных сосудов и сопутствующего им пек- торального нерва рассекаем вторую фас- цию грудной стенки. Указанный сосуди- сто-нервный пучок выделяем из окру- жающей жировой клетчатки и берем на турникет. Малую грудную мышцу пере- секаем поперек у места прикрепления ее к клювовидному отростку лопатки. Этот прием открывает широкий доступ к подключичным сосудам и лимфати- ческим узлам, расположенным по их ходу. Лимфатические узлы удаляем вме- сте с окружающей жировой клетчаткой в направлении от ключично-реберно- грудинной ямки к подмышечной впа- дине (рис.2).

Нижние подмышечные лимфатичес- кие узлы удаляем из обычного аксил- лярного доступа. При этом контролируем сохранность подлопаточных сосудов и *n.thoracodorsalis*, *n.thoracalis longus*. Для этого по задненаружному краю большой грудной мышцы рассекаем задний ли- сток ключично-грудной фасции и наруж- ный край большой грудной мышцы вме- сте с молочной железой смещаем кверху и медиально. После выделения из свое- го ложа подмышечной клетчатки, со- держащей лимфоузлы, молочную железу вместе с блоком подключичных и под- мышечных лимфатических узлов отде-

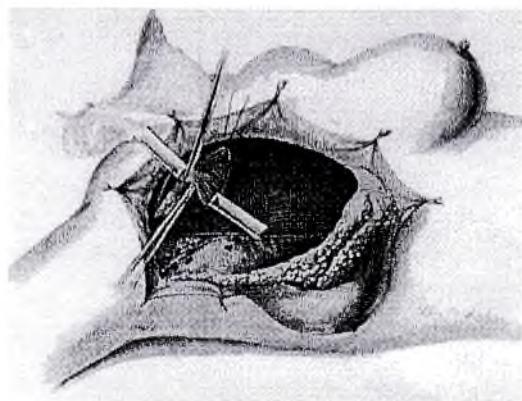


Рис. 1. Этап операции. Большая грудная мышца расщеплена вдоль волокон. *R.r. pectoralis a.et v. thoraco-acromialis et n. thoraco-acromialis* выделе- ны и взяты на турникет. Пересекают малую груд- ную мышцу.

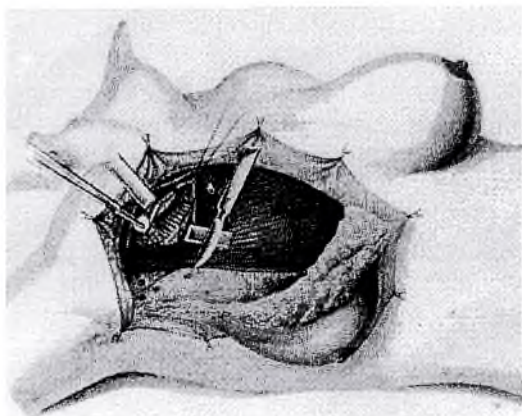


Рис.2. Этап операции. Подключичная лимфа- тическая диссекция через транспекторальный доступ к подключичным лимфатическим узлам.

ляем от передней поверхности большой грудной мышцы.

Малая грудная мышца может быть удалена из аксиллярного доступа в бло- ке с подключичными и подмышечны- ми лимфатическими узлами.

Для сравнительной оценки разрабо- танного нами доступа к подключичным лимфатическим узлам использовали па- раметры хирургического доступа, пред- логенные А.Ю.Созон-Ярошевичем: угол операционного действия (УОД), глубину раны (ГР), ширину раны (ШР). Кроме того, применяли показатель про- екционного отклонения (ПО), предло- женный М.З.Сигалом, сущность кото- рого заключается в том, что оптималь- ный доступ возникает в тех случаях, когда объект хирургической операции

находится в пределах ортогональной проекции "окна" операционного доступа. Степень смещения "окна" по отношению к объекту операции характеризует отклонение, ухудшающее качество доступа.

Замеры, выполненные в процессе оперативных вмешательств, показали, что при транспекторальном доступе по сравнению с аксиллярным достоверно уменьшается глубина операционной раны соответственно с $70,0 \pm 1,8$ мм до 32 ± 3 мм, но увеличивается ширина раны — с $72,0 \pm 1,8$ до $90,0 \pm 1,8$ мм, а также угол операционного действия с $35^\circ \pm 2,6^\circ$ до $90^\circ \pm 2,5^\circ$. Показатель проекционного отклонения при этом доступе равен 0° .

Предложенный доступ позволяет выполнять регионарную лимфатическую диссекцию в объеме операции Холстеда. Кроме того, удобство хирургических манипуляций позволяет избегать возможные осложнения при мастэктомии по Patey, связанные с травмой подключичной вены и ее ветвей, сохранять источники иннервации и кровоснабжения большой грудной мышцы, что гарантирует ее анатомическую и функциональную полноценность.

Описанный доступ применен у 868 больных в возрасте от 18 до 84 лет, у 837 из них этот доступ был использован при выполнении мастэктомии и у 31 — при радикальной резекции молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова А.П. // Хирургия. — 1971. — N 5. — С. 131—135.
2. Даценко В.С., Абишева А. Б. // Вопр. онкол. — 1977. — N2. — С. 48-53.
3. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. — М., 1980.
4. Иров Н.Н. // Хирургия. — 1989. — N5. — С. 17—19.
5. Лыткин Г.В., Бероев Ю.В., Емельянов С.С., Макеев Ю.М. // Вопр. онкол. — 1989. — N8. — С. 932—939.
6. Нуоров А.У., Магомедов О.М. // Вопр. онкол. — Том 37. — 1991. — N5. — С. 584—587.
7. Островцев Л.Д. // Хирургия. — 1977. — С. 32—36.
8. Розанов И.Б., Даценко В.С., Абишева А.Б. // Хирургия. — 1976. — N 4. — С. 52—57.
9. Kodama // Cancer. (Philad.). — 1979. — Vol. 44. — P. 1517—1522.
10. Patey D., Dyson W. // Brit. J. Cancer. — 1948. — Vol. 2. — P. 7—13.

Поступила 22.03.00.

TRANSPECTORAL SURGICAL ACCESS TO THE SUBCLAVICULAR LYMPH NODES IN MASTECTOMIES AS TO THE MAMMARY GLAND CANCER

O.B. Druzhkov, B.K. Druzhkov, N.V. Malygin

S u m m a r y

The functional operations — the Patey's modified radical mastectomies were widely used in the surgical treatment of the mammary gland cancer in recent years. In contrast to the widespread Kholsted's mastectomy the major pectoralis muscle is preserved. The original access to the subclavicular lymph nodes through the bifid musculus pectoralis major ensuring radicalism of the subclavicular lymphatic dissection as well as retention of the anatomic and functional full value of the musculus pectoralis major is suggested.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПСИЙНОЙ ПРОЦЕДУРЫ АВВИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Х.М. Губайдуллин, Е.И. Сигал, Р.Ш. Хасанов, Э.В. Нагуманов, А.Х. Исмагилов

Клинический онкологический диспансер (главврач — канд. мед. наук Р.Ш. Хасанов) МЗ РТ, г. Казань

Во всех регионах мира рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной формой рака у женщин. Заболеваемость РМЖ в РФ составляет 35 человек на 100 тысяч женщин (1997 г.), и продолжает неуклонно расти, что делает задачу раннего его выявления чрезвычайно актуальной. Основным методом диагностики злокачественных новообразований молочной железы служит маммография (МГ). Она позволяет диагностировать рентгено-подозрительные участки молочной железы с точностью и чувствительностью до 90%. Средний размер опухоли, выявляемой при МГ, варьирует от 0,5 до 1 см [2, 3]. Значительное улучшение выживаемости в развитых странах было достигнуто за счет раннего обнаружения при МГ скрининге. Рандомизированные исследования продемонстрировали 30% снижение смертности у женщин, вовлеченных в программу МГ скрининга [1]. Благодаря наличию в Казани и в крупных городах РТ достаточно большого количества современных маммографов различных модификаций, а также хорошо подготовленному персоналу рентгенологов, число таких пациенток в последнее время начинает увеличиваться.

Новые диагностические технологии, инвазивные методы диагностики позволяют выявлять непальпируемые образования МЖ, подозрительные на рак. Различные виды биопсии под визуальным контролем широко используются в онкологической практике развитых стран Европы и Америки, что нашло отражение в классификации TNM для рака. Современная рентгеноцифровая техника позволяет получать цитологический, а теперь и гистологический материал интересующих зон МЖ с помощью стереотаксических устройств, компьютерной техники, новейшего оборудования

с точностью до 90—100%. Еще несколько лет назад для верификации непальпируемых образований МЖ использовались секторальная резекция и пункционная биопсия, информативность которых была низкой, а достоверность вызывала сомнение. В течение четверти века эксцизионная биопсия являлась стандартной диагностической процедурой при непальпируемых маммографических изменениях тканей МЖ. Хирургическая биопсия была самым дорогостоящим исследованием в скрининговых программах РМЖ со значительным риском косметических дефектов в МЖ при 20% диагностическом результате.

В настоящее время возможно прицельное цитологическое исследование материала под контролем стереотаксических установок с использованием дигитального оборудования, позволяющего видеть ткань МЖ позади интересующего участка. Эволюция пункционной биопсии под контролем визуального изображения значительно повысила возможности хирургической биопсии, хотя и не устранила многие недостатки: из-за небольшого размера участков не исключается возможность ошибки при взятии препарата, неверной или недостаточной интерпретации патологии, необходимость повторной биопсии [4]. Пациентки с непальпируемыми образованиями МЖ, которые не обнаруживаются на сонограммах при УЗИ, также подлежат обследованию на стереотаксических установках. Последние достижения диагностических технологий в этой области позволяют не только производить прицельную биопсию, но и брать гистологический материал с исследуемой зоны, благодаря этому можно верифицировать участок в 100% случаев [5].

Новое стереотаксическое устройство для биопсии МЖ, называемое улучшен-

ным способом биопсии МЖ (ABBI), было представлено в США в апреле 1996 г. [4]. КОЦ МЗ РТ был оснащен одной из последних разработок в этой области — системой ABBI “AUTO SUTURE” (USSC). ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation) — улучшенная система биопсии МЖ с цифровым изображением. В Европе имеется 37 таких систем, в США — около 400, в РФ — одна. ABBI — это рентгеновская маммографическая система, используемая для стереотаксического выполнения процедур в положении больной на животе для точной локализации области интереса, выявленной при ранее проведенном маммографическом исследовании, и для точного направления иглы в исследуемый участок. Прицеливание на очаг осуществляется с помощью стереоизображения патологического процесса, после этого вычисляют координаты в трех измерениях, которые передаются системе наведения ABBI для автоматического ее расположения. При помощи системы ABBI могут быть выполнены следующие инвазивные методы вмешательства на МЖ: биопсийная процедура ABBI (методика ABBI); пункционная биопсия иглой (CNB); аспирационная биопсия тонкой иглой (FNA); выявление зоны интереса с помощью проволоки (Wire localization). Все процедуры ABBI проводят при цифровой обработке изображения. Использование системы ABBI дает преимущество при проведении хирургических биопсий: она позволяет врачу работать вне поля зрения пациентки, что снижает уровень ее тревоги; при положении больной на животе вазовагальные реакции сводятся к минимуму; доступ к МЖ возможен на 360°.

В РФ существуют стереотаксические установки во многих научно-исследовательских и лечебных учреждениях, позволяющие производить пункционную биопсию с помощью ручного введения иглы и так называемой системы “пистолет-игла”. Мы хотим подробнее остановиться на процедуре биопсии ABBI, оригинальной методике, разработанной для данной системы. Способ улучшенной биопсии МЖ основан на использовании стереотаксической технологии для удаления маммографического пораже-

ния как единого биопсийного неповрежденного тканевого препарата МЖ диаметром 5—10—15—20 мм с точностью стереотаксического контроля. Гистологическая структура очагов может быть полностью оценена, а край ткани исследован, что позволяет уменьшить гистологически неправильную интерпретацию и устраняет необходимость в повторных биопсиях.

Все маммографические исследования осуществлялись на маммографе “MammoDiagnost UC” (Philips) на базе КОЦ МЗ РТ. За 6 месяцев было проведено 3189 исследований в стандартных позициях. У 54 женщин была использована система ABBI, у 13 — проведена биопсийная процедура ABBI. Показаниями для биопсии служили непальпируемые участки ткани МЖ, подозрительные на рак, — это локальная тяжистая перестройка структуры, скопление микрокальцинатов, подозрение на внутрипротоковый рак, очаговое изменение плотности ткани. Последним достижением инвазивных методов исследования МЖ была так называемая “дрель-биопсия”. Диаметр ее специальной системы “пистолет-игла” равен 3 мм, что позволяет получать материал в 90—100% случаев. Особенностью инструментария “Auto suture” для системы ABBI является то, что в сочетании со столом системы ABBI она дает возможность получать цифровое стереоизображение для точной локализации и извлечения ткани МЖД с интересующим участком диаметром до 20 мм, где зона интереса маркируется Т-образным маркером на проволоке. Система “пистолет-игла” “Auto suture” является одноразовой и разной по диаметру (5—10—15—20 мм), подбирается в зависимости от размеров зоны интереса. Состоит она из иглы, снабженной внутри Т-маркером на проволоке, коагулирующей петли, отсекающей дистальный конец столба ткани МЖ и коагулирующей операционный канал, ножа канюли, ротационные движения которого в противоположные стороны с определенной частотой позволяют брать ткань МЖД с минимальной кровопотерей.

Размеры интересующих участков колебались от 4 до 13 мм (в среднем 9). На

серии снимков находился интересующий участок, выполнялось стереоизображение. После локализации и вычисления его координат под местной анестезией производили пункцию иглой пистолета, для маркировки интересующего участка раскрывался Т-образный маркер, далее происходило удаление ткани введением ножа и отсечением петлевым электродом. Проводился 4-кратный стереотаксический контроль с вычислением координат за положением кончика иглы, маркера, коагулирующей петли. Данная методика позволяет с 100% точностью удалять интересующий участок для верификации. Микрокальцинаты были выявлены у 3 (22,8%) пациенток, локальная тяжистая перестройка ткани — у 3 (22,8%), очаговые тени — у 7 (53,2%). Размер поражения >5 мм у 16%, от 5,1 до 10,0 мм — у 25%, от 10,1 до 20 мм — у 59%. Рак был диагностирован в 3 (22,8%) случаях — на участках 7 и 10 мм, атипическая протоковая гиперплазия — в 2 (8,3%), другая доброкачественная патология — в 53,2%. Во всех случаях гистологическое исследование подтвердило, что очаги удалены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелягин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы. Диагностика, лечение, прогноз. — М., 1996.
2. Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография. — М., 1997.
3. Семглазов В.Ф. Профилактика и раннее выявление опухолей молочной железы. — Л., 1990.

4. Kelley W., Melzig E., Knaysi G. et al. Stereotactic automated surgical breast with the ABBi device; technique and results//6 th World Congress of endoscopic surgery. — 1998. — P. 503—505.

5. Schwartzberg B.S. Advanced breast biopsy instrumentation: the Denver experience// 6-th World Congress of endoscopic surgery. — 1998.

Поступила 30.03.00.

EXPERIENCE OF ADVANCED BREAST BIOPSY INSTRUMENTATION PROCEDURE IN THE DIAGNOSIS OF NONPALPABLE OF THE MAMMARY GLAND LESIONS

Kh. M. Gubaidullin, E.I. Sigal, R.Sh. Khasanov, E.V. Nagumanov, A.Kh. Ismagilov

S u m m a r y

The Advanced Breast Biopsy Instrumentation procedure — the improved biopsy system of the mammary gland was performed in 13 women aged 34 to 72 with nonpalpable mammographic lesions. It is a stereoscopic table making it possible to perform biopsy of the mammographic lesions of the mammary gland tissue by cannulas diameter up to 2 mm in under X-ray control. Microcalcifications are found in 3 patients (22,8%), the local tissue change — in 3 patients (22,8%) focal shadows — in 7 patients (53,2%).

The lesion size >5 mm is found in 16% of the patients, from 5,1 to 10 mm — in 25% of the patients, from 10,1 to 20 mm — in 59% of the patients. The cancer was diagnosed in 3 cases (22,8%) on the 7 and 10 mm sites, the atypical hyperplasia — in 2 cases (8,3%), other benign pathology — in 53,2% of the cases. In all the cases the foci removal was confirmed by histology. The high efficiency of the biopsy stereotaxic method of the mammary gland which removes the roentgenopaculous site as the single tissue preparation.

чения при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. Мы получили достоверное увеличение 5-летней выживаемости при III стадии заболевания по сравнению с таковым при классическом режиме фракционирования (71% против 67%). Группа состояла из 167 больных в основном с умеренным распространением опухолевого процесса. Внутри этой группы мы смогли выделить только 39 больных, у которых процесс мог квалифицироваться как местно распространенный.

Хорошая переносимость лечения с использованием СДФ дала нам возможность для усиления терапевтического эффекта дополнить ее модификацией химиопрепаратов (5 фторурацилом и платиной) для лечения больных с местно распространенными формами по радикальной программе. Теоретическими предпосылками к этому явились данные, что 5 фторурацил (5 ФУ) обладает синхронизирующим действием, тормозя развитие клетки в S-фазе клеточного цикла. Таким образом, предположительно большее число клеток одновременно вступает в фазу митоза, когда клетки наиболее чувствительны к облучению. Препараты же платины, помимо цитотоксического действия, способны ингибировать репарацию сублетальных и потенциально летальных лучевых повреждений, повышая тем самым степень резорбции опухоли.

Нами использована следующая схема лечения: 5 ФУ вводили до начала лучевой терапии в течение 5 дней по 500—750 мг (350 мг/м^2), суммарно 2,5 — 3,75 г. После двухдневного перерыва проводили дистанционную лучевую терапию по СДФ. В первые три дня облучение укрупненными фракциями по 4 Гр на малый таз сочетали с введением препаратов платины по 30 мг. В дальнейшем дистанционную лучевую терапию продолжали в режиме мультифракционирования (1,25 Гр 2 раза в день через 4 ч) до СОД 44-46 Гр. Внутриполостную гамматерапию осуществляли по методу дистанционного введения источника излучения на аппарате АГАТ-ВУ, РОД 5 Гр 2 раза в неделю 10 фракций.

Мы располагаем опытом химио-лучевого лечения 125 больных с местно

распространенными формами рака шейки матки ($T_2-3N_x-1M_0$). Контрольную группу составили 39 пациенток, получивших сочетанное лучевое лечение с использованием СДФ. 23% пациенток были молодого возраста (до 40 лет). У большинства больных (89,4%) был плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, причем у больных в группе химио-лучевого лечения были прогностически более неблагоприятные факторы по этому признаку.

Уже после 5-дневного введения 5ФУ при химио-лучевом лечении у 48% больных прекратились и уменьшились кровянистые выделения и боли. При завершении первого этапа дистанционного облучения (17-18 Гр) с препаратами платины увеличились темпы резорбции опухоли на 20% по сравнению со сроками в группе, где химиопрепараты не применялись.

Оценка непосредственных результатов лечения выявила повышение частоты возникновения полных резорбций опухоли у больных, получивших химио-лучевое лечение (62,4%) по сравнению с контролем (46,2%). Ни в одной из двух групп не было таких больных, у которых бы полностью отсутствовал эффект лечения.

Анализ отдаленных результатов показал достоверное увеличение 3 и 5-летней выживаемости при проведении химио-лучевой терапии. Так, 3 года прожили без рецидивов и метастазов 44,8% против 28,2% при СДФ и 5 лет — соответственно 42,9% и 20,5%.

После химио-лучевого лечения из 48 умерших 17 больных погибли от отдаленных метастазов при излеченности первичного очага, 28 — от прогрессирования опухоли в малом тазу и отдаленных метастазов, 3 — от других заболеваний. В контрольной группе 9 человек умерли от отдаленных метастазов и 22 — от прогрессирования опухоли в малом тазу. Однако с увеличением степени резорбции опухоли к концу лечения прослеживалось усиление токсических и местных лучевых реакций у 15% больных (сливной эпителиит, умеренный энтероколит, цистит).

В связи с этим нами разработаны схемы корригирующей терапии, направ-

ленной на нормализацию гомеостаза больных местно распространенным раком шейки матки, способствующей предупреждению возникновения и уменьшению выраженности побочных лучевых реакций. Комплексное лабораторное обследование до начала лечения выявило наиболее выраженные нарушения в лимфоцитарном звене иммунитета и окислительно-антиокислительной системе.

Для коррекции этих нарушений применяли антиоксидантную терапию с использованием витаминного комплекса (витамины Е, А, С, β -каротин) и новых биологически активных добавок на основе растительного сырья — антиоксифита и геранома. Для нормализации иммунного статуса больных использовали новый отечественный препарат имунофан. Больные получали антиоксидантные средства в течение 7-10 дней до начала лечения, а затем в течение одного месяца после окончания химио-лучевой терапии. Назначали внутримышечно 5 инъекций имунофана до начала лечения и 10 — после противоопухолевой терапии. Применение корректирующей терапии привело к нормализации показателей окислительно-антиокислительной системы и лимфоцитарного звена иммунитета, что коррелировало с улучшением переносимости химио-лучевого лечения. Особенно был эффективен имунофан. Так, его использование до начала лечения способствовало уменьшению выраженности реакций со стороны ЖКТ и мочевого пузыря: реакции, требовавшие перерыва в лечении, возникли у 5% больных, в то время как в контрольной группе вели-

чина этого показателя была в 2 раза выше. Достоверно уменьшились число и степень выраженности реакций слизистой шейки матки: явления островкового эпителиита отмечались в 2 раза реже, сливного эпителиита — в 3 раза реже. Явления некротического эпителиита не были отмечены ни у одной пациентки, получавшей корректирующую терапию имунофаном. Назначение имунофана после окончания химио-лучевого лечения способствовало двукратному сокращению сроков купирования местных лучевых реакций.

Таким образом, предлагаемый вариант химио-лучевого лечения с корректирующей терапией дает возможность расширить показания к проведению радикальной лучевой терапии у больных с местно распространенными формами рака шейки матки, позволяет повысить безрецидивную выживаемость и улучшить качество жизни.

Поступила 26.06.00

USE OF RADIOMODIFICATION TO INCREASE INDICATIONS FOR THE RADICAL RADIATION TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY WIDESPREAD CERVICAL CANCER

*A.N. Boiqco, L.V. Demidova, T.A. Teleus,
E.A. Dunaeva, R.I. Yakubovskaya, E.R. Nemtsova,
T.V. Sergeeva*

S u m m a r y

The experience of the treatment of cervical cancer with the use of the dynamic fractioning scheme is given. The higher five-year survival rate in the third disease stage compared with the classical functioning regime is noted. The original chemioradiation treatment method improving the treatment results and improving the survival rate and life quality is suggested.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОВРЕМЕННОЙ КОНФОРМНОЙ БРАХИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

С.В.Канаев, В.Г.Туркевич

НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова (директор — чл.-корр. РАМН, проф. К.П. Хансон)
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Брахитерапия, производное от греческого корня *brachy* (короткий), — это лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников, расположенных непосредственно рядом или внутри мишени [7]. Наряду с этим термином используются такие синонимы, как контактное облучение, кюриотерапия, эндокюриотерапия, радиационная имплантация [1].

Первые конструкции эндостатов для осуществления принципа ручного последовательного введения источников излучения (simple afterloading) были описаны U.K.Henschke в 1960 г. [13]. В последующем данный метод использовали в целях конструирования аппаратов для автоматизированного последовательного введения эндостатов и источников излучения — remote afterloading (RAL) [1].

В отчете Международной комиссии по радиационным единицам (МКРЕ) N 38 [15] мощность дозы брахитерапии была разделена на низкую (НМД), среднюю (СМД) и высокую (ВМД). Традиционно в контактном облучении используется НМД (0,4-2,0 Гр/ч), причем преимущественно методом ручного афтерлодинга, хотя и существуют современные брахитерапевтические аппараты. СМД от 2 до 12 Гр/ч имеет также название промежуточной мощности дозы, не применяется широко из-за чрезмерной экспозиции для персонала при ручных загрузках и не дает преимуществ перед амбулаторной RAL брахитерапией с ВМД. Использование ВМД (более 12 Гр/ч) имеет место только в аппаратной брахитерапии. Обычно проводят облучения с ВМД от 20 до 60 Гр/ч, что возможно в амбулаторных условиях.

Основные преимущества брахитерапии представляются следующим образом [9]. Введение радиоактивного материала в центр опухоли позволяет подвести локализованную дозу излучения в небольшом объеме опухоли, что

дает хорошие результаты излечения местного очага и довольно легко переносится больными. Поскольку доза излучения ослабляется обратно пропорционально квадрату расстояния от источника, возникает резкое падение дозных нагрузок в окружающих нормальных тканях. Непрерывное облучение НМД способствует перераспределению клеток опухоли в пределах их цикла, допуская переход большего количества клеток в более радиочувствительную фазу цикла [12]. Распределение дозы в объеме опухоли неравномерно и, естественно, центр имплантации получает на 50% больше дозную нагрузку, чем периферия, что очень важно, поскольку гипоксический центр опухолевого очага менее радиочувствителен. Брахитерапия с НМД обеспечивает время для реоксигенации гипоксических клеток опухоли в течение сеанса облучения, позволяя таким образом первоначально радиорезистентным клеткам опухоли становиться более радиочувствительными. Расположение имплантанта внутри мишени и возможность оптимизации изодозного распределения соответственно неравномерной форме первичного опухолевого очага предельно приближает брахитерапию к конформной радиотерапии.

Концепция конформной радиотерапии впервые описана Takahashi S. в 1965 г. [27]. Основной ее целью является максимально возможное подведение дозы излучения и локализация ее в объеме мишени с одновременным уменьшением дозной нагрузки в области смежных здоровых тканей, что позволяет снизить частоту лучевых повреждений при излечении первичной опухоли.

Революционные изменения в качестве лучевого лечения произошли с появлением и совершенствованием диагностических и лечебных компьютерных систем, объединенных в единую сеть.

Рентгеновские и ультразвуковые компьютерные томографы позволяют предельно точно определить очаг лучевого воздействия.

Брахитерапия как контактное лучевое лечение по сути своей изначально была максимально приближена к принципам конформной радиотерапии. Тем не менее правильно и точно установленный аппликатор в опухоли — это всего лишь первый этап лучевого лечения. В настоящее время проведение конформной брахитерапии возможно благодаря следующим достижениям: геометрической реконструкции аппликатора с имеющегося изображения, созданию компьютерной системы дистанционной автоматической загрузки “шагающего” источника излучения, позволяющего получить необходимое индивидуальное дозное распределение, автоматической оптимизации избранного дозного распределения.

Технологический процесс конформной брахитерапии должен состоять из нескольких последовательных этапов. Пациент на протяжении всего процесса планирования и лечения должен быть жестко фиксирован на специальном лечебном столе, где и производится внедрение интрастата в мишень. После этого делают компьютерную томографию области расположения интрастата с последующим обозначением смежных органов и тканей. Полученное изображение области облучения в трех взаимно перпендикулярных проекциях передается в планирующую систему, при помощи которой осуществляются геометрическая реконструкция аппликатора, создание и оптимизация дозного распределения в объеме мишени и минимизация дозных нагрузок в смежных органах и тканях. Затем план облучения передается в управляющий модуль аппарата брахитерапии, компьютер которого контролирует проведение радиотерапевтической процедуры.

Между дистанционным облучением и брахитерапией в механизме лучевого воздействия, приводящего к гибели клеток, повреждению нормальных тканей и уничтожению опухоли, принципиальных различий не существует. Радиобиологические основы обоих вариантов радиотерапии имеют много общего, в то же время физические особенности про-

странственного и временного распределения поглощенной дозы существенно различаются. Основные положения, которые определяют эффективность брахитерапии, — это величина мощности дозы контактного облучения с низкой мощностью дозы и модель фракционирования при использовании высокой мощности дозы.

Основные радиобиологические эффекты воздействия мощности дозы и фракционирования суммарной очаговой дозы (СОД) брахитерапии наилучшим образом объясняются с точки зрения 4Rs радиотерапии [12, 28]: репарация, репопуляция, реассортмент, реоксигенация (Repair, Repopulation, Reassortment, Reoxygenation).

Общее влияние 4Rs на эффективность курса брахитерапии может быть суммировано следующим образом. Репарация является основной причиной для использования в брахитерапии эффекта различной мощности дозы. Малые дозы при фракционировании с ВМД и НМД более благоприятны для поздно реагирующих нормальных тканей, чем для опухоли. Репопуляция дает преимущества опухоли по сравнению с поздно реагирующими нормальными тканями, особенно если опухоль с коротким потенциальным временем удвоения и имеется увеличение общего времени курса лучевого лечения. Влияние реассортмента не так очевидно и имеет небольшие последствия в радиотерапии, так как очень трудно воспользоваться его преимуществами. Реоксигенация очень важна для многих злокачественных опухолей, но эксперименты показали ее значительные непредсказуемые изменения в зависимости от типа опухоли [25].

Анализируя работы различных авторов, посвященные влиянию эффекта мощности дозы эндокюритерапии, и, исходя из данных, опубликованных нами ранее [4, 5, 8, 16, 17, 18, 20], мы пришли к следующему заключению. ВМД контактного облучения обладает преимуществами при разрушении злокачественной опухоли, но одновременно имеет недостаток, связанный с риском возникновения лучевых осложнений, в то время как НМД брахитерапии предоставляет большие возможности для репарации клеток в нормальной ткани,

чем в опухоли. Наилучшим образом используются преимущества репарации нормальных тканей при малых дозах за фракцию при облучении ВМД (РОД = 3 Гр). НМД кюритепии при РОД, равной 0,3 Гр, является нижней допустимой границей, ибо в противном случае значительно увеличивается общее время курса лучевой терапии. При проведении фракционированной брахитерапии с ВМД использование разовых очаговых доз выше 7 Гр ведет к большому повреждению клеток нормальной ткани по сравнению с опухолевыми клетками. Возрастание времени курса радиотерапии уменьшает частоту ранних лучевых осложнений, ухудшает результаты местного лечения, хотя и не влияет на число поздних лучевых осложнений.

Существуют два основных подхода к количественной оценке эквивалентности радиационного воздействия на нормальные ткани различных режимов фракционированного облучения. При первом подходе используются эмпирическая изоэффективная формула Ellis [11] или ее алгебраические модификации: факторы время-доза-фракционирование — ВДФ [22] и уравнение кумулятивного радиационного эффекта — КРЭ [21]. Второй вариант, в частности линейно-квадратичная модель [6, 23], основана на клеточно-кинетических моделях и компьютерных программах, позволяющих рассчитывать относительное число выживших клеток для различных тканей и тем самым решать вопрос эквивалентности тех или иных курсов фракционированного облучения. При радиотерапии опухолей в ряде случаев имеют место далеко не одинаковые схемы фракционирования СОД. Возможности их применения ограничены определенным биологическим пределом — толерантностью здоровых тканей, окружающих опухоль, превышение которой приводит к лучевым осложнениям [24].

Нами проанализированы данные о 137 больных с метастазами рака шейки матки во влагалище (МВРШМ) и о 132 больных с метастазами рака тела матки во влагалище (МВРТМ), получавших лучевое лечение в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова в период с 1 января 1967 по 31 декабря 1991 г. Распределение первичного опухолевого процесса по стадиям производилось согласно четвер-

тому пересмотру классификации TNM. Метастазы рака шейки матки (РШМ) и рака тела матки (РТМ) во влагалище были распределены нами в соответствии с величиной (по наибольшему размеру) метастатической опухоли: I тип — до 20 мм, II — от 20 до 29 мм, III — от 30 до 50 мм. У всех женщин, находившихся под нашим наблюдением на момент установления рецидива, поражения регионарных лимфатических узлов не было.

Для сравнительной радиобиологической оценки реакций облучаемых тканей нами использовались следующие радиобиологические модели (РМ): фактор ВДФ, КРЭ, линейно-квадратичная модель (ЛКМ) в варианте так называемой экстраполяционной дозы ответа (ЭД) [10, 26]. Особенностью ЭД [10, 19, 26] является наличие коэффициентов для рано (ЭДр) и поздно (ЭДп) реагирующих тканей. С целью упрощения применения этих моделей в клинике мы создали прикладную компьютерную программу “РАДИО”. Она позволяет быстро рассчитать все упомянутые выше радиобиологические величины в каждом конкретном случае.

Контактное лучевое лечение с НМД 0,5 Гр было проведено 151 (МВРШМ — у 74, МВРТМ — у 77) пациентке с метастатическим раком влагалища, причем сочетанное — 65 (МВРШМ — у 33, МВРТМ — у 32), только контактное — 86 (МВРШМ — у 41, МВРТМ — у 45). Применяли два режима фракционирования СОД: РОД=20 Гр (один раз в неделю); СОД=80 Гр (ВДФ=150, КРЭ=2445, ЭДр=86, ЭДп=148); РОД=25 Гр (один раз в неделю), СОД=100 Гр (ВДФ=187, КРЭ=2865, ЭДр=107, ЭДп=186).

Контактная радиотерапия с СМД от 5 до 10 Гр была назначена 65 женщинам (МВРШМ — у 34, МВРТМ — у 31), страдающих метастатическим раком влагалища, при этом сочетанная — 29 (МВРШМ — у 12, МВРТМ — у 17), только контактная — у 36 (МВРШМ — у 22, МВРТМ — у 14). Фракционирование было следующим: РОД=8 Гр (один раз в неделю), СОД=40 Гр (ВДФ=109, КРЭ=1880, ЭДр=72, ЭДп=168); РОД=10 Гр (один раз в неделю), СОД=40 Гр (ВДФ=118, КРЭ=1990, ЭДр=80, ЭДп=200).

Брахитерапия с ВМД от 12 до 25 Гр/ч была проведена у 53 (МВРШМ — у 29, МВРТМ — у 24) женщин с таким же заболеванием, в частности сочетанная — у 22 (МВРШМ — у 11, МВРТМ — у 11), только контактная — у 31 (МВРШМ — у 18, МВРТМ — у 13) в двух вариантах: РОД=6 Гр, (один раз в неделю), СОД=36 Гр (ВДФ=81, КРЭ=1550, ЭДр=58, ЭДп=122); РОД=7 Гр (один раз в неделю), СОД=42 Гр (ВДФ=103, КРЭ=1810, ЭДр=71, ЭДп=160).

Общая пятилетняя выживаемость больных с первым типом МВРШМ оказалась равной $71 \pm 7\%$, вторым — $54 \pm 6\%$, третьим — $63 \pm 9\%$. Безрецидивная пятилетняя выживаемость составила $71 \pm 7\%$, $54 \pm 6\%$ и $63 \pm 9\%$ соответственно. Необходимо отметить, что показатели общей и безрецидивной выживаемости при первом типе МВРШМ были достоверно выше ($P < 0,05$), чем при втором [2].

Мы сочли необходимым также попытаться выяснить, зависит ли эффективность лучевого лечения от мощности дозы брахитерапии. Оказалось, что при втором типе МВРШМ длительность жизни у пациенток, которым назначалось лишь внутриместное облучение, существенно больше ($P < 0,05$), если оно проводилось с ВМД, чем с НМД. В целом общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных после одного контактного воздействия достоверно ($P < 0,05$) выше, если они облучались ВМД, а не НМД. Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что из 7 женщин с первым типом МВРШМ, которым назначалась брахитерапия с ВМД, ни у одной на протяжении 5 лет не возникло рецидивов. В то же время у 4 из 15 больных, у которых радиационное воздействие выполнялось с НМД, за аналогичный срок наблюдения установлены повторные МВРШМ. Все пациентки были лечены НМД путем постановки аппликаторов с Со-60 так называемым ручным методом, а облучение с ВМД проводилось на современных брахитерапевтических аппаратах ("микроСелектрон", "АГАТ-В"). Мы полагаем, что данное различие обусловлено не величиной мощности дозы излучения, а, скорее, практической невозможностью точного соблюдения расчет-

ных условий радиационного воздействия с реально складывающейся ситуацией при брахитерапии аппликаторами Со-60, устанавливаемыми ручным методом.

Представляет несомненный интерес анализ выживаемости пациенток с метастатическими опухолями влагалища в зависимости от стадии первичной опухоли. Оказывается, что успех лечения метастазов РШМ во влагалище в основном зависит от принадлежности к той или иной стадии. Общая пятилетняя выживаемость при МВРШМ у больных с I стадией РШМ была равна $74 \pm 6\%$, II — $57 \pm 7\%$, III — $41 \pm 10\%$. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в случаях I стадии — $74 \pm 6\%$, II — $57 \pm 7\%$, III — $40 \pm 10\%$. Необходимо отметить, что показатели пятилетней выживаемости при I стадии были достоверно выше ($P < 0,05$), чем при III. В то же время мы не смогли выявить различий в длительности жизни пациенток при II и III стадиях заболевания. Общая пятилетняя выживаемость больных с первым типом МВРТМ оказалась равной $54 \pm 9\%$, вторым — $45 \pm 8\%$, третьим — $40 \pm 7\%$. Безрецидивная пятилетняя выживаемость составила $55 \pm 9\%$, $46 \pm 8\%$, $33 \pm 8\%$ соответственно [3].

Нами установлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости при первом типе МВРТМ достоверно выше ($P < 0,05$), чем при третьем. Мы не смогли выявить различий в длительности жизни пациенток при втором и третьем типах размера метастатической опухоли ($P < 0,05$). Выживаемость женщин с различными размерами МВРТМ была существенно ниже в тех случаях, когда применялась одна брахитерапия ($43 \pm 6\%$), чем сочетанное ($60 \pm 7\%$) радиационное воздействие. Подобное преимущество последнего метода облучения выявлено также при первом типе МВРТМ. Данное положение позволяет сделать вывод о необходимости проведения сочетанного лучевого лечения МВРТМ при всех размерах метастатической опухоли.

Следует отметить существенные ($P < 0,05$) различия и отдаленных результатов сочетанной лучевой терапии от исходов лечения только контактным методом при втором и третьем типах МВРТМ, когда использовалась брахи-

терапия с НМД. Причем цифры выживаемости были значительно выше (на 55% и 35%), поэтому сочетанное радиационное воздействие МВРТМ обязательно в случаях контактного облучения НМД.

Нами проведен анализ выживаемости пациенток с МВРТМ в зависимости от стадии первичной опухоли. Общая пятилетняя выживаемость больных с I стадией — $65 \pm 6\%$, II — $59 \pm 8\%$, III — $8 \pm 5\%$. Безрецидивная пятилетняя выживаемость при I стадии — $63 \pm 6\%$, II — $30 \pm 10\%$, III — $8 \pm 5\%$ соответственно. Показатели пятилетней выживаемости при I стадии были достоверно выше ($P < 0,05$), чем при II и III. Отдаленные результаты у больных со II стадией первичной опухоли оказались существенно выше ($P < 0,05$), чем с III.

Таким образом, основным прогностическим признаком в радиотерапии МВРТМ является стадия первичного заболевания, которую надо обязательно учитывать при планировании лечения. Выживаемость больных с МВРШМ, получивших лучевое лечение, не зависит от величины метастаза, а определяется стадией первичной опухоли. Тот же показатель у больных МВРТМ обусловлен, как стадией первичной опухоли, так и величиной метастаза. Отдаленные результаты лучевого лечения больных с МВРШМ не определяются способом воздействия, а у больных с МВРТМ зависит от его характера — сочетанного или только контактного. Необходимо проведение сочетанного лучевого лечения МВРТМ при всех размерах метастатической опухоли. Наиболее предпочтительным внутриволостным компонентом радиотерапии женщин, страдающих МВРШМ, является брахитерапия с ВМД.

При решении вопроса о величине дозной нагрузки при радиационном воздействии необходимо учитывать понятие так называемой лучевой толерантности здоровых тканей. Толерантность — предельно допустимая радиационная нагрузка, в абсолютном большинстве случаев не приводящая к необратимым изменениям в тканях [4]. Она зависит от биологических свойств тканей, величины поглощенной дозы и ее распределения во времени и про-

странстве (объем облучаемых тканей). Известны ориентировочные значения КРЭ и ВДФ, отражающие толерантность органов и тканей человека [5]. Для прямой кишки эти величины составляют 1600 и 84 Гр, мочевого пузыря — 1760 и 98 Гр, влагалища — 2125 и 131 Гр соответственно. Показатели толерантности могут быть рассчитаны по модели ЭД: ЭДр — 60, 72, 96 и ЭДп — 92, 108, 144 соответственно.

К сожалению, в ряде случаев при лучевом лечении осложнения возникают даже тогда, когда толерантные дозы, рассчитанные по различным радиобиологическим моделям, не превышены. К лучевым повреждениям (осложнениям) относятся органические и функциональные изменения органов и тканей, которые требуют специального лечения. Местные повреждения характеризуются развитием изменений исключительно в зоне облучения. В зависимости от продолжительности времени, прошедшего после радиационного воздействия, они делятся на ранние и поздние [24]. Исследования ряда авторов [12, 23, 28] показали, что восстановление сублетально облученных клеток происходит в течение 100 дней. Исходя из этого лучевые повреждения, развившиеся в пределах данного срока (в течение 3 мес), относят к ранним. Все повреждения, появившиеся позже указанного времени, рассматриваются как поздние.

Независимо от того, подвергались ли женщины сочетанному или контактному облучению, они были разделены на две группы в соответствии с радиобиологическими показателями, рассчитанными по различным моделям. В 1-ю группу вошли больные с радиобиологическими параметрами в пределах толерантности соединительной ткани, а во 2-ю — превышавшими их. Как показали полученные нами данные, нет достоверных различий в общей и безрецидивной пятилетней выживаемости в зависимости от величины радиационных нагрузок. Исходя из этого, мы полагаем, что эффективность лучевого лечения МВРШМ и МВРТМ не зависит от превышения толерантности соединительной ткани.

Различные радиобиологические модели, благодаря возможности оценки биологического эффекта излучения на соединительную ткань, должны предска-

зывать возникновение ранних и поздних лучевых осложнений. Причем целесообразность применения линейно-квадратичной модели некоторые авторы [6, 10, 26] обосновывают наличием в ней коэффициентов для рано и поздно реагирующих тканей, что способствует, по их мнению, более точному прогнозированию числа ранних и поздних лучевых осложнений в случае расчета показателей толерантности по ЛКМ.

Количество поздних лучевых осложнений в группах больных с МВРШМ, получавших радиотерапию при толерантных дозных нагрузках для соединительной ткани, и в тех случаях, если лучевые нагрузки превышали их в соответствии с любой из трех радиобиологических моделей, достоверно не различалось. В то же время превышение толерантных доз для соединительной ткани, рассчитанных по ВДФ, КРЭ и ЛКМ, ведет к существенному ($P<0,05$) росту (на 18%, 19% и 30%) числа ранних лучевых осложнений.

Иная картина наблюдалась в группах больных с МВРТМ. При толерантных дозных нагрузках для соединительной ткани количество ранних лучевых осложнений в группах больных с МВРТМ, получавших радиотерапию, было достоверно ($P<0,05$) меньше (на 29% по ВДФ, 26% по КРЭ и на 39% по ЛКМ), чем в тех случаях, когда лучевые нагрузки были больше их в соответствии с каждой из трех радиобиологических моделей. Подобным образом превышение толерантных доз для соединительной ткани, рассчитанных по ВДФ, КРЭ и ЛКМ, вызывало существенный ($P<0,05$) рост (на 15%, 15% и 17%) числа поздних лучевых осложнений.

Итак, учитывая изложенное, мы полагаем, что в клинике с целью оценки биологического действия излучения на ткани рациональнее пользоваться моделью ВДФ, чем КРЭ или ЛКМ. ВДФ, с одной стороны, более проста, чем КРЭ и ЛКМ, уже достаточно давно и хорошо усвоена специалистами в области радиационной онкологии, а с другой — ВДФ не уступает КРЭ и ЛКМ по своим возможностям в предсказании вероятности развития ранних и поздних лучевых осложнений. Общее число ранних осложнений у больных РШМ при контактном

облучении СМД меньше ($P<0,05$) на 10%, чем при использовании НМД и ВМД. Лечение с ВМД значимо ($P<0,05$) чаще сопровождалось ранними циститами и энтеритами, чем при брахитерапии с НМД и СМД. Статистически достоверно ($P<0,05$) реже возникали поздние осложнения у больных РШМ, облученных НМД (6%) и СМД (9%), чем у женщин, леченных с ВМД (14%). Использование ВМД эндокюритерапии сопровождалось поздними циститами (6%), что было существенно ($P<0,05$) чаще, чем при НМД (1%). Возникновение ранних лучевых эпителиитов, циститов и ректитов в тех случаях, когда используется лишь брахитерапия МВРШМ с НМД или СМД, или если она осуществляется совместно с дистанционным радиационным воздействием, обусловлено превышением толерантных значений ВДФ. При проведении контактного облучения ВМД либо при назначении его в качестве компонента сочетанной радиотерапии ранние лучевые эпителииты влагалища и циститы могут наблюдаться даже тогда, когда дозные нагрузки не выходят за пределы толерантности. Развитие поздних ректитов, циститов и ректовагинальных свищей у больных МВРТМ обусловлено применением больших радиационных нагрузок, чем толерантные. Если проводится брахитерапия с ВМД как компонент сочетанного облучения, то поздние влажные эпителииты влагалища могут возникнуть и в тех случаях, когда у пациенток нет превышения толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б. // Вопр.онкол. — 1997. — N 1. — С.47 — 53.
2. Канаев С.В., Туркевич В.Г. // Вопр. онкол. — 1998. — N 3. — С. 325 — 329.
3. Канаев С.В., Туркевич В.Г. // Вопр. онкол. — 1998. — N 5. — С.522 — 525.
4. Канаев С.В., Туркевич В.Г. // Вопр.онкол. — 1999. — N 2. — С. 131 — 137.
5. Канаев С.В., Туркевич В.Г. // Вопр.онкол. — 1999. — N 3. — С. 272 — 278.
6. Barendsen G.W.//Int. J.Radiation Oncology Biology, Physics. — 1982. — Vol. 8. — P. 1981 — 1997.
7. Basil S.H., Dattatreyyudu Nori, Anderson L.L. An Atlas of Brachytherapy. — New York: Macmillan Publishing Company, 1988.
8. Brachytherapy HDR and LDR. Proceeding Brachytherapy Meeting Remote afterloading: state of the art. 4-6 May 1989. Dearborn.Michigan. USA. Edited

by A.A.Martinez, C.G.Orton, R.F.Mould. Published by: Nucletron Corporation, 1990.

9. Brachytherapy from Radium to Optimization. Edited by R.F.Mould, J.J.Battermann, A.A.Martinez & B.L.Speiser. Published by: Nucletron I.B.V. — 1994.

10. Dale R.G. // Brit.J. Radiology. — 1985. — Vol.58. — P. 515 — 528.

11. Ellis F. // Brit. J. Radiol. — 1971. — Vol. 44. — P. 101 — 108.

12. Hall E.J. Radiobiology for the Radiologist. Fourth Edition. Uppincott, Philadelphia, PA., 1994.

13. Henschke U.K. // Radiology. — 1960. — Vol. 74. — P. 834.

14. Hilaris B.S., Tenner M., Moorthy C. at all. Three-dimensional brachytherapy treatment planning at New York Medical College. /Brachytherapy from Radium to Optimization. Edited by R.F.Mould, J.J.Battermann, A.A.Martinez & B.L.Speiser. Published by: Nucletron I.B.V., 1994.

15. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report 38, International Commission on Radiation Units and Measurement. — Bethesda. Maryland, 1985.

16. Kanayev S.V., Tourkevich V.G. // J.Radiother. oncol. Abstracts of the Annual brachytherapy meeting GEC-ESTRO. Stockholm. — 1997. Vol. 43. — P.513.

17. Kanayev S.V., Tourkevich V.G. Equivalence of MDR & HDR brachytherapy of vaginal cancer. // Abstracts 9-th International Brachytherapy Conference. Palm Springs. California. USA. — 1997. — C.253.

18. Kanayev S.V., Tourkevich V.G. // Abstracts 9-th International Brachytherapy Conference. Palm Springs. California. US, 1997.

19. Kanayev S.V., Tourkevich V.G. // J.Radiother. oncol. Abstracts of the 5th Biennial ESTRO Meeting on Physics for Clinical Radiotherapy. Göttingen. Germany. — 1999 — Vol. 51. — P.59.

20. Kanayev S.V., Tourkevich V.G. // J.Radiother. oncol. Abstracts of the Annual Brachytherapy Meeting GEC-ESTRO. Zeist-Utrecht. The Netherlands. — 1999. — Vol. 51. — P.12.

21. Kirk J., Grey W., Watson E. // Clin. Radiol. — 1971. — Vol. 22. — P. 145 — 155.

22. Orton C., Ellis F. // Brit. J. Radiol. — 1973. — Vol. 46. — P. 529 — 537.

23. Orton C.G., Cohen L. // Int.J. Radiation Oncology Biology. Physics. — 1988. — Vol. 14, 3. — P. 549 — 556.

24. Perez C.A. and Brady L.W. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: J. B. Lippincott., 1992.

25. Rockwell R.S., Moulder J.E. Biological factors of importance in split-course radiotherapy. In: Paliwal BR, Herbert DE, Orton CG (eds). Optimization of Cancer Radiotherapy. Am Inst Phys, New York., 1985.

26. Thames H.D. // Int. J. Radiation Oncology Biology & Physics. — 1985. — Vol. 47. — P. 319 — 339.

27. Towards Conformal Radiotherapy. Symposium at December 16th 1994. Rotterdam. The Netherlands. DDHCC/University Hospital Rotterdam-Dijkzigt. Ed. by Nucletron-Oldeft., 1994.

28. Withers H.R. // Adv Radiol Biol — 1975. — Vol. 5. — P.241 — 247.

Поступила 06.07.00.

CLINICAL ESTIMATION OF THE CURRENT CONFORM BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF FEMALE GENITAL CANCER

S.V. Kanaev, V.G. Turkevich

S u m m a r y

The data on 137 patients with metastases of the cervical cancer to the vagina and on 132 patients with metastases of the uterus body cancer to the vagina after radiation treatment are analyzed. It is concluded that to estimate the biological effect of radiation on tissue it is more rational to use the time-dose-fractioning factor comparing with the cumulative radiation effect or linear and square law model: it is simpler, it is applied in radiation oncology, it is as good as the latter models in predicting the probability of early and late radiation complications.

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У МОЛОДЫХ

О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (директор — акад. РАМН, проф. В.И. Чиссов)

В последнее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты гормонозависимых опухолей, в первую очередь рака эндометрия и молочной железы. Рак тела матки в структуре заболеваемости опухолями женских половых органов в 1993—1998 гг. занял первое место. Среди всех злокачественных поражений женской половой сферы рак эндометрия составляет около 19% [4, 7].

Традиционное представление о данном заболевании как о болезни пожилых постепенно изменяется. Анализ по-возрастных показателей при раке тела матки возможен лишь с 1989 г., так как ранее эта нозологическая форма не была включена в отчетные материалы официальной онкологической статистики. В возрастных группах от 20 до 40 лет динамика показателей достаточно консервативна, хотя за 10-летний период (1989—1998 гг.) заболеваемость в возрастной группе до 29 лет увеличилась практически на 47%. Кроме того, значительные темпы прироста заболеваемости раком эндометрия отмечаются в группах от 40 до 49 лет (12,3%) и от 50 до 56 (15,6%) [7].

Существует ряд причин, позволяющих выделить особенности клинического течения и лечения всех больных репродуктивного возраста с раком тела матки. К ним относятся собственный рост заболеваемости раком эндометрия, увеличение среди заболевших числа лиц молодого возраста, успехи в изучении патогенеза рака тела матки и связанная с этим возможность прогнозирования и патогенетического подхода к терапии данного заболевания с сохранением менструальной и детородной функций. В результате медицинские и социальные аспекты проблемы рака тела матки у молодых становятся не менее актуальными, чем у больных раком шейки матки.

Успехи в изучении патогенеза, внедрение в практику современных методов обследования привели к увеличению удельного веса начальных форм рака матки в структуре заболеваемости гениталий. В связи с этим в онкогинекологии раньше, чем в других областях онкологической науки, возникло новое

направление, связанное с изучением ранней онкологической патологии. Установлено, что подавляющее большинство больных с ранними формами рака тела матки — это женщины молодого возраста, когда сохранение детородной функции и трудоспособности имеет важное значение.

У женщин моложе 40 лет аденокарцинома эндометрия выявляется, по данным ряда авторов, в 4 — 6 % случаев, а по данным МНИОИ им. П.А. Герцена — даже в 10%, причем средний возраст больных составлял в 1965—1975 гг. 35 лет, в 1976 — 1985 гг. — 32,3 года, в 1986 — 1995 гг. — 31 год.

Патогенетическая последовательность гормональных нарушений репродуктивной системы, предшествующая формированию злокачественного процесса, обуславливает особенности клинического проявления рака эндометрия. Больные раком эндометрия чаще обращаются за помощью в женскую консультацию и длительное время наблюдаются по поводу дисфункции яичников, поликистоза яичников и др. Основными клиническими симптомами, приводящими молодых женщин к врачу, по нашим данным, являются позднее наступление менархе (12%), частые ациклические выделения в виде гиперполименореи (11,7%), первичное бесплодие (48,3%).

Около 37% женщин, страдающих раком тела матки, в том числе лица молодого возраста, имеют определенный симптомокомплекс эндокринно-обменных нарушений, клинически проявляющихся хронической гиперэстрогенией, ожирением, сахарным диабетом, что соответствует 1-му патогенетическому варианту [1, 4]. Особенно важно это для выбора правильной тактики лечения у лиц молодого возраста. В настоящее время в диагностике рака тела матки практикуется комплексный подход с использованием таких методов, как аспирационная биопсия эндометрия, ультразвуковое исследование органов малого таза с измерением толщины эндометрия. Мы разделяем мнение многих авторов [2, 3, 5, 9], что данный метод при дальнейшем развитии может стать ме-

тодом скрининга. Широко применяется гистероскопия с биопсией эндометрия и (если нет гистероскопии) раздельное диагностическое выскабливание матки. Комплексный подход позволяет не только морфологически верифицировать диагноз, но и получить дополнительные сведения о локализации опухоли, ее размерах, состоянии цервикального канала и глубине инвазии в миометрий.

Эффективность терапии рака тела матки в большинстве случаев зависит от хирургических, лучевых и комбинированных воздействий на первичную опухоль и анатомическую зону ее лимфогенного метастазирования. Между тем такие радикальные виды лечения, как простая и расширенная экстирпация матки с придатками, сочетанные лучевые воздействия не могут рассматриваться как оптимальные в отношении качества жизни больных молодого возраста, поскольку они неизбежно ведут к утрате органа и развитию посткастрационного синдрома.

В настоящее время ведущим методом лечения рака тела матки для любого возраста является комбинированный, который за прошедшие десятилетия претерпел значительные изменения.

За период с 1965 по 1998 г. в гинекологической клинике МНИОИ им. П.А. Герцена получили лечение 187 больных в возрасте до 40 лет, то есть репродуктивного периода. 1-я группа была представлена 111 пациентками, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение, 2-я — 76 больными, леченными только самостоятельной гормонотерапией.

Средний возраст больных 1-й группы уменьшался в каждом десятилетии. Так, в 1965—1974 гг. он составил 36 лет, в 1975—1984 гг. — 34,4 года, в 1985—1995 гг. — 32,8 года. За последние три года средний возраст больных составил 32 года. У 93 из 111 больных данной группы была I стадия заболевания, у 11 — II и у 7 — III и IV. Поскольку среди всех больных преобладала I стадия заболевания, результаты лечения оказались очень высокими: рецидивов ни в одной группе не было. Наши наблюдения подтверждают данные о том, что в молодом возрасте опухоли имеют высокую степень зрелости: у 73,8% больных этой группы установлена высоко дифференцированная аденокарцинома, у 17,2% — умеренно дифференцированная аденокарцинома эндометрия и у 9% — низкодифференцированный рак матки. Особенно следует подчеркнуть, что опухоль чаще располагалась в пределах слизис-

той оболочки матки, то есть у 80,6% больных была I стадия процесса.

С 70-х гг. более заметной стала роль гормонотерапии как в комбинированном лечении рака тела матки (на отдельных этапах гормонотерапия замещала дистанционную гамма-терапию), так и как самостоятельный метод. Эволюция взглядов по вопросам патогенеза, биологических свойств опухоли и метастазирования позволила сделать вывод о возможности уменьшения объема лечебных воздействий при ранних формах данного заболевания, а именно объема оперативного вмешательства, и исключения лучевого компонента. Доказано, что для микроинвазивного рака эндометрия адекватным методом терапии может быть простая экстирпация матки с придатками, позволяющая достичь высоких и стабильных показателей 5-летней выживаемости до 98,7%.

Открытие и изучение эффекта гормонотерапии рака тела матки в отношении первичной опухоли и ее метастатического компонента стало началом реализации патогенетических лечебных подходов в онкогинекологии. Полученные результаты показали, что включение синтетических гестагенов в комплекс лечебных мероприятий способствует улучшению отдаленных результатов при всех стадиях рака тела матки, а гормонотерапия может стать методом выбора дополнительного воздействия после операции [1, 4, 8, 10].

Открывшиеся перспективы гормонотерапии в сочетании с современными методами коррекции патологии репродуктивного гомеостаза вселяют надежды на возможность излечения рака эндометрия без использования скальпеля или ионизирующего излучения. Особую значимость консервативный лечебный подход имеет для женщин молодого возраста для сохранения репродуктивной и менструальной функций.

Опыт первых исследователей, в том числе МНИОИ им. П.А. Герцена, показал способность прогестагенов положительно влиять на опухолевые-измененные клетки эндометрия. У 64% больных повышается степень дифференцировки опухоли, усиливается секреторная функция эндометрия, появляется или увеличивается плоскоклеточная метаплазия, возникает децидуоподобная реакция стромы, что свидетельствует о чувствительности к вводимым гормональным препаратам [6]. В настоящее время при самостоятельной гормонотерапии применяются 3 группы препаратов: гестагены (17-ОПК, провера, фарлутал, де-

постат и др.), антиэстрогены (тамоксифен, зитазониум и др.), агонисты гормонов гипофиза (золадекс).

Обнадеживающие отдаленные результаты применения 17-ОПК или его аналогов обосновывают перспективность изучения гормонотерапии как самостоятельного метода лечения. При этом целесообразно выделить группу больных женщин репродуктивного периода. За период с 1975 по 1995 г. в гинекологической клинике МНИОИ им.П.А.Герцена гормонотерапия как самостоятельный метод лечения применялась у 76 больных атипической гиперплазией и раком эндометрия I стадии. Средний возраст составил 31,2 года. У 32 больных была атипическая гиперплазия эндометрия с явлениями клеточной и структурной атипии различной выраженности. У 44 пациенток имела место начальная форма рака эндометрия (опухоль не инфильтрировала миометрий и располагалась в виде одиночного очага в области дна матки либо ее боковых стенок). Диагноз был подтвержден результатами комплексного обследования, включавшего гистероскопию, гистерографию, ультрасонографию и патоморфологическое исследование.

Лечение молодых больных с начальными формами рака эндометрия мы начинали с введения тест-дозы ОПК (15—20 г) или 10 г ОПК в сочетании с 1000 мг тамоксифена. Чувствительность опухоли оценивали по степени гормонального патоморфоза, критериями которого являлись повышение степени дифференцировки опухоли, активизация секреции и появление децидуоподобной реакции стромы.

Используемая нами схема лечения состояла из двух этапов. Целью первого этапа было излечение онкологического заболевания, заключавшееся в постепенном повышении степени дифференцировки опухоли, а затем в секреторном истощении и атрофии эндометрия. Второй этап предусматривал коррекцию нарушенного гормонального гомеостаза для восстановления нормального менструального цикла.

На первом этапе в схему лечения 33 больных атипической гиперплазией эндометрия входило введение ОПК по 500 мг внутримышечно 3 раза в неделю в течение 2 месяцев, затем по 500 мг ОПК внутримышечно 2 раза в неделю еще 2 месяца. Данный этап лечения завершался последующим 2-месячным введением ОПК по 500 мг внутримышечно один раз в неделю (курс лечения —

от 23 до 28 г ОПК с учетом ранее полученной тест-дозы).

Схема лечения больных с начальными формами рака эндометрия отличалась более интенсивным гормональным воздействием. Больные ежедневно в течение 2 месяцев получали по 500 мг ОПК внутримышечно, затем то же через день еще 2 месяца до достижения суммарной дозы 40—45 г (с учетом ранее полученной тест-дозы). После этого интенсивность гормонотерапии постепенно снижали таким образом, чтобы курсовая доза за год лечения составила 65—75 г ОПК.

Первый этап лечения заканчивался излечением онкологического заболевания, но отнюдь не устранял гормональные расстройства, вызвавшие развитие опухолей.

Следующий этап был направлен на восстановление нормальных овуляторных менструальных циклов. Гормональную реабилитацию начинали после достижения атрофии эндометрия независимо от тяжести исходной патологии (атипическая гиперплазия или начальная форма эндометрия). В течение 6 месяцев искусственно создавали двухфазный менструальный цикл при помощи комбинированных гормональных препаратов 1 и 2-го поколений (типа нон-овлон, овидон, ригевидон, тризистон и т. д.) Это позволяло восстановить функциональную активность эндометрия. В дальнейшем осуществляли реабилитацию функции яичников по индивидуальной программе. У ряда больных овуляторные менструальные циклы восстанавливаются без медикаментозной терапии, иногда требуется индукция овуляции. При наличии синдрома склеро-кистозных яичников, подтвержденного эндоскопически, показано оперативное лечение в объеме клиновидной резекции яичников.

Органосохраняющее лечение опухолей любой локализации следует проводить под строгим динамическим наблюдением. Используемая нами схема оценки состояния эндометрия на разных этапах лечения заключалась в тотальном кюретаже с эндоскопическим контролем, а в ряде случаев гистероскопией с прицельной биопсией эндометрия. Тотальный кюретаж показан после введения тест-дозы ОПК, а также по завершении первого онкологического этапа лечения, поскольку заключение о достижении атрофии эндометрия, то есть излеченности, является чрезвычайно ответственным моментом. Гистероскопию с прицельной биопсией использовали для текущей

оценки эффективности лечения при достижении половинных курсовых доз. Другим показанием к ее проведению служило появление клинических симптомов типа метроррагии. Сроки наблюдения за представленной группой больных колебались от 2 до 15 лет и более. Более половины из них прослежены в течение свыше 5 лет.

17 женщин из 76 больных с начальными формами рака эндометрия и атипической гиперплазией репродуктивного возраста были прооперированы. У 10 из них были выявлены истинные рецидивы заболевания, возникшие через 5 лет и более от начала самостоятельной гормонотерапии (у 8), в сроки 3 и 4 года (у 2). Остальные 7 человек были оперированы из-за подозрения на рецидив (клинические проявления) или при неэффективной самостоятельной гормонотерапии. У 4 женщин в послеоперационном материале опухоль не нашли, у 3 — она располагалась в пределах слизистой, причем лекарственного патоморфоза на вводимые дозы гормонов не отмечалось.

Анализ результатов показывает, что частота рецидивов в группе больных после самостоятельной гормонотерапии достаточно высока (13,1%), но рецидивы возникают в отдаленные (поздние) сроки, после 5 лет наблюдения и не ухудшают процента выживаемости больных молодого возраста с начальными формами рака эндометрия.

Период, начинающийся непосредственно после прекращения введения ОПК, когда у больной восстанавливается менструальный цикл, также является наиболее опасным в отношении возобновления болезни. Полноценная гормональная реабилитация подтверждалась восстановлением фертильности пациенток. За время наблюдения у 17 женщин было 26 беременностей: 11 из них закончились рождением здоровых детей, 9 — самопроизвольным выкидышем, 6 — искусственным абортom. Рецидивы были отмечены лишь у 2 больных, которые были излечены повторной гормональной терапией.

Таким образом, увеличение молодого контингента больных раком тела матки требует разработки органосохраняющих методов лечения, позволяющих в одних случаях сохранить менструальную и детородную функции, а в других — отказаться от послеоперационной лучевой терапии, которая чревата тяжелыми осложнениями. Особую значимость приобретает уверенность в диагнозе началь-

ного рака тела матки, что требует использования и дальнейшего изучения современных диагностических средств. — Сомнительно традиционное представление “маленький рак — большая операция”. Рак эндометрия у молодых отличается благоприятным клиническим течением (расположение в пределах слизистой, большой процент высокодифференцированных опухолей), и его лечение дает предельно возможные высокие отдаленные результаты, практически независимые от различных модификаций. Именно это является резервом для поиска новых подходов, направленных на сохранение органа, его функции или на улучшение качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адьювантная гормонотерапия рака эндометрия. /Методические рекомендации. /Под рук. проф. Новиковой Е.Г., проф. Бохмана Я.В, проф. Козаченко В.П. и др. — М., 1991г.
2. Ашрафян Л.А. //Сов. мед. — 1987. — № 3. — С. 55 — 59.
3. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. “Актуальные вопросы медицинской радиологии”. — Челябинск, 1997.
4. Бохман Я.В. /Руководство по онкогинекологии. — М., 1989.
5. Мешкова И.Е., Троиц Е.Б. “Актуальные вопросы медицинской радиологии”. — Челябинск, 1997.
6. Морфологические особенности предрака и начальных форм рака тела матки. Методические рекомендации. /Под рук. проф. Франка Г.А., д.м.н. Белоус Т.А. к.м.н. Соколовой Н.В. — Москва, 1991.
7. Новикова Е.Г., Ременник Л.В. Чулкова О.В. //Сб. статистических материалов. — М. 1995.
8. Jordan V.C., Assikis V.J. // Clin.Cancer Res. — 1995. — Vol. 1 — P. 467-472.
9. Karlsson B.K. // Diss.Abstr.Int.[c]. — 1995. — Vol. 56. — P. 218.
10. Key T.J. // Mutat Res. — 1995. — Vol. 333. — P. 59 — 67.

Поступила 05.06.00.

TO THE PROBLEM OF THE TREATMENT OF YOUNG PATIENTS WITH THE ENDOMETRIUM CANCER

O.V. Chulkova, E.G. Novikova

S u m m a r y

The necessity to develop the organ saving treatment methods with preserved menstrual functions and fertility, to avoid the postoperative radiation therapy with grave complications is emphasized. The treatment and rehabilitation schemes with had the encouraging remote results are suggested. The combined approach to the early diagnosis of the endometrium cancer which is the necessary for the organ saving treatment is recommended.

ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Р.В. Хайрутдинов, Р.К. Тукфатуллин

Институт онкологии и радиологии (директор — чл.-корр. АН РУз, проф. Н.К. Муратходжаев) АН Республики Узбекистан, г. Ташкент

С 1990 по 1998 г. по поводу рака пищевода и кардиального отдела желудка были прооперированы 112 больных. Опухоль располагалась в средней трети пищевода у 53 (47,3%) больных, в нижней трети — у 27 (24,1%), и кардиоэзофагеальная локализация была у 32 (28,6%) человек. В большинстве случаев (72,3%) предпочтение отдавали субтотальной эзофагэктомии с заднемедиастинальной пластикой желудком или стеблем из большой кривизны шейно-абдоминальным доступом. Только 5 из 81 больного потребовалась торакотомия. Операция типа Гэрлока была выполнена у 26 больных, операция Льюиса — у 21, гастрэктомия с резекцией абдоминального отдела пищевода и внутриплевральным анастомозом с тонкой кишкой — у 4.

Гистологическая структура удаленных опухолей была следующей: плоскоклеточный рак — у 80 (71,4%), аденокарцинома — у 26 (23,2%), перстневидноклеточный рак — у 3 (2,7%) и злокачественный карциноид, железисто-эпидермоидный рак — у одного (0,09%), карциносаркома — у одного (0,09%).

Во время операции обязательно удаляли все увеличенные лимфатические узлы, которые располагались главным образом в паракардиальной зоне и области чревного ствола. У части больных также наблюдалось увеличение параэзофагеальных и бифуркационных лимфоузлов. Следует отметить, что трансдиафрагмальный доступ позволяет радикально убрать лимфоузлы последней группы [3, 4]. Видимое увеличение лимфоузлов отмечалось в 76 (67,8%) случаях. В то же время метастатическое поражение выявлено менее чем у половины из них (у 36). В остальных случаях имелась иммунная гиперплазия лимфоузлов.

При раке нижней трети пищевода предпочтение отдавали абдомино-цервикальному доступу, который в случае необходимости сочетали с торакотомией.

Срединная широкая лапаротомия с сагиттальной диафрагмотомией позволяет определить размеры и распространенность опухоли пищевода, состояние лимфоузлов под диафрагмой и в средостении, а также произвести расширенную диссекцию лимфоузлов вместе с клетчаткой. При этом иссекают дно и малую кривизну желудка вместе с пораженным опухолью отделом пищевода и лимфатическими узлами одним блоком. Созданный трансплантат из большой кривизны желудка переводят в ложе удаленного пищевода на шею и накладывают анастомоз. Такая операция была выполнена у 27 больных.

При кардиоэзофагеальной локализации опухоли с распространением процесса над диафрагмой операцию проводили из левостороннего торакоабдоминального доступа, осуществляли лимфодиссекцию параэзофагеальных, бифуркационных и заднемедиастинальных лимфоузлов у 4 больных. При раке средней трети пищевода применяли операцию типа Льюиса — резецировали пищевод с одномоментным формированием внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза. Осуществляли диссекцию лимфоузлов — паракардиальных, по ходу малой кривизны желудка, верхних отделов забрюшинного пространства и желудочно-поджелудочной связки (у 10). Операцию Добромыслова—Торека с экстирпацией пищевода выполнили у 6 больных с одномоментной или отсроченной пластикой через 3—6 месяцев. В качестве трансплантата в основном использовали желудок (у 40). При невозможности создания трансплантата из желудка пластику пищевода производили тонкой (у 2) или толстой (у 5) кишкой. При локализации опухоли в среднем и верхнегрудном отделах пищевода для проведения расширенной медиастинальной лимфодис-

секции после абдоминального этапа выполняли правостороннюю торакотомию (у 16). После рассечения дуги непарной вены производили мобилизацию пищевода с окружающей его клетчаткой и расположенными в ней параэзофагеальными и паратрахеальными лимфоузлами вместе с клетчаткой средостения.

В последние годы при мобилизации желудка обязательно удаляли клетчатку с кардиальными, левыми желудочными и цервикальными лимфоузлами [2]. Метастазы рака при отсутствии видимого увеличения лимфоузлов обнаружены у 6 (5,4%) больных. Частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов при плоскоклеточном и железистом раке была примерно одинаковой — соответственно 37,5% и 34,6%. Наиболее часто (у каждого второго больного) метастазы в лимфоузлы наблюдались при высокодифференцированном плоскоклеточном раке.

Все расширенные операции были произведены из абдоминального или абдомино-медиастинального доступа по Савиных с применением сигаловских крючков [3]. Комбинированные резекции составили 12,5%. Наиболее часто при этом удаляли селезенку, резецировали поперечную ободочную кишку и мезоколон, а также левую долю печени. После гастрэктомии эзофагогастроанастомозы накладывали по методу Г.В. Бондаря, а после проксимальных резекций — по М.И. Давыдову [1].

В раннем послеоперационном периоде у больных отмечались более позднее восстановление функции кишечника и истечение серозной жидкости из брюшной полости в течение 3—4 суток.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 29 больных: пневмония и ателектаз легких — у 11,

недостаточность швов эзофагоколоногастроанастомоза — у 4, некроз трансплантата — у 3, разлитой гнойный перитонит — у 5, гнойный медиастинит — у 4, сердечно-сосудистая недостаточность — у 2. Умерли 15 больных. Выживаемость изучена у 42 оперированных больных в сроки от одного года до 5 лет. У радикально оперированных больных она составила 4,9%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Стилиди И.С. и др. Современные принципы хирургического лечения рака пищевода. — ОНЦ им. Н.Н. Блохина. РАМН. Тезисы докладов I съезда онкологов стран СНГ. — М., 1996.
2. Мамонтов А.С., Бойко А.В. и др. Тезисы докладов I съезда онкологов стран СНГ. — М., 1996.
3. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. // Вестн. хир. — 1995. — № 11. — С. 34—38.
4. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия Р2 (Д2) при раке желудка. — Тезисы докладов I конгресса ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова. — Ташкент, 1996.

Поступила 09.02.00.

LIMPHODISSECTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE CANCER OF ESOPHAGUS AND CARDIOESOPHAGEAL REGION

R.V. Khairutdinov, R.K. Tukfatullin

Summary

The results of lymphadenectomy in esophagus resection and cardioesophageal cancer are studied. During the period from 1990 to 1998 112 patients were operated because of the cancer of esophagus and cardial part of the stomach. Metastases were found in less than half of the patients with increased the lymphnodes during the operation. In some cases metastases were found in the absence of their visible increase. It is concluded that the esophagus resection because of the cancer with one — moment esophagoplasty should be accompanied by lymphadenectomy from regional lymphatic collectors. The adequate determination of the esophagus cancer, resectability, optimal choice of approach and methods of operation supplied by enlarged lymphadenectomy gave the encouraging results.

НОВЫЙ ПОДЪЕМНИК БРЮШНОЙ СТЕНКИ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ОБЪЕМНЫХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Ф.Ш. Ахметзянов, А.Г. Сунгатуллин, Е.А. Мельников

Курс онкологии (зав. — доц. Ф.Ш. Ахметзянов) Казанского государственного медицинского университета, ГСМО "Онкология" (главврач — Ф.М. Хайруллин), г. Казань

Преимуществами лапароскопического доступа перед открытыми операциями являются более быстрое восстановление функции кишечника и активности больного, уменьшение интраоперационной кровопотери и послеоперационной боли. Эти достоинства, отмечаемые большинством авторов даже после выполнения объемных хирургических вмешательств [5, 8], позволяют расширить показания к оперативному лечению даже в тех случаях, когда они связаны с высоким риском из-за пожилого возраста или сопутствующей патологии.

Традиционно лапароскопия предполагает инсуффляцию газа в брюшную полость. При длительной операции напряженный пневмоперитонеум оказывает неблагоприятное воздействие на организм пациента и может вести к возникновению таких отрицательных явлений, как брадиаритмия, венозный стаз, газовая эмболия, подкожная эмфизема, гиперкарбия [3, 6]. Увеличение давления на диафрагму диктует необходимость общей анестезии и искусственной вентиляции легких.

С учетом увеличения продолжительности и объема лапароскопических операций вполне естественно желание хирургов избежать нагнетания газа в брюшную полость, особенно у лиц пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями легочной и сердечно-сосудистой систем. При этом необходимое рабочее пространство в брюшной полости создается при помощи специальных конструкций — эндолифтов.

За более чем 10-летний период применения безгазовой лапароскопии предложены самые разные конструкции подъемников — от проволочных дуг, проводимых через брюшную полость, до Т-образного устройства Gazayerly, представляющего собой металлический стержень с вращающейся переключателем длиной 7,5 см [7]. Угол вращения 360° позволяет вводить инструмент через троакар и, повернув переключатель на 90°, поднимать им брюшную стенку одно-

временно с нагнетанием газа под небольшим давлением. Однако наиболее распространенными на сегодняшний день являются веерообразные ретракторы с электрическим приводом типа Laparolift [4].

Мы получили патент (№ 2135107 от 17 августа 1999 г.) на собственную конструкцию подъемника брюшной стенки — эндолифт для безгазовой лапароскопии с минилапаротомией (далее эндолифт) [2].

Цель разработки — создание недорогого, простого в использовании подъемника брюшной стенки, позволяющего выполнять различные по объему лапароскопические вмешательства.

За основу конструкции взят ранорасширитель М.З. Сигала и К.В. Кабанова, применяющийся в открытой хирургии. Для использования ранорасширителя М.З. Сигала в качестве эндолифта для безгазовой лапароскопии были изменены форма и размеры крючка. Ширина его уменьшена до 1,5—2,5 см, длина рабочей части увеличена до 6—8 см, конец несколько изогнут книзу соответственно конфигурации брюшной стенки (рис. 1). При установке подъемника крючки вводят через разрез длиной 3—

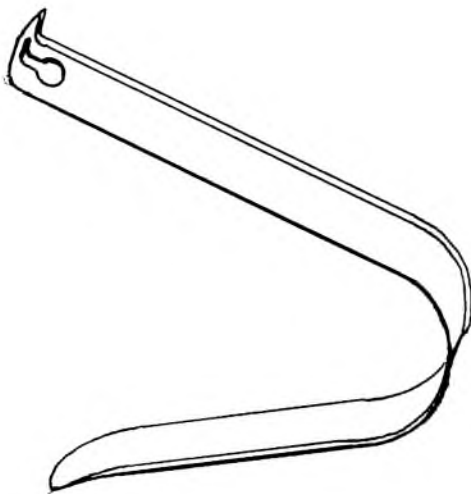


Рис. 1. Крючок эндолифта для безгазовой лапароскопии с минилапаротомией.

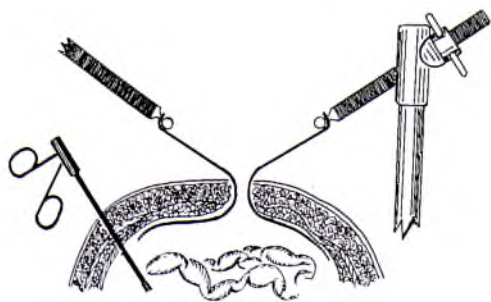


Рис. 2. Эндолифт для безгазовой лапароскопии с минилапаротомией. Тяга вверх и в стороны позволяет создать свободное пространство в брюшной полости.

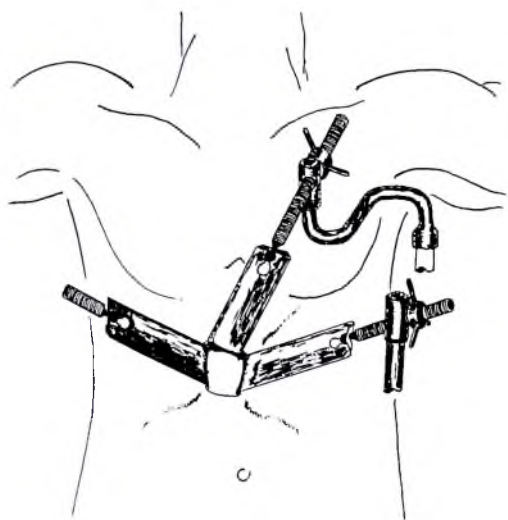


Рис. 3. Эндолифт для безгазовой лапароскопии с минилапаротомией. "Окно" в брюшной стенке позволяет производить манипуляции и пальпаторную ревизию брюшной полости. При необходимости в конце операции этот разрез можно использовать для формирования стомы.

5 см и присоединяют к ретракторам, прикрепленным к операционному столу так, чтобы тяга производилась вверх и в стороны. Установка таким образом 2—3 крючков позволяет получить свободное пространство в брюшной полости (рис. 2). При этом в распоряжении хирурга имеется постоянно открытое "окно" на брюшной стенке, удобное как для пальпаторной ревизии прилежащих органов, так и для введения инструментов или завязывания лигатур (рис. 3). Путем изменения тяги ретракторов можно перемещать "окно" относительно органов брюшной полости. В дальнейшем это отверстие в брюшной стенке можно использовать для удаления препарата при резекции органа, выполнения экстракорпорального шва или формирования стомы.

После испытаний эндолифта в экспериментальных условиях нами произведен ряд лапароскопических вмешательств на органах брюшной полости: диагностическая лапароскопия (у 2), холецистэнтероанастомоз с брауновским соустьем (у 2), гастроэнтероанастомоз с брауновским соустьем (у 3), гастростомия (у 1), удаление кисты яичников (у 1), экстирпация прямой кишки (у 1), внутрибрюшная резекция прямой кишки (у 1), резекция ободочной кишки (у 5), резекция желудка (у 1).

Специального отбора пациентов для выполнения этих операций не производилось. Однако такие процедуры, как диагностическая лапароскопия, гастростомия, гастроэнтероанастомоз, холецистэнтероанастомоз, были выполнены безгазовым способом больным с наибольшим риском оперативного вмешательства, связанного с осложнениями опухолевого процесса. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, наложение гастроэнтероанастомоза, гастростомия и диагностическая лапароскопия также были произведены безгазовым доступом от начала до конца операции. При операциях, требующих одновременного осмотра многих отделов брюшной полости, например при резекции ободочной кишки, на этапе мобилизации применялся пневмоперитонеум. После окончания мобилизации инсуффляцию газа прекращали. Через небольшой разрез, соответствующий размеру удаляемого препарата, устанавливали подъемник. Выделяли, клипировали и пересекали питающие сосуды. Далее подъемник переводили в низкое положение и резецируемый участок кишки выводили в рану. После подготовки стенок кишечника к анастомозированию удаляемый сегмент отсекали и накладывали соустье.

С использованием эндолифта было выполнено 18 операций. В одном случае при резекции желудка был осуществлен переход на лапаротомию. Решение о переходе было принято после окончания мобилизации из-за продолжительности операции свыше 4 часов. Интраоперационных осложнений в этой серии операций не было. Мы не наблюдали каких-либо повреждений брюшной стенки в месте установки крючков эндолифта. В одном случае возникло нагноение послеоперационной раны после наложения холецистэнтероанастомоза — это произошло в месте иссечения ранее наложенной холецистостомы и, вероятно, было связано не с установкой эндолифта, а с инфицированием раны.

Эндохирургические вмешательства отличаются высокой стоимостью, что связано с необходимостью использования дорогостоящей аппаратуры и инструментов. Безгазовые лапароскопические операции являются более дешевыми, так как не требуется инсуффлятор, появляется возможность использования негерметичного инструментария и бесклапанных троакаров. Однако лапароскопическая операция без пневмоперитонеума имеет существенный недостаток, связанный с созданием рабочего пространства в брюшной полости. Форма рабочего пространства, получаемая с помощью подъемника любой конструкции, только приблизительно напоминает сферу, которая создается при использовании пневмоперитонеума. Обычно визуализируется та область, где установлен ретрактор. Остальные отделы брюшной полости, особенно боковые каналы, скрыты нависающей брюшной стенкой.

Эндолифт нашей конструкции позволяет моделировать форму рабочего пространства в брюшной полости за счет изменения направления натяжения ретракторов и подбора необходимой формы и длины крючков. Это доказано успешным выполнением таких объемных операций, как экстирпация прямой кишки и полная мобилизация желудка для его субтотальной резекции.

Необходимо отметить, что не всегда удается полностью отказаться от использования пневмоперитонеума. При операциях, требующих одновременной работы в различных отделах брюшной полости, некоторые этапы целесообразно выполнять с инсуффляцией газа. Обычно время нагнетания воздуха удается ограничить 2—2,5 часами, после этого операцию продолжают без пневмоперитонеума, с использованием эндолифта.

Наиболее удобен эндолифт при операциях на органах малого таза и верхних отделах брюшной полости: здесь нет петель тонкого кишечника, которые мешают манипуляциям в операционном поле. За счет изменения положения операционного стола, оптимального расположения стоек и подбора крючков нужной конфигурации удается создать такой же операционный доступ, как при инсуффляции газа.

8 оперативных вмешательств были произведены с использованием регионарных (субарахноидальной и перидуральной) методов анестезии. В 5 случаях удалось полностью избежать применения общего наркоза. Среди этих опера-

ций — резекция сигмовидной кишки (у 1), гастрознтероанастомоз (у 2), выполненные в сочетании с субарахноидальной и перидуральной анестезией, и гастростомия (у 3), для проведения которой оказалась достаточной субарахноидальная анестезия.

Таким образом, эндолифт позволяет использовать лапароскопическую технологию без нагнетания газа в брюшную полость при выполнении многих видов хирургических вмешательств. Наш начальный опыт свидетельствует об эффективности и безопасности его применения. Подъемник предлагаемой нами конструкции прост в эксплуатации, экономичен и рекомендуется для широкого использования в клинической практике.

Недостатком эндолифта является то, что в некоторых случаях находящиеся в высоком положении стойки ретрактора могут препятствовать движениям инструмента хирурга. Преодолеть этот недостаток помогают применение горизонтальных консолей и продуманная установка стоек эндолифта. Мы надеемся, что путем дальнейшего совершенствования эндолифта этот недостаток удастся устранить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастроэктомиа и резекция желудка по поводу рака. 2-е изд. — Казань, 1991.
2. Пат. 21135103 Россия. Эндолифт для безгазовой лапароскопии с минилапаротомией /Сунгатуллин А.Г., Ахметзянов Ф.Ш., Мельников Е.А. Август, 1999 г.
3. Федоров И.В., Белопухов В.М., Воронин В.Н., Новиков Ф.В. //Эндоскоп. хир. — 1997. — № 1. — С. 15—17.
4. Albert K. Chin, Frederic H. Moll et al. // J. of the Amer. Ass. of Gynecol. Laparoscop. — 1993. — Vol. 1.
5. Azagra J.S., Goergen M., De Simone P., Ibanez-Aguirre J. //Surg Endosc. — 1999. — Vol. 13. — P. 351—357.
6. Koivusalo A.M., Kellokumpu I., Scheinin M. et al. // Anesth. Analg. — 1998. — Vol. 86. — P. 153—158.
7. Paolucci V., Schaeff B., Gutt C.N. // Minimal. Invas. Ther. — 1995. — Vol. 4. — P. 165—172.
8. Salky B.A., Edye M. //Surg. Clin. North. Am. — 1996. — Vol. 76. — P. 539—545.

Поступила 18.04.00.

NEW ABDOMINAL WALL ELEVATOR FOR PERFORMING VOLUMETRIC LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS

F.SH. Akhmetzyanov, A.G. Sungatullin, E.A. Melnikov

S u m m a r y

In order to diminish the negative effect of the prolonged pneumoperitoneum in performing volumetric laparoscopic operations the cheap and simple abdominal wall elevator with the basis of the M.Z. Sigal's and K.V. Kobanov's retractor is developed. Using this elevator by partially or fully ingaseous method 18 operations were performed successfully including the volumetric operations such as the rectum extirpation and large bowel resection.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

И.Р. Аглуллин, Р.М. Тазиев

Кафедра онкологии и хирургии (зав. — проф. Р.М. Тазиев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования, Клинический онкологический центр (главврач — канд. мед. наук Р.Ш. Хасанов), МЗ РТ, г. Казань

Вопросам хирургического лечения поражений органов билиопанкреатодуоденальной зоны посвящены многочисленные исследования и публикации, однако данная проблема до сих пор не решена [5, 16]. Особые трудности возникают при объемных образованиях головки поджелудочной железы, самой двенадцатиперстной кишки и ее большого сосочка, а также дистального отдела общего желчного протока, радикальное лечение которых требует выполнения такой технически сложной и травматичной операции, как панкреатодуоденальная резекция [2, 7].

В настоящее время панкреатодуоденальная резекция — это единственный метод лечения, который позволяет достоверно увеличить продолжительность жизни больных с поражением органов билиопанкреатодуоденальной зоны [9, 12]. Показания к ней возникают также при распространении рака желудка и ободочной кишки на двенадцатиперстную кишку и головку поджелудочной железы [5, 13, 14]. Этот вид операции в последние годы все шире выполняется по поводу хронического “головчатого” панкреатита [1]. Однако широкое применение панкреатодуоденальной резекции ограничено неблагоприятными непосредственными результатами: послеоперационная летальность составляет 18—20% [8]. Имеют место и другие данные. Так, Trede и соавт. [15] отмечают снижение послеоперационной летальности с 18 до 10% и ниже. Samelon и соавт. [10] приводят данные о выполнении более 100 операций без летальных исходов. Однако у большинства хирургов частота осложнений в ближайшем послеоперационном периоде варьирует от 15 до 60%, а летальность — от 10 до 30% [2, 3, 6]. Анализ литературы показывает, что послеоперационный панкреатит и несостоятельность швов панкреатоеюнально-

го анастомоза являются ведущей причиной летальных исходов. Частота этого осложнения колеблется от 10 до 40% [1, 4, 8, 11].

Проблема профилактики развития культевого панкреатита и несостоятельности швов панкреатоеюнального анастомоза не теряют своей актуальности и в настоящее время. Нет единого подхода в определении оптимального уровня резекции поджелудочной железы и способа обработки ее культи с формированием панкреатоеюнального анастомоза, предупреждающего развитие культовых панкреонекрозов. По нашему мнению, несостоятельность панкреатоеюнальных анастомозов обусловлена главным образом некрозом культи поджелудочной железы в результате пострезекционных расстройств кровообращения в этой зоне.

В анатомическом эксперименте мы провели исследования ангиоархитектоники поджелудочной железы применительно к панкреатодуоденальной резекции. Для этого лигировали все сосуды, питающие головку поджелудочной железы, вводили рентгеноконтрастное вещество в селезеночную и нижнюю артерии поджелудочной железы, которые являются основными источниками кровоснабжения сохраняемой ее части при панкреатодуоденальной резекции. Поджелудочную железу пересекали на уровне верхней брыжеечной вены. Производили рентгеновазографию препарата. Изучение рентгеновазограмм показало, что в ряде случаев в зоне предполагаемой резекционной линии при панкреатодуоденальной резекции инъекция сосудов контрастной массой оказалась неполноценной, выявлялись аваскулярные зоны.

На основании анализа полученных ангиограмм мы пришли к заключению, что смещение резекционной линии в ди-

стальном направлении положительно сказывается на кровоснабжении в сохраняемой части поджелудочной железы. Резекционную линию следует располагать в непосредственной близости от крайней панкреатической ветви селезеночной артерии.

Формирование панкреатоеюнального анастомоза с учетом ангиологических исследований включает пересечение поджелудочной железы на необходимом уровне и создание анастомоза “конец-в-конец” между культей поджелудочной железы и тощей кишкой инвагинационным способом. Для мобилизации поджелудочной железы рассекаем переходную складку брюшины над верхним краем поджелудочной железы, смещаем лимфатические узлы, прилегающие к селезеночной артерии. Брюшину рассекаем вдоль нижнего края поджелудочной железы. Последнюю мобилизуем до соответствующего уровня в зависимости от протяженности опухоли, чтобы резекционный срез располагался на расстоянии не менее 3 см от края опухоли и проксимальнее поджелудочной ветви селезеночной артерии. После удаления панкреатодуоденального комплекса культю поджелудочной железы мобилизуем в дистальном направлении путем рассечения переходной складки брюшины по верхнему и нижнему краям, выделяем из ретроперитонеальной области на протяжении 3—4 см. Мобилизацию доводим до уровня вступления в паренхиму железы поджелудочной ветви селезеночной артерии, затем дистальнее описанного выше сосуда на протяжении 1,5—2 см. На расстоянии 3—4 см от края резекционной линии тощей кишки и культя поджелудочной железы дистальнее поджелудочной ветви селезеночной артерии накладываем первый ряд швов: узловые серозно-мышечные с захватом паренхимы железы в поперечном направлении. Подобными швами составляем второй ряд швов полосы у резекционной линии. Формируем передний ряд швов. Погружаем культю поджелудочной железы в серозно-мышечный цилиндр тощей кишки на протяжении 4 см вместе с крайней сохраненной поджелудочной ветвью селезеночной арте-

рии, располагая второй ряд швов на уровне между крайней сохраненной и последующими поджелудочными ветвями селезеночной артерии.

В абдоминальном отделении КОЦ МЗ РТ с 1982 по 1999 г. было выполнено 119 панкреатодуоденальных резекций с летальностью 3,1%. Панкреатодуоденальную резекцию у всех больных производили по принятой в клинике методике. Первый этап — мобилизацию и удаление гастропанкреатодуоденального комплекса — производили стандартно. Последовательность анастомозов в восстановительном этапе была следующей: панкреато-кишечный, желчно-кишечный, желудочно-кишечный с добавлением межкишечного анастомоза. У 97 больных билиопанкреатодуоденальным раком заболевание сопровождалось выраженной механической желтухой. Панкреатодуоденальную резекцию у больных этой группы выполняли после ликвидации холестаза путем холецистостомии или чрескожной чреспеченочной холангиостомии.

Оперированных больных разделили на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 15 больных, оперированных с 1982 по 1986 г, во 2-ю (группу клинических наблюдений) — 101 больной, прооперированный с 1987 по 1999 г. У больных группы клинических наблюдений в отличие от контрольной использовали новый способ обработки поджелудочной железы с учетом кровоснабжения сохраняемой культя (авторское свидетельство № 1598973), формировали инвагинационный конце-концевой панкреатоеюнальный анастомоз и активно дренировали панкреатоеюнальный комплекс.

Анализ непосредственных результатов показал, что специфическими осложнениями, характерными для панкреатодуоденальных резекций, являются развитие послеоперационного панкреатита и несостоятельность швов панкреатоеюнального анастомоза. Внедрение нового способа обработки поджелудочной железы и модификация метода формирования инвагинационного панкреатоеюнального анастомоза позволили снизить частоту развития послеопера-

ционного панкреатита и несостоятельности швов панкреатоеюнального анастомоза до 0,7%.

Наряду с формированием надежно панкреатоеюнального анастомоза, требуется создание "функциональной" панкреатэктомии на время заживления анастомозов. Арсенал существующих лекарственных препаратов не всегда эффективен. Поэтому было изучено влияние сандостатина на течение послеоперационного периода и функцию сохраняемой части поджелудочной железы у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. Выполнены 23 панкреатодуоденальные резекции с применением сандостатина. Препарат вводили по схеме 0,1 мг подкожно во время операции, затем 0,1 мг через каждые 12 часов в течение 4—5 суток. Контрольная группа состояла из 10 больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию без применения сандостатина. В основной и контрольной группах изучали показатели амилазы, характер отделяемого по дренажам. Применение сандостатина в первые сутки приводило к значительному снижению уровня амилазы по сравнению с таковым в контрольной группе. Осложнений в послеоперационном периоде у больных с применением сандостатина не отмечено. Мы связываем это с техническими особенностями формирования панкреатоеюнального анастомоза и профилактическим эффектом применения сандостатина.

Накопление опыта выполнения панкреатодуоденальных резекций и совершенствование методов пред- и послеоперационного ведения больных позволяют существенно улучшать непосредственные исходы панкреатодуоденальных резекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянов В.М., Егизев В.Н.//Хирургия. — 1996. — № 2. — С. 5—7.
2. Данилов М.В., Помелов В.С., Вишневский В.А. и др.//Хирургия. — 1990. — № 10. — С. 94—100.
3. Егизев В.И., Рудаков М.Н.//Анн. хир. гепатол. — 1997. — Т. 2. — С. 82—87.
4. Патютко Ю.И., Игнатюк В.Г., Лагоиный А.Т. и др.//Хирургия. — 1995. — № 3. — С. 26—29.
5. Черный В.А. Хирургическое и комплексное лечение рака желудка: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — К., 1983.
6. Шалимов А.А.//Анн. хир. гепатол. — 1996. — Т. 1. — С. 62—66.
7. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Панченко С.Н. и др.//Хирургия. — 1986. — № 10. — С. 156—159.
8. Akkermans M. Decision making in the treatment of pancreatic cancer, a retrospective analysis. — Amsterdam, 1994.
9. Brooks J.R., Brooks D.C., Levine J.D.//Ann. Surg. — 1989. — Vol. 209. — P. 405—410.
10. Cameron J.L., Pitt H.A., Yeo C.J., Lillemoe K.D.//Ann. Surg. — 1993. — Vol. 217. — P. 430—438.
11. Crist D.W., Cameron J.L.//Hepato-Gastroenterology. — 1989. — Vol. 36. — P. 478—485.
12. Evans D.B., Skibber J.M., Ames F.C. et al.//Cancer Bull. — 1991. — Vol. 43. — P. 279—282.
13. Mafune K., Tanaka Y., Ma V.V., Takido K.//Surg. Oncol. — 1995. — Vol. 60. — P. 277—281.
14. Suzuki W. et al.//Surg. Today. — 1996. — Vol. 26. — P. 42—45.
15. Trede M., Schwall G., Saeger H.//Ann. Surg. — 1990. — Vol. 211. — P. 447—458.
16. Wade T.P., Halaby I.A. et al.//Surgery. — 1996. — Vol. 680. — P. 1989—1994.

Поступила 20.03.00.

SURGICAL ASPECTS OF THE RADICAL TREATMENT OF THE CANCER OF THE PANCREAS AND PANCREATODUODENAL ZONE

I.R. Aglullin, R.M. Taziev

S u m m a r y

As many as 119 pancreatoduodenal resections are analyzed. The specific complications of the pancreatoduodenal resections are the postoperative pancreatitis development and incompetence of the pancreatojejunal anastomosis sutures. The introduction of the new treatment method of the pancreas and formation of the intussusceptional pancreatojejunal anastomosis made it possible to decrease the rate of the postoperative pancreatitis and incompetence of the pancreatojejunal anastomosis sutures up to 0,7% and the postoperative mortality up to 3,1%.

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ, АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ И СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И НАДПОЧЕЧНИКОВ

И.И. Камалов, В.В. Коробов, С.Л. Румянцев, А.А. Ахунзянов, Л.И. Камалова

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. — проф. И.И. Камалов) Казанского государственного медицинского университета

Компьютерная томография (КТ), селективная почечная артериография (АГ), сцинтиграфия (СЦ) при заболеваниях почек и надпочечников была проведена у 113 больных (мужчин — 80, женщин — 33) в трудоспособном возрасте. На компьютерном томографе фирмы “General Electric” были обследованы 67 больных (мужчин — 47, женщин — 20). Селективную почечную АГ выполняли на ангиографическом комплексе “Integris-300” с использованием программы субтракции у 22 больных (мужчин — 16, женщин — 6) и каваграфии у 10 больных (мужчин — 7, женщин — 3). СЦ проводили на гамма-камере у 14 больных (мужчин — 10, женщин — 4). При этом использовали алгоритм лучевых методов исследования в динамике новообразований почек и надпочечников (схема). Разработанный алгоритм позволил повысить частоту выявляемости бластоматозного процесса. В то же время благодаря использованию перечисленных методов более успешно была проведена дифференциальная диагностика различных патологических образований почек с определением их васкуляризации и функционального состояния [1, 3, 6], установлен количественный состав при этом обследовании больных по нозологическим единицам (табл. 1).

Компьютерно-томографическими признаками опухолей почек являлись дополнительные тенеобразования любого отдела их с денситометрической плотностью от +28 до +43 ед. Н. с неровными, нечеткими контурами. Чаще всего опухоли локализовались в области верхнего или нижнего полюсов почки. В некоторых случаях (9 набл.) на фоне опухолевого узла определялись участки с низкой плотностью (участки некроза), в других — с высокой плотностью (13 набл.), обусловленные формированием микро- и макрокальцинатов. При этом пораженная почка увеличивалась в размерах с уплотнением околопочечной клетчатки [2, 7].

В 7 наблюдениях отмечалось утолщение сосудистой ножки почки с исчезновением жировой прослойки между артерией и ее веной. При замене почечной ткани опухолевой и с формированием в некоторых случаях тромбоза нижней полой вены имело место увеличение калибра последней. Структура почечной ткани становилась неоднородной, контуры почки представлялись неровными, что особенно отчетливо визуализировалось после внутривенного их контрастирования. Пестрая морфологическая картина томографического изображения опухоли почки была обусловлена чередованием “кистоподобных”

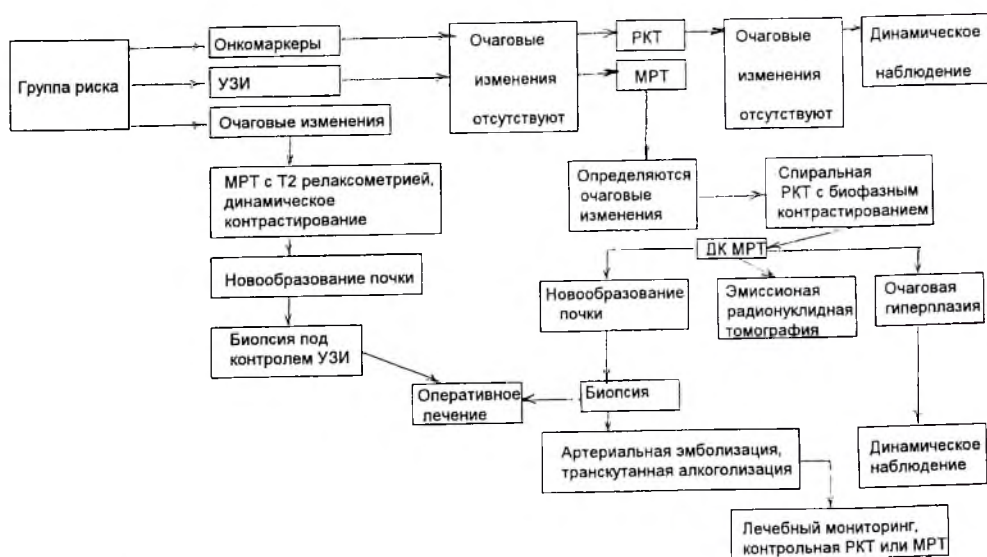


Схема диагностического алгоритма лучевых методов исследования в распознавании новообразований почек и надпочечников

Таблица 1

Количественный состав обследованных больных по нозологическим единицам

Нозологическая единица	Число больных
Карциноматозное поражение почек	22
Доброкачественные кисты почек	21
Поликистоз почек	11
Узелковая диффузная гиперплазия надпочечников	9
Феохромоцитома надпочечников	8
Аденома Кушинга	7
Аденокортикальная аденома надпочечника	5
Кортикостерома надпочечников	5
Рак коры надпочечников	5
Нейробластома надпочечников	4
Гормонально неактивные опухоли надпочечников	4
Кисты надпочечников	4
Туберкулез надпочечников	3
Альдостерома надпочечников	2
Опухоли мочеточников	2
Метастазы надпочечников	1
Всего	113

участков различной формы с кальцинатами, которые лучше определялись при окнах "64" и "128".

В 6 наблюдениях опухоль имела гомогенную структуру при низких значениях КА (от +15 до +20 ед. Н). Подобная томографическая картина опухолей была характерна для аваскулярных форм. Контрастность изображения ткани аваскулярных опухолей после рентгеноконтрастного усиления повышалась незначительно. Частота метастазирования рака почки, по данным компьютерной томографии, составляла 19,4% от общего числа обследованных.

КТ на основании денситометрии позволяла дифференцировать кистозные образования почек, имевшие низкий коэффициент плотности (от +4 до +12 ед. Н). Кисты, выявляемые при КТ, были округлой формы, с четкими ровными контурами; их размеры колебались от 0,3 до 12 см. При инфицировании кист последние имели более высокий КА (+25 ед. Н.), и в связи с этим появлялись трудности в дифференциальной диагностике их и других патологических образований почек. Поликистоз почек (11) характеризовался множеством кист различных размеров, приводящих к увеличению органа. Посттравматическая, подкапсульная гематома (2) выглядела в виде полосы с более низкой плотностью, утолщением капсулы, уплотнением окружающей клетчатки пораженной почки. КТ обладала высокой разрешающей способностью в распознавании опухолей почек размерами от 1,5 до 2,0 см и в большинстве случаев заменяла ангиографию.

Анализ полученных результатов ангиографических исследований показал, что кар-

циноматозное поражение почек — это гиперваскуляризированное образование (59,4%), представленное опухолевыми сосудами, венозными озерками внутри опухоли, некротическими участками опухоли или участками скопления контрастного вещества в сосудистом пространстве с их быстрым сбросом в почечную вену. Гипо- и аваскулярные опухоли почек составляли, по данным ангиографических исследований, 40,6%. Патологические сосуды характеризовались хаотичностью расположения, полиморфностью, извилистостью. В некоторых случаях карциномы перерастали свою питающую сосудистую поддержку и становились полностью некротизированными.

В связи с предрасположенностью карциномы к внедрению в почечную и нижнюю полую вены для проведения предоперационного планирования необходимо внимательное обследование этих областей. Хотя при КТ выявлялся опухолевый тромбоз, однако у пациентов с большими размерами опухоли или медленным ее ростом требовалось дополнительное исследование вен.

Каваграфия позволяла визуализировать вовлечение в процесс нижней полую вены. При полном блоке нижней полую вены каваграфию производили с целью выяснения верхней границы опухолевого тромба. Очень важным при этом было определение степени внедрения опухоли в почечную или нижнюю полую вену, поскольку от этого зависело планирование хирургического вмешательства.

По данным КТ опухоли мочеточников наблюдались редко. Чаще всего они выглядели мягкоткаными образованиями, располагающимися по ходу мочеточников и осложняющимися гидронефрозом.

Компьютерно-томографическое исследование способствовало четкому выявлению изменений надпочечников, однако трудности при этом возникали при определении природы опухолей. Основным КТ признаком поражения надпочечников опухолью являлось увеличение их размеров. В зависимости от морфологического строения опухолей надпочечников, сопровождающихся скоплением жира, развитием очагов некроза с последующим образованием кист, гиалинозом стромы, обызвествлениями, последние имели различные изображения на томограммах. Чаще всего встречающаяся феохромоцитома (8) выявлялась как дополнительное образование в проекции надпочечников округлой формы (КА от +6 — 20 до 45 — 55 ед. Н.), что зависело от формирования процесса некротизации. Характерным признаком феохромоцитом было наличие кальцинатов, размеры которых были переменными.

Адренокортикальные аденомы были в виде дополнительного тенеобразования в области надпочечников в сочетании с их деформацией, увеличением размеров и по-

явлением двуконтурности (5), при этом наблюдались гиперкальциемия (КА колебался от отрицательных значений до + 20 ед. Н.). КА опухоли надпочечников являлся условным. При аденоме Кушинга (7) после контрастирования он повышался до + 80 ед. Н.

При низких показателях КА анализ томограмм следует проводить при разной ширине окна. Альдостеромы (2) чаще имели КА, близкий к КА жировой ткани, и отличались от последней на 25—30 ед. Н., что равнялось 7—25 ед. Н. Иногда была видна только капсула опухоли, которая имела более высокий показатель КА. В случаях изменений размеров и формы надпочечников, обусловленных различными патологическими процессами, КТ дифференциальную диагностику изменений надпочечников дополняли определением функциональной активности коры (пробы на стимуляцию и подавление системы ренин-ангиотензин-альдостерон) и скинтиграфией с помощью холестерина, меченного йодом ¹³¹.

Структура кортикостером визуализировалась довольно отчетливо, так как они имели более высокие показатели КА от +29 до 50 ед. Н. и большие размеры (диаметр от 4 до 10 см). При ровных и четких контурах структура кортикостером была неомогенной и по периферии отмечались участки распада. Надпочечник в этих случаях представлялся деформированным. Его изображение отсутствовало в тех случаях, когда большие размеры кортикостером, замещающих надпочечники, симулировали внеорганные опухоли.

КТ позволяла выявлять узелковую и диффузную гиперплазию надпочечников (9) без изменения формы и их структуры. Размеры опухолей надпочечников при этом колебались от 0,5 до 1,5 см (минимальный размер). Основным симптомом диффузной гиперплазии являлось увеличение размеров надпочечников с сохранением их форм или незначительной деформацией. Другой характерной чертой данной патологии было повышение плотности надпочечника от 33 до 70 ед. Н. Надпочечник при этом сохранял четкие ровные контуры и дополнительных узлов в нем не отмечалось. При узелковой гиперплазии на фоне самого надпочечника определялись дополнительные, небольших размеров (0,4—1,0 см) узловатой формы образования гомогенной структуры с отчетливыми, ровными контурами, плотностью от 30 до 80 ед. Н. При этом контуры самого надпочечника были волнистыми. Сам надпочечник в большинстве случаев не был увеличен, и редко наблюдалась его деформация.

Гормонально-неактивные опухоли надпочечников встречались у взрослых и отличались разносторонней клинической картиной. Чаще всего они были больших размеров, овальной или каплевидной формы; контуры были четкими, ровными, с толстой капсулой, неоднородной структуры; имелись уча-

стки с КА жидкости (псевдокисты), могли также определяться и кальциемия. При больших размерах опухоли правого надпочечника наблюдались симптом “ложной гепатомегалии”, смещение печени вперед.

Рак коры надпочечников был небольших размеров (15), неомогенной структуры, без большого разброса плотности (18—30 ед. Н.). Опухоль иногда принимала форму надпочечника. В таких случаях надпочечник был незначительно увеличен, имел волнистые контуры. В центре опухоли иногда встречались небольшие кальцинированные включения плотностью 50—100 ед. Н. Надпочечник был деформирован и частично сохранен.

Нейробластома (3) имела округлую форму, неомогенную структуру плотностью 1—40 ед. Н. В центре опухоли определялись небольших размеров псевдокисты, по периферии — кальцинированные включения. Кисты надпочечников являлись редким заболеванием (4). Диагностика их по КТ основывалась на денситометрии, КА варьировал от + 2 до +8 ед. Н. Они имели округлую форму и не реагировали на “усиление”. Величина их варьировала от 1,5 до 6 см. У кисты капсула определялась только в случае ее кальцинирования, структура при этом была гомогенной.

Метастазы в надпочечниках выявлялись в 15% случаев при аутопсии больных, умерших от рака. Чаще всего в них метастазировали меланома, рак легкого, реже молочной железы. Клинически метастазы в надпочечниках не проявлялись и были случайной КТ находкой. Очертания надпочечника при этом становились неровными, в проекции поражения он был неоднородной структуры. Размеры метастатического поражения надпочечника были различными. Образование имело бугристые, четкие контуры, неомогенную структуру с плотностью от 20 до 40 ед. Н. Для подтверждения или исключения инвазии опухоли надпочечников в соседние органы (печень, поджелудочная железа, почки) следует применять полипозиционное исследование, причем с меньшим шагом и слоем (2—4 мм) с последующей реконструкцией изображения. При туберкулезе надпочечника (3) последний уменьшался в размерах, на всем его протяжении отмечалось наличие мелких кальцинированных включений плотностью до 150 ед. Н.

В результате исследований были определены критерии специфичности, чувствительности и разрешающей способности современных методов лучевой диагностики при заболеваниях почек и надпочечников (табл. 2). Статистическую обработку при этом производили с помощью дискриминантного метода с последующим построением графического изображения. Для выявления достоверности различий между сравниваемыми признаками использовали однофакторный дис-

Таблица 2

Критерии специфичности, чувствительности и разрешающей способности современных лучевых методов исследования*

Нозологическая единица	Общее число наблюдений	КТ, %	АГ, %	СЦ, %
Злокачественные опухоли				
	31			
специфичность		86	90	97
чувствительность		84	88	82
разрешающая способность		89	95	84
Кисты почек и поликистоз				
	32			
специфичность		92	89	86
чувствительность		86	84	82
разрешающая способность		90	87	80
Злокачественные опухоли надпочечников				
	38			
специфичность		86	85	84
чувствительность		82	83	80
разрешающая способность		90	87	87

* Ложноотрицательные результаты исследования при КТ почек и надпочечников составили 0,8%, при АГ — 0,91%, при СЦ — 0,78%.

персионный метод статанализа (S-статистика Фишера) и t-критерий Стьюдента, а также статанализ ряда показателей по таблице сопряженности признаков с расчетом коэффициента корреляции. Для повышения достоверности применяли метод вариационной статистики. Результаты исследования на компьютере определяли с помощью пакета подсчета статистических программ (Excel-7-0).

В работе также исследовали возможность использования параметрических изображений при оценке ренографии у пациентов с урологическими болезнями [4, 5].

Применяли метод обычной планарной динамической скintiграфии (радиофарм-препарат — технеций ^{99m}Tc). Она была произведена у 14 пациентов путем стандартной обработки данных.

Дополнительно были получены параметрические изображения почек путем анализа кривых "активность — время", взятых с множества точечных областей интереса, покрывавших всю площадь почек (со всех пикселей). Параметрические изображения в конечном счете строились как распределение параметра $T_{\max}$ и $T_{1/2}$ по области почек. Это позволило получить изображения почек с лучшим пространственным разрешением паренхимы от ЧЛС по сравнению со стан-

дартными изображениями (integrated activity image) и выделить две области интереса (паренхимы и ЧЛС) в каждой почке с построением отдельных графиков.

У 5 пациентов с нормальными или близкими к нормальным ренограммами при использовании дополнительной обработки были выявлены явные изменения скорости эвакуации РФП из ЧЛС (нарушение эвакуаторной функции).

Таким образом, современные методы лучевой диагностики (КТ, АГ, СЦ) позволяют дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования почек и надпочечников, что имеет большое значение для проведения своевременного и квалифицированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камалов И.И., Румянцев С.Л.//Вестн. радиол. и рентгенол. — 1996. — № 4. — С. 181.
2. Blandino A., Scribano E., et al.// Radiol. Med. — 1998. — Vol. 96. — P. 353—359.
3. David C., Dacher I.N. et al.// J. Radiology. — 1998. — Vol. 79. — P. 133—137.
4. Dillon M.J., Goonasekera C.D.// J. Am. Soc. Nephrol. — 1998. — Vol. 9. — P. 2377—2393.
5. Ebel K.D.//Pediatr. Radiol. — 1998. — Vol. 28. — P. 630—635.
6. Goonasekera C.D., Gordon I., Dillon M.J.//Clin. Nephrol. — 1998. — Vol. 50. — P. 224—231.
7. Louca G., Liberopoulos K. et al.//Eur. Urol. — 1999. — Vol 35. — P. 102—108.
8. Oakley N., Raza A. et al.//J. Endourol. — 1998. — Vol. 12. — P. 423—428.

Поступила 29.12.99.

COMPUTER-TOMOGRAPHIC, ANGIOGRAPHIC AND SCINTIGRAPHIC SEMIOTICS OF RENAL AND ADRENAL RENAL DISEASES

I.I. Kamalov, V.V. Korobov, S.L. Rumyantsev,
A.A. Akhunzanov, L.I. Kamalova

Summary

The computer tomographic, angiographic and scintigraphic examination of patients with renal and adrenal tumors is performed and their semiotics is covered comprehensively. The computer tomographic densitometry makes it possible to perform the differential diagnosis of the cystic formations of kidneys. The characteristic of secondary lesions of kidneys in metastatic spreading or malignant tumor growth from other organs is given. The computer tomographic, angiographic and scintigraphic examinations in revealing the diseases of kidneys, adrenal glands and ureters have high resolution. The angiography is used on its own or as a significant addition to the computer tomography in evaluation of patients with renal and adrenal diseases.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ТРАНСИЛЛЮМИНАЦИОННОЙ ЭНДСКОПИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

И.Г. Гатауллин, М.Ф. Самигуллин

Кафедра онкологии и хирургии (зав. — проф. Р.М. Тазиев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

История интраоперационной эндоскопии началась в 1902 г., когда С.П. Федоров впервые применил цитоскоп для осмотра полости желудка во время лапаротомии. Наибольший вклад в исследование стенок полых органов в проходящем свете внес проф. М.З. Сигал. В ряде работ, опубликованных им и его учениками в 1961—1990 гг., были освещены различные вопросы, связанные с применением трансиллюминационного метода. М.З. Сигал разработал принципы и технические условия, позволяющие исследовать детальные анатомические картины в стенках полых органов как в норме, так и в патологии.

В зависимости от поставленной задачи исследование можно производить при следующих положениях источника света: 1) в просвете полого органа (прямая трансиллюминация); 2) вне исследуемого органа (внеполостная трансиллюминация); 3) вне исследуемого органа, но с расположением оптической системы эндоскопа в просвете полого органа (обратная трансиллюминация).

Подавляющее большинство работ, опубликованных по данному вопросу, посвящено прямой и внеполостной трансиллюминации [3, 6]. Методика обратной эндоскопической трансиллюминации выгодно отличается тем, что обеспечивает наиболее контрастное изображение элементов структуры слизистой оболочки.

А.С. Абдуллин и В.Ю. Муравьев [5] в своих исследованиях показали, что применение обратной трансиллюминации при заболеваниях желудка (полипах, опухолях) способствует выявлению патологических изменений в подслизистом слое.

Однако работ по использованию обратной трансиллюминации в диагностике патологии толстой кишки нам встретить не удалось, за исключением работы В.В. Мартынюка [4], который провел трансиллюминационное исследование прямой кишки при сфинктеросохраняющих операциях, а также для контроля за герметичностью швов сигморектального анастомоза при внутрибрюшинной резекции прямой кишки.

Интраоперационную эндоскопию мы выполняли при наличии показаний во время операций, производимых по поводу опухолей толстой кишки. После вскрытия брюшной полости и ревизии эндоскопист вводил в толстую кишку фиброколоноскоп и исследовал слизистую в различных ее отделах. При этом хирург осматривал стенку кишки в проходящем свете при различной степени растяжения ее путем нагнетания воздуха (прямая трансиллюминация).

Метод обратной эндоскопической трансиллюминации заключается в следующем. Источник света эндоскопа отключают. Свет операционной лампы направляют на исследуемый участок кишки. Через эндоскоп осматривают и фотографируют возникающие картины.

С целью разработки методических предпосылок интраоперационного исследования и систематизации полученных изображений мы воспроизводили обратное эндоскопическое исследование в проходящем свете на удаленных препаратах прямой и ободочной кишки. Всего нами произведено 92 трансиллюминационных исследования.

Структуры непораженных отделов толстой кишки с использованием метода обратной трансиллюминации изучали на 5 препаратах толстой кишки, удаленных во время операций и интраоперационных эндоскопий.

Обратные трансиллюминационные картины непораженных отделов включали изображение складок слизистой оболочки толстой кишки, интрамуральных сосудов стенки кишки, лимфатических сосудов. При небольшом растяжении складки слизистой определялись в виде широких извитых тяжей. По мере растяжения складки расправлялись, более четко были видны интрамуральные сосуды; визуализировались сосуды подслизистого сплетения, внутрстеночные артерии и вены. Сохранение последовательности формирования рельефа в зависимости от степени растяжения стенки при инфляции воздуха служит основанием для

дифференцирования стойких анатомических образований в зависимости от функционального состояния элементов рельефа слизистой оболочки толстой кишки.

Определение уровня локализации полипов толстой кишки во время операции представляет сложную задачу. Полипы небольших размеров эластической консистенции чаще всего пальпаторно не выявляются, их можно обнаружить только во время интраоперационной фиброколоноскопии.

При эндоскопическом исследовании в отраженном свете полип представляется в виде экзофитного, четко очерченного образования на ножке или широком основании, покрытого, как правило, неизменной слизистой. При надавливании эндоскопом полипы удается сместить вместе со слизистой оболочкой. Во время трансиллюминационной эндоскопии полипы отбрасывают в проходящем свете интенсивную равномерную тень различной формы в зависимости от своей конфигурации. Если в отраженном свете интрамуральные сосуды увидеть не удастся, то при обратном трансиллюминационном исследовании они хорошо прослеживаются. В большинстве случаев могут быть получены изображения интрамуральных сосудов, участвующих в кровоснабжении полипа, вступающих в его ножку. Эти сосуды можно проследить на фоне тени полипа.

Часто большую трудность представляет дифференциация утолщенной складки слизистой и полипа на основании не только пальпации стенки кишки, но и при эндоскопическом осмотре. При обратном трансиллюминационном исследовании можно отличить складку слизистой от полипа. По мере раздувания толстой кишки воздухом при трансиллюминационном исследовании складки слизистой постепенно расправляются, прослеживаются и совершенно исчезают. Полипы же по мере раздувания кишки становятся более обзорными, так как при растяжении ее стенки изменений с самим полипом не происходит, стенка же истончается, то есть просвечивает. На фоне просветленной стенки полипы видны лучше.

Малигнизированные полипы при эндоскопическом исследовании в отраженном свете практически не отличаются по внешнему виду от доброкачественных полипов. Они также могут быть смещены при надавливании на них эндоскопом. При обратном трансиллюминационном исследовании малигнизированные полипы дают

в проходящем свете интенсивную равномерную тень. Однако исследовать интрамуральные сосуды, вступающие в ножку полипа, не представляется возможным за счет затенения терминальных отделов, питающих полип сосудов, опухолевой инфильтрацией.

Исследование злокачественных колоректальных опухолей при обратной трансиллюминации стенки кишки было проведено во время 28 интраоперационных фиброколоноскопий и на 56 удаленных во время операции препаратах толстой кишки, поскольку важное значение в распространении рака по стенке кишки имеет подслизистая сосудистая сеть. Детальное же изучение ее представляется возможным только при обратной трансиллюминации, когда подлежащие слои не накладываются на изображение сосудов.

Распространение опухоли в стенке кишки зависит от ее анатомической формы. По характеру роста большинство исследователей делят колоректальные опухоли на экзофитные и эндофитные [1]. Мы пользовались классификацией форм роста колоректальных опухолей С.А. Холдина [7]. Формы роста опухоли в значительной мере определяют прогноз заболевания. Согласно литературным данным [2], отдаленные результаты лечения при экзофитных типах опухолей значительно лучше, чем при эндофитных карциномах.

Одной из причин неблагоприятных отдаленных результатов являются рецидивы в области анастомоза. Именно при эндофитных формах определяемые пальпаторно и визуально границы не совпадают с истинными границами опухоли. Это затрудняет выбор объема резекции, особенно при сфинктеросохраняющих операциях, где приходится "экономить" буквально каждый сантиметр стенки кишки. Однако опухолевая инфильтрация часто обнаруживается лишь при срочном или плановом гистологическом исследовании резекционных линий. В связи с этим в интраоперационной диагностике при планировании объема оперативного вмешательства имеет значение не только выявление наличия рака, но и определение анатомической формы, степени его распространения в стенке кишки. Такую возможность дает интраоперационное использование обратной трансиллюминационной эндоскопии. Визуальная и трансиллюминационная картины различных форм рака толстой кишки могут быть представлены следующим образом.

При полиповидном раке стенка кишки над опухолью неподвижна. Во время

пальпации определяется опухоль, выступающая в просвет кишки, округлой или неправильной формы с четко очерченными краями по всей окружности. Поверхность опухоли состоит из нескольких узлов. Основание опухоли такого же диаметра или несколько меньше, чем она сама. Трансиллюминационное изображение опухоли имеет вид тени различной плотности, неправильной формы. Тень по периферии менее интенсивна, чем в центре. Краевые отделы местами образуют выступы и втяжения. Определяются интрамуральные подслизистые сосуды, исчезающие в тени опухоли. Их расположение, направление, калибр отличаются в различных отделах.

При бледнообразном раке опухоль ограничена валикообразным краем, слегка нависающим над стенкой кишки; имеется равномерное углубление к центру опухоли. При обратном трансиллюминационном исследовании форма тени приближается к кругу. Границы тени четкие, краевой отдел опухоли имеет вид более интенсивного ободка затенения, средняя часть ее светлая. Таким образом вырисовываются краевой вал опухоли и изъязвление в центре. Характер краевого отдела опухоли при трансиллюминационном исследовании имеет разнообразные варианты. К ним относятся формы с четкой границей, с зубчатыми наружными контурами и одиночными выступами на фоне округлого наружного края опухоли. В центральной и периферической зонах опухоли отмечены существенные отличия в структуре сосудистого рисунка. В центральном отделе опухоли, несмотря на ее большую прозрачность, почти полностью отсутствует сосудистый рисунок. В зоне пограничного вала к опухоли в радиальном направлении идут сосуды подслизистого сплетения, постепенно исчезая в тени опухоли. Если края опухоли не ровные, а зубчатые или имеются тени острых выступов опухолевой ткани, то в этих случаях соответствующий интрамуральный сосуд полностью затенен этим выступом. Данные участки, связанные с опухолевой инфильтрацией, служат местом фиксации внутрстеночных сосудистых ветвей, а раздувание толстой кишки при обратном трансиллюминационном исследовании выявляет скрытые деформации интрамуральной сосудистой сети.

Большое сходство трансиллюминационной картины язвенного и язвенно-инфильтративного рака позволило нам дать описание этих двух анатомических типов в одной группе. И хотя язвенный тип от-

носится к мезофитным, а язвенно-инфильтративный тип — к эндофитным опухолям, отсутствие четких границ и однотипность трансиллюминационных картин делают их во многом схожими. Внешний вид язвенной и язвенно-инфильтративной карциномы напоминает язву, край которой, несколько возвышаясь над слизистой, переходит в толщу стенки кишки. В центре опухоли имеется глубокое изъязвление. При обратном трансиллюминационном исследовании опухолевое поражение распространяется значительно дальше от пальпируемых и видимых в отраженном свете границ. Краевые отделы опухоли менее интенсивные и нечеткие, как бы размытые. Ближе к центру тень опухоли становится более интенсивной, так как толщина ее здесь больше. В самом центре соответственно изъязвлению выявляется просветление. Сосуды в области опухоли выпрямлены, ригидны, образуют неправильный петлистый рисунок, постепенно исчезая в тени опухоли. В месте изъязвления опухоли сосуды не определяются. Краевые отделы опухоли неправильной формы. Опухолевая инфильтрация распространяется вдоль интрамуральных сосудов. Сосуды подслизистого слоя, фиксированные к опухолевому очагу, идут в радиальном направлении по отношению к центру опухоли. При раздувании толстой кишки сосуды неизменной стенки могут несколько отклоняться от опухоли и становиться менее извитыми, в то время как сосуды самой опухоли не изменяют своей формы и положения.

При диффузно-инфильтративной форме рака толстой кишки опухоль, как правило, занимает всю толщу стенки, часто циркулярно охватывая участок кишки. Стенка кишки уплотнена, поверхность опухоли слегка бугриста, с участками изъязвления. Опухоль постепенно переходит в стенку кишки, поэтому определить ее границы не всегда представляется возможным. При трансиллюминационном исследовании толстой кишки, пораженной диффузно-инфильтративным раком, отмечается область сплошного вовлечения, представленная в виде больших по площади интенсивных теней, не поддающихся детальному трансиллюминационному анализу. От отдельных опухолевых очагов затемнения распространяются идущие далеко от опухоли тяжи, которые визуализируются в виде темных полос и теней неправильной формы. Такая инфильтрация распространяется вдоль сосудов подслизистого сплетения и складок слизистой. В краевых отделах опухоли

определяются интрамуральные сосуды, имеющие радиальное направление. Они, как правило, выпрямлены и деформированы. При раздувании толстой кишки выявляется их фиксация в краевых отделах опухоли.

Исследование толстой кишки с помощью обратной трансиллюминации показало, что этим методом можно установить наличие интрамуральных метастазов, которые не определяются при обычной эндоскопии, пальпации и осмотре удаленного препарата. На клиническом материале была показана зависимость интрамуральных метастазов от архитектоники внутристеночных сосудов. При трансиллюминационном исследовании интактных отделов стенки толстой кишки, граничащих с опухолью, возникали теневые изображения метастатических узлов, которые располагались по ходу сосудов подслизистого сплетения на различном расстоянии от места локализации опухоли. Трансиллюминационные находки были сопоставлены с результатами микроскопического анализа участков поражения, при которых была установлена идентичная гистологическая форма метастазов и основной опухоли.

Таким образом, трансиллюминационная картина при экзофитных карциномах отличается сравнительно равномерным поражением стенки толстой кишки во всех направлениях. При эндофитных карциномах определяются выступы затенений, выходящие за пределы границ опухоли и являющиеся опережающими зонами инфильтративного роста. В зоне роста опухоли обнаруживается преимущественно паравазальное распространение инфильтрации, то есть ветви подслизистых сосудистых сплетений в известной мере как бы направляют опухолевый рост.

Закономерной является связь внутристеночных метастазов с крупными ветвями подслизистой сосудистой сети. Интрамуральные метастазы, расположенные близко к краю первичного очага, указывают на то, что рост опухоли определяется не только паравазальной инфильтрацией, но и метастатическим поражением. Метастазы, расположенные значительно дальше от первичной опухоли, могут служить источником новых очагов, в том числе принимаемых за первично-множественное поражение.

Практическое значение выявления внутристеночных метастазов и паравазальной опухолевой инфильтрации во время интраоперационной эндоскопической обратной трансиллюминации связано с вы-

бором адекватного объема оперативного вмешательства. Кроме того, от этого исследования может зависеть и предупреждение рецидивов в зоне толстокишечного или колоноанального анастомозов, которые на самом деле могут остаться незамеченными во время операции очагами, интрамурального метастазирования или опухолевой инфильтрацией вдоль сосудов подслизистого сплетения. Поэтому во время операции следует тщательно исследовать зоны предполагаемой резекции с целью выявления и удаления имеющихся полипов или рекомендовать оператору сместить проксимально или дистально резекционные линии. Это исследование может быть осуществлено методом интраоперационной фиброколоноскопии с прямым и обратным трансиллюминационным исследованием. Простота метода, отсутствие осложнений, связанных с его применением, ценные диагностические данные, получаемые при его использовании, делают целесообразным внедрение данного исследования в практику лечебных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. — М., 1977.
2. Зыбина М.А. Диагностика и лечение рака прямой кишки. — Киев, 1980.
3. Кыш В.И. Современные методы диагностики злокачественных опухолей. — М., 1967.
4. Мартынюк В.В. Сфинктеросохраняющие операции при раке прямой и сигмовидной кишки: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Л., 1979.
5. Муравьев В.Ю. Обратная эндоскопическая трансиллюминация в диагностике рака желудка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1988.
6. Сигал М.З. Трансиллюминация при операциях на полых органах. — М., 1974.
7. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. — М., 1977.

Поступила 29.03.00

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF INTRAOPERATIVE TRANSILLUMINATIONAL ENDOSCOPY OF THE LARGE INTESTINE IN THE COLORECTAL CANCER

I.G. Gataullin, M.F. Samigullin

Summary

Relapses in the anastomosis region are one cause of the unfavourable remote results in the treatment of the colorectal cancer. This is connected with the fact that the tumor boundaries determined by palpation and visually do not always coincide with true ones. The tumor infiltration in some cases is found only in urgent planned examination. In this connection in cancer revealing, its localization, its spreading degree are of importance. The use of the reverse transillumination endoscopy during gives the operation such possibility.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Н.Н.Трапезников, М.Д.Алиев, Г.Н.Мачак, Ю.Н.Соловьев,
П.А.Синюков, Н.Е.Кушлинский*

*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (директор — акад. РАМН,
проф. Н.Н. Трапезников) РАМН, г. Москва*

Остеосаркома — это опухоль, которая наиболее часто поражает лиц детского и подросткового возраста. Отличается она агрессивностью клинического течения и ранним гематогенным метастазированием. Эволюция методов лечения этого грозного заболевания может быть прослежена на примере хирургического отделения общей онкологии РОНЦ, которое располагает опытом диагностики и лечения более 800 больных с остеосаркомой, находившихся в клинике за почти полувековой период — с 1952 по 2000 г.

До 70-х годов единственным методом лечения остеосаркомы было оперативное вмешательство, которое считалось калечащей операцией. Отдаленные результаты чисто хирургического лечения были катастрофическими. Более 90% больных погибали от прогрессирования отдаленных метастазов в течение первых 2 лет наблюдения. Это указывало на необходимость системного воздействия на отдаленные микрометастазы, которые предположительно были у большинства пациентов в момент установления диагноза. Проведенный протокол показал, что дополнение радикальной операции химиотерапией по схеме CAP или адриамицином (90мг/м²) увеличивает 5-летнюю безметастатическую выживаемость соответственно до 60% и 45%.

Следующий протокол (1982—1986 гг.) предусматривал предоперационную внутриартериальную химиотерапию адриамицином в количестве 90 мг/м², локальную лучевую терапию (36—40 Гр), сохранную операцию и адьювантную полихимиотерапию. 5-летняя выживаемость после такого лечения составляла 55—60%. Основываясь на анализе непосредственных и отдаленных результатов у больных этой группы, мы пришли к заключению, что объем хирургического вмешательства, в частности сохранных операций, не влияет на частоту местных рецидивов, на общую и безметастатическую выживаемость. Однако увеличение частоты гнойных осложнений после сохранных операций

побудило нас отказаться от предоперационной лучевой терапии. В начале 80-х годов появились первые сообщения об использовании неоадьювантного подхода при остеосаркоме. Предоперационная химиотерапия направлена на раннее воздействие на микрометастазы, уменьшение массы первичной опухоли, улучшение условий для локального лечения, снижение количества рецидивов и на оценку чувствительности опухоли к химиотерапии.

С 1986 до 1998 г. в нашем отделении проводился протокол неоадьювантного лечения, который предусматривал предоперационную внутриартериальную монохимиотерапию цисплатином (120—150мг/м²) или адриамицином (90мг/м²). После операции режим лекарственного лечения выбирался с учетом степени лечебного патоморфоза. При выраженном гистологическом ответе химиотерапию продолжали по той же схеме, а при слабом — режим терапии меняли.

Анализ полученных данных позволил сделать ряд важных выводов. Во-первых, наилучшие отдаленные результаты можно ожидать только у больных с выраженной степенью лекарственного патоморфоза, то есть с полным некрозом опухоли. У больных данного контингента 5-летняя безметастатическая выживаемость превышает 70—80%. Во-вторых, после малоэффективной предоперационной химиотерапии выполнение сохранных операций сопряжено с повышенным риском местного рецидивирования. В-третьих, использование альтернативных схем послеоперационной химиотерапии не позволяет улучшить прогноз у больных со слабым лечебным патоморфозом, при этом 5-летняя выживаемость в этой группе не превышает 30%. К сожалению, доля больных с IV степенью патоморфоза после монохимиотерапии не превысила 10%. Поэтому результаты этого протокола оказались невысокими, а 5-летняя безметастатическая выживаемость составила лишь 40%.

Прогресс в химиотерапии остеосаркомы в последние годы замедлился, и су-

ественных качественных скачков в этой области в ближайшем будущем ожидать не следует. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения остеосаркомы связано с совершенствованием существующего неoadъювантного подхода, который стал стандартным во многих ведущих клиниках мира. Основываясь на результатах анализа нашего многолетнего опыта, в 1998 г. мы приступили к проведению нового протокола неoadъювантного лечения остеосаркомы. Его основными целями являлись увеличение числа больных с выраженным лечебным патоморфозом за счет более интенсивной предоперационной химиотерапии, а также улучшение прогноза больных со слабой степенью некроза опухоли за счет применения более агрессивной адъювантной химиотерапии. До операции больным назначают 3 — 4 курса химиотерапии адриамицином внутривенно в дозе 90 мг/м² в 1 — 4-й дни и цисплатином внутриартериально в дозе 120 мг/м² на 5-й день. После операции, при выраженном лечебном патоморфозе проводятся 6 курсов системной химиотерапии теми же препаратами и в тех же дозах. При слабом гистологическом ответе предписывают 6 курсов химиотерапии высокими дозами метотрексата (8г/м²) и ифосфамидом (10 г/м²). Как и следовало ожидать, после интенсификации химиотерапии возросла частота побочных эффектов, в первую очередь гематологическая токсичность, требующая адекватной поддерживающей терапии, использования гематогормонов и антибиотиков. Безусловно, мы находимся в начале исследования, поэтому обсуждать результаты и делать какие-либо выводы преждевременно.

Развитие в последние годы комбинированных методов терапии, улучшение качества визуализации опухолей опорно-двигательного аппарата, появление новых высококачественных эндопротезов для замещения протяженных костных дефектов, более широкое использование сосудистой пластики и васкуляризированных костных трансплантатов — все это во многом изменило оперативную тактику при остеосаркоме в пользу экономных операций. Правильная оценка биологических особенностей опухоли позволяет не только сохранять функционирующую конечность, но и добиваться если не полного излечения больного, то длительной ремиссии, в течение которой больной психологически и физически может достаточ-

но комфортно чувствовать себя в обществе.

Лечение метастатических остеосарком остается сложной проблемой. За счет использования интенсивной химиотерапии в ряде случаев удается добиться стабилизации и даже регрессии отдаленных метастазов, главным образом в легких. Поэтому в последние годы расширились показания к выполнению хирургических вмешательств на органах грудной клетки, в том числе к эндоскопическому удалению легочных метастазов.

Определенные надежды в будущем мы связываем с использованием в клинике результатов изучения эндокринного статуса больных остеосаркомой. Получены сведения о возможной связи патогенеза остеосаркомы с метаболизмом половых стероидных гормонов.

В заключение следует отметить, что удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения остеосаркомы конечностей могут быть достигнуты только в высокоспециализированных центрах, оснащенных современной диагностической аппаратурой, полным арсеналом средств поддерживающей терапии, эффективной методологией мониторинга проводимого лечения. Оптимальный уровень лечения остеосаркомы может быть обеспечен при условии привлечения врачей разных специальностей, включая диагностов, химиотерапевтов, ортопедов-онкологов, врачей восстановительного лечения.

Поступила 06.07.00.

CURRENT VIEWS ON THE PROBLEM OF THE TREATMENT OF THE EXTREMITY OSTEOSARCOMAS

N.N. Trapeznikov, M.D. Aliev, G.N. Machak, Yu.N. Solovyev, P.A. Sinyukov, N.E. Kushlinsky

S u m m a r y

According to the analysis results of the longterm treatment experience of more than 800 patients with osteosarcomas the authors began to perform the new record of the osteosarcoma treatment, the basic aims of which are the increase of the number of patients with pronounced medicinal pathomorphism at the expense of more intensive preoperative chemotherapy. After chemotherapy intensification the incidence of side effects increases. The data on the osteosarcoma pathogenesis with the sexual steroid hormones are obtained. It is emphasized that the immediate and remote results of the extremity osteosarcoma treatment can be achieved only in the highly specialized centers provided with current diagnosis methods, treatment monitoring and supporting therapy measures.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТИМОЛОЛА-МАЛЕАТА И КСАТАНА НА ГИДРОДИНАМИКУ ГЛАУКОМНОГО ГЛАЗА

М.А. Трубилина, М.В. Шевченко

Кафедра глазных болезней (зав. — проф. А.П. Нестеров) Московского государственного медицинского университета, кафедра глазных болезней (зав. — проф. В.М. Малов) Самарского государственного медицинского университета

Глаукома является одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии. Она поражает 1,5—2,5% всего населения старше 40 лет [1]. Это неуклонно прогрессирующее заболевание приводит в конечном итоге к полной и необратимой потере зрения. 10—15% больных даже при адекватном лечении обречены на слепоту.

Существование двух основных механизмов глаукоматозного процесса (гидродинамического и сосудистого) определило основные подходы к ее медикаментозному лечению. Один из них имеет целью снижение внутриглазного давления (ВГД), другой направлен на коррекцию гемодициркуляторных и метаболических изменений.

Снижение ВГД — первая и основная задача офтальмолога при лечении глаукомы. В настоящее время препаратами первого выбора, снижающими ВГД, стали β -адреноблокаторы, которые уменьшают продукцию внутриглазной жидкости. Среди них первое место занимает тимолол-малеат, неселективный β -адреноблокатор, являющийся эталоном для сравнения всех гипотензивных средств. Однако, по данным литературы, у 30% пациентов, получавших монотерапию раствором тимолол-малеата, компенсация ВГД не достигается. Кроме того, известно, что инстилляцией неселективных β -адреноблокаторов приводит к уменьшению просвета сосудов глазного дна на 4%. Ослабление в связи с этим регионального кровотока на 20% усиливает и без того существующую при глаукоме ишемию зрительного нерва и сетчатки и усугубляет дефекты поля зрения [3]. Несовершенство существующих средств лечения глаукомы определяет актуальность поиска и апробации новых гипотензивных средств.

Основной целью патогенетически ориентированной терапии глаукомы является не снижение продукции внутриглазной жидкости, а улучшение ее оттока из глаза. Возможности медикаментозной терапии по улучшению трабекулярного пути оттока практически исчерпаны. Поэтому особое значение уделяется в настоящее время улучшению увеосклерального пути оттока, по которому оттекает 10—20% водянистой влаги.

Отсутствие эпителиального барьера между передней камерой и цилиарным телом делает возможным проникновение водянистой влаги в цилиарное тело из угла передней камеры. Жидкость проходит между пучками цилиарной мышцы в супрахориодальное пространство. Из последнего она оттекает по эмисариям или прямо через склеру и в дальнейшем попадает в лимфатическую систему.

Последние годы ознаменовались появлением принципиально новых гипотензивных средств для лечения глаукомы. К ним в первую очередь следует отнести препарат из группы простагландинов F2 альфа-ксатан, производимый компанией “Фармация и Апджон”. Этот уникальный по механизму действия препарат активизирует увеосклеральный путь оттока жидкости из глаза, практически не оказывая побочных действий, и обладает высокой гипотензивной эффективностью [2].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности ксатана в качестве монотерапии, сравнении его с тимолол-малеатом, а также в изучении возможности комбинации обоих препаратов в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Были обследованы 33 пациента (42 глаза), страдавшие первичной открытоугольной глаукомой (13 женщин и 20 мужчин). Их возраст колебался от 31 года до 83 лет (средний возраст — $66,60 \pm 8,89$ года). Уровень офтальмотонуса, измеренный по методу Маклакова, находился в пределах 20—30 мм Hg (средний уровень — $26,83 \pm 3,44$ мм Hg). Истинное ВГД было на уровне 18—30 мм Hg (среднее — $23,40 \pm 4,99$ мм Hg).

Начальная стадия открытоугольной глаукомы имела место в 18 глазах, развитая — в 19, далеко зашедшая — в 4. В группы обследования вошли пациенты со следующими показателями:

1. Наличие первичной открытоугольной глаукомы, в лечении которой не было использовано ни хирургическое вмешательство, ни лазерное излучение.

2. ВГД не менее 22 мм Hg на фоне приема гипотензивных препаратов.

3. ВГД не менее 27 мм Нг без приема гипотензивных препаратов.

4. Отсутствие аллергии на применяемые препараты.

5. Отсутствие противопоказаний к использованию β -блокаторов (сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степени, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма).

Офтальмологическое исследование включало визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию, тонометрию по Маклакову, электронную тонографию, бесконтактную тонометрию, а общее обследование — осмотр, электрокардиографию, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Обследование пациентов на фоне лечения проводилось через 0,5, 1,5, 2 и 3 месяца. Перед началом исследования больным объясняли, как правильно пользоваться препаратом: капли в глаз должны попасть с первого раза; после закапывания капель нельзя сжимать веки (лекарство выдавливается) и моргать (проходит в слезно-носовой канал). Если до начала исследования пациенты получали какую-либо гипотензивную терапию, она отменялась на 2 недели (wash-out-period).

Все пациенты были распределены по 3 группам: леченные только 0,5% тимололом 2 раза в сутки утром и вечером (1-я), только 0,005% ксалатаном один раз в сутки (2-я), комбинацией этих двух препаратов (3-я). Тщательно фиксировали местные и общие побочные действия, к которым относились любые нежелательные явления, возникавшие у пациента независимо от того, связаны они с приемом препарата или нет.

До начала исследования лечение по поводу глаукомы получали 20 (66,7%) пациентов (27 глаз). Чаще всего использовалось комбинированное лечение β -адреноблокаторами неселективного типа в комбинации с пилокарпином (59,3%) β -адреноблокаторами (11,1%), монотерапия бетоптиком (14,8%), монотерапия пилокарпином (14,8%).

На фоне монотерапии тимололом были обследованы 10 пациентов (13 глаз), среди них 6 мужчин и 4 женщины. Средний возраст составил $66,2 \pm 7,39$ года и колебался от 53 до 74 лет. В 8 глазах имела место начальная стадия открытоугольной глаукомы, в 5 — развитая. Раствор тимолола-малеата назначали дважды в день (табл. 1).

Таким образом, анализ данного клинического материала в глазах с первичной глаукомой под воздействием 0,5% раствора тимолола-малеата показал снижение ВГД на 26,7%, что было связано в равной степени с уменьшением продукции внутриглазной жидкости и улучшением ее оттока из глаза.

Компенсация ВГД была достигнута во всех 13 глазах.

Монотерапия ксалатаном была применена у 12 пациентов первичной открытоугольной глаукомой (16 глаз). Средний возраст составил $67,9 \pm 6,2$ года. Среди них было 7 мужчин и 5 женщин. В 8 глазах имела место начальная стадия открытоугольной глаукомы, в 7 — развитая, в одном глазу — далеко зашедшая.

Данные об изменении гидродинамики на фоне ксалатана, приведенные в табл. 2, показывают положительную динамику ВГД под влиянием ксалатана. Под воздействием ксалатана ВГД в глазах с первичной глаукомой снижается в среднем на 31,6%, что проис-

Таблица 1

Средние показатели гидродинамики на фоне лечения тимололом

Показатели	Т по Маклакову, мм Нг	Р _о , мм Нг	С, мм ³ /мин	F, мм ³ /мин
Исходные значения	26,24±3,46	23,00±4,08	0,147±0,06	1,35±0,33
Через 0,5 мес	19,23±2,55	16,17±2,63	0,160±0,07	1,24±0,36
1 мес	19,92±4,75	19,25±1,71	0,145±0,05	1,53±0,40
1,5 мес	18,85±3,82	15,90±3,83	0,178±0,07	1,19±0,34
2 мес	19,84±3,26	16,72±3,20	0,160±0,03	1,29±0,42
3 мес	19,10±3,20	16,80±0,84	0,178±0,08	1,46±0,40

Таблица 2

Средние показатели гидродинамики на фоне лечения ксалатаном

Показатели	Т по Маклакову, мм Нг	Р _о , мм Нг	С, мм Нг	F, мм Нг
Исходные значения	26,56±4,65	23,81±5,91	0,146±0,07	1,86±0,64
Через 0,5 мес	19,81±3,58	16,64±1,97	0,190±0,06	1,44±0,44
1 мес	19,36±1,74	16,50±1,45	0,220±0,07	1,73±0,81
1,5 мес	19,23±2,68	16,90±1,00	0,210±0,06	1,79±0,83
2 мес	19,00±2,75	16,90±1,93	0,245±0,06	1,77±0,58
3 мес	18,18±2,00	16,30±2,20	0,220±0,05	1,48±0,59

**Средние показатели гидродинамики на фоне
комбинированного лечения тимололом
и ксалатаном**

Показатели	Т по Маклакову, мм Нг
Исходные значения	27,70±2,20
Через 0,5 мес	19,38±2,83
1 мес	20,46±2,93
1,5 мес	20,69±1,18
2 мес	20,84±3,29
3 мес	21,40±2,30

ходит главным образом за счет усиления оттока внутриглазной жидкости из глаза. Нормализация ВГД на фоне применения ксалатана произошла во всех 16 обследованных глазах пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. За нормализацию ВГД принимался уровень, не превышавший 26 мм Нг по Маклакову и 21 мм Нг при определении истинного ВГД. Следует отметить хорошую переносимость препарата пациентами: ни у одного из них не было отмечено влияние препарата на АД и ЧСС или каких-либо других нежелательных явлений.

В группу пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, леченных тимололом-малеата в сочетании с ксалатаном, вошли 11 человек (13 глаз), у которых на фоне монотерапии каждым из перечисленных препаратов компенсация ВГД не была достигнута. Их средний возраст составил 65,75±13,4 года. Среди обследованных было 7 мужчин и 4 женщины. В 5 глазах была диагностирована начальная стадия открытоугольной глаукомы, в 7 — развитая стадия, в 3 — далеко зашедшая. Пациенты закапывали 0,5% раствор тимолола-малеата два раза в день, 0,005% раствор ксалатана — один раз в день. В данной группе пациентов регистрировали только уровень ВГД по Маклакову. Его динамика на фоне комбинированного лечения двумя препаратами представлена в табл. 3.

На фоне комбинированного лечения двумя препаратами к концу третьего месяца отмечалось снижение ВГД на 22,7% от исходного.

В табл. 4 представлены изменения показателей гидродинамики глаза на фоне тимолола, ксалатана и их сочетания.

ВЫВОДЫ

1. Производный простагландинов F2-альфа 0,005% ксалатан является эффективным гипотензивным средством в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Он позволяет снизить уровень ВГД в среднем на 31,6%.

2. Гипотензивное действие ксалатана связано главным образом с улучшением оттока внутриглазной жидкости из глаза, что явля-

**Изменение показателей гидродинамики на
фоне лечения тимололом и ксалатаном (в %)**

Вид лечения	Снижение ВГД	Снижение P _о	Увеличение C	Снижение F
Тимолол	26,7	30,4	8,84	8,15
	26,7	30,4	21,1	8,15
Ксалтан	25,4	31,4	30,1	20,4
	31,6	31,6	50,7	20,4
Тимолол +	26,0			
Ксалтан	22,7			

Примечание. В числителе — показатели ВГД через 2 недели, в знаменателе — через 3 месяца.

ется более физиологическим механизмом гипотензивного эффекта, чем снижение ее продукции. Улучшение оттока на фоне ксалатана достигает 50,7%.

3. Сравнительный анализ влияния тимолола-малеата и ксалатана на уровень ВГД выявил более высокую эффективность (на 5,1%) последнего.

4. Препарат ксалатан хорошо переносится пациентами, не влияет на АД и ЧСС и не вызывает других нежелательных явлений.

5. Комбинированное использование ксалатана и тимолола позволяет снизить ВГД на 26% от исходного у тех пациентов, у которых монотерапия каждым из препаратов не привела к компенсации ВГД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров Е.А. // Русский мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 21—24.
2. Ермакова В.Н. Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Глаукома на рубеже тысячелетий. Итоги и перспективы". — М., 1999.
3. Przydriga J. // New trends Ophthalmol. — 1992. — Vol. VII.

Поступила 28.01.00.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF THYMOLOL-MALEATE AND XALATANE ON THE HYDRODYNAMICS OF THE GLAUCOMIC EYE

M.A. Trubilina, M.V. Shevchenko

Summary

The estimation of the efficiency and safety of xalatane as monotherapy in comparison with thymolol-maleate is performed as well as the possibilities of combining of both drugs in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma are studied. Higher efficiency of thymolol-maleate with regard to the intraocular pressure level is revealed. The combined use of xalatane and thymolol makes it possible to reduce the intraocular pressure level by 26%.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Е.Н. Имянитов, К.М. Пожарисский, К.П. Хансон

*НИИ онкологии им проф. Н.Н. Петрова (директор — проф. К.П. Хансон)
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург*

Последние 25 лет были отмечены поистине революционными событиями в фундаментальной онкологии. Бурное развитие молекулярной генетики, в частности открытие онкогенов и антионкогенов, кардинально видоизменило представления о механизмах возникновения новообразований [2, 15]. Тем не менее принято считать, что прогресс в теоретической области практически не отразился на состоянии дел в клинической онкологии. Содержание настоящего обзора призвано продемонстрировать несостоятельность подобных утверждений.

Действительно, если 70 и 80-е гг. XX века характеризовались прогрессом преимущественно в экспериментальной области, то символом последнего десятилетия стали именно практические достижения молекулярной онкологии. К настоящему моменту молекулярно-генетические подходы рутинно используются на всех этапах онкологической помощи, то есть в профилактике, диагностике, лечении и мониторинге пациентов. Наиболее заметные успехи отмечены в развитии лабораторных методов выявления групп онкологического риска, поиске диагностических и прогностических маркеров новообразований, разработке патогенетически обоснованных подходов к химиопрофилактике и химиотерапии неоплазм и, наконец, в генотерапии рака.

Молекулярно-генетические подходы к идентификации групп онкологического риска. Залогом успешного лечения новообразований является их своевременная диагностика. Существующие методы клинического скрининга обладают вполне достаточной эффективностью, однако по целому ряду причин их регулярное использование в полном масштабе (то есть на всей человеческой популяции) представляется весьма затруднительным. Концентрация диагностических мероприятий на так называемых группах онкологического риска признается разумным компромиссом, обеспечивающим сфокусированность превентивных усилий именно на тех индивидуумах, которые в них больше всего нуждаются. Поэтому разработка научно обоснованных подходов к формированию подобных групп представляется исключительно важной задачей.

Классическим примером онкологической предрасположенности является контакт с вредными факторами окружающей среды (курение, неправильное питание, производственные вредности и т.д.) [5]. Молекулярно-генетические исследования позволили выделить как минимум три «новые» категории факторов риска: хроническое носительство онкоспецифических вирусов, присутствие наследственных раковых мутаций и не-

благоприятное сочетание аллелей некоторых полиморфных генов.

Вирусная теория рака длительное время доминировала среди остальных онкологических гипотез. Однако эксперименты конца 70-х гг. XX века убедительно доказали, что вирусы не имеют никакого отношения к этиологии подавляющего большинства типов опухолей у человека. Тем не менее в последующие 20 лет был выявлен ряд исключений из этого правила. В частности, к настоящему моменту научно подтверждены ассоциации между папилломавирусами и раком шейки матки, вирусом Эпштейна-Барра и некоторыми видами лимфом и назофарингеальных карцином, вирусами гепатита и раком печени и т.д. [29]. Наибольшей практической значимостью обладают исследования последнего десятилетия, установившие причастность папилломавирусов (Human papilloma viruses — HPV) к возникновению рака гениталий [27].

HPV являются условно-патогенными вирусами, то есть в большинстве случаев их носительство протекает бессимптомно. Однако при неблагоприятном стечении пока неизвестных обстоятельств HPV инициируют процесс злокачественной трансформации. Папилломавирусы представляют основным этиологическим агентом рака шейки матки (РШМ) — наиболее частой опухоли репродуктивного тракта у женщин [27]. Встречаемость бессимптомной HPV-инфекции исключительно высока: наши собственные исследования показали, что около 30% здоровых посетительниц гинекологических консультаций заражены папилломавирусами [6]. Нужно оговориться, что онкологическую опасность представляет не носительство как таковое, а хронизация этого процесса, наблюдающаяся несколько реже — примерно у 5—10% женщин [23, 27]. В любом случае HPV-тестирование имеет чрезвычайную социальную значимость, так как позволяет выделить группы высокого риска РШМ. Известно, что для РШМ характерна строгая стадийность развития, причем возникновению злокачественной опухоли предшествует относительно длительный этап предракового поражения. Следовательно, выявление групп с онкологической предрасположенностью, которое позволяет направить клинические превентивные мероприятия на относительно небольшие группы пациенток, может существенно увеличить эффективность детекции опухолей шейки матки на ранних, дозлокачественных стадиях [24]. В заключение следует подчеркнуть, что наиболее достоверным методом диагностики HPV является молекулярно-генетический метод — полимеразная цепная реакция (ПЦР). HPV-тес-

тирование доступно в отечественных условиях и рутинно применяется во многих современных гинкологических учреждениях [6].

Разрешение проблемы так называемого семейного рака представляется наиболее впечатляющим клинко-прикладным успехом молекулярной онкологии. Наследственные опухолевые синдромы составляют незначительную пропорцию от общего числа новообразований (около 1%), хотя для отдельных локализаций (молочная железа, толстая кишка) их удельный вес достаточно высок (5—8%). Причиной подобных заболеваний является носительство наследуемой “раковой” мутации. Лица, имеющие такое генетическое повреждение, до определенного момента остаются практически здоровыми, однако они обладают фатально увеличенным риском возникновения неоплазм — в 85—100% случаев. К настоящему моменту все основные типы семейного рака и соответствующие им мутации уже идентифицированы (табл. 1).

Следует заметить, что адекватная лабораторная диагностика на настоящий момент является чрезвычайно дорогостоящей, поэтому она остается труднодоступной даже в самых развитых стра-

нах. Зачастую врачу приходится ограничиваться лишь клиническими данными — множественными случаями заболеваний в семье, необычно ранним возрастом возникновения новообразования, присутствием первично-множественных неоплазм и т.д. Подозрение на носительство раковой мутации у здорового человека требует энергичных действий, направленных на профилактику и раннюю диагностику опухолей. В качестве наиболее демонстративного примера можно привести профилактические мастэктомии и овариэктомии, практикующиеся в отношении носителей повреждений в генах BRCA [3, 9, 20].

Упомянутые выше наследственные мутации безусловно относятся к патологическим состояниям генома. Помимо них онкологическую предрасположенность могут модифицировать не только генетические повреждения, но и вариации в пределах нормы — аллельные полиморфизмы. В качестве наиболее наглядного примера можно привести исключительно высокую заболеваемость раком кожи среди европейских иммигрантов в Австралии. В данном случае белый цвет кожных покровов, являясь нормальным наследуемым полиморфным признаком и обеспечивая адекват-

Таблица 1

Основные разновидности “наследственных опухолей” и генетически обусловленных опухолевых синдромов

Название заболевания	Основные виды опухолей	Ген	Хромосомная локализация
Наследственный рак молочной железы	Карциномы молочной железы, часто билатеральные опухоли яичников	BRCA-1 BRCA-2 p53 (редко) ATM (редко)	17q 13q 17q 11q
Наследственный полипоз толстой кишки (Lynch синдром)	Множественные полипы толстой кишки, имеющие тенденцию к злокачественному перерождению	APC	5q
Наследственный неполипозный рак толстой кишки	Множественные карциномы толстой кишки, часто в сочетании с опухолями других органов	MSH2 MLH1 PMS1 (реже) PMS2 (реже)	2p 3p 2p 7p
Li-Fraumeni синдром	Саркомы, лейкозы, опухоли молочной железы, мозга и других органов	p53	17p
von Hippel-Lindau синдром	Двустороние неоплазмы почек; поражения головного мозга и других органов	VHL	3p
Ретинобластома	Билатеральное поражение сетчатки; саркомы	RB-1	13q
Множественная эндокринная неоплазия I типа	Поражение различных эндокринных желез (гипофиза, парашитовидных желез, поджелудочной железы и т.д.)	MEN-1	11q
Множественная эндокринная неоплазия II типа	Поражение щитовидной железы, зачастую сопровождающееся опухолями других органов эндокринной системы	RET	10q
Gorlin синдром	Множественные базалиомы; реже — опухоли мозга	PTCH	9q
Опухоль Wilms	Билатеральное поражение почек	WT-1	11p
Нейрофиброматоз I типа (болезнь Recklinghausen)	Нейрофибросаркомы, глиомы, феохромоцитомы, лейкозы	NF1	17q
Нейрофиброматоз II типа	Менингиомы; двусторонние поражения слухового нерва	NF2	22q
Наследственная меланома	Множественные меланомы	INK4A, CDK4	9p, 12q

Примечание. Таблица заимствована [2].

Таблица 2

Полиморфные гены с предполагаемой ролью в детерминации онкологического риска

Ген	Локализация опухоли
HRAS-1	молочная железа
L-MYC	легкие (прогноз заболевания)
GSTM1, GSTT1, GSTP1	легкие, мочевой пузырь
CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1	легкие, молочная железа
CYP17	молочная железа
CYP19	молочная железа
NAT1, NAT2	мочевой пузырь, толстая кишка, легкие
COMT	молочная железа
AR	предстательная железа
p53	молочная железа, шейка матки

Примечание: таблица составлена по данным работ [10, 12, 21, 28].

ную приспособленность в странах с низкой солнечной инсоляцией, оказывается онкологически неблагоприятным в австралийских условиях. Повидимому, особенности индивидуального генетического фона играют очень существенную, если не решающую роль в детерминации онкологического риска. Однако генетическая конституция человека складывается из тысяч взаимодействующих полиморфных аллелей, причем каждый полиморфизм по отдельности обладает лишь весьма умеренным эффектом. Поэтому роль нормальных вариаций генома в патологии с трудом поддается изучению, а результаты отдельных работ отличаются плохой воспроизводимостью. На сегодняшний день идентифицированы десятки полиморфных генов-кандидатов, которые могут принимать участие в формировании онкологического риска. К ним относятся представители семейств цитохромов, глутатион-трансфераз, ацетил-трансфераз, некоторые онкогены и анти-онкогены, участники гормонального метаболизма и т.д. (табл. 2). Наиболее достоверными наблюдениями можно считать ассоциацию “нулевого” генотипа GSTM1 с риском рака легких, а также взаимосвязь между длиной тринуклеотидного повтора рецептора андрогенов и риском рака простаты [10, 12, 21, 28].

Диагностические и прогностические маркеры. В настоящее время молекулярная онкология предоставила врачам около 400 новых диагностических и прогностических показателей, которые используются или испытываются в клинической практике. Некоторые тесты уже получили обязательный статус. Исторически первым полигоном по внедрению молекулярно-генетических подходов стала клиника лейкозов. В частности, ПЦР-методы определения специфических транслокаций стали рутинно применяться уже в начале 90-х гг. XX века. Например, ПЦР-тест на транслокацию генов BCR-ABL примерно в 10 000 раз чувствительнее и значительно специфичнее гомологичного метода — кариотипического определения “филадельфийской хромосомы”. В этом же контексте уместно отметить, что ключевым

толчком к привлечению молекулярной диагностики в онкогематологию явилось бурное развитие пересадок костного мозга. Действительно, для успешных трансплантаций потребовался целый комплекс лабораторных мероприятий: HLA-генотипирование, методы генетического мониторинга клеточных клонов, диагностика цитомегаловирусной инфекции и т.д. [1].

В клинике солидных опухолей наибольшую известность получили молекулярно-генетические тесты на амплификацию онкогенов NMYC и ERBB2. Увеличение числа копий онкогена NMYC зачастую наблюдается у больных нейробластомой и свидетельствует о плохом прогнозе заболевания. Неблагоприятные результаты подобного лабораторного исследования могут свидетельствовать о необходимости увеличения интенсивности терапевтических и диспансерных мероприятий. Амплификация гена ERBB2 при раке молочной железы имеет более широкое значение — она является не только прогностическим индикатором, но и указывает на специфический спектр чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Более того, в настоящее время ведутся интенсивные клинические испытания специфических ингибиторов данного рецептора — разумеется, подобная терапия представляется оправданной только для ERBB2-положительных неоплазм [2, 22].

С внедрением в патологоанатомическую практику методов иммуногистохимии, гибридизации *in situ* и проточной цитометрии ДНК в клинической онкоморфологии возникли принципиально новые условия для улучшения гистогенетической диагностики опухолей и выявления прогностических факторов. В настоящее время морфологическая диагностика дает возможность не только разработать основную схему лечения онкологического пациента, но и определить назначение конкретных химиотерапевтических препаратов. Так, например, при CD20-позитивных лимфомах, обнаруживаемых иммуногистохимически, показано применение мабтеры (ритуксимаба), то есть химерических моноклональных антител мыши/человека к упомянутому антигену; при этом наблюдается положительный терапевтический эффект со снижением токсичности при комбинированной химиотерапии [11].

Необходимо подчеркнуть, что во многих случаях морфологическое определение прогностических маркеров может быть более точным и информативным, чем при использовании биохимических и даже молекулярно-генетических методов, так как при этом виде исследования отчетливо обнаруживаются тканевые и клеточные структуры, экспрессирующие соответствующий фактор. Таким примером может служить выявление рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) иммуногистохимическим способом. Определение экспрессии этих рецепторов является обязательным при гормональном лечении рака молочной железы (РМЖ). РЭ и РП имеют небольшое прогностическое значение, но очень важны для предсказания лечебного эффекта тамоксифена: при РЭ+ и РП+ непосредственные положительные результаты лечения достигаются у 70% больных РМЖ, а 5-летняя безрецидивная выживаемость доходит до 20—30%. В случаях РЭ- и РП- добиться положительных результатов не удалось соответственно в 85% и 90% наблюдений [7].

Как упоминалось выше, одним из наиболее известных прогностических маркеров при РМЖ

является онкоген ERBB2. Широкое распространение получил иммуногистохимический тест, направленный на выявление суперэкспрессии соответствующего белка. Активация ERBB2 сопровождается неблагоприятным исходом заболевания, в то время как при нормальной экспрессии ERBB2 10-летняя выживаемость больных РМЖ без регионарных метастазов достигала почти 85%, повышение его уровня сопровождалось падением выживаемости до 40% [22]. Имеются свидетельства неблагоприятного прогноза при обнаружении избыточных количеств онкобелка ERBB2 для больных раком желудка, толстой кишки, шейки матки, предстательной железы и многими другими новообразованиями.

Мутация гена-супрессора p53, сопровождающаяся продукцией белка с длительным периодом полураспада, является иммуногистохимически более чем в 50% РМЖ и может служить показателем плохого исхода заболевания и неэффективности адьювантной терапии [7]. Такие же результаты получены для рака желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы, надпочечников и других неоплазм [8, 16].

Пролиферативная активность является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. В настоящее время имеются высокоинформативные иммуногистохимические способы определения пролиферативной активности трансформированных клеток с помощью различных маркеров — 5-бром-2'-дезоксифлуоридина, антигена Ki-67, ядерного антигена пролиферирующих клеток и т.д. С использованием перечисленных маркеров проведено большое количество исследований, посвященных изучению пролиферации самых разнообразных типов органов и тканей. Практически во всех из них сделаны одинаковые выводы: индекс пролиферации является независимым прогностическим признаком в отношении возникновения рецидива, развития метастазов, общей и безрецидивной выживаемости.

В самые последние годы в качестве прогностических признаков при опухолях началось активное изучение факторов, регулирующих прохождение клеток по митотическому циклу — циклинов и ингибиторов циклинзависимых киназ [18, 25].

На протяжении последней четверти уходящего века, главным образом благодаря исследовательской деятельности J. Folkman [13], создана стройная теория опухолевого ангиогенеза. Во многих экспериментах показаны динамика роста новообразований и их потенция к диссеминации в зависимости от степени развития снабжающих их кровеносных сосудов. Выделены в химически чистом виде факторы ангиогенеза опухолей и воспалительных инфильтратов, обладающих лимфогенным и хемотаксическим действием на эндотелий. Синтезированы ингибиторы ангиогенеза, действие которых через редукцию капиллярной сети опухоли приводит к регрессу последней. В течение последних 10 лет учение об ангиогенезе в опухолях нашло практическое применение в онкоморфологии. Имеющиеся сведения о степени развития кровеносных сосудов в резецированной злокачественной опухоли дают возможность определить риск возникновения рецидива, развития метастазов и исход онкологического заболевания. В таких исследованиях для оценки плотности сосудистой сети используются специфичес-

кие иммуногистохимические маркеры эндотелия — VIII фактор свертываемости крови (фактор Виллебранда), антигены CD31 и CD34. Высокая прогностическая значимость выраженности ангиогенеза продемонстрирована для самых разнообразных новообразований [13]. В последнее время проведены иммуногистохимические исследования с выявлением факторов ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора (тимидин-фосфориллазы), гепатоцитарного ростового фактора и т.д. Установлено, что высокая экспрессия этих факторов при колоректальном раке, раке желудка, гепатоцеллюлярной карциноме, аденокарциноме эндометрия и других новообразованиях сопровождается глубокой инвазией опухоли, развитием метастазов и неблагоприятным исходом заболевания [17].

Внимание патологоанатомов, стремящихся к поиску новых прогностических факторов в онкологии, было также привлечено к адгезивным молекулам (кадхеринам, катенинам, протеогликану CD44), регулирующим контакты раковых клеток между собой и с межклеточным матриксом, протеазам (металлопротеиназам и катепсинам), участвующим в процессах метастазирования, а также к мотогенам — цитокинам, регулирующим подвижность неопластических клеток. Изучение этих прогностических маркеров находится в самом начале своего развития, но уже получены очень интересные факты, и есть основания полагать, что отмеченное направление исследований будет перспективным [15].

Молекулярная онкология и новые подходы к терапии опухолей. Идентификация молекулярных механизмов, принимающих участие в возникновении новообразований, позволила изменить характер подходов к поиску новых лечебных средств. Если раньше в этой области превалировал эмпирический подход, то за последние годы попытки терапевтической модификации биологически важных мишеней стали принимать целенаправленный, патогенетически обоснованный характер. Представляется уместным выделить 3 основные категории принципиально новых методологий в клинической онкологии: 1) химиопрофилактику; 2) молекулярно-обоснованную химио- и биотерапию; 3) генотерапию.

Под онкологической химиопрофилактикой понимается длительный прием нетоксичного лекарственного препарата, который существенно снижает риск возникновения злокачественной патологии (по стилю своего применения онкохимиопрофилактические средства похожи на фармацевтические формы витаминов). К настоящему моменту уже подведены первые итоги клинических испытаний антагониста эстрогенов — тамоксифена. Показано, что регулярное употребление последнего существенно снижает риск возникновения рака молочной железы. Недостатком тамоксифена является эпизодическое появление побочных эффектов. Сейчас проходят испытания более специфического антиэстрогенового препарата — ралоксифена. Предполагается, что применение ралоксифена не будет сопровождаться отрицательными последствиями. В отношении профилактики рака легкого большие надежды связывают с применением агонистов ретиноидных рецепторов. Интересными представляются эксперименты на животных, у которых удалось предотвратить возникновение опухолей толстой кишки посредством назначения ингибиторов циклооксигеназы [26].

Если до 90-х гг. XX века поиск антираковых химиопрепаратов базировался на феноменологических критериях, например, подбирались вещества, поражающие преимущественно быстро делящиеся клетки, то за прошедшее десятилетие появился принципиально новый алгоритм разработки терапевтических средств. В качестве мишени выбирается не свойство раковой клетки — по понятным причинам оно не может обладать высокой специфичностью, а биологическая молекула (чаще всего фермент), лежащая в основе злокачественной трансформации. Соответствующие фармацевтические препараты отличаются большей эффективностью и избирательностью действия, при этом их токсичность оказывается заметно ниже, чем у традиционных средств. Наилучшим примером служит специфическое ингибирование рецептора ERBB2, играющего ключевую роль в пролиферации клеток опухолей молочной железы. Для этой цели используют как биологические препараты (Herceptin — ERBB2-специфичные антитела), так и химические ингибиторы ERBB2-тирозинкиназной функции [19, 22].

Большой интерес вызывают клинические испытания протоколов генотерапии рака. Наиболее логичными представляются попытки “исправить” повреждения онкогенов и антионкогенов в опухолевой клетке. Однако при реализации этой идеи возникают серьезные трудности, по крайней мере на сегодняшний день. Последние связаны не только с комплексной, множественной природой генетических повреждений в опухолях, но и с неспособностью существующих методов переноса генов поражать 100% клеток-мишеней. Тем не менее существует ряд остроумных подходов, которые могут иметь хорошие перспективы. В частности, интересной выглядит стратегия, направленная на перенос в клетки костного мозга гена множественной лекарственной устойчивости. Подобная процедура позволяет существенно повысить толерантность кроветворной системы к побочным эффектам химиотерапии и, следовательно, увеличить интенсивность последней. Другие подходы нацелены на трансфекцию клеток опухолей генами, активирующими биологически интактные формы цитостатических препаратов. Такие мероприятия обеспечивают локализованность антипролиферативного действия антинеопластических агентов. Опубликованы генотерапевтические протоколы, подразумевающие увеличение эффективности противоопухолевого иммунного ответа, например за счет переноса в клетки опухоли генов комплекса HLA [4, 14].

Таким образом, бурное развитие молекулярной генетики существенно видоизменило стиль клинической онкологии. Уже на сегодняшний день в большинстве современных онкологических лечебных учреждений представлен широкий арсенал средств, направленных на рутинное применение упомянутых в обзоре процедур. Очевидно, что внедрение молекулярных подходов в практику стало обязательным компонентом развития противораковой борьбы.

Работа выполнена при поддержке грантов подпрограммы “Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении” (Проект 02 “Разработка новых методов диагностики и лечения больных злокачественными опухолями и гемобластозами” и Проект 05 “Генодиагностика и генотерапия соци-

ально-значимых заболеваний человека”), а также при частичном участии грантов INCO-Copernicus IC15-CT97-0901 и РФФИ 99-04-48043.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имянитов Е.Н., Комочков И.В., Лыцев А.А., Того А.В. // Экспер. онкол. — 1993. — № 5. — С. 3—8.
2. Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.П. и др. // Вопр. онкол. — 1997. — Вып. 1. — С. 95—101.
3. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. // Росс. онкол. журн. — 1998. — Вып. 5. — С. 47—50.
4. Хансон К.П., Афанасьев Б.В., Берштейн Л.М. и др. // Вопр. онкол. — 1996. — т. 42. — С. 7—12.
5. Худoley В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. — СПб, 1999.
6. Alexandrova Y.N., Lyshchov A.A. et al. // Cancer Lett. — 1999. — Vol. 145. — P. 43—48.
7. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. // Mod. Path. — 1998. — Vol. 11. — P. 155—168.
8. Brian T.P., Depowski P.L., Sheehan C.E. et al. // Mod. Path. — 1998. — Vol. 11. — P. 870—877.
9. Caldas C., Ponder B.A.J. // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 16—18.
10. Caporaso N., Goldstein A. // IARC Sci. Publ. — 1997. — Vol. 142. — P. 237—250.
11. Coiffier B., Haioun C., Ketterer N. et al. // Blood. — 1998. — Vol. 92. — P. 1927—1932.
12. d'Errico A., Taioli E., Chen X., Vineis P. // Biomarkers. — 1996. — Vol. 1. — P. 149—173.
13. Folkman J. // Adv. Cancer Res. — 1985. — Vol. 43. — P. 175—203.
14. Gomez-Navarro J., Curiel D.T., Douglas J.T. // Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35. — P. 2039—2057.
15. Hesketh R. The oncogene and tumor suppressor gene factsbook. — San Diego, Academic Press, 1997.
16. Igarashi N., Takahashi M., Ohkubo H. et al. // Cancer. — 1999. — Vol. 86 — P. 1449—1454.
17. Li X.M., Tang Z.Y., Zhou G. et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 1998 — Vol. 17. — P. 13—17.
18. Ohtani M., Isozaki H., Fujii K. et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 1998. — Vol. 85. — P. 1711—1718.
19. Perez E.A. // Cancer Control. — 1999. — Vol. 6. — P. 233—240.
20. Ponder B. // Science. — 1997. — Vol. 278. — P. 1050—1054.
21. Rebbeck T.R. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 1997. — Vol. 6. — P. 733—743.
22. Ross J.S., Fletcher J.A. // Stem Cells. — 1998. — Vol. 16. — P. 413—428.
23. Schiffman M.H. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1994 — Vol. 186. — P. 55—81.
24. Southern S.A., Herrington C.S. // Sex. Transm. Infect. — 1998. — Vol. 74. — P. 101—109.
25. Tan P., Cady B., Wanner M. et al. // Cancer Res. — 1997. — Vol. 57. — P. 1259—1263.
26. Vainio H. // Br. Med. Bull. — 1999. — Vol. 55. — P. 593—599.
27. Villa L.L. // Adv. Cancer Res. — 1997. — Vol. 71. — P. 321—41.
28. Vineis P., Caporaso N. // Int J. Cancer. — 1991. — Vol. 47. — P. 26—30.
29. zur Hausen H. // Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35. — P. 1878—1885.

Н.А. Баишева, А.А. Кузьмин, С.П. Токарев, К.В. Устинова (Казань). Случай успешного лечения миастенического синдрома после оперативного вмешательства по поводу злокачественной тимомы

Ведение больных с тимомой, осложненной миастеническим синдромом, представляет собой значительные трудности для практических врачей. По данным М.И. Кузина, летальность среди больных миастенией с тимомой составляет 72,8%. К причинам смерти относятся усугубление миастенических расстройств, диссеминация тимомы, сердечно-сосудистые нарушения и др.

Приводим случай успешного лечения пациента, оперированного по поводу злокачественной тимомы, осложненной миастеническим синдромом.

П., 52 лет, обратился в участковую больницу с жалобами на мышечную слабость в левой нижней конечности. Через 2 недели он был переведен в РКБ МЗ РТ по поводу слабости во всех группах мышц. На серии компьютерных томограмм было выявлено объемное образование в передне-верхнем средостении. Проводилось лечение антихолинэстеразными препаратами — калимин-форте по 60 мг 3 раза в сутки.

30.11.1999 г. с диагнозом “опухоль переднего средостения, миастенический синдром” больной был госпитализирован в отделение торакальной хирургии Клинического онкологического центра МЗ РТ. На момент поступления состояние средней тяжести, сознание ясное, генерализованная мышечная слабость, нарушение глотания, птоз. Умеренная одышка в покое до 20—22 в 1 мин. При спирометрии выявлено значительное снижение ЖЕЛ. Вентиляционная недостаточность V ст. по шестибальной шкале, дыхательная недостаточность I—II степени.

Под тотальной внутривенной анестезией с применением наркотических анальгетиков, барбитуратов, кетамина и антидеполяризующих миорелаксантов в условиях однолегочной вентиляции было произведено торакоскопическое удаление опухоли, выявлены метастатические очаги на плевре, перикарде и в жировой клетчатке средостения. Срочный гистологический анализ показал метастазы тимомы. В отделении реанимации течение раннего послеоперационного периода осложнилось массивным внутриплевральным кровотечением, объем кровопотери составил 2000 мл. Были произведены экстренная торакотомия, гемостаз ложа опухоли.

При плановом гистологическом исследовании были обнаружены тимомы с врастанием в плевру и перикард, метастазы в жировую клетчатку средостения (IV стадия).

Больной поступил в отделение реанимации на продленную ИВЛ аппаратом Ро-9Н в режиме нормовентиляции. Проведены коррекция анемии, гемостатическая терапия, введены глюкокортикоиды, антибиотики, дезагреганты.

На фоне терапии через 8 часов у больного восстановилось адекватное спонтанное дыхание, и после внутримышечного введения 0,5 мг прозерина ему была произведена экстубация. Однако через 5 часов появилась мышечная слабость и, несмотря на введение антихолинэстеразных препаратов (0,5 мг прозерина), начала нарастать дыхательная недостаточность. Наблюдались цианоз кожных покровов, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры 8—10 раз в 1 мин, тахикардия до 102 уд. в 1 мин. Показатели газов крови: рН 7,3, рСО₂ — 58,4 мм Нг, рО₂ — 69,1 мм Нг, SaO₂ — 78%. После повторной в связи с этим интубации трахеи больной был переведен на ИВЛ.

Для лечения миастенического криза начато интенсивное введение антихолинэстеразных препаратов: калимин по 5 мг внутримышечно 2 раза в сутки, калимин-форте по 60 мг через зонд 3 раза в сутки, убретид в дозе 1 мл однократно внутримышечно. После безуспешных попыток перевести больного на спонтанное дыхание на следующие сутки ему дополнительно назначили прозерин по 0,5 мг внутримышечно 2 раза в сутки. С учетом необходимости длительного проведения ИВЛ и санации трахеобронхиального дерева на 3-и сутки была произведена трахеостомия.

Ввиду отсутствия признаков восстановления спонтанного дыхания, на фоне ясного сознания, доступности речевому контакту, стабильной гемодинамики такая тактика введения антихолинэстеразных препаратов проводилась до 5-х суток — до появления признаков холинэргического криза (гиперсаливация, диарея, миоз, выраженная брадикардия до 46 уд. в 1 мин). Поэтому доза антихолинэстеразных препаратов была уменьшена: калимин-форте по 60 мг 3 раза в сутки.

В течение всего периода лечения проводили инфузионную терапию с включением трансфузии эритроцитарной массы, свежемороженой плазмы, альбумина, симптоматическую терапию, энтеральное питание через зонд, иммуностимуляцию.

На 6-е сутки ввиду сохраняющихся признаков холинэргического криза, антихолинэстеразные препараты были отменены на 48 часов. Ввели кортикостероиды: преднизолон по 60 мг внутримышечно 3 раза в сутки, атропина сульфат по 0,5 мг подкожно 3 раза в сутки, увеличили дозу препаратов калия до 5 г в сутки внутривенно. На 6 и 7-е сутки были произведены два сеанса дискретного гравитационного плазмафеза с эксфузией плазмы 2200 мл. Холинэргический криз был купирован. С 8-х суток продолжено введение калимина через зонд по 60 мг 3 раза в сутки.

Основными проблемами восстановительного периода явились перевод больного на спонтанное дыхание, тренировка простейших двигательных навыков, активизация пациента, борьба с вторичными инфекционными осложнениями.

Тренировку дыхательной мускулатуры мы проводили путем отключения больного от аппарата ИВЛ каждые сутки с увеличением продол-

жительности самостоятельного дыхания, при этом были сложности из-за психологической зависимости больного от аппарата ИВЛ.

На 23-е сутки с момента поступления в отделение реанимации больной начал ходить, однако нуждался в проведении ИВЛ во время сна. На 33-и сутки с момента поступления в отделение реанимации ИВЛ полностью прекратили. Спустя 2 суток больной был деканюлирован и переведен в профильное отделение. Выписан из стационара на 42-е сутки. Через 2 недели больной поступил в клинику для проведения химиотерапии.

Таким образом, тренировка дыхательной мускулатуры в сочетании с комплексным лечением способствовала выздоровлению больного злокачественной тимомой, осложненной миастеническим синдромом.

УДК 618.16—006.52—085.849.19—02:618.16—006.6

З.В. Мавлютова, Е.В. Савельев (Казань).

**Случай рака вульвы после лазерного
выпаривания очагов лейкоплакии**

В литературе 80—90-х гг. имеются сообщения о применении лазеров с целью выпаривания очагов лейкоплакии вульвы после цитологического и гистологического исследований биоптата с хорошими ближайшими результатами. Однако анализа отдаленных результатов лечения таких больных мы не встречали.

В связи с этим представляют интерес три случая развития рака, которые мы наблюдали в сроки от 2 до 7 лет после лазерного выпаривания очагов лейкоплакии вульвы на аппарате “Ромашка-2”.

Приводим описание двух из них.

1. В., 28 лет, поступила в онкологическую клинику ГСМО “Онкология” 05.05.98 г. с жалобами на зуд вульвы. Из анамнеза: 03.06.96 г. после прицельной биопсии и цитологического исследования соскоба больной было произведено ла-

зерное выпаривание очагов лейкоплакии с хорошими ближайшими результатами. Некоторое время зуд не беспокоил. В 1998 г. вновь появился зуд. Больная применяла мази.

При поступлении на слизистой большой половой губы справа — очаг беловатого цвета (1,0 x 0,5 см) с трещиной в центре, возвышается над окружающими тканями. Слизистая в других отделах истонченная, ломкая. Внутренние половые органы без особенностей.

Взята биопсия: гистологически рак *in situ* с началом инвазии.

07.05.1998 г. была произведена простая тотальная электрохирургическая вульвэктомия. В удаленном препарате в серийных срезах обнаружен высококодифференцированный плоскоклеточный рак.

2. Х., 67 лет, поступила в гинекологическое отделение ГСМО “Онкология” 18.12.97 г. с жалобами на быстро увеличивающуюся язву в области наружных половых органов, боль, зуд.

Из анамнеза: в 1990 г. после предварительной биопсии и цитологического исследования соскобов ей было произведено лазерное (CO₂) выпаривание обширной лейкоплакии вульвы. После этого наблюдалась положительная динамика, зуд исчез. К врачам не обращалась.

В 1997 г. появилась язва, которая быстро увеличивалась и стала причинять боль. При поступлении поставлен диагноз “Рак вульвы T₃N₁M₀, гистологически плоскоклеточный рак”.

Больная получила курс наружного предоперационного облучения — 50 Гр на очаг и по 40 Гр на паховые лимфоузлы. 24.03.1997 г. были выполнены электрохирургическая тотальная вульвэктомия и пахово-бедренная лимфоаденэктомия. Больная переведена на инвалидность.

Таким образом, наши наблюдения показывают, что при обширных длительно существующих лейкоплакиях с целью профилактики рака вульвы следует производить хирургическую вульвэктомия, а не лазерное выпаривание очагов.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН ЗА ПЕРИОД С 1993 по 1998 г.

Р.Ш. Хасанов, И.Г. Низамов, К.Т. Шакиров, Р.З. Трегубова

Клинический онкологический диспансер (главврач— канд.мед.наук. Р.Ш.Хасанов) МЗ РТ, г. Казань, кафедра социальной медицины, экономики и управления здравоохранением (зав. — проф. И.Г. Низамов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются актуальной медико-социальной проблемой вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности во всех развитых и во многих развивающихся странах мира [4].

В Российской Федерации, как и в большинстве стран, наблюдается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями, которая составила в 1998 году 300,8 на 100 тыс. населения [3].

В Республике Татарстан также отмечается тенденция к увеличению заболеваемости [2]. Интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Татарстан за рассматриваемый период увеличился на 18,9% и составил в 1998 г. 248,6 случаев на 100 тыс. населения (рис.1).

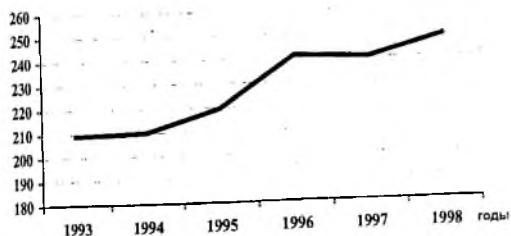


Рис. 1. Динамика интенсивных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Татарстан с 1993 по 1998 г. (на 100 тыс. населения).

Заболеваемость злокачественными новообразованиями у мужчин в РТ остается стабильно более высокой, чем у женщин. При этом у мужчин заболеваемость с 1993 года по 1998 год увеличилась на 11,2 %, а у женщин — на 27,2 % (табл. 1).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями с 1993 по 1998 г. происходили определенные изменения, хотя первые три ранговых мес-

та во всей популяции по-прежнему занимают злокачественные новообразования легких, желудка и молочной железы.

На рис. 2 и 3 представлена структура злокачественных новообразований у

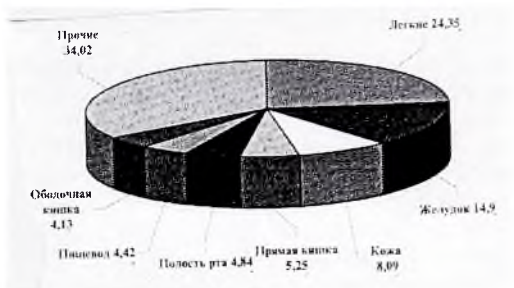


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин в Республике Татарстан в 1998 г. (в % к итогу).

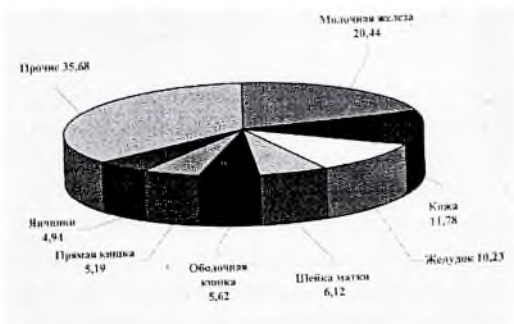


Рис. 3. Структура заболеваемости у женщин в Республике Татарстан в 1998 г. (в % к итогу).

мужчин и женщин в Республике Татарстан в 1998 г.

С целью установления компонентов, влияющих на изменение числа заболевающих злокачественными новообразованиями в нашей республике, мы провели компонентный анализ заболеваемости в 1993 и 1998 г. в соответствии с методическими указаниями ОНЦ РАМН [1].

**Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости
злокачественными новообразованиями населения**

Республики Татарстан с 1993 по 1998 г.

Г о д ы	Показатели заболеваемости на 100 тыс. населения			Мировой стандарт		
	оба пола	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины
1993	209,1	232,9	188,3	159,2	222,3	127,2
1998	248,6	258,9	239,6	182,5	237,9	155,7
Темп роста	118,9	111,2	127,2	114,6	107,0	122,3

Таблица 2

**Компоненты прироста числа вновь выявленных
заболеваний злокачественными
новообразованиями среди мужского населения
Республики Татарстан за 1993—1998 гг. (%)**

Локализация опухоли	Общий прирост	В том числе в связи с изменением	
		численности и возрастной структуры населения	риска заболеть
Все ЗНО	12,53	6,27	6,26
Желчный пузырь	128,57	1,92	126,65
Лимфатическая система	125,00	4,60	120,40
Кожа	101,09	10,11	90,98
Предстательная железа	59,68	11,98	47,70
Почки	51,46	5,84	45,62
Прямая кишка	42,01	5,98	36,03
Поджелудочная железа	20,62	9,18	11,44
Мочевой пузырь	19,71	10,64	9,07
Ободочная кишка	16,67	8,51	8,15
Система кровотоков	16,36	5,33	11,03
Нервная система	6,25	4,28	1,97
Легкое	3,15	4,58	- 1,43
Желудок	0,44	7,80	- 7,35
Рот и глотка	- 3,91	3,93	- 7,85
Щитовидная железа	- 6,67	- 2,85	- 3,82
Пищевод	- 9,91	6,99	16,00
Губа	- 9,74	4,97	- 14,71
Кости и мягкие ткани	- 18,75	6,87	25,62
Гортань	- 20,41	6,11	- 26,52
Печень	- 27,34	4,65	- 31,99

Таблица 3

**Компоненты прироста числа вновь выявленных
заболеваний злокачественными
новообразованиями среди женского населения
Республики Татарстан за 1993—1998 гг. (%)**

Локализация опухоли	Общий прирост	В том числе в связи с изменением	
		численности и возрастной структуры населения	риска заболеть
Все ЗНО	28,46	3,53	24,93
Кожа	116,74	3,24	113,50
Лимфатическая система	106,12	3,92	102,20
Почки	61,67	- 1,24	62,91
Тело матки	58,29	- 0,84	59,12
Нервная система	52,17	3,46	48,71
Молочная железа	37,19	3,84	33,34
Ободочная кишка	34,83	3,05	31,78
Желчный пузырь	34,48	4,14	30,34
Система кровотоков	34,00	1,95	32,05
Поджелудочная железа	27,27	2,77	24,50
Яичники	19,00	3,10	15,90
Шейка матки	18,00	4,91	13,09
Щитовидная железа	17,86	2,77	15,09
Прямая кишка	11,61	2,36	9,25
Легкое	7,69	3,64	4,05
Пищевод	2,80	5,51	- 2,70
Желудок	1,02	4,69	- 3,66
Мочевой пузырь	- 2,33	7,44	- 9,77
Кости и мягкие ткани	- 6,78	2,41	- 9,19
Рот и глотка	- 9,23	4,13	- 13,36
Печень	- 10,91	3,33	- 14,24
Губа	- 15,91	5,01	- 20,92
Гортань	- 16,67	0,61	- 17,28

Компоненты прироста числа заболевших злокачественными новообразованиями в Республике Татарстан, обусловленные различными факторами, показаны в табл. 2, 3.

По данным, приведенным в табл. 2—3, можно выделить 4 группы локализаций злокачественных образований.

1. Прирост числа заболеваний в этой группе среди мужчин определяется в основном за счет повышения риска заболеть злокачественными новообразованиями следующих локализаций: желчный пузырь, лимфатическая система, кожа, предстательная железа, почки, прямая кишка, поджелудочная железа,

система кровотоков, а среди женщин — кожа, лимфатическая система, молочная железа, нервная система, щитовидная железа, ободочная кишка, желчный пузырь, система кровотоков, поджелудочная железа, яичники, шейка матки, прямая кишка, легкие.

2. Прирост числа заболеваний происходит в большей степени за счет изменения численности и возрастной структуры населения. Эти заболевания имеют следующие локализации: среди мужчин — мочевой пузырь, ободочная кишка, нерв-

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями среди городского и сельского населения Республики Татарстан за 1993 — 1998 гг.
(интенсивные показатели на 100 тыс. соответствующего населения)

Годы	Жители городов			Жители сельской местности		
	оба пола	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины
1993	223,6	245,2	204,6	181,2	209,1	157,0
1994	213,5	228,0	200,7	187,4	225,8	153,9
1995	230,3	242,3	219,8	198,0	231,1	169,0
1996	258,5	269,1	249,2	207,7	233,6	185,0
1997	244,0	248,6	239,8	228,5	266,0	195,5
1998	234,8	235,1	234,6	282,5	322,5	247,3
Темп роста	105,0	95,9	114,7	155,9	154,2	157,5

Таблица 5

Динамика стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди городского и сельского населения Республики Татарстан за 1993 — 1998 гг.
(мировой стандарт)

Годы	Жители городов			Жители сельской местности		
	оба пола	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины
1993	194,0	272,6	154,2	116,1	160,7	93,3
1994	191,9	254,8	159,3	122,0	176,9	89,6
1995	198,1	267,2	163,4	128,6	180,2	99,0
1996	219,8	291,2	184,3	135,6	184,6	109,7
1997	200,9	259,5	172,6	145,5	203,5	114,0
1998	190,4	240,8	166,9	175,3	240,2	140,8
Темп роста	98,1	88,3	108,2	151,0	149,5	150,9

ная система, легкие. Среди женщин такой динамики не прослеживается.

3. Прирост числа заболеваний наблюдается в большей степени за счет различных изменений в составе населения. Эта группа представлена злокачественными новообразованиями желудка у мужчин, пищевода и желудка у женщин. Частота риска заболеть здесь снижена.

4. Частота риска заболеть снижена в большей мере, чем увеличен прирост за счет изменения численности населения и его возрастной структуры. В итоге число заболеваний уменьшается. У мужчин имеют место злокачественные новообразования таких локализаций, как рот и глотка, щитовидная железа, пищевод, губы, кости и мягкие ткани, гортань, печень, у женщин — мочевого пузыря, кости и мягкие ткани, рот и глотка, печень, губы, гортань.

Кроме того, мы проанализировали интенсивные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями среди городских и сельских жителей. Расчеты проводились на 100 тыс. среднегодового постоянного населения со-

ответственно городской и сельской местности (табл. 4).

Как видно из табл. 4, темп роста заболеваемости злокачественными новообразованиями среди сельских жителей Республики Татарстан почти в 1,5 раза выше, чем среди городского населения. Эта тенденция характерна как для мужского, так и для женского населения села.

Для элиминирования влияния различий в возрастном составе населения на заболеваемость нами изучены стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями среди городского и сельского населения РТ за 1993—1998 гг. (табл. 5).

За весь рассматриваемый промежуток времени стандартизованные показатели заболеваемости городского населения были на 38,4% выше, чем в сельской местности ($P < 0,05$). Однако обращает на себя внимание их динамика: если среди жителей городов за рассматриваемый период он снизился ($P < 0,05$), то у жителей сельской местности значительно повысился ($P < 0,05$). Причем, если

интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости у жителей городов имели разнонаправленную динамику (увеличение интенсивного и снижение стандартизованного показателей), то у жителей сельской местности увеличились как интенсивный, так и стандартизованный показатели. Отсюда правомочен вывод о том, что заболеваемость злокачественными новообразованиями среди жителей городов имеет тенденцию к стабилизации, в то время как среди жителей села прослеживается устойчивая тенденция к ее росту.

Стандартизованные показатели заболеваемости у мужчин в 1993 г. были выше в городской местности, чем в сельской ($P < 0,05$), однако к 1998 г. в результате разнонаправленной динамики показателей у мужчин сельской местности они оказались выше, чем у городских мужчин, причем почти на 50% по сравнению с исходным уровнем. Среди женщин в течение всего рассматриваемого периода они были выше у жительниц городов, однако процент их прироста среди жительниц сел на порядок опережал таковой среди городских женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В.В., Аксель Е.М. Компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями. Методические рекомендации — М., 1987.
2. Зыятдинов К.Ш., Гильманов А.А., Молокович Н.И. и соавт. Состояние здоровья населения и деятельность учреждений здравоохранения Республики Татарстан в 1998 г. — Казань, 1999.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 1998 г. (заболеваемость и смертность). — М., 1999.
4. Boring C.C., Squires T.S., Tong T., Montgomery S. *Cancer Statistics, 1994*/CA-Cancer. — J. Clin. — 1994. — Vol.-44. — P.7—27.

Поступила 05.06.00.

INCIDENCE OF MALIGNANT TUMORS IN TATARSTAN REPUBLIC FROM 1993 TO 1998

R.Sh. Khasanov, K.I. Shakirova, R.Z. Tregubova

S u m m a r y

The basic laws of malignant tumor formations in rural and industrial regions in Tatarstan Republic comparing with the world standards are analyzed. The increase of the malignant tumor incidence especially among women more often than among men is noted. The growth of the malignant tumor incidence in rural regions is significantly higher than in industrial regions. The predominance of the malignant tumors of lung, stomach and mammary gland is noted.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАНЦЕРОГЕННОЙ СИТУАЦИИ В РАЗВИТОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ

Л.Г. Карпенко, И.Г. Гатауллин, Р.Ф. Габдрахманов, А.А. Озол

*Клинический онкологический диспансер (главврач — канд. мед. наук Р.Ш. Хасанов)
МЗ РТ, г. Казань, кафедра онкологии и хирургии (зав. — проф. Р.М. Тазиев)
Казанской медицинской академии последипломного образования*

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в настоящее время связывают с воздействием химических и физических факторов окружающей среды, обладающих канцерогенными свойствами. По мнению специалистов-онкологов многих стран, более 90% всех заболеваний раком обусловлено воздействием канцерогенов окружающей среды, что требует разработки и осуществления региональных комплексных программ профилактики рака, рассчитанных на длительный период. На первом (популяционном) уровне должны решаться вопросы управления качеством окружающей среды, проведения мероприятий по ее охране от загрязнений различными антропогенными факторами. На втором уровне (организменном) необходимо выполнение мероприятий, направленных на поддержание общего и иммунного гомеостаза, борьбу с вредными привычками, оптимизацию репродуктивного поведения, а на третьем (органным) — следует выявлять лиц, страдающих предраковыми заболеваниями (группы риска), а также обеспечить их диспансерное наблюдение и оздоровление.

Сложной и трудно разрешимой проблемой является управление экологической ситуацией. Продукты техногенеза могут осуществлять свое влияние на органы и ткани как первично, так и путем образования в организме продуктов их превращения.

Ежегодный неуклонный рост числа больных с впервые установленным диагнозом ЗНО, значительная разница в заболеваемости и ее приросте в регионах, различающихся природными, геологическими и экологическими услови-

ями, делает необходимым выявление ряда возможных predisposing факторов к развитию онкологических заболеваний. При современных показателях заболеваемости и смертности в нашей стране, по мнению специалистов, каждый родившийся в 1985—1988 гг. имеет более одного из 6 шансов заболеть ЗНО и более одного из 7 шансов умереть от него на протяжении предстоящей жизни. Эти обстоятельства, наряду с продолжающимся ростом частоты ЗНО, объясняют возрастающий интерес к онкологической статистике, которая является важным составным компонентом анализа эпидемиологии ЗНО.

Онкологическая ситуация в Республике Татарстан характеризуется высоким уровнем заболеваемости, быстрыми темпами прироста, высоким удельным весом запущенных форм рака, неравномерностью поражения населения опухолями в различных регионах республики. В среднем по республике каждые сутки регистрируется 26 новых случаев заболеваний раком и 18 случаев смерти от него, причем каждый четвертый умерший от ЗНО — сравнительно молодой житель в трудоспособном возрасте.

Нами изучена заболеваемость ЗНО в Республике Татарстан в период с 1993 по 1999 г. (см. табл.).

В 13 районах Республики Татарстан (Актанышский, Алексеевский, Бавлинский, Бугульминский, Верхне-Услонский, Камско-Устьинский, Лаишевский, Лениногорский, Пестречинский, Рыбно-Слободский, Тетюшский, Тукаевский районы и г. Казань) отмечается рост онкологической заболеваемости. Некоторое снижение онкологической заболеваемости прослежено в 11 других

Показатели заболеваемости ЗНО в Республике Татарстан за 1993—1999 гг.

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Абсолютное число больных с впервые выявленным ЗНО	8107	8215	8350	9135	9075	9389	9385
Заболеваемость ЗНО на 100 тысяч населения	212,9	210,0	219,5	241,2	240,3	249,1	248,0

районах республики — Азнакаевском, Арском, Буинском, Высокогорском, Зеленодольском, Кайбицком, Мензелинском, Спасском, Тюлячинском, Черемшанском, Ютазинском. Вместе с тем показатели заболеваемости в большинстве из этих районов значительно превышают общереспубликанские данные.

В структуре онкологических заболеваний преобладают рак легких и трахеи (14,95%), рак желудка (13,91%), молочной железы (9,79%), колоректальный рак (9,67%). Смертность от онкологической патологии в Республике Татарстан также имеет тенденцию к росту: если в 1993 г. она составляла 153,8 то в 1999 г. — 174,7 на 100 тыс. человек.

Наиболее высокие показатели отмечены в 23 районах — Актанышском, Атнинском, Бавлинском, Буинском, Верхне-Услонском, Зеленодольском, Менделеевском, Новошешминском, Нурлатском, Пестречинском, Сабинском, Сармановском, Тетюшском, Тукаевском, Тюлячинском, Черемшанском, Чистопольском. В ряде районов наблюдается снижение смертности от онкологических заболеваний (Агрызский, Азнакаевский, Аксубаевский, Алексеевский, Альметьевский, Балтасинский, Бугульминский, Высокогорский, Дрожжановский, Заинский, Камско-Устьинский, Кайбицкий, Лаишевский, Лениногорский, Мамадышский, Муслюмовский, Рыбно-Слободский, Спасский, Мензелинский и г. Казань). Показатели смертности в Елабужском и Нижнекамском районах остались на прежнем уровне.

В настоящее время считают, что опухоли в большинстве случаев индуцируются суммарным воздействием небольших доз многих канцерогенов. Существующие возможности вычислительной техники позволяют провести математическую обработку результатов

исследования по выявлению комплекса внешних воздействий на рост заболеваемости новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Поэтому изучение влияния количества Мензелинский и г. Казань). Показатели смертности в Елабужском и Нижнекамском районах остались на прежнем уровне.

В настоящее время считают, что опухоли в большинстве случаев индуцируются суммарным воздействием небольших доз многих канцерогенов. Существующие возможности вычислительной техники позволяют провести математическую обработку результатов исследования по выявлению комплекса внешних воздействий на рост заболеваемости новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Поэтому изучение влияния количественной оценки факторов внешней среды на риск возникновения опухолей в условиях активной деятельности человека на среду обитания особенно актуальны.

Сотрудниками Казанской государственной медицинской академии, Клинического онкологического центра МЗ РТ и НИИ "Геолнеруд" составлены картограммы, в которых представлены показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и конкретные характеристики среды обитания — состояние атмосферного воздуха, содержание металлов в почве и растениях и уровни радиоактивной загрязненности. Обработка полученных данных методом регрессионного анализа и канонической корреляции позволила установить достоверное влияние вредных выбросов промышленных предприятий и транспорта в атмосферу, высокое содержание в почве и растениях тяжелых металлов на уровень заболеваемости ЗНО в Татарстане. При определении коэффициента нагрузки — отношения объема суммарных выбросов от стационарных

источников и автотранспорта к количеству населения, проживающего на данной территории (то есть один килограмм на одного человека), выявлена достоверная корреляция между количеством выбросов в атмосферу и заболеваемостью раком желудка и раком ободочной и прямой кишки ($r = 0,38, 0,4$ и $0,36$ соответственно).

В связи с формированием техногенных аномалий, которые свидетельствуют о загрязнении окружающей среды, проведено сравнительное изучение заболеваемости опухолями ЖКТ с учетом содержания в почве и в растениях тяжелых металлов в различных административных районах республики. Составлены карты распределения металлов в изучаемых районах и заболеваемости раком желудка, ободочной и прямой кишки. Полученные данные позволили доказать, что высокое содержание кадмия и никеля в почве и в растениях достоверно коррелирует с высокой заболеваемостью раком желудка ($r = 0,58$), кадмия — с высокой заболеваемостью раком ободочной кишки ($r = 0,45$), хрома и кадмия — с высокой заболеваемостью раком прямой кишки ($r = 0,56$).

Методами картографического и математического анализов установлена корреляция между высоким уровнем заболеваемости раком легкого и раком мочевого пузыря и содержанием загрязняющих атмосферу веществ ($r = 0,42$).

При изучении содержания тяжелых металлов в почве и растениях было выявлено достоверно более высокое содержание кадмия и никеля ($P < 0,05$) в районах с высокой заболеваемостью раком легкого и мочевого пузыря. При статистических исследованиях методом регрессионного анализа и канонической корреляции эти данные подтвердились с высокой степенью достоверности ($r = 0,79$).

При использовании метода канонической корреляции с высокой степенью достоверности обнаружено влияние содержания в почве урана на заболеваемость раком легкого и мочевого пузыря ($r = 0,50$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии комплекса

факторов окружающей среды на заболеваемость населения Татарстана "средовой" патологией — раком легкого и мочевого пузыря. Если для "средовой" онкологической патологии (рак легкого, кожи, мочевого пузыря) эти взаимоотношения доказаны многими исследователями, то в отношении гормонозависимых опухолей — рака молочной и предстательной желез — подобные исследования не проводились.

При выполнении многофакторного корреляционного анализа с канонической корреляцией нами выявлена высокая взаимосвязь между уровнем заболеваемости раком молочной железы и содержанием в почве и растениях стронция ($r = 0,47$). В районах с высоким содержанием в почве и растениях бария, ванадия и урана отмечен более высокий, чем в среднем по республике, уровень заболеваемости раком предстательной железы ($r = 0,44, 0,48, 0,51$). В то же время выявлена обратная корреляция между высокой заболеваемостью ЗНО различных локализаций и низким содержанием в почве эссенциальных элементов — селена, лития, бора и кобальта ($r = 0,64, 0,55, 0,49$).

Результаты исследований имеют важное значение для проведения научно обоснованного планирования онкологической службы в Республике Татарстан и доказывают необходимость принятия дополнительных мер первичной профилактики злокачественных новообразований.

Поступила 29.03.00.

ECOLOGIC ASPECTS OF CANCEROUS SITUATION IN THE DEVELOPED INDUSTRIAL REGION

*L.G. Karpenko, I.G. Gataullin,
R.F. Gabdrakhmanov, A.A. Ozol*

S u m m a r y

The cancerous situation in Tatarstan Republic, in particular, the data on the disease incidence, mortality are estimated. The data on the content of some toxic substances in environment are analyzed. The necessity of studying the role of anthropogenous factors in population health formation is emphasized. The use of geochemical investigation methods in medicine is necessary to solve the topical problem — to reveal the relation between environmental pollution and growth of the malignant tumor incidence.

Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Мерабишвили В.М., Петрова Г.В., Александрова Л.М., Харченко Н.В., Грецова О.П., Филиппова Е.Р. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы.....	241
--	-----

Теоретическая и клиническая медицина

Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Шараев Т.А., Поляков В.Г., Иванова Н.М., Казанцев А.П. Со-временные медицинские технологии в онко-педиатрии: органосохраняющее лечение при злокачественных солидных опухолях.....	249
Давыдов М.И. Современная стратегия то-рако-абдоминальной онкохирургии.....	254
Воронцов А.Ю., Терентьев И.Г., Ожерельев А.С., Павлушин А.В. Первичный рак легкого у боль-ных молодого возраста.....	258
Володина Г.И., Вахитов В.И., Садыков М.Р., Севастьянова Г.Д., Тимофеев А.А. Отдаленные результаты лучевой терапии больных раком легкого.....	261
Потанин В.П., Белопухов В.М., Тазиев Р.М., Мустафин М.Х., Халимов И.Д. Озонотерапия в раннем послеоперационном периоде при хи-рургическом лечении рака легкого.....	263
Петров С.В., Кулагин Р.Н., Цыплаков Д.Э., Нefeldов О.В., Савельев В.В., Уткузов А.Р., Райх-лин Н.Т. Маркеры пролиферации опухолевых клеток в раковых опухолях гортани.....	265
Зубairoв Д.М., Андрушко И.А., Зубairoва Л.Д., Свинтенюк Г.Ю., Ахмадеев А.Р., Григорьев В.Н., Нехорошкова З.М. Микровезикулы в крови больных острыми лейкозами.....	269
Сигал Е.И., Чернышев В.А., Уткузов А.Р. Новые подходы к хирургическому лечению больных местно распространенным раком гор-таноглотки и шейного отдела пищевода.....	272
Афанасьева З.А., Петров С.В., Хайрутдино-ва Г.Н., Балатенко Н.В., Гурьянова Т.В. Возмож-ности иммуноцитохимии в дифференциальной цитогенетической диагностике рака щитовидной железы и его метастазов.....	276
Дружков О.Б., Дружков Б.К., Малыгин Н.В. Транспекторальный хирургический доступ к подключичным лимфатическим узлам при мастэктомиях по поводу рака молочной железы.....	281
Губайдуллин Х.М., Сигал Е.И., Хасанов Р.Ш., Нагуманов Э.В., Исмагилов А.Х. Опыт примене-ния биопсийной процедуры АВБИ в диагнос-тике непальпируемых образований молочной железы.....	284
Бойко А.В., Демидова Л.В., Телеус Т.А., Ду-наева Е.А., Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Сер-геева Т.В. Использование радиомодификации для расширения показаний к радикальному лучевому лечению больных с местно распро-страненными формами рака шейки матки.....	287
Канаев С.В., Туркевич В.Г. Клиническая оценка возможностей современной брахите-рапии в лечении рака женских половых орга-нов.....	290

Chissov V.I., Starinsky V.V., Kovalev B.N., Merabishvili V.M., Petrova G.V., Aleksandrova L.M., Kharchenko N.V., Gretsova O.P., Filippova E.R. Malignant tumors in Russia: statistics, scientific achievements, problems.....	241
---	-----

Theoretical and Clinical Medicine

Durnov L.A., Goldobenko G.V., Sharaev T.A., Polyakov V.G., Ivanova N.M., Kazantsev A.P. Current medical technologies in oncopediatrics: the organ saving treatment in malignant tumors.....	249
Davidov M.I. Current strategy of the thoraco-abdominal oncosurgery.....	254
Vorontsov A.Yu., Terentyev I.G., Ozherelyev A.S., Pavlunin A.V. Primary lung cancer in young patients.....	258
Volodina G.I., Vakhitov V.I., Sadykov M.R., Sevastyanova G.D., Timofeev A.A. Remote results of the radiation therapy of the lung cancer.....	261
Potatin V.P., Belopukhov V.M., Taziev R.M., Mustafin M.Kh., Khalimov I.D. Ozonotherapy in the early postoperative period in the surgical treatment of the lung cancer.....	263
Petrov S.V., Kulagin R.N., Tsyplakov D.E., Nefedov O.V., Savelyev V.V., Utkuzov A.R., Raikhlin N.I. Proliferation markers of tumor cells in the larynx cancer tumors.....	265
Zubairov D.M., Andrushko I.A., Zubairova L.D., Svintenk G.Yu., Akhmadeev A.R., Grigoryev V.N., Nekhoroshkova Z.M. Microvesiculas in blood of patients with acute leukemia.....	269
Sigal E.I., Chernyshev V.A., Utkuzov A.R. New approaches in the surgical treatment of patients with the locally widespread cancer of the laryngopharynx and esophagus cervical part.....	272
Afanasyeva Z.A., Petrov S.V., Khairutdinova G.N., Balatenko N.V., Guryanova T.V. Possibilities of immunocytochemistry in the differential cytogenetic diagnosis of the thyroid cancer and its metastases.....	276
Druzhkov O.B., Druzhkov B.K., Malygin N.V. Transpectoral surgical access to the subclavicular lymph nodes in mastectomies as to the mammary gland cancer.....	281
Gubaidullin Kh.M., Sigal E.I., Khasanov R.Sh., Nagumanov E.V., Ismagilov A.Kh. Experience of the use of the Advanced Breast Biopsy Instrumentation procedure in the diagnosis of nonpalpable formations of the mammary gland...	284
Boiko A.V., Demidova L.V., Teleus T.A., Dunae-va E.A., Yakubovskaya R.I., Nemtsova E.R., Sergee-va T.V. Use of radiomodification to increase indications for the radical radiation treatment of patients with locally widespread forms of the cervical cancer.....	287
Kanaev S.V., Turkevich V.G. Clinical estimation of the current brachytherapy in the treatment of female genital cancer.....	290

Чулкова О.В., Новикова Е.Г. К вопросу о лечении рака эндометрия у молодых.....	297	Chulkova O.V., Novikova E.G. To the problem of the treatment of the endometrium cancer in young patients.....	
Хайрутдинов Р.В., Тукфатуллин Р.К. Лимфодиссекция при хирургическом лечении рака пищевода и кардиоэзофагеальной области.....	301	Khairutdinov R.V., Tukfatullin R.K. Lymphodissection in the surgical treatment of the cancer of esophagus and cardioesophageal region.....	
Ахметзянов Ф.Ш., Сунгатуллин А.Г., Мельников Е.А. Новый подъемник брюшной стенки для выполнения объемных лапароскопических вмешательств.....	303	Akhmetzyanov F.Sh., Sungatullin A.G., Melnikov E.A. New abdominoanal wall elevator for performing volumetric laparoscopic interventions.....	
Аглутин И.Р., Тазиев Р.М. Хирургические аспекты радикального лечения рака поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны.....	306	Aglullin I.R., Taziev R.M. Surgical aspects of the radical treatment of the cancer of the pancreas and pancreatoduodenal zone.....	
Камалов И.И., Коробов В.В., Румянцев С.Л., Ахунзянов А.А., Камалова Л.И. Компьютернотомографическая, ангиографическая и скинтиграфическая семиотика заболевания почек и надпочечников.....	309	Kamalov I.I., Korobov V.V., Rumeyantsev S.L., Akhunzyanov A.A., Kamalova L.I. Computer — tomographic, angiographic and scintigraphic semiotics of renal and adrenal gland diseases.....	
Гатауллин И.Г., Самигуллин М.Ф. Диагностические возможности интраоперационной трансиллюминационной эндоскопии толстой кишки при колоректальном раке.....	313	Gataullin I.G., Samigullin M.F. Diagnostic possibilities of intraoperative transillumination endoscopy of the large intestine in the colorectal cancer.....	
Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Мачак Г.Н., Соловьев Ю.Н., Синоков П.А., Кушлинский Н.Е. Современные взгляды на проблему лечения остеосаркомы конечностей.....	317	Trapeznikov N.N., Aliev M.D., Machak G.N., Solovyev Yu.N., Sinyukov P.A., Kushlinsky N.E. Current views on the problem of the treatment of the extremity osteosarcoma.....	
Трубиллина М.А., Шевченко М.В. Сравнительный анализ влияния тимолола-малеата и ксала-тана на гидродинамику глаукомного глаза.....	319	Trubilina M.A., Shevchenko M.V. Comparative analysis of the effect of thymolol — maleate and xalatane on the hydrodynamics of the glaucomic eye.....	

Обзор

Имянитов Е.Н., Пожарисский К.М., Хансон К.П. Молекулярно-генетические подходы к профилактике, диагностике и лечению новообразований.....	322
--	-----

Краткие сообщения

Баишева Н.А., Кузьмин А.А., Токарев С.П., Устимова К.В. Случай успешного лечения миастенического синдрома после оперативного вмешательства по поводу злокачественной тимомы.....	327
Мавлютова З.В., Савельев Е.В. Случаи рака вульвы после лазерного выпаривания очагов лейкоплакии.....	328

Социальная гигиена

Хасанов Р.Ш., Низамов И.Г., Шакиров К.Т., Трегунова Р.З. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Республике Татарстан с 1993 по 1998 г.	329
--	-----

Гигиена

Карпенко Л.Г., Гатауллин И.Г., Габдрахманов Р.Ф., Озол А.А. Экологические аспекты ксерогенной ситуации в развитом промышленном регионе.....	333
---	-----

Survey

Imyanitov E.N., Pozharissky K.M., Khanson K.N. Molecular and genetic approaches in the prevention, diagnosis and treatment of tumors.....	
---	--

Short Communications

Baisheva N.A., Kuzmin A.A., Tokarev S.P., Ustimova K.V. A case of successful treatment of the myasthenic syndrome after the operative intervention as to the malignant thymoma.....	
Mavlyutova Z.V., Savelyev E.V. Vulva cancer cases after laser evaporation of leukoplakia foci....	

Social Hygiene

Khasanov R.Sh., Nizamov I.G., Shakirov K.T., Tregubova R.Z. Incidence of malignant tumors in Tatarstan Republic from 1993 to 1998.....	
--	--

Hygiene

Karpenko L.G., Gataullin I.G., Gabdrakhmanov R.F., Ozol A.A. Ecologic aspects of cancerous situation in the developed industrial region.....	
--	--

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА НА
"Казанский медицинский журнал"
Уважаемые читатели!



В этом году исполняется 100 лет "Казанскому медицинскому журналу". Пережив десятилетия в самые разные периоды истории страны, журнал по-прежнему ставит своей первоочередной задачей удовлетворение запросов врачей самых различных специальностей, научных работников и студентов. В журнале печатаются актуальные статьи по терапии, хирургии, акушерству и гинекологии, педиатрии, рентгенологии и радиологии, а также представляющие общеврачебный интерес работы по невропатологии, оториноларингологии, офтальмологии, стоматологии, урологии, дерматовенерологии и другим дисциплинам. Освещаются вопросы гигиены, социальной гигиены и организации здравоохранения, истории медицины. Помещаются обзоры и лекции на актуальные темы, информация о съездах и конференциях, новых лечебных методах и препаратах, новых книгах.

С журналом сотрудничают крупнейшие ученые России. С 1996 г. "Казанский медицинский журнал" представлен в международной электронной информационной сети INTERNET.

Со I полугодия 2001 г. подписная цена на "Казанский медицинский журнал" — 15 рублей за номер, без почтовых расходов на пересылку журнала.

Журнал выходит 6 раз в год.
Индекс журнала — 73205.