

ФЕВРАЛЬ 2014

ISSN 2310-5194

HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL



ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

9

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ СКРИНИНГ ПИГМЕНТНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

AUTOMATIZED SCREENING
PIGMENTARY SKIN LESIONS

19

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА

THE TREATMENT OF LOCALLY
ADVANCED MELANOMA OF NASAL
CAVITY MUCOSA

26

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ СРЕДНЕГО УХА

THE EXPERIENCE OF MIDDLE
EAR CANCER TREATMENT

41

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ РАКА ПОЧКИ В ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНУЮ ПАЗУХУ

RENAL CANCER METASTASIZING
INTO MAXILLA

И ДРУГОЕ/ ETC.

РАСШИРЯЯ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

с препаратом Темодал®,
лиофилизатом для приготовления
раствора для в/в введения



Краткая информация по безопасности препарата ТЕМОДАЛ®

МНН: темозоломид (temozolomide), ЛП-000847, **форма выпуска:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг.

Противопоказания: повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину; выраженная миелосупрессия; детский возраст – до 3-х лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома). **С осторожностью:** пожилой возраст (старше 70 лет); выраженная почечная или печеночная недостаточность. **Побочное действие:** при впервые выявленной мультиформной глиобластоме, рецидивирующей злокачественной глиоме или злокачественной меланоме: большинство побочных эффектов были одинаковы: тошнота, рвота, запор, анорексия головная боль и слабость. **Лабораторные показатели:** Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозозимитирующим побочным эффектом. Среди пациентов всех групп (при комбинированной и адьювантной терапии) изменения 3 и 4 степени со стороны нейтрофилов, включая нейтропению, отмечены в 8 % случаев, а со стороны тромбоцитов, включая тромбоцитопению, – в 14 % случаев. При лечении больных с глиомой и метастазирующей меланомой были отмечены случаи тромбоцитопении и нейтропении 3 или 4 степени у 19 % и 17 % соответственно – при глиоме, и у 20 % и 22 % соответственно – при меланоме. В редких случаях сообщалось об оппортунистических инфекциях, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*. **Особые указания:** Проведение профилактической противорвотной терапии рекомендуется перед началом комбинированного лечения (с лучевой терапией) и настоятельно рекомендуется во время адьювантной терапии впервые выявленной мультиформной глиобластомы. В связи с повышенным риском развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, у пациентов, получающих комбинированное лечение с лучевой терапией в течение 42 дней (вплоть до 49 дней), рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя *Pneumocystis carinii*. Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Темодал® и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания МСД не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
15093 Россия, Москва,
ул. Павловская, д. 7, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 916-71-00,
Факс: +7 (495) 916-70-94,
www.merck.com

ONCO-1058358-0012 05/2013

Темодал®
ТЕМОЗОЛОМИД
ЛИОФИЛИЗАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ
РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ



Реклама

HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

ФЕВРАЛЬ 2014



ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ
JOURNAL OF THE RUSSIAN FEDERATION OF TREATMENT SPECIALISTS IN HEAD&NECK PATHOLOGY

ISSN 2310-5194

Медицинский рецензируемый журнал
Medical reviewed journal

Авторы подтверждают, что не имеют
конфликта интересов
*The authors declare that they have no
competing interests*

Публикуемые материалы соответствуют меж-
дународно признанным этическим принципам
*Published materials conforms to internationally
accepted ethical guidelines*

Тематика журнала:

ангиохирургия
анестезиология
дерматология
нейрохирургия
онкология
оториноларингология
офтальмология
пластическая хирургия
стоматология
челюстно-лицевая хирургия
эндокринология

Journal subject:

Angiosurgery
Anesthesiology
Dermatology
Neurosurgery
Oncology
Otorhinolaryngology
Ophthalmology
Plastic surgery
Stomatology
Maxillo-facial surgery
Endocrinology

Решетов И.В. – главный редактор
Reshetov I.V. – editor in chief

Заведующая редакцией:
Е.В. Полякова
Editorial staff manager:
E.V. Polyakova

Литературный редактор:
М.А. Баширова
Literary editor:
M.A. Bashirova

Переводчик:
Н.В. Денгына
Translation:
N.V. Dengina

Арт-директор:
М.А. Лындина
Art-manager:
M.A. Lyndina

Креативный директор:
А.И. Ларин
Creative director:
A.I. Larin

Художник-дизайнер:
Д.В. Гейко
Art-designer:
D.V. Geiko



Общероссийская общественная организация
**Федерация специалистов
по заболеваниям
органов головы и шеи**

Учредитель:

Общероссийская общественная организация
«Федерация специалистов по лечению заболеваний
головы и шеи»

Founder:

Russian Federation of treatment specialists in
Head&Neck pathology



Издатель:

ООО «Бионика Медиа»
Председатель совета директоров
И.Г. Красивская
Генеральный директор:
А.И. Дроздов
Publisher:
LLC "Bionika Media"
Chairman of board of directors
I.G. Krasivskaya
General manager:
A.I. Drozdov

Адрес редакции:

117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, под. 3
Тел. (факс): (495) 334-43-88
E-mail: h&n@bionika-media.ru
Editor office address:
Profsojuznaya St., 57, p.3, 117420 Moscow
Russian Federation
Tel. (fax): (495) 334-43-88
E-mail: h&n@bionika-media.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»
Тел. (495) 786-25-57
Директор по рекламе: Д.П. Корепанова
Департамент по рекламе в медицинской прессе:
О.Н. Крекшина, Н.В. Семенова, И.П. Кочеткова,
О.В. Вахромеева, А.В. Титова, Н.И. Дивлекеева,
Р.А. Кузнецов, О.В. Колоколова, А.В. Донских
Advertising:
LLC "Bionika Media"
Tel. (495) 786-25-57
Advertisement manager: D.P. Korepanova
Advertising department in medical press –
O.N. Krekshina, N.V. Semyonova, I.L. Kochetkova,
O.V. Vakhromeeva, A.V. Titova, N.I. Divlekeeva,
R.A. Kuznetsov, O.V. Kolokolova, A.V. Donskih

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika-media.ru
Subscription and distribution:
Tel.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Дата выхода – 28.02.14
Date of issue – 28.02.14 Свободная цена
Free price

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных техно-
логий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Head and Neck / Голова и шея. Российское издание.
Журнал Общероссийской общественной организа-
ции «Федерации специалистов по лечению заболе-
ваний головы и шеи»
ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13
*The journal has been registered by Federal service
for supervision of communication, information
technologies and mass communications
Head&Neck Russian edition. Journal of All-Russian
social organization "Federation of specialists in
Head&Neck pathologies treatment*

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 8.
Format 60x90 1/8 Print cond. P.8
Тираж 3000 экз.
Print run 3000 ex.

Отпечатано в ООО «ТДДС-СТОЛИЦА-8»
111024, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 11А, корп. 1

Перепечатка и любое воспроизведение материалов
и иллюстраций в печатном или электронном виде
из журнала допускается только с письменного
разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»
*Reprinting and any materials and illustrations
reproduction from the journal in printed or electronic
form is permitted only from written consent of the
publisher "Bionika Media"*

РЕДКОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «ГОЛОВА И ШЕЯ»

Журнал Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи

EDITORIAL BOARD OF "HEAD&NECK" JOURNAL*Journal of the Russian Federation of treatment specialists in Head&Neck pathology***Решетов И.В.** – главный редактор, член-корреспондент РАМН, профессор**Reshetov I.V.** – *editor in chief, professor, Russian Academy of Medical Science corresponding member***Дробышев А.Ю.** – зам. главного редактора, профессор**Drobyshev A.Y.** – *editor in chief assistant, professor***Трахтенберг А.Х.** – научный редактор, профессор**Trakhtenberg A.Kh.** – *scientific editor, professor***Решетов Д.Н.** – научный редактор, доктор медицинских наук**Reshetov D.N.** – *scientific editor, professor***РЕДКОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD**Андреев В.Г., профессор / *Andreev V.G., professor*Бровкина А.Ф., академик РАМН, профессор / *Brovkina A.F.**RAMS academician, professor*Дайхес Н.А., профессор / *Daihes N.A., professor*Кубанова А.А., академик РАМН, профессор / *Kubanova A.A.,**RAMS academician, professor*Кропотов М.А., профессор / *Kropotov M.A., professor*Крюков А.И., профессор / *Kryukov A.I., professor*Кулаков А.А., чл.-корр. РАМН, профессор / *Kulakov A.A.,**RAMS corresponding member, professor*Лопатин А.С., профессор / *Lopatin A.S., professor*Мальгинов Н.Н., профессор / *Malginov N.N., professor*Мантурова Н.Е., профессор / *Manturova N.E., professor*

Мамонтов А.С., профессор – ответственный секретарь /

*Mamontov A.S., professor, executive secretary*Матякин Е.Г., профессор / *Matyakin E.G., professor*Медведев Ю.А., профессор / *Medvedev Y.A., professor*

Мельниченко Г.А., академик РАМН, профессор /

*Melnichenko G.A., RAMS academician, professor*Миланов Н.О., академик РАМН, профессор / *Milanov N.O.,**RAMS academician, professor*Неробеев А.И., профессор / *Nerobeev A.I., professor*

Поляков А.П., к.м.н., доцент – ответственный секретарь /

*Polyakov A.P., assistant professor, executive secretary*Потекаев Н.Н., профессор / *Potekaev N.N., professor*Романчишен А.Ф., профессор / *Romanchishen A.F., professor*Саакян С.В., профессор / *Saakyan S.V., professor*Садовский В.В., профессор / *Sadovskij V.V., professor*Усачев Д.Ю., профессор / *Usachev D.Y., professor*Черкаев В.А., профессор / *Cherekaev V.A., professor*

Чойнзонов Е.Л., академик РАМН, профессор /

*Choinzonov E.L., RAMS academician, professor*Янов Ю.К., чл.-корр. РАМН, профессор / *Janov Y.K. RAMS**corresponding member, professor*Янушевич О.О., профессор / *Yanushevich O.O., professor***РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COMMITTEE**Васильев Ю.В., чл.-корр. РАМН, профессор / *Vasil'ev Y.V.,**RAMS corresponding member, professor*Вельшер Л.З., профессор / *Velsher L.Z., professor*Вербо Е.В., профессор / *Verbo E.V., professor*Галимова В.У., профессор / *Galimova V.U., professor*Гарбузов П.И., д.м.н. / *Garbuzov P.I., professor*Давыдов Д.В., профессор / *Davydov D.V., professor*Еричев В.П., профессор / *Erichev V.P., professor*Крылов В.В., академик РАМН, профессор / *Krylov V.V., RAMS**academician, professor*Накатис Я.М., профессор / *Nakatis Y.M., professor*Панова И.Е., профессор / *Panova I.E., professor*Поляков В.Г., академик РАМН, профессор / *Polyakov V.G.,**RAMS academician, professor*Потапов А.А., академик РАН, академик РАМН / *Potapov A.A.**RAN academician, RAMS academician*Рабинович И.М., профессор / *Rabinovitch I.M., professor*Румянцев П.О., профессор / *Rumyantzev P.O., professor*Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*Хмелевский Е.В., профессор / *Khmelevsky E.V., professor***ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ /****FOREIGN EDITORIAL BOARD MEMBERS**

Belotzerkovsky I. Belarus

Dobke M., prof. USA

Dzodich R. Serbia

Fliss D., prof. Israel

Golusinsky W., prof. Poland

Holodny A., prof. USA

Kim K., prof. South Korea

Klozar J., prof. Czech Republic

Lefebvre J.L., prof. France

Lisitra L., prof. Italy

Margolin G., prof. Sweden

Rapidis A., prof. Greece

Shah J., prof. USA

Spriano G., prof. Italy

Zabolotny N., prof. Ukraine

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА / EXPERT GROUP:Бойко А.В., профессор / *Boiko A.V., professor*Бяхов М.Ю., профессор / *Byakhov M.Y., professor*Зайцев А.М., к.м.н. / *Zaitzev A.M., assistant professor*Ольшанский В.О., профессор / *Olshanskij V.O., professor*Осипенко Е.В., к.м.н. / *Osipenko E.V., assistant professor*Поляков П.Ю., профессор / *Polyakov P.Y., professor*Приходько А.Г., профессор / *Prihodko A.G., professor*Кравцов С.А., д.м.н. / *Kravtsov S.A., professor*Кузнецов Н.С. профессор / *Kuznetsov N.S., professor*Новожилова Е.Н., д.м.н. / *Novozhilova E.N., professor*Светицкий П.В., профессор / *Svetitzkij P.V., professor*Сдвижков А.М. профессор / *Sdvizhkov A.M., professor*Стояхина А.С., к.м.н. / *Stoyukhina A.S., assistant professor*Субраманян С., к.м.н. / *Subramanian S., assistant professor*Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*Шевченко С.П., д.м.н. / *Shevchenko S.P., professor*

ВСТУПЛЕНИЕ

Уважаемые читатели, представляем вашему вниманию первый номер в этом году междисциплинарного журнала «Голова и шея». На страницах номера размещены статьи посвященные различным типам патологии и локализации по органам головы и шеи, что делает его интересным широкому кругу читателей, в том числе и смежных профессий как анестезиологи и др.

В этом году редколлегия видит перед собой цель достижения уровня публикаций достойных рецензируемого журнала имеющего высокие позиции в научной публицистике. Это соответствует и реформам, проводимым в нашей стране в системе аттестации научных кадров. В этой связи мы из номера в номер будем постепенно дополнять и изменять форму подачи материала, доводить ее до тех рекомендаций, которые сформулированы международным научным сообществом. Обращаемся к вам с просьбой внимательного изучения правил оформления статей. Важным компонентом каждой статьи теперь является раздел «Обсуждение», а также другие пункты, которые тщательно отслеживаются международными информационными системами.

Наш Журнал, призванный формировать единое научное пространство для всех специалистов, работающих на органах головы и шеи, информирует о событиях, проходящих в рамках ассоциаций, обществ, партнерств врачей, приглашаем вас делиться этой актуальной информацией со своими коллегами на страницах издания.

Ждем ваших откликов, комментариев, дискуссий.

Редколлегия

INTRODUCTION

Dear readers, we are glad to present to you the latest issue of interdisciplinary journal "Head&Neck". Here on its pages you can find articles dedicated to various types of head and neck pathologies which make this journal attractive to a vast readership including doctors of adjoining specialties.

The basic concern of the editorial board in this year is to reach a high publication level of the journal which deserves strong positions in the world of scientific publicism. That's why we are ready to change and regularly improve the form of materials submission following the recommendations of the international scientific community.

We kindly ask you to get thoroughly acquainted with the rules of article presentation and to take a note that the section "Consideration" is the main component of your publication now, as well as some other paragraphs which are tracked by the international information systems. Our journal as an organ uniting all the specialists who work in the field of head and neck pathologies will always keep you informed about the main events of various medical associations and societies. You are so much welcome to share this information with your colleagues.

We are waiting for your responses, comments and discussions.

Editorial board

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- Целесообразность модификации шкалы APACHE II для оценки состояния детей, перенесших полихимиотерапию – А.В. Сотников, В.Г. Поляков, А.И. Салтанов
Advisability of APACHE II scale modification for the condition evaluation of children receiving chemotherapy – A.V. Sotnikov, V.G. Polyakov, A.I. Saltanov 5–8
- Автоматизированный скрининг пигментных новообразований кожи области головы и шеи – К.Г. Кудрин, О.В. Маторин, И.В. Решетов
Automatized screening of head and neck pigmentary skin lesions – K.G. Kudrin, O.V. Matorin, I.V. Reshetov 9–11
- Хирургическая анатомия щитовидной железы – А.Ф. Романчишен, В.В. Леванович, И.В. Карпатский, Ф.А. Романчишен
Surgical anatomy of thyroid gland – A.F. Romanchishen, V.V. Levanovich, I.V. Karpatsky, F.A. Romanchishen 12–18

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ / CLINICAL EXPERIENCE

- Лечение местнораспространенной меланомы слизистой оболочки полости носа – И.В. Решетов, О.В. Маторин, М.М. Филюшин, В.Н. Васильев
The treatment of locally advanced melanoma of nasal cavity mucosa – I.V. Reshetov, O.V. Matorin, M.M. Filyushin, V.N. Vasiljev 19–25
- Опыт лечения больных раком среднего уха – П.В. Светицкий, М.А. Енгибарян
The experience of middle ear cancer treatment – P.V. Svetitzky, M.A. Yengibaryan 26–28
- Первый опыт использования препарата Тиссукол в хирургии головы и шеи – Е.Н. Новожилова, А.П. Федотов, М.В. Новожилов, М.В. Паскова
The first experience of Tissucol use in head and neck surgery – E.N. Novozhilova, A.P. Fedotov, M.V. Novozhilov, M.V. Paskova 29–31
- Опыт применения препарата Капрелса (вандетаниб) у больных метастатическим медуллярным раком щитовидной железы – П.О. Румянцев, П.А. Исаев, В.В. Польшкин, Т.А. Агабабян, Н.К. Силантьева, А.А. Ильин, В.С. Медведев
Our experience of Caprelsa (vandetanib) application in patients with metastatic medullary thyroid cancer – P.O. Rumyantzev, P.A. Isayev, V.V. Pol'kin, T.A. Agababyan, N.K. Silant'yeva, A.A. Il'yin, V.S. Medvedev 32–35

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

- Многокомпонентная микрохирургическая реконструкция лицевого скелета с использованием стереолитографического моделирования и титановых имплантатов (клиническое наблюдение) – И.В. Решетов, В.А. Черехаев, Д.В. Давыдов, А.П. Поляков
Multicomponent microsurgical reconstruction of facial skull with the use of stereolithographic modeling and titanium implants (clinical case) – I.V. Reshetov, V.A. Cherekaev, D.V. Davydov, A.P. Polyakov 36–40
- Редкое наблюдение метастазирования рака почки в верхнечелюстную пазуху – Е.Н. Новожилова, Д.В. Долгих, И.Ф. Чумаков, А.Г. Жуков
Rare observation of renal cancer metastasizing into maxilla – E.N. Novozhilova, D.V. Dolgikh, I.F. Chumakov, A.G. Zhukov 41–43
- Катетеризация центральной вены как причина грозного осложнения (клиническое наблюдение) – В.Г. Поляков, А.В. Сотников, Р.И. Пименов
Central vein catheterization as a cause of serious complication: clinical case – V.G. Polyakov, A.V. Sotnikov, R.I. Pimenov 44–48

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ МОДИФИКАЦИИ ШКАЛЫ АРАСНЕ II ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

ADVISABILITY OF APACHE II SCALE MODIFICATION FOR THE CONDITION EVALUATION OF CHILDREN RECEIVING CHEMOTHERAPY

А. В. Сотников, В. Г. Поляков, А. И. Салтанов

Отделение анестезиологии и реанимации ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва
Контакты: Сотников Анатолий Вячеславович — e-mail: abcvc@mail.ru

A. V. Sotnikov, V. G. Polyakov, A. I. Saltanov

*FSBI N. N. Blokhin Russian Oncology Scientific center RAMS, Moscow
Contacts: Sotnikov Anatoly Vyacheslavovich — e-mail: abcvc@mail.ru*

Адекватная оценка тяжести состояния и прогноза заболевания, основанного на динамике органических и функциональных нарушений, позволяет более точно определять показания к переводу больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Оценка тяжести состояния требует объективного подхода. Этому требованию в наибольшей степени отвечают формализованные («балльные») шкалы. В настоящее время разработано значительное количество таких шкал, каждая из которых имеет свои положительные и отрицательные стороны. Наиболее популярной шкалой стала АРАСНЕ II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation). В данной работе мы выявляли пациентов с высоким риском летального исхода; была проведена объективная оценка состояния больных в раннем послеоперационном периоде на основании количественной оценки (модифицированная шкала АРАСНЕ II, разработанная А. И. Салтановым и соавт.). Модифицированная шкала АРАСНЕ II позволяет осуществлять в динамике балльную оценку состояния больных и регистрировать изменения, связанные с проводимым лечением в условиях ОРИТ. Она достаточно чувствительна для прогноза летальности при осложненном течении полихимиотерапии. При значениях модифицированной шкалы АРАСНЕ II ≥ 30 риск летальности превышает 50%. Наши данные подтвердили возможность использования модифицированной шкалы АРАСНЕ II у онкологических больных. Использование описываемых шкал может быть полезным при планировании интенсивных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: шкала АРАСНЕ II, оценка тяжести состояния больных, онкологические заболевания, полихимиотерапия, дети.

ABSTRACT

Adequate evaluation of patient's condition and disease prognosis based on the dynamic detection of organic and functional disorders allows defining the exact indications for patient's transportation to the reanimation and intensive therapy department. Such evaluation requires serious and objective approach, and numerous formalized graded scales developed with this purpose mostly satisfy this requirement although they all have their advantages and disadvantages. APACHE II scale (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) has become one of the most widely used. In this work the authors evaluated the condition of patients in early postoperative period using quantitative estimation scale (modified APACHE II developed by A. I. Saltanov) with the aim of high lethal risk detection. This scale allows the dynamic evaluation of patient's condition and registration of intensive therapy results. It is sensitive enough for lethality prognosis after chemotherapy complications. If total grade according to modified APACHE II scale is ≥ 30 risk of death is above 50%. The authors confirm the advisability of its use in oncology which could be useful for intensive treatment planning.

Key words: APACHE II scale, patients' condition evaluation, oncological diseases, chemotherapy, children.

Для адекватного выбора лечебной тактики на основании оценки тяжести состояния пациента с острой патологией следует учитывать ближайший прогноз развития заболевания. Известно, что предполагаемое ятрогенное воздействие (интенсивная химиотерапия, операция, наркоз и т. д.) и тяжелые осложнения заболевания (сепсис, полиорганная недостаточность, пневмония, панкреатит и др.) могут в течение нескольких часов привести к значительному ухудшению общего состояния. В этих условиях

чрезвычайно важен прогноз течения заболевания на ближайший (до суток) период с указанием основного вектора процесса: ухудшение, улучшение или отсутствие динамики.

Адекватная оценка тяжести состояния и прогноза заболевания, основанная на динамике органических и функциональных нарушений, позволяет более точно определять показания к переводу больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Развитие современной медицины, достижения интенсивной терапии позволяют проводить онкологическим больным высокодозную полихимиотерапию (ПХТ), считавшуюся в прежние десятилетия несовместимой с жизнью.

Адекватная оценка тяжести состояния пациента требует объективного подхода. Этому требованию в наибольшей степени отвечают формализованные («балльные») шкалы, наиболее популярной из которых стала APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [4, 6–8]. По нашему мнению, онкохирургические больные должны составлять отдельную группу как по причинам, связанным с соматическими расстройствами (нарушения питания, иммунного статуса и др.), так и по особенностям оперативных вмешательств (комбинированные и расширенные вмешательства с обширной лимфодиссекцией, непрогнозируемая кровопотеря и т.д.).

Разнообразии физиологических параметров функционирования систем и органов у детей различных возрастных групп, наличие у них специфических заболеваний и патологических состояний существенно ограничивает у этой категории больных чувствительность систем оценки тяжести состояния, используемых у взрослых. Одно из первых исследований, посвященных оценке факторов риска при неотложных состояниях у детей, было осуществлено В. А. Михельсоном и соавт. в 1978 г. Первая педиатрическая шкала оценки тяжести состояния — Physiological Stability Index (PSI) — была разработана в 1984 г. Т. S. Yen и соавт. Она напоминала адаптированную применительно к детскому возрасту оценочную систему APACHE [8].

Однако изолированная оценка тяжести состояния онкологических больных не получила должного распространения, и в доступной литературе данных о ее применении нами не обнаружено. Возможно, отсутствие литературных данных связано с тем, что формализованные шкалы широко используются в странах, где онкологических больных оперируют в общехирургических клиниках (США, Западная Европа).

Количественное выражение тяжести состояния пациента позволяет прогнозировать исход заболевания, дать динамическую оценку эффективности проводимой терапии, выбрать новые методы и направления в тактике ведения больных, а также рационально использовать имеющиеся экономические ресурсы [5]. В настоящее время обсуждается вопрос о преимуществах той или иной системы оценки [2].

Основными задачами настоящей работы были: раннее выявление педиатрических пациентов с высоким риском летального исхода; объективная оценка состояния больных в ранний послеоперационный период на основании количественной оценки (модифицированная шкала APACHE II, разработанная А. И. Салтановым и соавт.); выявление прогностической значимости APACHE II после проведенной ПХТ у детей.

Материал и методы

Работа основана на исследовании результатов лечения 77 детей в период с 2006 по 2012 г. при развитии дыхательной недостаточности. Состояние больных оценивали одновременно по шкале APACHE II и модифицированной шкале APACHE II с первых по 7-е сутки после выявления (диагностики) критических состояний. Также оценивали длительность лечения и летальность.

Исследования биохимических показателей крови и мочи проводили на автоматических биохимических анализаторах Hitachi 911E или Hitachi 717E фирмы Boehringer Mannheim (Германия). Показатели кислотно-щелочного состояния, газы крови и электролиты сыворотки определяли на газоанализаторе ABL-625 (Radiometer, Дания). Общий анализ крови проводили на аппарате Hemalog 8/90 или Technicon H1 System.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью прикладных программ Excel 2003 и БИОСТАТ. В группах с распределением данных, отличным от нормального, использовали непараметрические тесты: критерий Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена и точный двусторонний критерий Фишера. Данные представлены в виде $M \pm m$ (M — выборочное среднее, m — ошибка средней). При расчетах статистической достоверности сравниваемых величин принимали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В период с 2006 по 2012 г. в НИИ ДОГ РОНЦ дыхательная недостаточность после ПХТ диагностирована у 77 детей, которым потребовалась интенсивная терапия. Данные, необходимые для динамической оценки состояния больных в течение 1-й недели после первого курса ПХТ по шкале APACHE II и модифицированной шкале APACHE II, получены в отношении всех 77 пациентов. Для проведения анализа больные ретроспективно были разделены на 2 группы. Первую группу составили 50 человек, состояние которых удалось стабилизировать, вторую — 27 детей, умерших от различных осложнений на этапах лечения.

Среди больных, у которых в период проводимого лечения возникла острая дыхательная недостаточность, 42 (54,5%) пациента страдали гемобластозами и 35 (45,5%) — солидными опухолями.

Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1. Пациенты обеих групп существенно не различались по возрасту. Преобладание мальчиков в 1-й группе в сравнении со 2-й (66 против 51,9%) было статистически недостоверным. Пациенты 2-й группы достоверно чаще поступали в ОРИТ в связи с ухуд-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр Parameter	1-я группа (n = 50) 1st group	2-я группа (n = 27) 2nd group	Все больные (n = 77) Total
Возраст, годы Age, years	5,7 ± 0,7	7,1 ± 0,9	6,2 ± 0,6
Медиана возраста, годы Median age, years	4 (9 мес. – 17 лет) 4 (9 months – 17 years)	5 (5 мес. – 17 лет) 5 (5 months – 17 years)	5 (2 мес. – 17 лет) 5 (2 months – 17 years)
Пол, муж./жен. Sex, male/female	33/17	14/13	47/30
Умершие, % Dead, %	0	100	35,1

Таблица 2. Средний балл по шкале APACHE II на этапах исследования
Table 2. Median point according to APACHE II

Группы Groups	1-е сутки 1st day		3-е сутки 3rd day		5-е сутки 5th day		7-е сутки 7th day	
	n	Балл point	n	балл	n	балл	n	балл
1-я	50	21,3 ± 0,7*	50	20,9 ± 0,6*	50	21,1 ± 0,6*	50	20,7 ± 0,6*
2-я	27	32,1 ± 0,9	26	32,0 ± 1,0	26	31,8 ± 1,0	25	31,6 ± 0,9

*Различие между группами на уровне $p \leq 0,05$
Difference between groups $p \leq 0,05$

Таблица 3. Средний балл по модифицированной шкале APACHE II на этапах исследования
Table 3. Median point according to modified APACHE II

Группы Groups	1-е сутки 1st day		3-е сутки 3rd day		5-е сутки 5th day		7-е сутки 7th day	
	n	балл point	n	балл point	n	балл point	n	балл point
1-я	50	21,4 ± 0,7*	50	21,1 ± 0,6*	50	20,8 ± 0,6*	50	20,2 ± 0,4*
2-я	27	32,2 ± 1,0	26	32,1 ± 0,9	26	32,1 ± 0,9	25	31,7 ± 1,0

*Различие между группами на уровне $p \leq 0,05$
Difference between groups $p \leq 0,05$

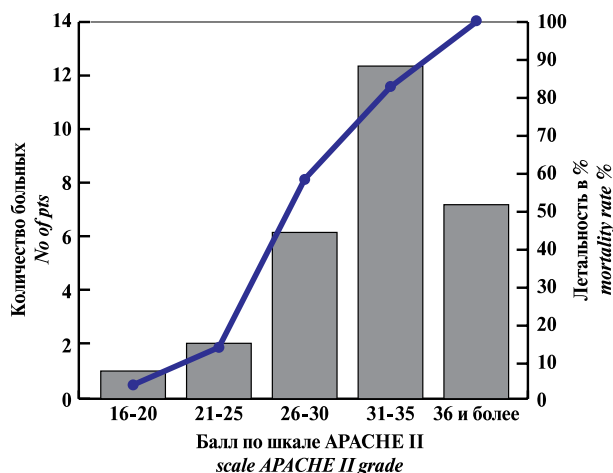


Рис. 1. Распределение больных по APACHE II в 1-е сутки и летальность

Figure 1. Patients distribution according to APACHE II scale during day 1 and mortality rate

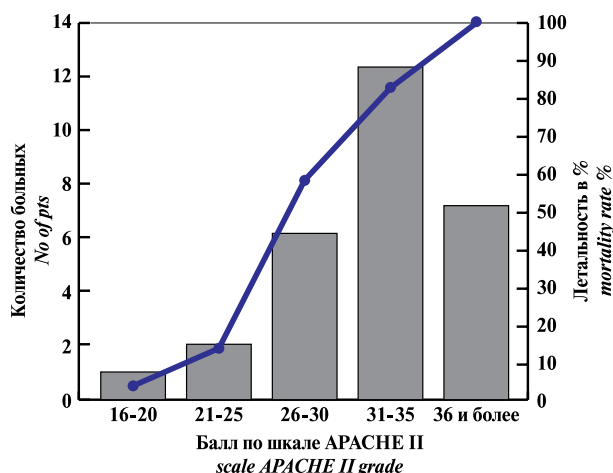


Рис. 2. Распределение больных по модифицированной шкале APACHE II в 1-е сутки и летальность

Figure 2. Patients distribution according to modified APACHE II scale during day 1 and mortality

шением состояния (сравнение по точному критерию Фишера; $p = 0,004$), однако длительность лечения больных обеих групп достоверно не различалась (сравнение по критерию Манна–Уитни; $p = 0,341$).

На рис. 1 и 2 представлены результаты распределения больных по количеству баллов шкалы APACHE II и модифицированной шкалы APACHE II соответственно в первые сутки после выявления первых признаков дыхательной недостаточности (77 пациентов); там же приведены графики зависимости госпитальной летальности и общего балла в первые сутки. Зависимость количества умерших больных и общего балла по используемым шкалам соответствует нормальному распределению с пиками значений в области 31–35 баллов по обоим шкалам. Связь между значениями общего балла по обоим сравниваемым шкалам и госпитальной летальностью статистически значима (U-критерия Манна–Уитни; $p < 0,05$).

Результаты, полученные при подсчете общего балла исследуемых шкал в сравниваемых группах, представлены в табл. 2 (шкала APACHE II) и 3 (модифицированная шкала APACHE II). В обеих группах не отмечено достоверных различий среднего балла на этапах исследования (с первых по 7-е сутки) как по шкале APACHE II, так и по модифицированной шкале APACHE II. Вместе с тем выявлено, что во 2-й группе средний балл по обоим шкалам был выше на каждом этапе исследования.

Заключение

Формализованная (балльная) оценка по шкале APACHE II и модифицированной шкале APACHE II уже на первые сутки после появления первых признаков дыхательной недостаточности позволяет выявить пациентов с повышенным риском летального исхода. Если балл по обоим этим шкалам превышает 30 (в первые сутки), летальность превышает 50%. Информативность шкалы APACHE II и модифицированной шкалы APACHE II примерно одинакова, однако последняя представляется более удобной с практической точки зрения, так как для оценки требуется меньшее количество физиологических параметров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoyt J. W., Tonnensen A. S., Allen S. J., et al. *Critical care practice. Copyright 1991 by W. B. Saunders Company. 571 p.*
2. Лебедева Р. Н., Подлаторнова Т. В. *Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности. Анестезиология и реаниматология. 1995;2:83-88. Lebedeva R. N., Podlatornova T. V. Nekotorye aspekty patogeneza I lecheniya poliorgannoi nedostatochnosti. Anesteziologya I reanimatologiya. 1995;2:83-88.*
3. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E., et al. *APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13 (10):818-29.*
4. Castella X., Artigas A., Bion J., Kari A. *A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. Crit. Care Med. 1995;23 (8):1327-35.*
5. Le Gall J. R., Lemeshow S., Saulnier F. *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on European/North American multicenter study. JAMA. 1993;270:2957-63.*
6. Bertolini G., Amico R., Apolone G., et al. *Predicting outcome in the intensive care unit using scoring systems: is new better? Med. Care. 1998;36 (9):1371-82.*
7. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 1992;20:864-74.*
8. Салтанов А. И., Сотников А. В. *Проблема оценки тяжести состояния больных и органных нарушений. Вестник интенсивной терапии. 2008;2:59-65. Saltanov A. I., Sotnikov A. V. Problema ocenki tyazhesti sostoyaniya bol'nyh I organnyh narushenij. Vestnik intensivnoi terapii. 2008;2:59-65.*

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Рукопись статьи должна быть предоставлена в 2 экземплярах, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 x 295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы предоставляются также на электронном носителе и обязательно дублируются по электронной почте E-mail: h&n@bionika-media.ru

В рукописи должно быть официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней — подписи всех авторов, что дает право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) инициалы и фамилии авторов;
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона и факса автора, ответственного за контакты с редакцией.

РЕЗЮМЕ Объем резюме должен быть расширенным и содержать не менее 700 слов. Здесь же пишутся «ключевые слова» (от 5 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

ТЕКСТ Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 9 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3–4 стр. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12 стр. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна, где он находится.

Результаты. Их следует предоставлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков. Надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо предоставлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариативности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Нумерация дается арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение 300 dpi.

Библиография (список литературы). В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылка на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В»: («in») и фамилия (и) автора (ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой — номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках номер журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

При написании литературного обзора количество источников должно быть не менее 15, из них более 50% содержать ссылки на зарубежный опыт.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ СКРИНИНГ ПИГМЕНТНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

AUTOMATIZED SCREENING OF HEAD AND NECK PIGMENTARY SKIN LESIONS

К. Г. Кудрин¹, О. В. Маторин², И. В. Решетов²

¹ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России, Москва

²Микрохирургическое отделение ННИОИ им. П. А. Герцена, Москва

Контакты: Кудрин Константин Геннадьевич — e-mail: kudrin_k@rambler.ru

K. G. Kudrin¹, O. V. Matorin², I. V. Reshetov²

¹Microsurgery department of Moscow P. A. Herten Scientific Oncology Institute, Moscow

²FSBEI DPE IAT FMBA, Moscow

Contacts: Kudrin Konstantin Gennadyevich — e-mail: kudrin_k@rambler.ru

В настоящее время задача ранней диагностики меланомы чрезвычайно актуальна. В 20–30% случаев меланома локализуется в области головы и шеи, в связи с чем эта область требует особого внимания. В работе использовался экспериментальный образец автоматизированной системы скрининга “Паспорт кожи” (АСС), позволяющей регистрировать и обрабатывать изображения поверхности кожи пациента. Специальное программное обеспечение позволяет в автоматизированном режиме обнаруживать на изображениях новообразования кожи и измерять параметры их размеров, формы и цвета. В ходе клинического применения АСС установлены особенности скрининга пигментных новообразований области головы и шеи пациентов с синдромом кожной полиневроплазии. В целях автоматизированного скрининга целесообразно и достаточно регистрировать изображения 4 зон: фронтальной, двух боковых и задней.

Ключевые слова: меланома, пигментные новообразования кожи, ранняя диагностика, скрининг, диагностическая система, обработка изображений.

ABSTRACT

Currently early diagnostics of skin melanoma appears to be highly actual. In 20-30% of cases it localizes in head and neck region, and hereby this zone requires some special attention of oncologists. Experimental model of automatized screening system “Skin passport” (ASS) allowing registration and processing of patient’s skin surface images was used in this work. Special software facilitates the detection of skin lesions on images received in automatized regimens and enables their size, shape and color measurements. Clinical application of ASS helped to define specifics of pigmentary skin lesions screening in patients with skin polyneuroplesia syndrome. It seems reasonable and adequate to register images from four zones for automatized screening: frontal, two lateral and back ones.

Key words: melanoma, pigmentary skin lesions, early diagnostics, screening, diagnostic system, images processing.

Среди новообразований кожи наиболее опасна меланома. За последние 20 лет в большинстве стран мира, включая Россию, стандартизированные показатели заболеваемости по данной нозологии ежегодно возрастают на 7% [1, 2]. В России ежегодно выявляется более 7000 новых случаев этого заболевания. У 83% заболевших к началу лечения уже диагностируются новообразования с глубоким уровнем инвазии в подлежащие ткани, что негативно отражается на показателях пятилетней выживаемости [3]. Это делает крайне актуальной проблему ранней диагностики меланомы кожи.

В 20–30% случаев меланома локализуется в области головы и шеи [4]. Чаще всего здесь развиваются узловая меланома и лентигино-меланома.

В основе ранней диагностики меланомы должен лежать скрининг. За рубежом системы такого скрининга активно внедряют уже несколько лет. В России подобные серийно выпускаемые системы пока отсутствуют. В МНИОИ им. П. А. Герцена уже несколько лет применяется экспериментальный образец автоматизированной системы скрининга (АСС) “Паспорт кожи”.

Целью данной работы было изучение особенностей автоматизированного скрининга пигментных новообразований кожи области головы и шеи.

Материал и методы

В работе использовался экспериментальный образец АСС пигментных новообразований кожи “Паспорт кожи”, в состав которого включены цифровой фотоаппарат, устройство автоматизированного позиционирования, осветительная система, мобильное рабочее место врача, на котором размещается персональный компьютер со специальным программным обеспечением и система электропитания оборудования (рис. 1).

Врач-оператор с помощью специального программного обеспечения управляет работой цифрового фотоаппарата и устройства автоматизированного позиционирования при регистрации изображений поверхности кожи пациента в стандартизованных условиях освещения. Специальное программное обеспечение позволяет в автоматизированном режиме обнаруживать



Рис. 1. Экспериментальный образец автоматизированной системы скрининга пигментных новообразований кожи «Паспорт кожи»: а – регистрирующая система (цифровая фотокамера, устройство автоматизированного позиционирования, осветительная система); б – мобильное рабочее место врача

Figure 1. Experimental model of automatized screening system for pigmentary skin lesions "Skin passport": а – registration system (digital photocalera, automatized positioning device, illumination system); б – mobile doctor's work station

на изображениях новообразования кожи и измерять параметры их размеров, формы и цвета (рис. 2).

АСС «Паспорт кожи» применялась в повседневной клинической практике и во время акций «День борьбы с меланомой» при обследовании пациентов с синдромом кожной полиневоплазии. В процессе обследования регистрировали изображения участков кожи пациента при различных ракурсах и различных положениях верхних и нижних конечностей, добиваясь максимально возможного охвата доступной поверхности кожи.

Особенностью области головы и шеи является доступность поверхности кожи для визуального наблюдения. При этом не используется классическое деление области головы и шеи на зоны, что обусловлено процессом регистрации изображений, частотой встречаемости меланомы на различных участках кожи области головы и шеи. Для охвата доступной поверхности кожи при регистрации изображений достаточно использовать 4 зоны: фронтальную (лицо и шея спереди), две боковые (лицо и шея справа и слева) и заднюю (шея сзади). Следует отметить, что область под нижней челюстью при этом ни в одной из зон не представлена фронтально. В то же время инсоляция данной области наименьшая, что обуславливает сравнительно низкую встречаемость меланомы такой локализации.

Результаты

С использованием АСС «Паспорт кожи» за период с 2007 по 2013 г. было обследовано 616 пациентов. Время регистрации изображений всей поверхности кожи пациента составляло в среднем 5 минут. На область головы и шеи приходилось по 4 изображения. В процессе исследований меланома области головы и шеи обнаружена у 4 человек, что составило около 20% случаев меланомы (по данным гистологических исследований удаленных новообразований). В области головы и шеи пигментные новообразования были обнаружены у 491 пациента (79,7%), в области под нижней челюстью — у 20 (3,2%).

Обсуждение

В ходе клинического применения АСС «Паспорт кожи» установлена необходимость скрининга пигментных новообразований области головы и шеи. В целях автоматизированного скрининга целесообразно и достаточно регистрировать изображения 4 зон: фронтальной (лицо и шея спереди), двух боковых (лицо и шея справа и слева) и задней (шея сзади).

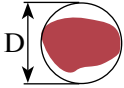




Параметр <i>Parameter</i>	Диапазон значений <i>Range</i>	Примечание <i>Note</i>
Диаметр (D) Diameter	> 0 мм	
Форма (F) Shape	1 – круглая, round 2 – овальная, oval 3 – произвольная, optional 4 – фестончатая scalloped	
Время удвоения объема (Tv) Time of volume duplication	> 20 суток > 20 days	Характеризует скорость горизонтального роста новообразования Characterizes the rate of lesion's horizontal growth
Резкость границы (R) Contour sharpness	1 – нерезкая not sharp 2 – резкая sharp	
Депигментированное кольцо (K) Depigmented circle	1 – нет no 2 – есть yes	
Изменение цвета (δC) Color change	> 0 %	Характеризует процессы, взаимосвязанные с изменением цвета новообразования Characterizes processes connected with the lesion's color
Неравномерность пигментации (sC) Inhomogeneity of pigmentation	0–100 %	Характеризует наличие узелков, бляшек, папул, участков другого цвета, депигментированного кольца и др. Characterizes the existence of papules, patches, zones of another color, depigmented circle, etc.
Интенсивность пигментации (I) Intensity of pigmentation	1 – очень светлая, very fair 2 – светлая, fair 3 – темная, dark 4 – очень темная very dark	

Рис. 2. Комплекс диагностических параметров пигментных новообразований кожи

Figure 2. Complex of diagnostic parameters for pigmentary skin lesions

Выявленная по результатам исследования частота встречаемости меланомы области головы и шеи, составившая 20 %, согласуется с данными других исследователей [4].

Установлены следующие особенности автоматизированного скрининга пигментных новообразований кожи:

1. В сравнении с тотальным обследованием поверхности кожи существующими инструментальными средствами, применяемыми в онкологии для выявления меланомы, обследование пациента при помощи АСС выполняется достаточно быстро (не более 5 минут). Последующая автоматизированная обработка зарегистрированных изображений с помощью специального программного обеспечения происходит на персональном компьютере. При этом обследуются все пигментные новообразования пациента, доступные для визуального наблюдения, а не только вызывающие у врача подозрение.

2. Использование устройства автоматизированного позиционирования и осветительной системы при регистрации изображений поверхности кожи пациента обеспечивает стандартизацию и воспроизводимость условий фотодокументирования. Хранящиеся в базе данных цифровые изображения и результаты морфометрии пигментных новообразований кожи позволяют оценивать изменение диагностических параметров каждого новообразования.

3. Специальное программное обеспечение, реализующее современные технологии цифровой обработки изображений и распознавания образов, обеспечивают морфометрию пиг-

ментных новообразований кожи. Результаты автоматической обработки зарегистрированных изображений обеспечивают врача объективными данными о размерах, форме и цвете пигментных новообразований кожи в процессе постановки клинического диагноза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Helsing P. Malignant melanoma. Diagnosis, treatment and follow-up. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1997;117 (21):3107–8.
- Magennis D. P., Orchard G. E. Malignant melanoma: death by image and ignorance, diagnosis by surgical excision and laboratory investigation. *Br. J. Biomed. Sci.* 1999;56 (2):134–44.
- Конопацкова О. М., Жандарова Л. Ф. Меланома кожи в г. Саратове. Клиника и лечение меланом кожи: Тезисы всесоюзного симпозиума. 1990:33–4. Konopackova O. M., Zhandarova L. F. Melanoma kozhi v g. Saratove. Klinika i lechenije melanoma kozhi: tezisy vsesojuznogo simposiuma. 1990:33–4.
- Buckingham E. D., Pou A. M. Melanoma of the Head and Neck. *Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology.* 2000.

Исследование выполнено в рамках государственного контракта №13411.1008799.13.038 на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы по теме “Разработка технологии и организация производства автоматизированной системы для скрининга новообразований кожи”.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

SURGICAL ANATOMY OF THYROID GLAND

А. Ф. Романчишен, В. В. Леванович, И. В. Карпатский, Ф. А. Романчишен

Кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии, военно-полевой хирургии, онкологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Санкт-Петербургский центр хирургии и онкологии органов эндокринной системы

Контакты: Романчишен Анатолий Филиппович — e-mail: afromanchishen@mail.ru

A. F. Romanchishen, V. V. Levanovich, I. V. Karpatsky, F. A. Romanchishen

St. Petersburg state pediatric medical university, department of hospital surgery with traumatology, military surgery and oncology course

St. Petersburg center of endocrine surgery and oncology

Contacts: Romanchishen Anatoly Filippovich — e-mail: afromanchishen@mail.ru

Исследование включало анатомическую и клиническую части. В ходе первой из них был изучен 41 шейный органокомплекс умерших от различных не связанных с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) причин в 2005–2011 гг. Средний возраст умерших составлял $58,6 \pm 11,3$ года (от 32 до 82 лет). В рамках клинической части в ходе операций были исследованы 2685 больных различными формами тиреоидной патологии, оперированные в ЦМСЧ-122 и СПб ГУЗ Мариинской больницы. Большую часть (36,9%) составили пациенты с узловым зобом, имевшие солитарный узел в одной из долей ЩЖ. Полинодозный зоб был у 24,3%, а диффузный токсический — у 10,6% пациентов. Рак ЩЖ в виде солитарных узлов выявлен в 10,6% наблюдений. В исследование не были включены больные раком ЩЖ, соответствующим Т3 и Т4. В 52,5% наблюдений отмечено увеличение размеров долей ЩЖ относительно средних показателей, полученных в ходе анатомической части работы.

По результатам исследования уточнены топография соединительнотканного фиксирующего аппарата ЩЖ, характер изменений соединительнотканых элементов ЩЖ при различных вариантах ее патологии. Отмечено, что для мобилизации верхнего полюса и получения доступа в перстнещитовидное пространство необходимо рассечение верхней подвешивающей связки в бессосудистой зоне, расположенной во внутренней ее трети. При рассечении заднего фасциального листка необходимо накладывать кровоостанавливающие зажимы как можно ближе и параллельно заднему краю верхнего полюса для предупреждения повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва, переплетающегося с задними ветвями верхних щитовидных сосудов. Рассечение связки Берри и прилегающих к ней поперечных соединительнотканых пластинок рекомендуется выполнять на заключительных этапах тиреоидэктомии после окончательной визуализации возвратного нерва.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловый зоб, рак щитовидной железы, хирургическая анатомия, хирургическое лечение.

ABSTRACT

The current study contains anatomical and clinical parts. The first part included the investigation of neck organs complexes from 41 people who died due to different reasons without any thyroid disease between 2005-2011. Average age of dead was $58,6 \pm 11,3$ years old (from 38 to 82). The second (clinical) part implied the observation of 2685 patients with various thyroid gland diseases who underwent surgery in the Central medical hospital-122 and St. Petersburg state Mariinsky hospital. Most of them (36,9%) were patients with nodular goiter who had solitary node in one of thyroid gland lobes. Polynodular goiter had been diagnosed in 24,3%, and diffuse toxic goiter — in 10,6% of patients. In 10,6% cases thyroid cancer inside solitary nodes was detected. Patients with T3–4 thyroid cancer were excluded from the study. 52,5% of patients had increased thyroid lobes in comparison with the average size obtained in the anatomical part of the study.

Results of the study allowed the elaboration of connective tissue fixation structures topography for normal thyroid gland and the variations of their change in case of various pathologies. It was also noted that for the best upper thyroid gland parts mobilization and getting optimal approach to the cricothyroid space it is necessary to cut the superior suspensory ligament in avascular zone which is situated medially. When posterior fascial leaf is cut one should lay hemostats close and in parallel to the posterior edge of the upper thyroid part in order to prevent the damage of the superior laryngeal nerve (external ramus) which is interlaced here with posterior rami of superior thyroid vessels. The cut of Berry ligament as well as adjacent transversal connective tissue leaves is recommended on the final stages of thyroidectomy after complete visualization of recurrent nerve.

Key words: *Athyroid gland, nodular goiter, thyroid cancer, surgical anatomy, surgical treatment.*

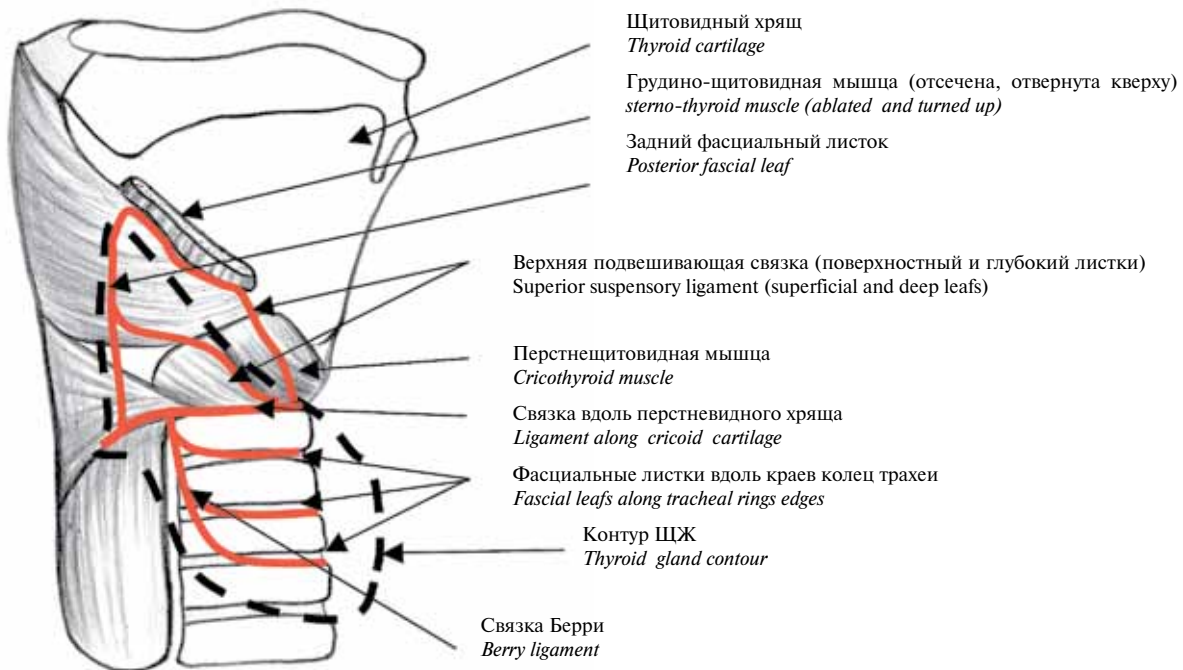


Рис. 1. Схема расположения соединительнотканых элементов, фиксирующих щитовидную железу (красный цвет) к переднебоковой поверхности гортани и трахеи

Figure 1. Collocation of connective tissues elements fixing thyroid gland (red) to anterior and lateral surfaces of larynx and trachea (scheme)

Несмотря на обилие анатомических, анатомио-физиологических и клинических исследований, в литературе нет единого мнения относительно строения и топографии капсулы щитовидной железы (ЩЖ) и ее производных. Соединительнотканый фиксирующий аппарат, особенно в области верхнего полюса, описан не полно, до сих пор существуют значительные разногласия относительно наименования входящих в него структур, большинство из которых еще не внесены в международную анатомическую номенклатуру, что иногда приводит к терминологической путанице.

Спорными в настоящий момент остаются вопросы не только номенклатуры, но и топографии собственной капсулы и фасциального влагалища (ФВ) ЩЖ. Если обратиться к наиболее распространенным в отечественной и зарубежной литературе схемам, можно заметить, что в то время как различия в изображении вышеуказанных фасциальных листков в передних отделах минимальны, в задних выявляется существенная разница. Отличия в основном касаются мест слияния и перехода собственной капсулы и ФВ на соседние области. Наиболее четко это показано в работах L. Testut, O. Jacob (1926) [13] и Г.К. Корнинга (1931) [1]. В руководствах F. de Quervein (1915, 1924) [10] зона фиксации ЩЖ к трахее отображена исчезновением маркировки щели между листками капсулы, что свидетельствует о наличии сращений. Хотя обнаруженные различия частично можно объяснить разными уровнями срезов, послуживших основой для создания схем, вопрос требует дальнейшего изучения. До сих пор не ясно, что происходит с листками капсулы на задней поверхности ЩЖ в области ее фиксации к гортани и трахее. По данным литературы, фиксирующие соединительнотканые элементы обычно прикрепляются к долям ЩЖ в области их верхних 2/3 и представляют собой фасциальные листки различной толщины и плотности. Благодаря их наличию при глотании ЩЖ может смещаться вместе с гортанью [1, 8, 9].

Материал и методы

Исследование включало анатомическую и клиническую части. В ходе первой из них был изучен 41 шейный органокомплекс умерших от различных не связанных с заболеваниями ЩЖ причин в 2005–2011 гг. Средний возраст умерших составлял $58,6 \pm 11,3$ года (от 32 до 82 лет). В рамках клинической части в ходе операций были исследованы 2685 больных различными формами тиреоидной патологии, оперированные в ЦМСЧ-122 и СПб ГУЗ Мариинская больница. Большую часть (36,9 %) составили пациенты с узловым зобом, имевшие солитарный узел в одной из долей ЩЖ. Полинодозный зоб был у 24,3 %, а диффузный токсический – у 10,6 % пациентов. Рак ЩЖ в виде солитарных узлов был выявлен в 10,6 % наблюдений. В исследование не вошли пациенты со стадиями рака Т3 и Т4. В 52,5 % наблюдений было отмечено увеличение размеров долей ЩЖ относительно средних показателей, полученных в ходе анатомической части работы.

Результаты и обсуждение

В соответствии с классическими представлениями [1–4], ЩЖ покрыта собственной, практически неотделимой фиброзной капсулой, являющейся дифференцированной частью органа, отдающей внутрь него соединительнотканые перегородки. Снаружи железа окутана в виде чехла, прикрепляющегося к переднебоковым поверхностям гортани и трахеи, еще одной достаточно плотной оболочкой – ФВ или наружной капсулой [1]. Эти два листка рыхло связаны друг с другом, так что между ними имеется щель, в которой располагаются сосуды и околощитовидные железы.

Фиксация доли ЩЖ к поверхности гортани и трахеи, по нашим данным, осуществлялась в 5 зонах (рис. 1):

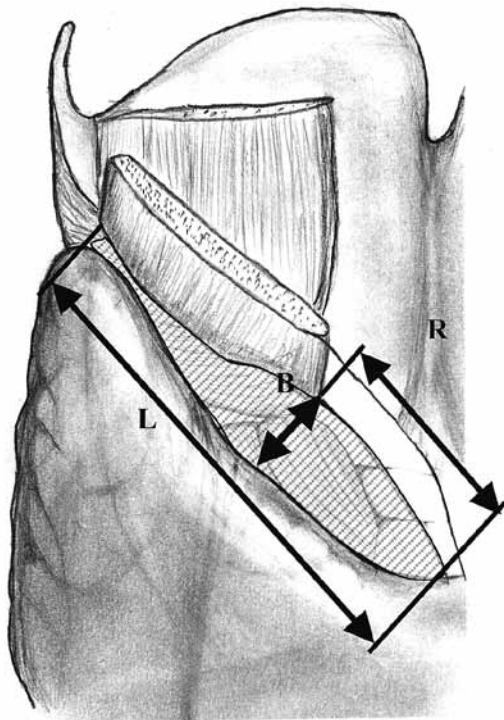


Рис. 2. Поверхностный листок верхней подвешивающей связки щитовидной железы (схема). Обозначены основные размеры, использованные для описания поверхностного листка:

L – длина поверхностного листка верхней подвешивающей связки;
B – максимальная ширина поверхностного листка верхней подвешивающей связки;

R – расстояние от медиального края листка до точки измерения его максимальной ширины

Figure 2. Superficial leaf of the superior suspensory thyroid ligament. Main measurements used for its description are as follows:

L – length of the leaf;

B – maximum broadness of the leaf;

R – gap between medial leaf edge and the point of its maximum width

1) в месте слияния капсулы и ФВ ЩЖ вдоль линии прикрепления грудино-щитовидной мышцы (ГЩМ) на пластинке щитовидного хряща (верхняя подвешивающая связка ЩЖ);

2) в месте слияния капсулы ЩЖ с ФВ вдоль заднего края верхнего полюса (задний фасциальный листок);

3) в месте расположения плотной соединительнотканной пластинки, соединявшей заднюю поверхность доли ЩЖ с нижним краем перстневидного хряща, а в задних отделах – с краем перстнеглоточной части нижнего констриктора глотки;

4) в месте расположения плотной соединительнотканной пластинки (СТП), проходящей в косом направлении по боковой поверхности трахеи, отступая 2–4 мм кпереди от заднего ее края и прикреплявшейся к задне-боковой поверхности доли ЩЖ (связка Берри);

5) в месте расположения СТП, проходящих вдоль нижних краев первых 2–3 хрящевых колец трахеи.

Часть СТП, фиксирующих заднюю поверхность ЩЖ к гортани и трахее, практически соответствовала контурам доли. В этих местах нами обнаружено слияние листков собственной капсулы и ФВ органа. Капсула сначала плотно фиксировалась к боковой поверхности хрящей гортани на протяжении 2–5 мм, а только потом сливалась с собственной капсулой ЩЖ.

Верхняя подвешивающая связка (ВПС) была обнаружена во всех препаратах в виде СТП, обычно состоявшей из двух листков и фиксировавшей верхневнутренний край верхнего полюса доли ЩЖ к щитовидному хрящу вдоль линии прикрепления ГЩМ и в области промежутка между брюшками перстнещитовидной мышцы.

Поверхностный листок данной связки имел серповидную конфигурацию (рис. 2). Фактически ВПС представляла собой производное ФВ ЩЖ, которое сначала шло по задней поверхности ГЩМ, прикреплялось у ее основания к переднебоковой поверхности щитовидного хряща, а затем спускалось на край верхнего полюса и окутывало ветви верхних щитовидных сосудов. Средний продольный размер связки составил $3,03 \pm 0,79$ см, а поперечный – $0,48 \pm 0,14$ см. Наибольший поперечный размер ВПС почти всегда имела в области внутреннего края ГЩМ.

Длина ВПС полностью зависела от длины внутреннего края верхнего полюса доли ЩЖ. Поэтому в случае расположения одиночных опухолевых узлов в нижних отделах доли данный параметр практически не изменялся. Значительное ($p < 0,05$) увеличение длины ВПС отмечалось у пациентов с множественными узловыми образованиями ЩЖ, а также диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом.

Длина глубокого листка ВПС зависела от размера поверхностного и в среднем была короче последнего на $0,44 \pm 0,36$ см ($p < 0,05$).

Количество и расположение сосудистых элементов в области ВПС зависело от типа деления верхних щитовидных артерий и вен, а также варианта кровоснабжения медиального края верхнего полюса доли ЩЖ (рис. 3). Преобладающим типом деления оказался магистральный, обнаруженный в 66,7–73,8 % случаев по анатомическим и клиническим данным. Рассыпной тип встречался гораздо реже. Затруднения при раздельной перевязке ветвей верхних щитовидных сосудов имелись лишь в единичных наблюдениях.

Число крупных ветвей верхней щитовидной артерии варьировало от 2 до 5. Самыми постоянными из них оказались передняя, боковая и задняя. В части наблюдений присутствовал сосуд, проходивший над линией прикрепления ГЩМ к щитовидному хрящу.

При изучении инъекрованных препаратов нам удалось выявить три основных варианта кровоснабжения медиальных отделов верхнего полюса доли ЩЖ, которые определяли наличие и ход сосудов в области ВПС.

В случае варианта «А» (рис. 3а) кровоснабжение медиальных отделов верхнего полюса доли ЩЖ осуществлялось за счет передних ветвей верхних щитовидных артерий, проходивших вдоль нижнего края ВПС. При варианте «Б» (рис. 3б) они были менее выражены, имели незначительную толщину (до 0,7 мм) и извитой характер. Ими кровоснабжалась лишь верхняя треть внутреннего края верхнего полюса доли ЩЖ. Медиальная же треть питалась за счет сосудов, проходивших над линией прикрепления ГЩМ и пересекавших ВПС. Промежуточный вариант (рис. 3в) сочетал в себе черты двух предыдущих. Внутренний край верхнего полюса доли ЩЖ большей частью кровоснабжался из передней ветви. Сосуды, проходившие над линией прикрепления ГЩМ, хотя и были достаточно выражены, питали только переднюю поверхность щитовидного хряща и пирамидальный отросток (в случае его наличия), не спускаясь на перешеек ЩЖ.

При сопоставлении результатов клинических и анатомических исследований оказалось, что вариант кровоснабжения внутреннего края верхнего полюса доли ЩЖ, так же как и тип деления

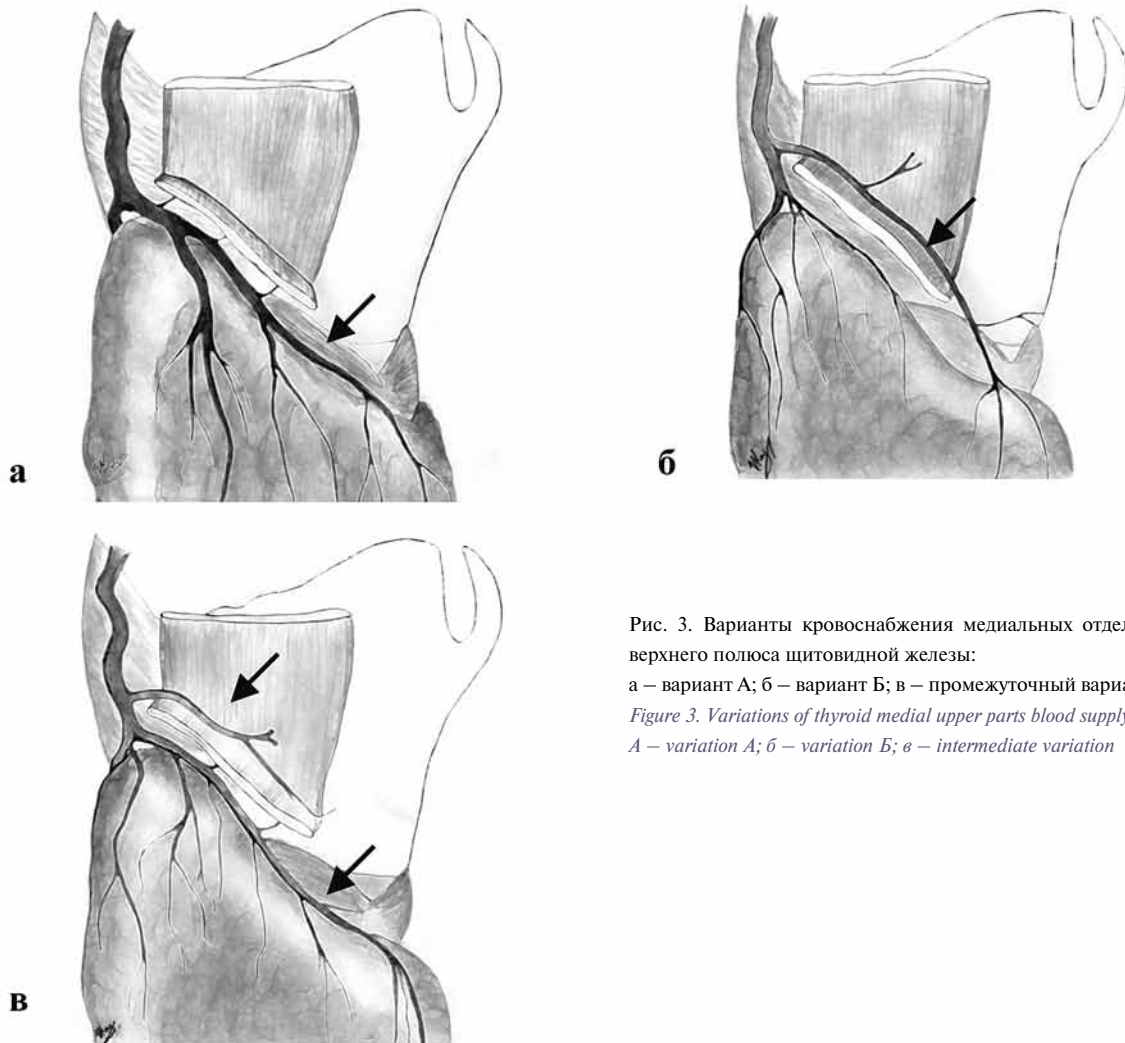


Рис. 3. Варианты кровоснабжения медиальных отделов верхнего полюса щитовидной железы:

а – вариант А; б – вариант Б; в – промежуточный вариант

Figure 3. Variations of thyroid medial upper parts blood supply:

A – variation A; б – variation B; в – intermediate variation

верхней щитовидной артерии, не зависел от характера заболевания органа. Преобладающим в препаратах и во всех группах больных оказался вариант «А», имевший место в половине анатомических наблюдений. Вариант «Б» был обнаружен в 17,7–29,4 % наблюдений в зависимости от группы больных (различия статистически не достоверно).

Кроме этого, ВПС в поперечном направлении пересекали сосуды, проходившие к ГЦМ и перстнещитовидной мышце, а также к пирамидальному отростку. Их рассечение и перевязка были необходимы для открытия перстнещитовидного пространства и мобилизации верхнего полюса доли ЩЖ. Наиболее постоянными (имелись всегда, хотя связку пересекали в 86,7–95,7 % случаев) были артериальные ветви к ГЦТ. Их средний диаметр по анатомическим данным был $0,35 \pm 0,16$ мм. При диффузном токсическом зобе он мог возрастать до 1,5 мм, составив в среднем $0,54 \pm 0,20$ мм. Чаще всего сосуды к ГЦМ пересекали ВПС в области границы внутренней и средней, а также в районе верхней трети ее длины, что соответствовало расположению самой мышцы. В 40,0–64,3 % случаев они были множественными, причем большее количество ветвей было отмечено у больных диффузным токсическим и многоузловым зобом.

Ветвь к перстнещитовидной мышце пересекала ВПС ЩЖ в 64,3–78,6 % наблюдений. Ее средний диаметр по анатомическим данным был равен $0,33 \pm 0,12$ мм. Приблизительно таким же он оказался и у пациентов с одиночными и множественными узло-

выми образованиями ЩЖ на здоровой и пораженной сторонах. Значительно большим ($p < 0,01$) диаметр описанной ветви был у больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреозитом, составив $0,51 \pm 0,15$ мм. По анатомическим и клиническим данным, артериальная ветвь к перстнещитовидной мышце располагалась глубже остальных, чаще в области средней трети длины ВПС.

У больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреозитом также было отмечено увеличение диаметра артерий и вен, сопровождавших пирамидальный отросток, до $0,85 \pm 0,36$ мм. Для сравнения в анатомическом материале диаметр данных сосудов составил в среднем $0,59 \pm 0,28$ мм. В части случаев они имели косое направление, начинаясь отступив на 1,0–1,5 см от основания пирамидального отростка.

Все указанные артериальные ветви сопровождалась соответствующими венозными притоками, диаметр которых также оказался достоверно большим у больных многоузловым и диффузным токсическим зобом, аутоиммунным тиреозитом.

Для безопасного проникновения через ВПС была определена бессосудистая зона. Она начиналась почти всегда в пределах медиальных 0,5 см длины связки и распространялась приблизительно до ее середины. Максимальный поперечный размер ВПС обычно обнаруживался внутри бессосудистой зоны.

Таким образом, установлено, что наиболее безопасно разрушать ВПС в промежутке между точками, находящимися на

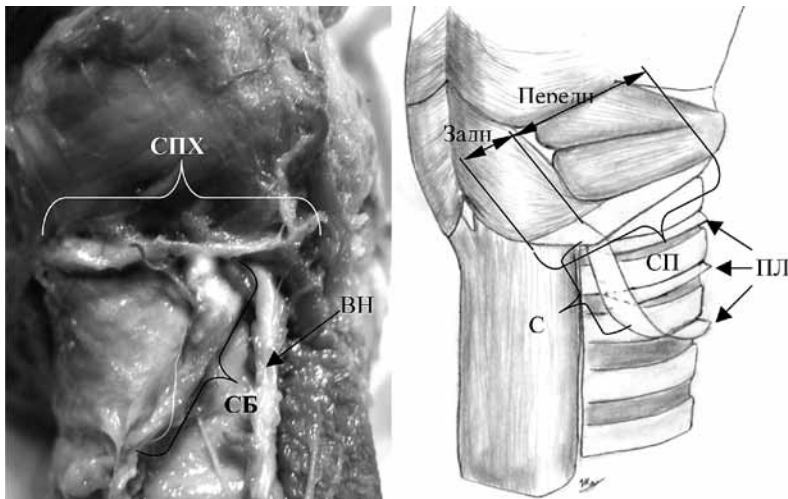


Рис. 4. Фиксирующие соединительнотканые образования в средних и нижних отделах доли щитовидной железы (препарат и схема). СПХ — связка вдоль перстневидного хряща (обозначены передние и задние отделы); СБ — связка Берри; ПЛ — поперечные фасциальные листки; ВН — возвратный нерв

Figure 4. Fixating connective tissue elements in the middle and lower parts of thyroid gland (specimen and scheme).

СПХ — ligament along cricoid cartilage (anterior and posterior parts are pointed)

СБ — Berry ligament

ПЛ — transversal fascial leafs

ВН — recurrent nerve

2–3 мм кнаружи от начала связки и на 1–2 мм кнутри от внутреннего края ГЦМ, в пределах их верхних 2/3 ширины. Этот доступ позволял легко перевязать крупные и коагулировать мелкие поперечные сосуды, выделить передние ветви верхних щитовидных артерий и притоки соответствующих вен.

Следующим этапом после рассечения ВПС при удалении доли ЩЖ, на наш взгляд, целесообразно выполнять мобилизацию заднего края ее верхнего полюса. Последний прикреплялся к мышцам гортани и глотки с помощью заднего фасциального листка. Средние его размеры в секционном материале составили: длина — $2,33 \pm 0,60$ см, ширина — $0,24 \pm 0,06$ см. Необходимо отметить, что продольный размер заднего фасциального листка увеличивался пропорционально степени увеличения верхнего полюса доли ЩЖ. Так он оказался достоверно ($p < 0,01$) больше в группах больных многоузловым, диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. В составе заднего фасциального листка вдоль его края по границе с тканью ЩЖ практически во всех случаях проходила задняя ветвь верхней щитовидной артерии. В остальных случаях имелась сходная по топографии и размерам проходившая снизу вверх ветвь нижней щитовидной артерии. В поперечном направлении задний фасциальный листок обычно пересекали 3–5 артериальных ветвей диаметром 0,2–0,4 мм, отходявшие от вышеупомянутых артерий и кровоснабжавшие мышцы глотки, а также ткань ЩЖ. В случае многоузлового, диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита их диаметр достигал 1,1 мм. Специфической локализации данных сосудов выявлено не было. Обычно они располагались на приблизительно равных расстояниях друг от друга и шли через задний фасциальный листок в поперечном направлении практически параллельно.

Таким образом, для мобилизации заднего края верхнего полюса доли ЩЖ необходимо располагать кровоостанавливающие зажимы вдоль него по самой границе с тканью органа. Эта манипуляция позволяет эффективно перевязывать поперечные сосуды, а также предупреждать повреждение наружной ветви верхнего гортанного нерва, которая, по анатомическим данным, переплеталась с задними ветвями верхних щитовидных сосудов в 8,3 % наблюдений.

Наиболее плотные и мощные фиксирующие долю ЩЖ соединительнотканые элементы располагались в нижних 2/3 задне-внутренней ее поверхности (рис. 4). К ним относились: связка, проходившая вдоль нижнего края перстневидного хряща, задняя подвешивающая связка (Берри) и плотные соединительноткан-

ые листки, проходившие в поперечном направлении к краям хрящевых колец трахеи.

Самое верхнее положение в данной группе занимала СТП, соединявшая нижний край перстневидного хряща и перстнеглоточной части нижнего констриктора глотки с задне-внутренней поверхностью доли ЩЖ на границе ее верхней и средней трети. Она состояла из 2 отделов: переднего и заднего. Граница между ними располагалась на 2–5 мм кпереди от заднего края трахеи, в месте окончания перстнеглоточной части нижнего констриктора глотки. В этой точке был обнаружен мощный фасциальный узел, так как там также сливались конечные отделы описанного выше заднего фасциального листка, начальные отделы связки Берри и края СТП, проходивших вдоль колец трахеи. Средняя длина связки, проходившей по краю перстневидного хряща, составила по анатомическим данным $2,90 \pm 0,65$ см. В случае увеличения размеров верхнего полюса (многоузловой, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит) данный показатель также статистически достоверно возрастал. Увеличение общей длины связки происходило именно за счет задних отделов, как наиболее податливых растяжению. Средняя ширина оказалась примерно одинаковой во всех анатомических и клинических наблюдениях.

Связка, проходившая вдоль нижнего края перстневидного хряща, была хорошо васкуляризирована и содержала как продольные, так и поперечные сосуды. Кровоснабжение осуществлялось за счет верхней и нижней щитовидных артерий. Типично основным сосудом связки была продольная артерия, имевшаяся во всех наблюдениях. По анатомическим данным в 95,0 % случаев она являлась ветвью нижней щитовидной артерии, а в остальных 5,0 % исходила из задней ветви верхней щитовидной артерии.

Средний диаметр продольной артерии в точке отхождения в анатомическом материале составил $0,90 \pm 0,27$ мм. Приблизительно таким же он оказался на здоровой и пораженной сторонах у больных с одиночными узлами в ЩЖ, однако при диффузном токсическом зобе и аутоиммунном тиреоидите мог достигать $1,21 \pm 0,29$ мм (различия статистически достоверно; $p < 0,01$).

В 83,3–93,2 % наблюдений продольная артерия недалеко от места начала пересекала конечные отделы (дистальные 0,5 см) возвратного нерва, в связи с чем эту ее часть мы называем поперечной (по отношению к нерву). Чаще всего (56,6–65,7 %) сосуд располагался над нервом, а в 24,3–31,0 % случаев шел под ним. В 6,8–16,7 % случаев продольная артерия не пере-



Общероссийская общественная организация

Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

II Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи

Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2014 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

**анестезиология
дерматология
нейрохирургия
нутрициология
онкология
оториноларингология**

**офтальмология
пластическая хирургия
стоматология
челюстно-лицевая хирургия
эндокринология**

Научный комитет конгресса

125284, г. Москва ул. Беговая 11, офис XI
Электронная почта: info@headneckonco.ru
телефон: +7 (915) 385-38-07
телефон: +7 (926) 919-29-11
www.headneckonco.ru
www.headneck.pro

Оргкомитет выставки

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro

HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ НА 2014 ГОД:

Первое полугодие (2 выпуска)
525 руб.80 коп.

Годовая подписка (4 выпуска)
968 руб.00 коп.

Для оформления подписки обратитесь по телефону
8 (495) 332-02-63
Или по e-mail **subscription@bionika-media.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания, а также подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге Российской прессы «Почта России»
83692 подписка на полгода (2 выпуска)

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»

<http://www.ural-press.ru>

ООО «Информнаука»

<http://informnauka.com>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»

<http://pinform.spb.ru>

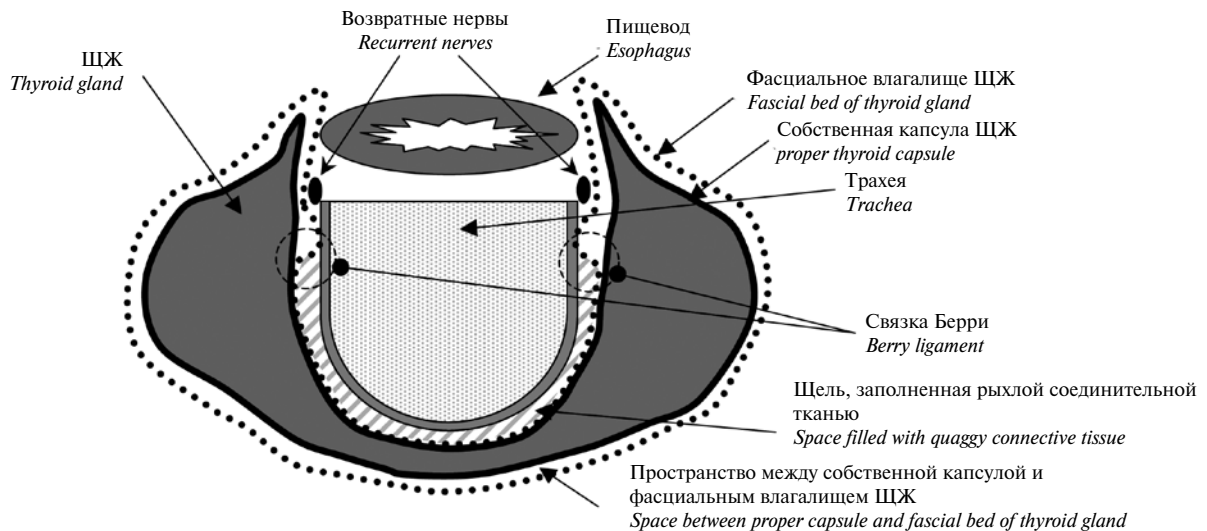


Рис. 5. Схематическое изображение хода листков капсулы щитовидной железы (на уровне 1-го кольца трахеи)

Figure 5. Thyroid capsule leaflets collocation on the level of 1 tracheal ring (scheme)

секала конечные отделы возвратного гортанного нерва, так как основной ствол нижней щитовидной артерии, от которого она отходила, находился медиальнее и кпереди от них. Такой вариант наблюдался обычно слева.

Также следует отметить, что от изучаемой артериальной ветви во всех наблюдениях отходила нижняя гортанная артерия диаметром 0,3–0,5 мм. Расстояние от места ее начала до точки впадения в гортань оказалось незначительным и составило максимум 2–4 мм. В 58,3 % случаев по анатомическим данным нижняя гортанная артерия отходила медиальнее и несколько кпереди, а в 41,7 % – латеральнее и кзади от конечных отделов возвратного гортанного нерва.

Оказавшись на верхней поверхности связки, сопровождавшей нижний край перстневидного хряща, продольная артерия волнообразно изгибалась, давая 1–3 изгиба, как в плоскости самой связки, так и в плоскости, перпендикулярной ей, заходя на ткань ЩЖ. На всем протяжении от указанного сосуда в поперечном направлении, примерно на равных расстояниях друг от друга, отходили артериальные ветви диаметром 0,2–0,8 мм к перстневидному хрящу, перстнещитовидной мышце и первому кольцу трахеи. Их количество было переменным, достигая 6–8, а иногда и более. Оно зависело от размеров связки, а также диаметра и длины ее продольной артерии.

Таким образом, рассекать связку, проходившую вдоль нижнего края перстневидного хряща, удобнее всего лишь после перевязки продольного сосуда у места его начала и ветвей верхней щитовидной артерии. Данное правило может снизить как объем интраоперационной кровопотери, так и риск послеоперационных геморрагических осложнений. Это объясняется тем, что ход продольной артерии в связке сложно предсказать, а из-за волнообразного его характера она может быть пересечена неоднократно и каждый раз продолжать кровоточить за счет развитой сети анастомозов. Рассечение и перевязка продольной артерии должны выполняться только после визуализации возвратного гортанного нерва из-за риска случайного повреждения.

Для окончательного отделения доли ЩЖ необходимо пересечь заднюю подвешивающую связку (Берри). Последняя находилась на боковой поверхности трахеи (рис. 4) и шла в косо-продольном направлении, крепясь к первым ее 2–3 кольцам. На уровне нижнего края 2–3-го кольца трахеи она переходила в медиаль-

ный соединительнотканый листок, сопровождавший нижний край одного из них и, в соответствии с работами J. Berry (1888, 1901) [5, 6], G.W. Randolph (2003) [11], S. Sasou (1998) [12], R.D. Bliss (2000) [7], не относившийся к самой связке Берри. Средняя длина задней подвешивающей связки в препаратах составила $1,18 \pm 0,46$ см, а ширина варьировала от 0,3 до 0,7 см (средняя $0,47 \pm 0,12$ см). Статистически достоверных различий между анатомическим и клиническим материалом выявлено не было.

Оказалось, что данные параметры больше зависели не от степени увеличения доли, а от толщины хрящевых колец трахеи. Это объяснялось жесткой фиксацией связки Берри к последним. Возвратный нерв не проходил ни через, ни в составе связки Берри ни в одном из наблюдений.

Конечные отделы возвратного нерва были окружены сверху задними отделами связки, проходившей вдоль перстневидного хряща, медиально – стенкой гортани, спереди и латерально – глубоким листком ФВ ЩЖ, покрывавшим задний вырост ткани органа и переходившим на основание задней подвешивающей связки.

Каких-либо четких закономерностей васкуляризации связки Берри выявить не удалось. К ней подходили ветви от нижней щитовидной артерии, которые распадалась в толще или прободали ее, переходя дальше на ткань ЩЖ. В некоторых случаях они просто проходили вдоль поверхности связки в краниальном или каудальном направлении. Диаметр сосудов зависел от толщины и типа ветвления нижних щитовидных артерий, находясь в пределах от 0,4 до 2,3 мм. Их пересечение и перевязка были необходимы для окончательной мобилизации доли.

В 28,3 % анатомических и 43,9–81,4 % клинических наблюдений в области связки Берри были выявлены достаточно крупные выросты ткани задних отделов ЩЖ – бугорки Цукеркандля. Их наибольший размер достигал 3,0 см. Крупные бугорки Цукеркандля (с максимальным размером более 1,5 см) обычно имели шейку диаметром 0,3–0,5 см, что могло при недостаточной ревизии ввести хирурга в заблуждение относительно оставляемого объема ткани ЩЖ, что особенно важно при операциях по поводу рака и диффузного токсического зоба. Из этого следует, что оставляемая ткань ЩЖ, особенно в области трахеопищеводной борозды, должна быть полностью выделена и изучена.

В 92,4–94,6% наблюдений бугорок Цукеркандля располагался латерально и кзади от возвратного нерва, причем почти в 2/3 случаев имел тенденцию к росту за пищевод, а в 1/3 – между трахеей и пищеводом. Это может быть использовано хирургами как один из удобных маркеров расположения возвратного нерва.

При препарировании фиксирующих соединительнотканых элементов на задней поверхности доли ЩЖ со стороны рассеченного перешейка были выявлены СТП, сопровождавшие края верхних 2–3 колец трахеи. Самым нижним из них был медиальный соединительнотканый листок, являвшийся продолжением связки Берри. Медиально указанные структуры переходили в аналогичные с противоположной стороны. Дорсальные их отделы не доходили до заднего края трахеи и сливались с местом соединения собственной капсулы ЩЖ с ее ФВ, принимая участие в формировании задней подвешивающей связки (Берри), что могло объяснить ее толщину и плотность. Рассечение соединительнотканых листков, сопровождавших нижние края хрящевых колец трахеи, обычно не вызывало значительных затруднений и производилось на заключительном этапе мобилизации доли, в случае ее выделения с боковой стороны. Васкуляризация их лучше всего была выражена в задних отделах и осуществлялась за счет ветвей верхней щитовидной артерии. Медиальная часть листков кровоснабжалась достаточно бедно.

Таким образом, предлагаемая нами схема (рис. 5) расположения собственной капсулы и ФВ ЩЖ в поперечном срезе на уровне 1-го кольца трахеи похожа на предложенную F. De Quervain (1915, 1924) [10], однако отличается от нее большей детализацией хода фасциальных листков в области задне-внутренних отделов долей органа и уточнением локализации конечных отделов возвратного гортанного нерва. Последние во всех наших анатомических и клинических наблюдениях находились вне ФВ ЩЖ, хотя часто тесно прилегали к его глубокому листку. Из схемы видно, что ФВ ЩЖ (изображено пунктирной линией) окружает орган на всем его протяжении. В передних отделах между ФВ и собственной капсулой имеется щелевидное пространство, заполненное рыхлой соединительной тканью. Однако наибольшего внимания заслуживают задне-внутренние отделы. Здесь ФВ ЩЖ плотно срастается с собственной капсулой органа (черный сплошной контур на схеме). Именно за счет данной области фиксации образуются задние связки ЩЖ. Позади зоны сращения собственной капсулы с ФВ, между ней и передне-боковыми поверхностями трахеи находится ограниченная с двух сторон фиксирующими элементами щель, заполненная рыхлой соединительной тканью (на схеме заполнена серой штриховкой). По своей структуре заполняющая ее ткань была гораздо плотнее, чем в передних отделах. Кроме того, она разделяется по нижним границам хрящей плотными фасциальными отрогами.

Остальная часть фиксирующих структур внутренней поверхности ЩЖ прикреплялась к гортани и трахее посредством плотных соединительнотканых тяжей и пластинок. Их ход соответствовал границам мышц гортани и краям хрящей трахеи. Толщина СТП была меньшей в области верхнего полюса (границей являлся нижний край перстневидного хряща), где они гораздо нежнее и более легко разделялись тупым инструментом.

Выводы

1. Для мобилизации верхнего полюса доли ЩЖ и получения доступа в перстневидное пространство необходимо рассечение ВПС в бессосудистой зоне, расположенной медиальнее внутреннего края ГЦМ.
2. При рассечении заднего фасциального листка необходимо накладывать кровоостанавливающие зажимы как можно ближе и параллельно к заднему краю верхнего полюса ЩЖ, так как существует вероятность (8,3 %) переплетения наружной ветви верхнего гортанного нерва с задними ветвями верхних щитовидных сосудов.
3. Связку, проходящую вдоль нижнего края перстневидного хряща, необходимо пересекать только после перевязки продольного ее сосуда в районе конечных отделов возвратного нерва, а также основных ветвей верхней щитовидной артерии.
4. Рассечение связки Берри и прилегающих к ней поперечных СТП рекомендуется выполнять на заключительных этапах тиреоидэктомии после окончательной визуализации возвратного нерва.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Корнинг Г.К. *Топографическая анатомия. Москва-Ленинград: Государственное медицинское издательство, 1931. С. 181-245.*
2. Корнинг Г.К. *Topograficheskaya anatomiya. Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoye medicinskoye izdatel'stvo, 1931. S. 181-245.*
3. Островерхов Г.Е. *Курс оперативной хирургии и топографической анатомии. М: Медицина, 1964. 744 с.* Ostroverhov G.E. *Kurs operativnoy hirurgii i topograficheskoy anatomii. M:Medicina, 1964. 744 s.*
4. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. *Типовая анатомия человека. Л.-М.: Гос. Изд-во биол. и мед. лит-ры, 1935. 232 с.* Shevkunenko V.N., Geselevitch A.M. *Tipovaya anatomiya cheloveka. L.-M.:Gos.izd-vo biol. i med.lit-ry 1935.232 s.*
5. Шевкуненко В.Н. *Краткий курс оперативной хирургии с топографической анатомией. — М.: Медгиз, 1947. С. 247-300.* Shevkunenko V.N. *Kratkiy kurs operativnoy hirurgii s topograficheskoy anatomiy. M:Medgiz, 1947. S.247-300.*
6. Berry J. *Suspensory ligaments of the thyroid gland. J. Anat. Physiol. 1888;22:4-5.*
7. Berry J. *Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. London: J. & A. Churchill, 1901. P. 3-14.*
8. Bliss R.D., Gauger P.G., Delbridge L.W. *Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World. J. Surg. 2000;24:891–7.*
9. Clark O.H. *Total thyroidectomy — the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. Ann. Surg. 1982;196:361–70.*
10. Clark O.H., Quan-Yang Duh. *Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1997. P. 8-75.*
11. de Quervain F. *Goitre: A contribution to the study of the pathology and treatment of the thyroid gland. London: John Bale, 1924. 247 p.*
12. Randolph G.W. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: Saunders, 2003. 620 p.*
13. Sasou S., Nakamura S., Kurihara H. *Suspensory ligament of Berry: its relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies. Head Neck. 1998;20:695-8.*
14. Testut L., Jacob O. *Trattato di anatomia topografica con applicazioni medicochirurgiche. — Torino: Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1926. 1110 p.*

ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ МЕЛАНОМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА

THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED MELANOMA OF NASAL CAVITY MUCOSA

И. В. Решетов, О. В. Маторин, М. М. Филюшин, В. Н. Васильев

МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ, Москва

ИПК ФМБА России, Москва

Контакты: Решетов Игорь Владимирович — e-mail: reshetoviv@mail.ru

I. V. Reshetov, O. V. Matorin, M. M. Filyushin, V. N. Vasiljev

Moscow P. A. Herten Scientific Oncology Institute, Moscow

Department of oncology and reconstructive surgery IAT FMBA, Moscow

Contacts: Reshetov Igor Vladimirovich — e-mail: reshetoviv@mail.ru

Злокачественные опухоли пазух носа и носовой полости составляют примерно 0,5% всех злокачественных новообразований человека. Среди них 73% составляет рак эпителиального генеза (переходно-клеточный, плоскоклеточный и аденокарцинома), 27% приходятся на опухоли неэпителиального происхождения (меланома, эстезионеуробластома, рабдомиосаркома и др.). Меланома полости носа может быть как местной первичной опухолью, так и метастазом меланомы кожи, что бывает исключительно редко. Излюбленной локализацией данной опухоли, по данным большинства сообщений, является преддверие носа, однако известны случаи меланомы латеральной стенки, носовой перегородки и ольфакторной области. Подавляющее большинство описанных наблюдений относится к лицам пожилого возраста обоего пола. Клиническое течение злокачественное, прогноз неблагоприятный. Меланома умеренно радиочувствительна. Метастазирует в регионарные лимфатические узлы и может давать отдаленные метастазы. Рецидивы опухоли протекают более злокачественно, чем первичная опухоль. Гистологические варианты строения такие же, как у меланомы кожи. Нами наблюдались 22 больных с клиническим диагнозом «меланома слизистой оболочки челюстно-лицевой зоны». Возраст пациентов колебался от 25 до 72 лет, мужчин было 12, женщин — 10. Очаги меланомы локализовались на слизистой оболочке верхней губы — 3, слизистой оболочке твердого неба и верхней челюсти — 8, альвеолярном отростке нижней челюсти — 3, слизистой оболочке полости носа — 8. На дооперационном этапе у двух больных диагноз верифицирован морфологически как десмопластическая, у 5 — нейротропная, у 6 — эпителиоклеточная пигментная меланома, в двух случаях имел место инфильтративный рост веретенноклеточной пигментной меланомы и в двух — беспигментной меланомы. Безрецидивный период при клинически радикальном хирургическом лечении составлял от полугода до двух лет. Повторные операции при рецидивах выполнены в 12 случаях. Метастазы в регионарные лимфоузлы встречались у 8 больных, в основном метастазирование шло по пути генерализации процесса. Отмечено, что течение меланомы слизистой оболочки (эпителиоклеточный, веретенноклеточный варианты, десмопластическая меланома) склонно к местному рецидивированию и реже метастазированию. Продолжительность жизни напрямую зависит от возможностей хирургического лечения. В целом 5-летняя выживаемость составила 20,0% (4 из 20 больных). Двое пациентов находятся в процессе наблюдения. Для редких форм меланомы в настоящее время не разработана единая классификация в связи с отсутствием точных критериев оценки опухолевого поражения. Основным методом лечения вне зависимости от объема поражения на сегодняшний день остается хирургический, даже при рецидивных формах. Целесообразность выполнения лимфодиссекции и ее объем при меланоме слизистых оболочек полости носа необходимо обсуждать индивидуально. Очевидна необходимость использования доступных вариантов химиотерапии, разработки новых форм местного воздействия и применения таргетных препаратов для профилактики местных рецидивов и генерализации процесса. Современная химиотерапия данных опухолей предполагает использование перспективного противоопухолевого препарата Темодал (темозоломид) в новой удобной форме для внутривенного введения. Он характеризуется широким спектром терапевтического действия, удовлетворительной переносимостью, возможностью использования у ранее леченных больных, может безопасно применяться в пролонгированных режимах и в комбинациях с другими цитостатиками.

Ключевые слова: меланома, полость носа, темозоломид, Темодал.

ABSTRACT

Malignant tumors of nasal cavity and nasal sinuses account for 0,5% of all human malignancies, approximately, and 73% of them are epithelial carcinomas, such as transitional cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, whilst 27% are the tumors of non-epithelial genesis (melanoma, esthesioneuroblastoma, rhabdomyosarcoma, and others). Melanoma of nasal cavity can be either a primary tumor or a metastasis of skin melanoma (extremely rarely). According to the majority of reviews, nasal vestibule is known to be the most frequent localization of this tumor, although melanomas of lateral wall, nasal septum and olfactory region had also been described. Most of such observations are for

the elderly people of both genders. Clinical course of the disease and prognosis are very disadvantageous. Melanoma are moderately radioresistant. Often metastasize to the regional lymphnodes, as well as to the distant organs. Local relapses of melanoma are even more aggressive than the primary tumors. The histology is usually the same as in skin melanoma types.

We observed 22 patients with melanoma of maxilla-facial zone mucosa; there were 12 males and 10 females among them whose age varied from 25 till 72. The localization of tumor sites was: upper lip mucosa — 3, maxilla and hard palate — 8, alveolar process of mandible — 3, nasal cavity mucosa — 8. Preoperative verification was obtained in 17 cases: desmoplastic melanoma (2), neurotrophic melanoma (5), epithelial cell pigmentary melanoma (6), non-pigmentary melanoma (2), and spindle cell pigmentary melanoma with infiltrative type of growth (2).

Relapse-free survival varied from six months to two years in case of successful radical surgery. Repeated operations had to be performed in 12 patients. Only regional lymphnodes metastases were detected in 8 patients, in most of cases we observed generalization of metastatic process. It was also noted that such forms of mucosa melanoma as desmoplastic, spindle cell and epithelial cell pigmentary melanoma were more inclined to local relapses and rarely progressed towards dissemination. Duration of life directly depends on the possibilities of surgery.

Overall 5-year survival was 20,0% (4 from 20 patients), and two patients are still under observation. The unified classification of rare forms of melanoma has not been developed yet because of the absence of precise tumor evaluation criteria. But, independently on tumor extension, surgery is currently considered to be the main method of treatment, even in case of relapsed tumors. Advisability of lymphodissection and its extension in case of nasal cavity mucosa melanomas must be discussed individually.

The necessity of available schemes of chemotherapy usage, local treatment methods improvement and targeted therapies application is obvious for local relapse and dissemination prevention. Modern chemotherapy of melanoma presumes the use of temozolomide, relatively new perspective agent characterized by the broad spectrum of therapeutic activity, good tolerability, opportunity of the use in previously treated patients. It can be safely applied in prolonged regimens and in combination with the other cytostatic agents.

Key words: melanoma, nasal cavity, temozolomide, Temodal.

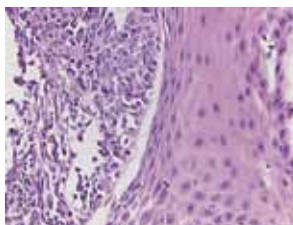
Злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух (ПНПП) встречаются редко. Они составляют менее 10% всех злокачественных опухолей головы и шеи, ежегодная заболеваемость ими в США — 0,5–1 на 100 000 населения. Наиболее частая локализация эпителиальных новообразований — полость носа, затем верхнечелюстная пазуха и решетчатые ячейки. Опухоли лобной и клиновидной пазух встречаются исключительно редко. Однако локализацию источника многих новообразований трудно установить из-за сложных анатомических связей околоносовых пазух. Значительное количество опухолей на момент установления первичного диагноза может захватывать более одной области. Свыше 80% новообразований ПНПП имеют эпителиальную природу, остальные исходят из хрящевой, костной и мягких тканей. Приблизительно 25% всех опухолей ПНПП — доброкачественные. К доброкачественным эпителиальным новообразованиям относят плоские и переходно-клеточные папилломы, аденомы и другие редкие заболевания. По частоте встречаемости на первом месте находится плоскоклеточный рак, затем следуют карциномы малой слюнной железы (аденокарцинома, аденокистозная карцинома и мукоэпидермоидный рак), меланома и эстезионеробластомы. В редких случаях в полости носа могут развиваться разнообразные мезенхимальные опухоли, включая доброкачественные новообразования (оссифицирующая фиброма, фибромиксома, ангиофиброма) и злокачественные опухоли (хондросаркома, остеосаркома, саркомы мягких тканей) [1, 2].

Полость носа — самая частая локализация меланомы слизистых оболочек (СО) головы и шеи. При меланоме СО пигментированные формы встречаются реже, чем при меланоме кожи. Выделяют два клинических варианта: узловую и многоочаговую меланому СО. Клетки этого злокачественного новообразования характеризуются меньшей силой сцепления, чем при раке. При меланоме in situ необходимо провести дифференциальную диагностику между первичном поражении СО и метастатической

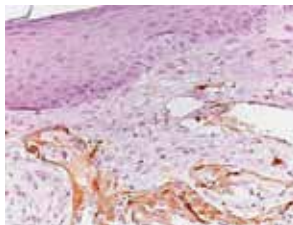
опухолью. Ключевым диагностическим признаком меланомы считают наличие выраженных ядрышек в ядрах клеток [1].

Метастазирование опухолей ПНПП чаще всего происходит в заглоточные лимфатические узлы. Поскольку эти узлы вследствие их глубокого расположения практически недоступны для клинического исследования, образующиеся в этой области метастазы, как правило, остаются нераспознанными. В противоположность этому метастазирование опухолей в лимфатические узлы шеи легко определяется с помощью пальпации. Однако необходимо помнить, что при злокачественных опухолях ПНПП

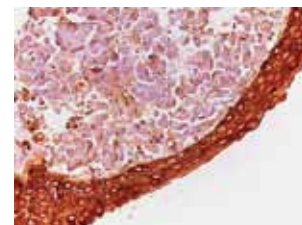
Окраска гематоксилин + эозином
Marking with hematoxylin-eosin



Реакция с общим цитокератином
Reaction with cytokeratine



Реакция сS100
Reaction with S100



Реакция с виментином
Reaction with vimentin

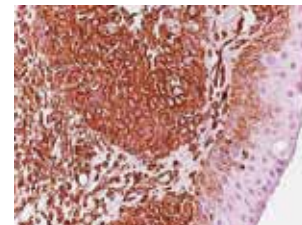


Рис. 1. Морфологическая структура опухоли у 6-го В. Беспигментная меланома слизистой оболочки полости носа

Figure 1. Morphological structure of patient's tumor. Non-pigmentary melanoma of nasal cavity mucose

метастазы в регионарные лимфатические узлы клинически обнаруживаются, как правило, только на поздних стадиях заболевания. При этом позднее развитие метастазов отнюдь не является показателем относительной доброкачественности указанных новообразований. Обычно больные, прежде чем произойдет обсеменение организма по лимфатическим и кровеносным путям, погибают от мозговых осложнений и кахексии.

Указанные закономерности метастазирования злокачественных опухолей ПНПП в значительной степени определяют особенности их клинического течения и должны быть приняты во внимание при определении прогноза у таких больных.

Меланома полости носа может встречаться как местная первичная опухоль или как метастаз меланомы кожи, что бывает исключительно редко. Излюбленной ее локализацией, по данным большинства сообщений, является преддверие носа, однако известна меланома латеральной стенки, носовой перегородки и ольфакторной области. Подавляющее большинство описанных

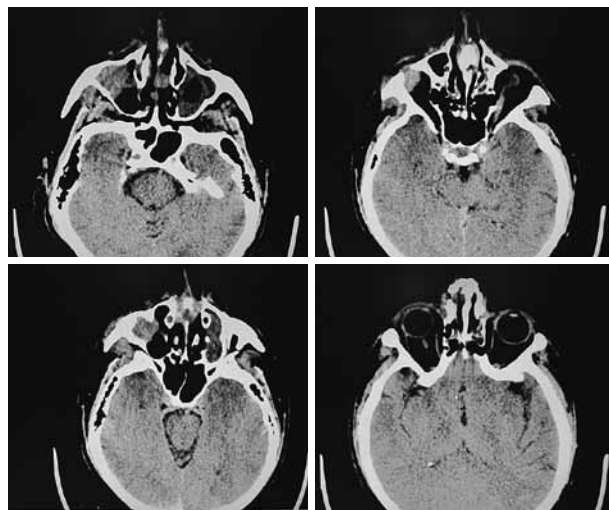


Рис. 2. Компьютерно-томографическая картина опухоли полости носа с ограниченным поражением слизистой оболочки правой половины полости носа

Figure 2. CT scans: tumor confined to mucosa of the right half of nasal cavity

наблюдений относится к лицам пожилого возраста обоего пола. Клиническое течение злокачественное, прогноз неблагоприятный. Меланома умеренно радиочувствительна. Метастазирует в регионарные лимфатические узлы и может давать отдаленные метастазы. Рецидивы опухоли протекают более злокачественно, чем первичная опухоль. Гистологические варианты строения такие же, как у меланомы кожи.

Клиническая картина меланомы в носовой полости сходна с таковой других злокачественных новообразований данной локализации. Опухоль имеет темно-коричневый цвет с характерным синюшным оттенком и бугристую поверхность. Располагается на широком основании.

За последние три десятилетия в России и в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи. Несмотря на то что опухоли кожи определяются визуально и хорошо доступны для обследования, на начальной стадии развития они диагностируются менее чем у 30% больных [2]. Существенно реже, чем меланома кожи, встречается меланома СО полости рта и носа (менее 1%), выявляемая на начальной стадии опухолевого процесса менее чем в 10% случаев. Несмотря

Рис. 3. Внешний вид пациента В. до операции
Figure 3. Patient's appearance before surgery



на единый гистогенез, меланома различной органной принадлежности имеет ряд особенностей в силу специфического топографо-анатомического расположения очага и различного клинического прогноза заболевания. Для лечения меланомы кожи и СО назначаются различные комбинации хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения. Единого подхода к их лечению не существует. В настоящее время для лечения отдаленных метастазов меланомы в мозг предложен Темодал (темозолomid) — это цитостатический алкилирующий препарат второго поколения, принадлежащий к классу имидазотетразинов. Основным механизмом действия Темодала является метилирование ДНК, обеспечивающее противоопухолевый повреждающий эффект. Преимуществом Темодала является его способность к спонтанному превращению в активный метаболит без необходимости дополнительной активации в печени.

Использование пероральных препаратов нередко затрудняется тем, что их биодоступность бывает недостаточной и может широко варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей организма пациента. С этой точки зрения Темодал обладает существенным преимуществом: после перорального приема он быстро всасывается, и его биодоступность через 1–2 ч достигает 100%. Выпускается в виде двух удобных лекарственных форм: для приема внутрь (капсулы) и внутривенной формы (флаконы).

Темодал хорошо проникает в различные ткани. Особенно ценной является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что выгодно отличает его от большинства противоопухолевых агентов. Изучение этого свойства было предпринято при использовании разных доз препарата (75 и 200 мг/м²/сут) с определением его уровня в плазме крови и спинномозговой жидкости через 1,5–6 ч после приема. При применении в дозе 200 мг/м²/сут отношение концентрации Темодала в спинномозговой жидкости к его концентрации в плазме составляет в первые часы 29,4%, а спустя 4 ч увеличивается до 40% с достижением плато (равновесия) [4]. Таким образом, Темодал легко проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет успешно использовать его в лечении опухолей головного мозга, для которых характерны тяжелая неврологическая симптоматика, выраженное ухудшение качества жизни, неблагоприятный прогноз и острый дефицит эффективных лекарственных средств.

Материал и методы

За период с 2000 по 2013 гг. в МНИОИ им. П. А. Герцена обратились 22 пациента с клиническим диагнозом «меланома СО челюстно-лицевой зоны». Возраст больных колебался от

25 до 72 лет, мужчин было 12, женщин — 10. Очаги меланомы локализовались на СО верхней губы — у 3, СО твердого неба и верхней челюсти — у 8, альвеолярном отростке нижней челюсти — у 3 и СО полости носа — у 8 пациентов. На дооперационном этапе у двух больных диагноз верифицирован морфологически как десмопластическая, у 5 — нейротропная, у 6 — эпителиоцелочная пигментная меланома, в двух случаях имел место инфильтративный рост веретеноклеточной пигментной меланомы и в двух — беспигментной меланомы. Учитывая особенности локализации опухоли, с целью диагностики распространенности опухолевого процесса использовались компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), методика флуоресцентной диагностики.

На основании результатов обследования 18 пациентов были отнесены к 4-й клинической группе в связи с тем, что опухоль занимала 2 и более анатомических отдела челюстно-лицевой области и имела признаки распространения на область решетчатого лабиринта и основание черепа. В 5 случаях выявлены признаки поражения шейных и подчелюстных лимфоузлов. Признаков генерализации опухолевого процесса на момент обследования обнаружено не было. Выполнены хирургические вмешательства в объеме: видеоассистированные трансоральные резекции — у 14, блоковые резекции с различными вариантами пластики — у 10 больных: 2 — микрохирургическая пластика (сальник), 4 — апоневротический лоскут скальпа, 2 — лоскут на сосудистой ножке (большая грудная мышца), 2 — пластика местными тканями. Во всех случаях операционное поле было дополнительно обработано с использованием метода радиочастотной термоабляции (РЧА). В послеоперационном периоде всем больным назначалась иммунотерапия по месту жительства, однако реально она была проведена лишь 8 больным. Двум пациентам с учетом развития болезни в виде инфильтративного роста в вещество головного мозга проведено лечение препаратом Темодал. Обследование больных проводилось каждые 3 месяца.

Результаты

На основании оценки результатов лечения меланомы СО полости носа у наблюдавшихся нами больных были отмечены следующие особенности течения заболевания:

1. Безрецидивный период при клинически радикальном хирургическом лечении опухолей составлял от полугода до двух лет.
2. Повторные операции при рецидивах меланомы были выполнены в 12 случаях.
3. Метастазы в регионарные лимфоузлы встречались в 8 случаях, в основном метастазирование шло по пути генерализации процесса.
4. Течение меланомы СО (эпителиоцелочный, веретеноклеточный варианты, десмопластическая меланома) имеет тенденцию к местному рецидивированию, реже они метастазируют.
5. Продолжительность жизни непосредственно зависит от возможностей хирургического лечения. В целом 5-летняя выживаемость составила 20,0% (4 из 20 больных). Двое пациентов находятся в процессе наблюдения.

Возможности лечения меланомы СО полости носа может быть проиллюстрировано следующим клиническим наблюдением.

Больной В. Диагноз: Меланома СО полости носа. Состояние после 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ; СОД 60 Гр) в 2012 г. Продолженный рост опухоли. Состояние после хирургического лечения в декабре 2012 г. Продолженный рост опухоли с метастазами в лимфоузлы шеи с обеих сторон. Состояние после первого этапа хирургического



Рис. 4. Вид трансорального доступа к опухоли полости носа у 6-го В.
Figure 4. Transoral approach to the tumor of nasal cavity

лечения в феврале 2013 г. Прогрессирование заболевания: продолженный рост опухоли с интракраниальным распространением, метастазы в лимфоузлы шеи слева, метастазы в легкие (?), метастазы в правой бедренной кости. Состояние после паллиативного лечения в марте 2013 г. (РЧА опухоли конуса орбиты справа, удаление метастаза лимфоузла шеи слева). В процессе монохимиотерапии Темодалом.

Морфология:

Иммуногистохимия № 2213/12: беспигментная меланома (рис. 1).

Цитологическое исследование: пунктат мягких тканей инфраорбитальной зоны справа № 17368/12 — недифференцированное злокачественное новообразование с выраженными некротическими изменениями; пунктат подчелюстных лимфоузлов справа и слева № 654–5/13 — цитограмма не противоречит картине метастазов злокачественной практически беспигментной меланомы.

Удаленный препарат № X25988–26043/оп (от января 2013 г.): инфильтративный рост эпителиоидноклеточной опухоли с очагами некроза, периваскулярной инвазией, опухолевыми эмболами в лимфатических сосудах с поражением мягких тканей инфраорбитальной области, верхнечелюстной пазухи, подрастанием к коже, ретробульбарной клетчатке с началом инвазии. Опухоль аналогична по строению опухоли в препаратах № X6815–86/оп. В заднем крае резекции по мягким тканям среди мышц инфильтративный рост меланомы. В крае резекции зрительного нерва, верхнем, нижнем, латеральном, медиальном крае по мягким тканям без опухолевого роста. В 2 из 5 исследованных лимфоузлов № 4, в 1 из 27 — № 5 — метастазы меланомы без выхода за пределы капсулы узлов. Слюнная железа обычного строения.

Из анамнеза известно, что по поводу полипа полости носа в онкологическом диспансере г. Краснодара выполнена полипэктомия. При плановом морфологическом исследовании — плоскоклеточный рак, по поводу чего проведены 6 курсов ПХТ и ДЛТ (СОД 60 Гр); окончены в марте 2012 г. В связи с продолженным ростом опухоли обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена, где была диагностирована меланома полости носа, и на консилиуме



Рис. 5.

Рис. 6.

Рис. 5. Внешний вид б-го В. после видеэндоскопической резекции полости носа

Figure 5. Patient's appearance after video assisted endoscopic resection of nasal cavity

Рис. 6. Внешний вид б-го В. через 4 месяца после операции на полости носа. В правой инфраорбитальной области выявляется массивная опухоль с дистопией правого глаза

Figure 6. Patient's appearance at 4 months after surgery: massive tumor mass is visible in the right infraorbital region with the right eye dystopia

рекомендовано хирургическое лечение. Выполнена операция (21.11.2012): электрохирургическая резекция верхней челюсти с РЧА (рис. 2–5). При контрольном обследовании в декабре 2012 г. выявлен продолженный рост опухоли, госпитализирован в отделение микрохирургии, где 31.01.2013 выполнена операция: орбитофациальная резекция справа с РЧА раневой поверхности, нервосберегающая лимфаденэктомия на шее справа (рис. 6, 7). Повторно госпитализирован в МНИОИ им. П. А. Герцена для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. При осмотре наблюдается обширный орбитофациальный дефект (после перенесенных операций), удалены мягкие ткани лица, отсутствуют кожа и мягкие ткани правой параорбитальной области, правое глазное яблоко. Рана частично гранулирует, в области конуса орбиты определяется опухолевая ткань без четких границ синюшного цвета, контактно кровоточащая. Опухоль распространяется на структуры носа, включая область решетчатого лабиринта. На шее справа — старый послеоперационный рубец, на шее слева в верхней трети — метастаз в лимфоузел шеи 2 x 2 см, плотной консистенции, ограничено подвижен.

Результаты обследования:

Состояние после электрохирургической резекции верхней челюсти с РЧА, орбитофациальной резекции справа с РЧА раневой поверхности, нервосберегающей лимфаденэктомии на шее справа. При МРТ лицевого отдела черепа и в сравнении с МРТ от 25.01.2013 на фоне артефактов от зубных протезов по верхнему краю резекции вокруг крыла клиновидной кости и скулового отростка справа ранее выявленное образование (по краю удаленного) увеличилось до 56 x 40 мм протяженностью до 3,2 см, пролабирующее в орбиту (выполняет ее конус), среднюю черепную ямку (подрастает к полюсу височной доли на протяжении до 3,0 x 3,0 см — отмечается ее отек и сглаженность борозд), переднюю черепную ямку с признаками вовлечения базальных отделов лобной доли справа (подрастает к веществу мозга, окружено зоной отека). Опухоль распространяется в соустье лобных пазух, больше слева (компонент до 24 x 17 мм), переднюю черепную ямку с вовлечением оболочек мозга (вовлекает лобную долю слева). Очаги аналогичной структуры, сливающиеся между собой в тонкую полоску инфильтрации, определяются по передне-нижнему краю клиновидной пазухи и своду носоглотки. Парафарингеально лимфоузел справа до 8 x 7 x 13 мм, слева до 13 x 10 x 25 мм, в средней трети шеи слева (на уровне

развилки общей сонной артерии) — 23 x 15 x 35 мм. Отмечается реактивное утолщение СО ячеек сосцевидных отростков (больше справа), лобной, клиновидной левой верхнечелюстной пазухи и ячеек решетчатого лабиринта. В просвете лобной и клиновидной пазух геморрагическое содержимое. Отмечается атрофия жевательной и крыловидной мышц справа. В других отделах головного мозга (кроме ранее описанных) очаговой патологии не выявлено. Заключение: на МРТ картина продолженного роста опухоли мягких тканей лица с вовлечением головного мозга и его оболочек, метастазы в лимфоузлы шеи и парафарингеальные лимфоузлы; реактивный синусит, двусторонний мастоидит.

При эзографическом исследовании в верхней трети шеи слева определяются suspicious лимфоузлы 10 x 15 и 18 x 15 мм — отрицательная динамика. В мягких тканях шеи справа — без очаговой патологии на фоне рубцовых изменений. Щитовидная железа не увеличена, подвижна при глотании, с четкими ровными контурами, однородной структуры, васкуляризация не усилена, узловые образования не определяются. Других очаговых образований в мягких тканях шеи и подчелюстных областях не выявлено. При исследовании брюшной полости печень не увеличена, с четкими ровными контурами, диффузно гетерогенной структуры, внутривенные желчные протоки не расширены, без очаговых зон. Сосуды не расширены. Желчный пузырь овальной формы, стенки не утолщены, в просвете однородное содержимое. Почки расположены типично, чашечно-лоханочная система не расширена, паренхима не истончена. В проекции надпочечников — без очаговой патологии. Селезенка не увеличена, без особенностей. Поджелудочная железа не увеличена, с четкими ровными контурами, диффузно-гетерогенной структуры. Вирсунгов проток не расширен. Парааортально и паракавально, по ходу подвздошных сосудов — без очаговой патологии. Заключение: эзографическая картина измененных лимфоузлов шеи слева, диффузных изменений печени.

На скинтиграммах скелета, выполненных в режиме "все тело" в передней и задней прямых проекциях при сравнении с результатами исследования от 22.01.2013 по-прежнему определяется ранее выявленный участок интенсивного захвата радиофармпрепарата на границе средней и нижней трети диафиза правой бедренной кости — без существенной динамики. Выявленная аномалия, вероятно, является следствием вторичного очагового поражения. Кроме этого, визуализируется неоднородное накопление радиофармпрепарата в костях лицевого черепа

(в проекции верхней челюсти справа, правой орбиты, носовых костей, решетчатой кости, верхней челюсти слева, лобной пазухи) в виде участков гиперфиксации и участков, лишенных захвата препарата. Выявленные аномалии могут соответствовать как послеоперационным изменениям, так и возможному опухолевому поражению. В остальных отделах скелета имеются дегенеративные изменения без признаков очаговых аномалий в распределении радиофармпрепарата в костях.

При контрольной КТ органов грудной полости в сравнении с КТ от 24.01.2013 картина стабильна. В нижних долях обоих легких сохраняются два очага прежних размеров: справа субплеврально в S6 до 4 мм (пневмофиброз?), слева в S8 до 6 мм (метастаз?). Свежих очагов в легочной ткани не обнаружено. Трахея и бронхи (1–3-го порядка) проходимы, не деформированы. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Средостение структурно. Внутригрудные лимфатические узлы не изменены. Мягкие ткани и костные структуры грудной клетки не изменены. При КТ лицевого отдела черепа визуализируется послеоперационная полость, по контуру которой отмечается неравномерное уплотнение тканей, однозначно судить о характере затруднительно. По краю резекции верхней челюсти и в прилежащих отделах костной структуры, не переходя за среднюю линию, отмечается зона перестройки костной ткани в виде чередования зон разряжения с формально неизменной костью, при сопоставлении с МРТ от 2013 г. нельзя исключить рецидив на фоне трофических изменений. В проекции правой крылонебной и височной ямок отмечается неоднородность тканей с потерей “анатомичности”, с учетом первичного расположения процесса



Рис. 7. Границы тканей, удаляемых у б-го В. по поводу продолженного роста беспигментной меланомы полости носа
Figure 7. Margins of tissues pertaining to removal due to progressing non-pigmentary melanoma of nasal cavity

судить о характере изменения затруднительно. Заключение: при КТ картина единичных (2) очагов в нижних долях легких — на уровне S8 слева, нельзя исключить метастаз.

Тактика лечения больного была обсуждена на консилиуме: учитывая распространенность и генерализацию опухолевого процесса, рекомендовано проведение химио- и иммунотерапии у онколога по месту жительства.

С паллиативной целью (гемостатической и санационной) 21.03.13 проведен сеанс РЧА опухоли в области конуса правой орбиты, 26.03.13 выполнена операция по удалению метастазов в лимфоузлы на шее слева.

Осложнений после лечения не отмечено. В удовлетворительном состоянии больной выписан из стационара для проведения химиотерапии и иммунотерапии у онколога по месту жительства.

Рекомендации:

- наблюдение онколога по месту жительства;
- обработка раны шеи раствором антисептика (снятие швов через 10–14 дней после операции);
- туалет раны лица;
- проведение химиотерапии препаратом Темодал под наблюдением онколога по месту жительства в дозировке 150 мг/м² в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Обследование через 3 и 6 месяцев после операции показало стабилизацию процесса со стороны вещества головного мозга и появление множественных метастазов в кости скелета. В дальнейшем пациенту назначена терапия препаратами золотодроновой кислоты. Произведена коррекция дозы Темодала до 200 мг/м² в связи с отсутствием признаков гематотоксичности. Находится в процессе лечения.

Пациент получает препарат по схеме, в течение первого квартала данных за рецидив и прогрессирование не получено.

Обсуждение

У большинства пациентов со злокачественными опухолями ПНПП на момент диагностики и лечения обнаруживается распространенная стадия заболевания [1, 2]. Помимо стадии заболевания частота излечения зависит от гистологического типа первичной опухоли. Такие новообразования, как меланома СО, плоскоклеточный рак, синоназальная недифференцированная карцинома и высокозлокачественный нейроэндокринный рак биологически более агрессивны и ассоциированы с более неблагоприятными исходами по сравнению с высокодифференцированными опухолями, например, с остеозондробластомой и хондросаркомой. Выживаемость после первичного лечения также зависит от локализации первичной опухоли. Для полости носа характерен самый лучший прогноз, далее следует плоскоклеточный рак верхнечелюстной пазухи. Прогноз при опухолях нижней зоны верхней челюсти лучше, чем при опухолях верхней зоны полости носа. Опухоли решетчатого комплекса с вовлечением основания черепа обычно имеют наихудший прогноз. В прошлом это было обусловлено в основном неадекватным хирургическим лечением через традиционные оперативные доступы, однако имеются сообщения о значительном улучшении выживаемости пациентов с опухолями решетчатой области при крианофациальных операциях с радикальным удалением этих новообразований. Поскольку верхнечелюстная пазуха — наиболее частая локализация плоскоклеточного рака, выживаемость в зависимости от стадии заболевания представлена для этой зоны. При I стадии такой опухоли выживаемость достигает практически 100%. Пятилетняя выживаемость при II стадии составляет 86%, однако III и IV стадии характеризуются низкой выживаемостью: 39 и 25% соответственно. В целом неэффективность лечения имеет место у 62% пациентов, перенесших операцию. Характер неудачного лечения показывает, что местный рецидив — самое частое проявление неудачного лечения при злокачественных опухолях верхней челюсти. Регионарные метастазы встречаются крайне редко, только у 3–20% леченых пациентов. С другой стороны, с расширением использования адьювантной лучевой терапии наблюдается улучшение локального контроля с увеличением числа больных, у которых развиваются отдаленные метастазы (приблизительно у 17–25%). Новые схемы, направленные на улучшение показателей лечения при опухолях ПНПП, должны включать комбинацию хирургического лечения с лучевой и химиотерапией в сочетании с новыми режимами для оптимизации локального контроля, выживаемости и качества жизни пациентов.

Онкологам хорошо известны сложности лечения генерализованной меланомы, имеющей неблагоприятный прогноз: медиана выживаемости — 6 месяцев, 5-летняя выживаемость — 6% [4]. Использование дакарбазина, кармустина и ломустина в виде монотерапии обеспечивает приблизительно 20% эффективность [5]. В 1995 г. появились первые сообщения об эффективности Темодала у этой категории больных [6]. Во II фазе исследований N. Vleehen и соавт. показали, что 21% первичных больных (из 56) были успешно лечены с использованием монотерапии Темодалом (150 мг/м²/сут, 5 дней, каждые 4 недели). Медиана длительности эффекта составляла при этом 6 (2,5–22) месяцев, медиана общей выживаемости — 5,5 (0,5–29,5) месяца. Схожие результаты были опубликованы M. Middleton и соавт. 3 года спустя, представившие опыт монотерапии генерализованной меланомы с увеличением дозы Темодала до 200 мг/м²/сут в 5-дневном режиме: при общей эффективности 14% полные ремиссии наблюдались в 6% случаев [7]. Изучение монотерапии Темодалом и комбинаций Темодала с интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором [8] или с цисплатином и интерфероном- α [9] убеждало в целесообразности продолжения этих изысканий.

Попытка улучшить результаты лечения метастатической меланомы (без метастазов в головной мозг) была предпринята группой авторов в рандомизированном исследовании, проведенном в 35 центрах Германии и Швейцарии: монотерапия Темодалом (200 мг/м²/сут, 5 дней, каждые 4 недели) сравнивалась с комбинацией Темодала (по той же схеме) с интерфероном- α (5 млн МЕ/м² ежедневно в течение первой недели, затем в 1-й, 3-й и 5-й дни каждой последующей недели) [10]. Предварительный анализ результатов лечения 284 больных (142 пациента в каждой группе) продемонстрировал достоверное улучшение результатов при добавлении интерферона- α : объективный эффект был равен 28,9% по сравнению с 16,1% ($p=0,039$). Однако комбинированный режим оказался более токсичным. Оценить влияние указанного лечения на общую выживаемость пока не представляется возможным.

Известно, что одним из факторов развития резистентности опухолевых клеток к алкилирующим агентам является высокий уровень экспрессии фермента AGAT (O⁶-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансфераза). Использование Темодала в течение 5 дней в 28-дневной схеме терапии обуславливает интенсивное снижение уровня AGAT, редуцируя способность ДНК к репарации и обеспечивая цитотоксический эффект препарата. Основываясь на этих сведениях, изучены новые режимы применения Темодала: пролонгированное использование в течение 6–7 недель, применение в течение 7 дней с 7-дневным интервалом и длительное использование в течение 21 дня с 7-дневным перерывом.

Изучены фармакокинетический профиль, дозолимитирующая токсичность и максимально переносимая доза Темодала. Режим 6–7-недельного использования препарата комбинировался с лучевой терапией. Дозолимитирующая токсичность и максимально переносимая доза составили 100 мг/м²/сут в монорежиме и 85 мг/м²/сут при сочетании с лучевой терапией. Выраженность инактивации AGAT зависела от дозы Темодала и длительности лечения: доза более 100 мг/м²/сут обусловила снижение активности AGAT к 8-му дню, меньшие дозы (85–100 мг/м²/сут) ингибировали AGAT к 15-му дню терапии [11].

Модификация режима монотерапии Темодалом — пролонгированный непрерывный режим (75 мг/м²/сут в течение 6 недель, каждые 9 недель) — была применена испанской группой по изучению сарком (II фаза) для терапии ранее леченных прогрессирующих сарком мягких тканей (23 пациента) [12]. Авторам удалось достичь успеха у 17% больных (частичные ремиссии), а у 13% пациентов произошла стабилизация процесса. Широкий спектр эффективности и благоприятный токсический профиль Темодала позволяют приступить к изучению его сочетанного использования с другими цитостатическими агентами.

Заключение

Для редких форм меланомы в настоящее время нет единой классификации в связи с отсутствием точных критериев оценки опухолевого поражения. Основным методом лечения вне зависимости от объема поражения таких опухолей на сегодняшний день остается хирургический, даже при рецидивных формах. Целесообразность выполнения лимфадессекции и ее объем при меланоме СО необходимо обсуждать индивидуально. Очевидна необходимость использования химиотерапии в доступных вариантах, разработки новых форм местного воздействия и применения таргетных препаратов для профилактики местных рецидивов и генерализации процесса. Современная химиотерапия данных опухолей предполагает использование перспективного противоопухолевого препарата Темодал (темозолomid). Он характеризуется широким спектром терапевтического действия, удовлетворительной переносимостью, возможностью использования у ранее леченных больных, может безопасно применяться в пролонгированных режимах и в комбинациях с другими цитостатиками, имеет удобную лекарственную форму для внутривенного введения. Перспективным представляется его дальнейшее изучение при лечении редких форм опухолей, к которым относят меланому СО ПНПП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shah J. *Oncology and Surgery Head Neck Tumours. Elsevier 6th Edition, New York, 2012.*
2. Чиссов В. И., Старинский В. В. *Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний в Российской Федерации в 2010 г. Москва. 2012. Chissov V. I., Starinskij V. V. Zabolevayemost' i smertnost' ot zlokachestvennyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii v 2010 g. Moskva 2012.*
3. Stupp R, et al. *Proc ASCO 2001;20: abstr. 232.*
4. Lee SM, Bettiger DC, Tratcher N. *Melanoma: chemotherapy. Br Med Bull 1995;51 (3):609-30.*
5. Albino AP, Reed JA. *Melanoma. In: De Vita, Rosenberg S. Cancer. Principles and practice of oncology. Phil: Lippincott, 1997:1935-2011.*
6. Bleehen NM, Newlands ES, Lee SM, et al. *Cancer Research Campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. J Clin Oncol 1995;13 (4):910-3.*
7. Middleton MR, Lunn JM, Morris C, et al. *O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in pretreatment tumour biopsies as a predictor of response to temozolomide in melanoma. Br J Cancer 1998;78 (9):1199-202.*
8. Gibbs P, O'Day S, Richards J, et al. *Proc ASCO 2000;19: abstr. 572.*
9. Gonzalez R, O'Day S, Gibbs P, et al. *Cancer Invest 2000;18:101-2.*
10. Kaufman R, Wolfgang J. *Temozolomide Global Investigators Clinical Update, winter 2001/2002:17-8.*
11. de Bono J, Denis L, Patnaik A. *Eur J Cancer 2001;37 (suppl. 6): S31. abstr. S105.*
12. Garcia del Muro X, et al. *Proc ASCO 2001;20: abstr. 1412.*

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ СРЕДНЕГО УХА

THE EXPERIENCE OF MIDDLE EAR CANCER TREATMENT

П. В. Светицкий, М. А. Енгибарян

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону
Контакты: Светицкий Павел Викторович — e-mail: svetitskiy.p@gmail.com

P. V. Svetitzky, M. A. Yengibaryan

*FSBI Rostov scientific research oncology center Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don
Contacts: Svetitzky Pavel Viktorovich — e-mail: svetitskiy.p@gmail.com*

Рак среднего уха (PCY) является крайне редким заболеванием. Данная патология встречается в единичных случаях, составляя до 0,06% среди всех онкологических заболеваний. Среди злокачественных опухолей уха на долю PCY приходится до 5%. Операция в комбинации с облучением и химиотерапией повышает выживаемость больных. В отделении опухолей головы и шеи РНИОИ за период с 2003 по 2013 г. находилось на лечении 7 больных PCY (3 мужчины и 4 женщины). У всех больных был плоскоклеточный рак. Проведена предоперационная лучевая терапия на гамма-терапевтическом аппарате “Theratron” — СОД 45 Гр. Операция заключалась в резекции височной кости и наружного слухового прохода. Трём больным с шейными метастазами была проведена адекватная клиническому статусу лимфодиссекция в объеме IIA-B, III уровня. В послеоперационном периоде больные получили адъювантную химиотерапию (цисплатин, фторурацил). В результате проведенного лечения 2 года прожили 4 больных, 3 года — 2. Представлен случай клинического наблюдения больной 42 лет с распространенным PCY, получившей предоперационное облучение. Пациентке была проведена радикальная операция: субтотальная резекция височной кости с обнажением лицевого нерва, сигмовидного синуса и луковичи яремной вены. Наблюдается в течение 8 месяцев без признаков продолженного роста.

Ключевые слова: рак среднего уха, резекция височной кости, адъювантная химиотерапия.

ABSTRACT

Tympanum cancer is an extremely rare disease which accounts for about 0,06% from all malignant tumors. The proportion of this disease among ear malignant tumors is about 5 percent. It was stated that surgery in combination with radio- and chemotherapy increases overall survival. Within the period of 2003-2013 seven patients with squamous cell tympanum cancer (3 males and 4 females) were treated and followed up in head and neck department of Rostov scientific research oncology center. All patients received preoperative gamma-therapy with mean dose 45 Gy, then underwent surgery (temporal bone and external auditory canal resection); three of them went through lymphnode dissection (IIA-B and III levels); all patients had adjuvant chemotherapy (cisplatin, 5-fluorouracil). Four patients survived within two years, two — 3 years. The clinical case of 42-years old patient with locally advanced tympanum cancer who received preoperative radiotherapy, subtotal temporal bone resection with facial nerve, sigmoid sinus and jugular vein bulb exposure is presented in this article. The follow up period accounts for more than 8 months without signs of progression.

Key words: *tympanum cancer, temporal bone resection, adjuvant chemotherapy.*

Рак среднего уха (PCY) является крайне редким заболеванием. По данным отечественных и зарубежных авторов, данная патология встречается в единичных случаях, составляя до 0,06% среди всех онкологических заболеваний [1, 2]. Доля PCY среди злокачественных опухолей уха составляет до 5% [3, 4]. Факторами, предрасполагающими к развитию PCY, являются термические или химические ожоги, радиационное облучение, длительное раздражение барабанной полости гнойным отделяемым, способствующим развитию грануляций, полипов и их малигнизации [5].

PCY диагностируется, как правило, на стадии уже распространенного процесса или во время проведения операции [6]. Этим можно объяснить отсутствие до настоящего времени общепринятой классификации стадий заболевания. В классификациях, предложенных К. И. Плесковым [7] и Б. А. Шварцем [8], за основу определения стадии заболевания взята степень

деструкции костной ткани. Однако в клинической практике до оперативного вмешательства, даже с использованием современной аппаратуры, не всегда возможно объективно оценить распространенность процесса в височной кости. По данным авторов, кровотечения и зловонные выделения из уха возникают при III стадии опухоли, хотя могут наблюдаться при II и даже I стадии. Также при выставлении III и IV стадий PCY не учитывается наличие шейных метастазов.

Сложности, существующие до настоящего времени при определении распространенности процесса и выставлении стадии PCY, можно объяснить анатомо-топографическими особенностями среднего уха и сравнительно небольшим клиническим материалом по данной патологии, представленным в отечественных и зарубежных публикациях.

Согласно Руководству Минздрава РФ “Алгоритм объемов диагностики и лечения злокачественных новообразова-

ний" (2002), при II стадии РСУ размеры опухоли в среднем ухе не должны превышать 5,0 см. Однако полость среднего уха, включая собственно барабанную полость, аттик и подвал (hypotympanum), имеет существенно меньшие размеры. В аналогичном Руководстве 2010 г., а также в Стандартах лечения онкологических заболеваний, изданных Минздравом РФ, вообще отсутствует раздел, посвященный РСУ.

При лечении больных РСУ принято использовать комбинированный метод: облучение и операцию, которая проводится в объеме субтотальной резекции височной кости [9, 10]. Химиотерапия назначается в основном с паллиативной целью.

Результаты лечения РСУ неудовлетворительные. Резекция височной кости с удалением опухоли позволяет достичь трех- и пятилетней выживаемости в 41 и 35% случаев [11]. Операция в комбинации с облучением и химиотерапией повышает выживаемость больных [12].

В отделение опухолей головы и шеи ФГБУ РНИОИ РФ за десятилетний период с 2003 по 2013 г. были госпитализированы 13 420 больных, из которых диагноз РСУ был установлен у 7 (0,05%) пациентов (3 мужчин и 4 женщин). Возраст больных РСУ составлял от 35 до 65 лет. У двух женщин в связи с прогрессированием процесса имел место паралич лицевого нерва. У всех больных наружный слуховой проход был obturated опухолью. Диагноз был гистологически подтвержден: плоскоклеточный рак. Все пациенты получили предоперационное облучение на гамма-терапевтическом аппарате "Theratron Equipox" канадской компании "Best Theratronics Ltd". Облучению в статическом режиме с двух полей подвергались первичный очаг (область среднего уха) и регионарные (околоушные и верхние шейные) лимфатические узлы. РОД составляла 2,0 Гр, СОД — 40–45 Гр.



Рисунок. КТ черепа больной плоскоклеточным раком правого среднего уха. Опухоль распространяется в наружный слуховой проход с разрушением вершины пирамиды височной кости, пещеры, основания нижней внутренней поверхности сосцевидного отростка до сигмовидного синуса

Figure. CT scan of skull of the patient with squamous cell cancer of right tympanum. Tumor spreads into external auditory canal destroying pyramid's top, antrum, mastoid base until sigmoid sinus



ISAPS

5-й ЮБИЛЕЙНЫЙ

международный симпозиум
по пластической хирургии
с курсом ISAPS

новые горизонты в эстетической медицине

14-18 МАЯ 2014

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



Контактные телефоны: +7 (499)245-73-88
www.isapscongressmoscow2014.com
www.plastickafedra.com

Организаторы:
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Кафедра пластической реконструктивной
хирургии, кафедра догоспитальной и неотложной
технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова
РОПРХ
РОХ

При поддержке:
Министерства здравоохранения РФ
Департамента здравоохранения
г. Москвы






реклама

Хирургические вмешательства на височной кости мы проводили по типу радикальных операций на среднем ухе с удалением пораженной костной ткани и наружного слухового прохода. Трех больным, имевшим шейные метастазы, была проведена лимфодиссекция в объеме IIA-B, III уровня. После выписки пациентам по месту жительства назначалась химиотерапия: препараты цисплатина и фторурацила (3–5 курсов).

В результате проведенного лечения 2 года прожило 4 больных, 3 года — 2 пациента. Одна больная, прооперированная в начале 2013 г., наблюдается в течение 8 месяцев без признаков рецидива.

Больная Д., 42 года (ист. бол. № С431/в), поступила в отделение опухолей головы и шеи РНИОИ 14.01.2013 с диагнозом: рак правого среднего уха с прорастанием в наружный слуховой проход. Болеет полтора года. Лечилась у ЛОР-врача по месту жительства по поводу хронического гнойного среднего отита. Гистологический анализ ткани из слухового прохода выявил плоскоклеточный рак. Получила лучевую терапию (СОД 45 Гр). В связи с продолжением роста опухоли была направлена в РНИОИ.

При поступлении лицо симметричное. Правый наружный слуховой проход obturirovan опухолью. Имеются кровянистые с гноем выделения. Шейные лимфатические узлы не увеличены. Клинические анализы в пределах нормы. Снижение слуха по типу нарушения звукопроводения. Данные компьютерной томографии (КТ) свидетельствуют о наличии опухоли среднего уха с распространением на височную кость (рисунок).

Операция проведена 18.01.2013. В заушной области по переходной складке проведен разрез до кости с продлением вниз до верхушки сосцевидного отростка. Осуществлена общеполостная радикальная операция на среднем ухе. В процессе трепанации височной кости удалена опухоль среднего уха вместе с пораженной костью, включая верхушку сосцевидного отростка, до здоровых тканей. Удалены остатки наковальни и молоточка. При удалении пораженной опухолью кости в области пирамиды были обнажены горизонтальный участок лицевого нерва, предлежащий сигмовидный синус и луковица яремной вены. Возникшее кровотечение из травмированного участка сигмовидного синуса было остановлено тампонадой с помощью гемостатической губки. Операция закончилась формированием наружного слухового прохода из тканей ушной раковины.

Больная выписана домой для проведения адьювантной химиотерапии. Длительность наблюдения без продолженного роста опухоли составляет 8 месяцев.

Таким образом, РСУ является редким и тяжелым заболеванием, чаще с неблагоприятным исходом. Данная патология требует совершенствования существующих и поиска новых методов диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McCabe B. F. *Controversy in the Management of Tumors of the Ear*. In: Thawley S. E., Panje W. R. *Comprehensiv Management of Head and Neck Tumors*. W. B. Saunders Company, 1987; I:272-275.
2. my-mediks.ru/content/zlokachestvennye-opukholi-rak-srednego-ukha
3. Попадюк В. И., Сотникова С. В. Наша тактика при лечении больных злокачественными опухолями уха. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 2000;1:24-26. Popadyuk V. I., Sotnikova S. V. *Nasha taktika pri lechenii bol'nyh zlokachestvennyimi opukholiyami uha*. *Zhurnal ushnyh, nosovyh I gorlovyh boleznei*, 2000;1:24-36.
4. Рак среднего уха — симптомы болезни, профилактика и лечение. www.eurolab.ua/diseases/542/ Rak srednego uha — simptomy bolezni, profilaktika I lecheniye. www.eurolab.ua/diseases/542/
5. Пачес А. И. Опухоли среднего уха. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000:292–96. Paches A. I. *Opuholi srednego uha. Opuholi golovy I shei*. М.: Медицина, 2000:292-96.
6. Levenson M. *Tumors of the Middle Ear and Mastoid*. Ear 9 Surgery Information Center.
7. Плесков К. И. Классификация злокачественных опухолей уха. Цит. по Погосову В. С., Шантурову А. Г., Антонищу В. Ф. *Злокачественные опухоли. Методические рекомендации для врачей и студентов мединститута*. М., 1975:6–8. Pleskov K. I. *Klassifikaciya zlokachestvennyh opuholei uha*. Cit. po Pogosovu V. S., Shanturovu A. G., Antoniv V. F. *Zlokachestvennye opuholi. Metodicheskiye rekomendacii dlya vrachei I studentov medinstituta*. М., 1975:6–8.
8. Шварц Б. А. Злокачественные новообразования ЛОР органов. М.: Медгиз, 1961:335-36. Shvartz B. A. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya LOR organov*. М.: Medgiz. 1961:335-36.
9. Погосов В. С. Атлас оперативной оториноларингологии. М.: Медицина, 1983:76-80. Pogosov V. S. *Atlas operativnoi otorinolaringologii*. М. Медицина, 1983:75-80.
10. Антонищ В. Ф. Клиника, диагностика и лечение при новообразованиях уха. Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 1982. 30 с. Antoniv V. F. *Klinika, diagnostika I lecheniye pri novoobrazovaniyah uha*. *Autoref. diss. doct. med. nauk*. М., 1982. 30 s.
11. Рак наружного и среднего уха — www.lor-oncology.ru/cancerear/ Rak naruzhnogo I srednego uha.
12. Левин Л. Т., Темкин Я. С. Хирургические болезни уха. М.: Медгиз, 1948:164-65. Levin L. T., Temkin Y. S. *Hirurgicheskiye bolezni uha*. М.: Medgiz, 1948:164-65.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ТИССУКОЛ В ХИРУРГИИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

THE FIRST EXPERIENCE OF TISSUCOL USE IN HEAD AND NECK SURGERY

Е. Н. Новожилова, А. П. Федотов, М. В. Новожилов, М. В. Паскова

Московская городская онкологическая больница № 62

Контакты: Новожилова Елена Николаевна — e-mail: E-novozhilova@yandex.ru

E. N. Novozhilova, A. P. Fedotov, M. V. Novozhilov, M. V. Paskova

Moscow municipal oncology hospital № 62

Contacts: Novozhilova Elena Nikolaevna — e-mail: E-novozhilova@yandex.ru

В статье представлен первый опыт использования фибринового клея Тиссукол в Московской городской онкологической больнице № 62. В клинике методика успешно использована у 20 больных, 14 из которых имели опухолевую патологию головы и шеи (12 — после операций на лимфатической системе шеи, 2 — после резекции околоушной слюнной железы), а 6 пациентов — опухолевую патологию женской репродуктивной системы. Возраст пациентов, у которых применялся Тиссукол, составлял от 33 до 47 лет. Пациенты с патологией женской репродуктивной системы имели ожирение 2–3-й ст. У всех этих пациентов в послеоперационном периоде отмечалась обильная и длительная лимфоррея, которая сохранялась после удаления вакуум-дренажей, что потребовало проведения дополнительной терапии. Во всех случаях применена двухкомпонентная система Тиссукол.

Авторы применили данный препарат в различных клинических ситуациях. Однако наибольшую эффективность Тиссукол показал при использовании для купирования обильной длительной лимфорреи. Успешным также было введение Тиссукола в полость при наличии слюнных свищей (после резекции околоушной железы). Приведенное клиническое наблюдение больного с кистозной лимфангиомой шеи ярко демонстрирует возможности данного препарата и позволяет рекомендовать его к применению в других областях онкологии. Подробно представлена методика применения Тиссукола.

Ключевые слова: гемостатические средства, фибриновый клей, Тиссукол, лимфоррея.

ABSTRACT

The first experience of fibrinous glue Tissucol use in Moscow municipal oncology hospital № 62 is presented in the following article. This method was successfully applied in the clinic on 20 patients: fourteen of them had head and neck tumors (12 — after surgery on cervical lymphatic collectors, 2 — after parotid resection), and six — with gynecological tumors (all these patients had obesity of II–III degree). Patients' age varied between 33 and 47 years old. Profuse and prolonged lymphorrhoea persisting after vacuum drainage removal was noticed in postoperative period which required some additional conservative therapy. In all these cases two-component system Tissucol had been applied. The authors used Tissucol in various clinical situations, but the most evident efficacy was noticed in cases of profuse lymphorrhoea. Intracavitary infusions of Tissucol were also successful in patients with salivary fistulas after parotid resection. The clinical case presented in the article (patient with neck cystic lymphangioma) demonstrates capabilities of this drug and makes it possible to recommend it for the use in the other oncology fields. Detailed procedure of Tissucol application is also presented in the article.

Key words: hemostatic drugs, fibrinous glue, Tissucol, lymphorrhoea.

С октября 2012 г. в Московской городской онкологической больнице появился препарат Тиссукол (Tissucol Kit, Baxter). В настоящее время мы можем поделиться опытом его использования в хирургической клинике.

Фибриновый клей Тиссукол представляет собой лиофилизат связывающего белка, в том числе фибриноген, фибронектин, фактор XIII, плазминоген и раствор аprotинина.

Тиссукол воспроизводит завершающие стадии физиологического процесса свертывания крови: под воздействием тромбина, фактора XIII и ионов кальция фибриноген превращается в фибрин. В результате образуется эластичный и прочный фибриновый сгусток, обеспечивающий гемостаз и заживление

окружающих тканей. Для предупреждения преждевременного лизиса сгустка в клей добавляют ингибитор протеаз аprotинин, благодаря защитному действию которого сгусток сохраняется до нескольких недель. В ходе заживления раны сгусток полностью растворяется [1].

Тиссукол является высокоэффективным местным гемостатическим средством, которое обладает способностью быстро склеивать ткани и восстанавливать их структуру и функцию [2, 3].

Благодаря своему комплексному действию Тиссукол может быть полезен в различных областях хирургии:

- остановка кровотечения из капиллярных сосудов, вдоль сосудистого шва;

- склеивание и уплотнение тканей (укрепление швов при риске их несостоятельности, в сложных анатомических зонах, фиксация протезов и имплантов, предварительное уплотнение пористых материалов, например, сосудистых протезов;

- поддержка заживления ран (при кожной трансплантации в зонах с низкой васкуляризацией, при кожных язвах и тканевых некрозах, в сочетании с коллагеновыми пленками, губчатым веществом кости);

- в качестве средства для переноса клеточных культур (например, эндотелиальных клеток, кератиноцитов);

- в стоматологии (при экстракции зубов, хирургии периодонта).

Применяемая доза Тиссукола зависит от размера поверхности, которую нужно покрыть. Можно руководствоваться правилом, что 1 мл Тиссукола плюс 1 мл раствора Тромбина — объем, достаточный для заклеивания поверхности около 10 см². При нанесении клея путем распыления того же количества хватит на поверхность площадью около 100 см².

В настоящее время опубликовано большое количество материалов, подтверждающих эффективность и безопасность Тиссукола в сердечно-сосудистой, торакальной, нейрохирургии, в комбустиологии и пластической хирургии, в ЛОР-практике, травматологии, стоматологии [3].

В нашей практике мы успешно использовали Тиссукол у 20 больных, 14 из которых были пациентами отделения опухолей головы и шеи (12 — после операций на лимфатической системе шеи и 2 — после резекции околоушной слюнной железы) и 6 пациентов находились в гинекологическом отделении (после операций Дюкена).

У всех больных в послеоперационном периоде отмечалась обильная и длительная лимфорея, которая сохранялась после удаления вакуум-дренажей.

Пациенты были в возрасте от 33 до 47 лет. В гинекологическом отделении все пациентки имели ожирение 2–3-й ст. Во всех случаях мы применяли двухкомпонентную систему Тиссукол. Для первого компонента, согласно инструкции, мы смешивали Тиссукол с раствором аprotинина, а для второго — Тромбин с раствором кальция хлорида (все компоненты содержатся в специальной упаковке и смешиваются ex tempore). Затем оба шприца с приготовленными растворами мы помещали в систему Дупложект и вводили в полость под кожными лоскутами.

У 14 пациентов было достаточно лишь одного введения Тиссукола и наложения плотной давящей повязки для купирования лимфорей. У 5 больных было необходимо повторить введение препарата дважды. И лишь одному больному потребовалось 4-кратное введение Тиссукола.

Необходимо отметить, что для успешного действия препарата необходимо соблюдение ряда условий и правил.

1. Перед введением Тиссукола необходимо тщательно осушить полость (что мы выполняли при помощи пункционной иглы и электрического отсоса).

2. Быстрое и тщательное смешивание компонентов клея (перед помещением в систему Дупложект, где происходит их непосредственное взаимодействие).

3. Необходимо учитывать, что на полимеризацию требуется время. То есть после введения Тиссукола необходимо в течение 10–15 мин создать плотное давление на всю поверхность (валиком, повязкой).

4. Эффективность действия препарата зависит от температуры. Наилучший результат достигается при подогревании растворов до 37°C. Препарат из холодильника нужно подогреть!

5. Доза зависит от способа нанесения и размера покрываемой поверхности.

Помимо больных с лимфореей, мы пробовали использовать Тиссукол для укрепления глоточного шва у пациентов во время ларингэктомии. Однако каких-либо особенностей в заживлении раны у них мы не отметили. Успешным было введение Тиссукола в полость при наличии слюнных свищей (после резекции околоушной железы). У обоих пациентов достаточно было однократного введения препарата для купирования данного осложнения. Но наиболее ярко проявил себя Тиссукол именно в случаях с обильной длительной лимфореей.

Приводим один из клинических примеров:

Пациент Я., 44 года, поступил в отделение опухолей головы и шеи МГОб № 62 23.07.2013 с жалобами на наличие опухоли больших размеров на шее слева. Из анамнеза известно, что опухоль появилась около 20 лет назад и постепенно увеличивалась в размерах. При осмотре вся боковая поверхность шеи слева была занята эластичным мягкотканым образованием, ограничено подвижным.

По данным МРТ, опухоль представляла из себя многокамерное образование 15x20x7 см, распространялась ниже уровня ключицы.

27.07.2013 под наркозом выполнено удаление опухоли мягких тканей шеи. При ревизии было установлено, что она состояла из нескольких кистозных тонкостенных полостей, связанных друг с другом, фиолетового и желтого цвета. Ножка опухоли уходила в область левого лимфовенозного угла. С особой тщательностью был выделен грудной лимфатический проток, который имел в данном случае рассыпной тип. Каждая из ветвей его была лигирована и прошита. Однако в раннем послеоперационном периоде (уже на 2-е сутки) возникла обильная лимфорея. Белое хилезное отделяемое поступало по вакуум-дренажам до 1500 мл в сут. Столь обильное выделение лимфы продолжалось около недели, консервативными мероприятиями не купировалось. При этом общее состояние больного не страдало, при контрольных рентгенографических исследованиях легких изменений в легких и плевральных полостях не было, общий белок сохранялся на уровне 60–70 г/л.

Гистологическое заключение: № 6673/64544–64552.

Макропрепарат: Кистозное образование размерами 16,0x21,5x6,5 см, заполненное красноватой и желтоватой жидкостью. Кисты на разрезе многокамерные.

Микроскопическое описание: Многокамерное кистозное образование, стенки которого представлены фиброзной тканью, выстланными однослойным уплощенным эпителием без атипии. В стенках полостей отмечается наличие очагов лимфоидной ткани с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми зародышевыми центрами.

Заключение: Кистозная лимфангиома шеи.

Учитывая столь обильную лимфорею, решено было прибегнуть к использованию Тиссукола. Несмотря на продолжающееся выделение лимфы, вакуум-дренаж был удален (прежде полость была тщательно осушена при помощи электроотсоса). Ex tempore приготовлена смесь клеящих компонентов и помещена в систему Дупложект. Под лоскуты введено 2 дозы Тиссукола. В течение часа больной находился в положении на левом боку с очень плотной давящей повязкой (сутки). На следующий день было отмечено, что кожные лоскуты плотно прилежат, за исключением надключичной зоны (в проекции ножек кивательной мышцы). При пункции оттуда было эвакуировано 150 мл белой лимфы. В течение недели полость сохранялась в том же объеме,

и в ней появились фиброзные перемычки (по типу “медовых сот”), что требовало выполнения пункции из разных точек. Рана зажила первичным натяжением, швы были сняты.

Лимфорея в том же объеме продолжалась еще в течение недели, и объем ее не уменьшался. Было решено ввести Тиссукол повторно. Вероятно, из-за фиброзных перемычек в полости не удалось полностью ее облитерировать. В медиальном отделе надключичной зоны возникло болезненное выбухание тканей, кожа над ним была гиперемирована. У больного поднялась температура до 38°C. Поэтому в перевязочной полости была вскрыта. При ревизии ткани были рыхлые. Из полости поступало в большом количестве белое хилезное отделяемое. Полость была максимально осушена. После этого в нее введено 2 дозы Тиссукола, наложена плотная давящая повязка. Больной в течение 2 ч лежал на левом боку с валиком в области шеи. При осмотре на следующий день признаков воспаления в области введения препарата не отмечено, температура нормализовалась. Кожные лоскуты плотно прилежали (отчетливо визуализировались анатомические контуры надключичной ямки), дренажное отверстие полностью закрылось. Лимфорея прекратилась. Через 3 дня пациент был выписан по месту жительства. Данное наблю-

дение ярко демонстрирует возможность купирования обильной лимфореи при помощи препарата Тиссукол.

Заключение

Препарат Тиссукол имеет широкий спектр применения в хирургии с целью достижения локального гемостаза и ускорения заживления ран. Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности препарата Тиссукол для купирования обильной длительной лимфореи при операциях в области головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инструкция по применению препарата Тиссукол // Инструкция по применению препарата Тиссукол.
2. Redl H, et al. The influence of ionic additives on Fibrin Structure and on the Morphology and Growth of Human fibroblasts/ Comparison of two fibrin Glues. *Med Welt* 1995;85 (22);769-77.
3. Gouillat C, Tete B, Frering V, et al. Evaluation of the effectiveness of Two fibrin Glue for patients undergoing Resternotomy or Reoperation After Cardiac Operations. *Multicentral Study. J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 87;234-53.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАПРЕЛСА (ВАНДЕТАНИБ) У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

OUR EXPERIENCE OF CAPRELSA (VANDETANIB) APPLICATION IN PATIENTS WITH METASTATIC MEDULLARY THYROID CANCER

П. О. Румянцев¹, П. А. Исаев², В. В. Полькин², Т. А. Агабабян², Н. К. Силантьева², А. А. Ильин², В. С. Медведев²

¹ ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

² ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Обнинск

Контакты: Румянцев Павел Олегович — e-mail: pavelrum@gmail.com

P. O. Rumyantzev¹, P. A. Isayev², V. V. Pol'kin², T. A. Agababyan², N. K. Silant'yeva², A. A. Il'yin², V. S. Medvedev²

FSBI Scientific endocrinology center Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

FSBI Medical radiological scientific center Ministry of Healthcare of Russia, Obninsk

Contacts: Rumyantzev Pavel Olegovich — e-mail: pavelrum@gmail.com

Среди всех гистологических типов рака щитовидной железы медуллярный рак составляет в среднем 5%. Медуллярная карцинома имеет нейроэндокринную природу и возникает из парафолликулярных клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин (С-клетки). Медуллярный рак в сравнении с папиллярным и фолликулярным раком отличается высокой агрессивностью опухолевой прогрессии, ранняя и обширная метастатическая диссеминация. Примерно в половине случаев медуллярный рак щитовидной железы диагностируется на 3-й или 4-й стадии опухоли, что не оставляет выбора кроме применения методов системного лечения. Терапия радиоактивным йодом при медуллярном раке априори неэффективна. Попытки химиотерапии (доксорубицин, цисплатин и др.) при высокой токсичности лечения не продемонстрировали клинически значимой эффективности. Опыт применения дистанционной лучевой терапией не дал обнадеживающих результатов в связи с радиорезистентностью опухоли. В последнее время опубликованы результаты клинических исследований, подтверждающих значимый противоопухолевый эффект тирозинкиназных ингибиторов, при этом токсичность их невысока в сравнении с традиционной химиотерапией.

Приводится описание клинических наблюдений трех неоперабельных больных медуллярным раком щитовидной железы, получавших лечение препаратом Капрелса (МНН — вандетаниб). Диапазон терапевтических эффектов варьировал от полной регрессии опухоли до долговременной стабилизации опухолевого процесса.

Ключевые слова: меланома, медуллярный рак щитовидной железы, отдаленные метастазы, таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, вандетаниб.

ABSTRACT

Medullary carcinoma accounts for 5% in average among all other histological types of thyroid cancer. It has neuroendocrine nature and originates from parafollicular thyroid cells (C-cells) producing calcitonin. In comparison to papillary and follicular carcinoma medullary thyroid cancer differs by its high aggressiveness, early and extended metastatic dissemination. Approximately in half of cases this type of cancer is diagnosed in advanced stages, so the treatment choice seems to be restricted just to systemic methods.

Radioiodine therapy is a priori ineffective in case of medullary cancer. Chemotherapy (doxorubicin, cisplatin, etc.) demonstrated no clinically relevant effectiveness but high toxicity. External beam irradiation also failed to show positive results of treatment due to radioresistance of tumor cells. The results of clinical studies demonstrating significant antitumor activity of tyrosine kinase inhibitors were published recently; their toxicity was relatively low in comparison with traditional chemotherapy. Three clinical cases of inoperable medullary thyroid cancer are presented in this article; all patients received Caprelsa (vandetanib). Its therapeutic effectiveness varied from complete tumor regression to long-term stabilization..

Key words: medullary thyroid carcinoma, distant metastases, targeted therapy, multikinase inhibitors, vandetanib.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) составляет около 5% всех случаев злокачественных новообразований органа [1, 2]. Медуллярная карцинома имеет нейроэндокринную природу и возникает из парафолликулярных клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин (С-клетки). Примерно в половине случаев МРЦЖ диагностируется на 3-й и 4-й ста-

дии опухоли, что актуализирует поиск эффективных методов системной терапии. Терапия радиоактивным йодом априори неэффективна при данном гистологическом типе карциномы щитовидной железы ввиду неспособности С-клеток синтезировать тироидные гормоны и, следовательно, захватывать йод. К традиционной химиотерапии (доксорубицин, цисплатин и др.)



Капрелса®
вандетаниб

ПЕРВЫЙ зарегистрированный
в России лекарственный
препарат для терапии
МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА
щитовидной железы*

Медиана
выживаемости без
прогрессирования
30,5 месяцев**1

КАПРЕЛСА® КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛП-002238.

Торговое наименование: Капрелса® (Caprelsa®).

Международное непатентованное наименование: вандетаниб.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ПОКАЗАНИЯ

Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к вандетанибу или любому вспомогательному веществу. Врожденный синдром удлинения интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания. Пациенты с интервалом QTc более 480 мс. Одновременное применение с другими лекарственными средствами, способными удлинить интервал QTc и/или вызывающие трепетание/мерцание: мышьяк, цизаприд, эритромицин (внутривенно), торемифен, мизоластин, моксифлоксацин, антиаритмические средства IA и III класса. Детский возраст до 18 лет. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Печеночная недостаточность.

С ОСТОЖНОСТЬЮ: умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина ≥ 30 и <50 мл/мин).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ¹

Внутрь по 300 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 300 мг или 3 таблетки 100 мг), вне зависимости от приема пищи. Таблетка также может быть диспергирована в 50 мл негазированной питьевой воды. Другие жидкости использовать нельзя. Таблетку следует опустить в воду, не измельчая, помешивать до полного разрушения (в течение около 10 минут) и сразу же выпить полученную суспензию. Обмывая стенки стакана, налить еще 50 мл воды, и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата Капрелса® можно также вводить через назогастральный зонд или гастростому.

¹ Полный текст раздела, включая дозирование у особых популяций пациентов смотрите в полном варианте инструкции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями при применении препарата Капрелса® были диарея, сыпь, тошнота, артериальная гипертензия и головная боль. Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся в завершённых клинических исследованиях с участием пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат Капрелса®. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, <1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100), редко ($\geq 1/10000$, <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения. Со стороны сердца и сосудов: Очень часто: удлинение интервала QTc на ЭКГ^{1,2}, артериальная гипертензия; Часто: ишемические цереброваскулярные явления, гипертонический криз; Нечасто: сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, нарушения ритма, нарушение сердечной проводимости, желудочковая аритмия и остановка сердца. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Очень часто: диарея, тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия; Часто: стоматит, сухость во рту, колит, дисфагия, запор, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение; Нечасто: панкреатит, перитонит, непроходимость кишечника, перфорации кишечника, недержание кала. Общие расстройства: Очень часто: утомляемость, астения, боль, отек; Часто: лихорадка; Нечасто: нарушение заживления ран. Лабораторные и инструментальные данные: Очень часто: удлинение интервала QTc на ЭКГ; Часто: снижение массы тела, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение концентрации креатинина в крови; Нечасто: повышение концентрации гемоглобина, повышение активности амилазы в сыворотке. Со стороны обмена веществ и питания: Очень часто: снижение аппетита, гипокальциемия; Часто: гипокалиемия, гиперкальциемия, гипергликемия, обезвоживание, гипонатриемия; Нечасто: нарушение питания (истощение). Со стороны эндокринной системы:

Часто: гипотиреозидизм. Нарушения психики: Очень часто: бессонница; Часто: депрессия, тревожность. Со стороны почек и мочевыводящих путей: Часто: протеинурия, почечнокаменная болезнь, гематурия, дизурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию; Нечасто: хроматурия, анурия. Со стороны дыхательной системы: Часто: носовое кровотечение, кровохарканье, пневмонит; Нечасто: дыхательная недостаточность, аспирационная пневмония. Со стороны кожи и подкожных тканей: Очень часто: сыпь и другие кожные реакции (включая акне, сухость кожи, дерматит, зуд), реакции фоточувствительности, поражение ногтей; Часто: ладонно-подошвенная эритродисестезия, алопеция; Нечасто: буллезный дерматит. Со стороны органа зрения: Очень часто: структурные изменения роговицы (включая роговичный преципитат и помутнение роговицы); Часто: нечеткость зрения, конъюнктивит, сухость глаз, нарушения зрения, фотопсия, радужные круги вокруг источника света, глаукома, кератопатия; Нечасто: катаракта, нарушение аккомодации. Со стороны нервной системы: Очень часто: головная боль, парестезия, дизестезия, головокружение; Часто: тремор, летаргия, потеря сознания, нарушение равновесия, нарушения вкуса; Нечасто: судороги, клонус, отек мозга. Инфекционные и паразитарные заболевания: Очень часто: назофарингит, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей; Часто: пневмония, сепсис, грипп, цистит, синусит, ларингит, фолликулит, фурункул, грибковые инфекции, пиелонефрит; Нечасто: аппендицит, стафилококковые инфекции, дивертикулит, целлюлит, абсцесс брюшной стенки. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: Часто: желчнокаменная болезнь.

¹ У 13,4% пациентов в группе вандетаниба интервал QTc (по Базетту) составил ≥ 500 мс по сравнению с 1,0% в группе плацебо. Удлинение интервала QTcF на >20 мс отмечено у более чем 91% пациентов, >60 мс – у 35% пациентов, >100 мс – у 1,7% пациентов. В связи с удлинением интервала QTc у 8% пациентов была снижена доза препарата.

² Включая 2 случая со смертельным исходом (один в связи с сепсисом и один в связи с сердечной недостаточностью) у пациентов с интервалом QTc более 550 мс.

На фоне монотерапии вандетанибом отмечали случаи развития аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт», синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы, интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) и синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Ожидается, что у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получающих вандетаниб, эти нежелательные явления будут отмечаться нечасто. Нарушения зрения, например, нечеткость зрения, часто наблюдали у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат Капрелса®. Плановое исследование с помощью щелевой лампы выявило помутнение роговицы (вортикозные кератопатии) у пациентов, однако регулярное офтальмологическое обследование с помощью щелевой лампы не требуется. В рандомизированном исследовании у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы очень часто отмечали следующие изменения лабораторных показателей: белок и кровь в моче (экспресс-анализ с помощью тест-полосок), повышение концентрации тиреотропного гормона, гемоглобина и креатинина в сыворотке крови, повышение активности амилазы, повышение активности липазы. Отмечали повышение концентрации креатинина 1–2 степени СТСАЕ, что может быть связано с ингибированием ОСТ2 (см. раздел «Фармакокинетика»). У пациентов, принимавших вандетаниб, отмечали повышение концентрации гемоглобина в среднем на 0,5–1,5 г/дл по сравнению с исходным значением.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Дата утверждения – 19.09.2013.

* Нерезектабельный метастатический и местно-распространенный медуллярный рак щитовидной железы.

** Медиана не достигнута, расчетная.

1. Wells SA, Jr. et al. J Clin Oncol 2012;30:134–141.

МРЩЖ оказался малочувствительным, при этом токсичность такой терапии была чрезвычайно высока [3, 4]. Дистанционная лучевая терапия также не обладает значимым терапевтическим эффектом, поэтому ее использование ограничено паллиативными целями [5]. В последнее время опубликованы результаты клинических исследований, подтверждающих значимый противоопухолевый эффект тирозинкиназных ингибиторов, при этом токсичность их сравнительно невысока [6–8].

Уровень кальцитонина в крови является специфичным и чувствительным индикатором рецидива МРЩЖ [9]. Уровень кальцитонина и раково-эмбрионального антигена в сыворотке крови являются суррогатными биомаркерами динамики и прогноза опухоли. Объективный ответ на противоопухолевую терапию оценивается с помощью таких методов визуализации, как компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография, путем регулярного контроля количества и размеров опухолевых очагов согласно критериям международной системы RECIST 1.1.

Материал и методы

В настоящей публикации представлен собственный клинический опыт применения препарата Капрелса (вандетаниб) путем демонстрации трех клинических случаев лечения неоперабельных больных с метастазами медуллярного рака щитовидной железы.

В процессе лечения помимо клинического наблюдения с определением артериального давления регулярно выполнялись следующие анализы: ЭКГ, общий и биохимический анализ крови (калий, натрий, кальций, магний, АЛС, АСТ, ТТГ).

Оценка размеров метастатических очагов опухоли проводилась методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), интерпретация результатов проводилась по системе RECIST 1.1. Исследование выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе SOMATOM Sensation Open (Siemens) до и после внутривенного болюсного введения 100–120 мл контрастного вещества (Ультравист 370) со скоростью 2,5–3,5 мл/сек в артериальную и венозную фазы контрастирования. МСКТ-исследования выполняли в положении больного лежа на спине с вытянутыми над головой руками. Параметры МСКТ-исследования: напряжение 120kV; сила тока в среднем 95mAs (в зависимости от конституции пациента); матрица изображения 512 x 512 пикселей; толщина томографического среза — 5 мм, коллимация — 6 x 2 мм. Полученные МСКТ-данные реконструировали с толщиной среза 2,5 мм и инкрементом 1–1,5 мм. МСКТ выполнялась до начала таргетной терапии и через каждые 12 недель в процессе ее проведения. Анализ данных проводился двумя независимыми рентгенологами. При МСКТ оценивали первичный очаг, зоны регионарного и отдаленного метастазирования.

Содержание кальцитонина определялось в сыворотке крови с использованием радиоиммунологических наборов CIS bio International (Франция). Исследования проводились в дублях. Предел обнаружения наборов для определения уровня кальцитонина составлял 0,5 пг/л.

Результаты

Клинический случай 1.

Больная М., 51 год, поступила с жалобами на сухой кашель, одышку, слабость. Из анамнеза выяснено, что в 2008 г. при эхографическом исследовании выявлена узловатая патология щитовидной железы, от предложенной операции больная кате-

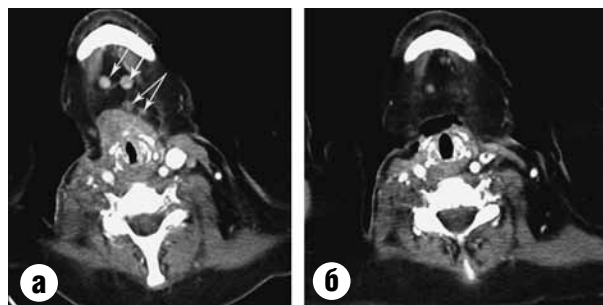


Рис. 1. МСКТ шеи больной М. в динамике. МСКТ до (а) и через 3 месяца после (б) лечения препаратом Капрелса (вандетаниб) 200 мг/сут. Полная регрессия опухолевых очагов на фоне лечения. а — в области щитовидного хряща определяется мягкотканое образование неправильной формы, с достаточно ровными и четкими контурами спереди, сзади имеющее нечеткие контуры и инфильтрирующее прилежащие структуры. По передней поверхности образования и в подбородочной области определяются увеличенные лимфатические узлы (стрелки). б — на месте рецидивной опухоли определяется некроз. Сохраняется единственный неувеличенный лимфатический узел в подбородочной области

Figure 1. CT scans of patient M., follow-up: (a) before vandetanib 200 mg per day treatment, (b) three months after the treatment. Complete clinical tumor regression.

A — soft tissue tumor mass with irregular shape and rather clear contours anteriorly, and posteriorly infiltrating surrounding tissues. Arrows show enlarged lymphnodes in the submandibular region close to the tumor mass.

B — Necrosis on the place of previous tumor. Solitary lymphnode of normal size is seen in submandibular area

горически отказалась, за медицинской помощью не обращалась. Состояние больной ухудшилось в марте 2010 г., появились слабость, недомогание, диарея, похудание. Госпитализирована в онкологическое отделение по месту жительства. Установлен клинический диагноз: рак щитовидной железы. 30.03.2010 выполнена субтотальная тиреоидэктомия, шейная лимфаденэктомия справа. Гистологическое исследование: широкоинвазивный фолликулярный рак щитовидной железы с амилоидозом стромы. С 18.05.2010 по 02.07.2010 проведен курс дистанционной лучевой терапии на ложе щитовидной железы и боковой лимфоколлектор шеи справа, СОД 60 Гр. Больная с декабря 2010 г. по апрель 2012 г. на осмотры не являлась. При обращении 12.04.2012 к онкологу по месту жительства выявлен рецидив заболевания, рекомендована радиойодтерапия. В радиологической клинике при пересмотре стекол установлен диагноз: медуллярный рак щитовидной железы. На серии МСКТ шеи от 22.06.2012 определяются увеличенные лимфатические узлы: по ходу сосудистого пучка слева до 16 мм, позади околоушной слюнной железы справа до 11 мм, подбородочные до 8 мм. В ложе щитовидной железы — многоузловое образование неправильной формы, неоднородной структуры до 49 мм (рис. 1а). На серии МСКТ органов грудной полости определяются уплотнение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов в прикорневых отделах на фоне умеренно усиленного с обеих сторон легочного рисунка, на этом фоне — множественные очаговые образования в обоих легких до 9 мм. Просветы трахеи, главных, долевого и видимых сегментарных бронхов не сужены, просвет трахеи несколько смещен в проксимальном отделе. Определяются увеличенные лимфатические узлы: трахеобронхальные справа до 18 мм,

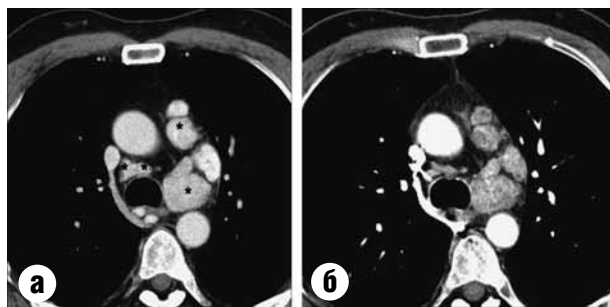


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки больного К. (мягкотканый режим). Медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы средостения. МСКТ до (а) и после (б) таргетной терапии препаратом Капрелса (вандетаниб) 300 мг/сут. Стабилизация опухолевого процесса.

а — в средостении определяются множественные увеличенные лимфатические узлы (отмечено *).

б — через 24 месяца на фоне терапии количество и размеры лимфоузлов не изменились, новых очагов опухоли не выявлено

Figure 2. CT scan of patient K.'s chest (soft tissue regimen) before (a) and after vandetanib 300 mg/day treatment. Medullary thyroid carcinoma with mediastinal metastases, stabilization.

A — multiple enlarged lymphnodes in mediastinum (marked by *).

B — in 24 months of treatment their number and size are stable, no new metastatic sites detected

слева до 8 мм, претрахеальные до 8 мм, бифуркационные до 22 мм, бронхопульмональные до 22 мм, в левой подмышечной области до 14 мм. При трахеоскопии от 23.06.2012 голосовая щель узкая, элементы гортани отечные, правая голосовая складка ограничена в подвижности. В трахее на всем протяжении по всем стенкам визуализируются разрастания розовой бугристой ткани суживая ее просвет менее чем на 1/3. Уровень кальцитонина сыворотки крови составил 1515,1 пг/мл. Больной с 22.06.2012 с симптоматической и паллиативной целью назначен прием Капрелса (вандетаниб) внутрь в дозе 300 мг/сут, через две недели доза была снижена до 200 мг/сут ввиду выраженных побочных явлений. Спустя 3 месяца при контрольном МСКТ обнаружена полная регрессия опухоли в ложе удаленной щитовидной железы (рис. 16). Уровень кальцитонина через 12 месяцев на фоне лечения упал до 92,4 пг/мл и продолжает прогрессивно снижаться. Общая продолжительность лечения 19 месяцев, переносимость удовлетворительная, пациента продолжает терапию.

Клинический случай 2.

Больной К., 26 лет. Обратился в областной онкологический диспансер в апреле 2007 года с жалобами на чувство дискомфорта в левой поясничной области, снижение массы тела, гипергидроз, периодические гипертонические кризы (АД до 212/127 мм рт. ст.).

Считает себя больным с января 2007 г., не лечился. При эхографическом исследовании была выявлена опухоль левого надпочечника. На серии МСКТ брюшной полости, прицельно области надпочечников, в области нижнего полюса левого надпочечника, располагаясь между ножками (надпочечник в размерах не увеличен, не деформирован, дифференцируется четко), определяется округлое образование 16 x 9 мм, с четкими контурами, гомогенной структуры, плотностью от 30 до 40 ед.Н. Правый надпочечник не изменен. Заключение: МСКТ-картина образования левого надпочечника. 24.04.2007 была выполне-

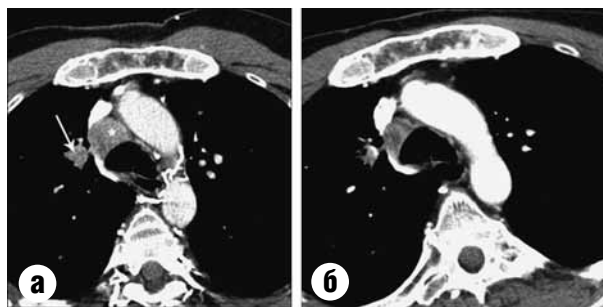


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки больного Е. (мягкотканый режим). Медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы средостения. МСКТ до (а) и после (б) терапии. Частичная регрессия опухоли.

а — в средостении определяются увеличенные претрахеальный лимфатический узел (отмечено *) и лимфатический узел в верхней части корня правого легкого (стрелка).

б — через пять месяцев на фоне терапии размеры лимфоузлов уменьшились более чем на 30%

Figure 3. CT scans of patient E.'s chest (soft tissue regimen) before (a) and after vandetanib treatment. Medullary thyroid carcinoma with mediastinal metastases, partial clinical regression.

A — enlarged pretracheal lymphnode (marked with *) in mediastinum and in the upper part of right lung root (arrow).

B — in 5 months of treatment the size of nodes decreased by 30%

на операция — адреналэктомия слева. При морфологическом исследовании: опухоль трабекулярного строения состоит из гиперхромных клеток с эксцентрично расположенными полиморфными ядрами — феохромоблостома.

Жалобы, предъявляемые больным при поступлении, купированы, АД нормализовалось. В октябре 2007 г. при эхографическом исследовании шеи выявлены объемные образования в щитовидной железе и зонах регионарного лимфооттока. По результатам цитологического исследования установлен высокодифференцированный рак. Отдаленных метастазов выявлено не было. 18.10.2007 операция — тиреоидэктомия, модифицированное фасциально-фуллярные иссечения клетчатки шеи справа и слева. Гистологическое исследование. Неинкапсулированный медуллярный рак щитовидной железы, представленный несколькими фокусами, с инвазией в собственную капсулу и за ее пределы в прилежащую ткань железы (Ca+, ChrA+, Tg+), часть клеток опухоли фагоцитирована. В жировой клетчатке множественные метастазы медуллярного рака в верхних, средних и заакцессорных лимфатических узлах. В послеоперационном периоде проведен курс дистанционной лучевой терапии на область удаленной щитовидной железы и зоны регионарного лимфооттока. Через 2,5 месяца выявлен продолженный рост опухоли в лимфатических узлах шеи и переднее-верхнего средостения. Учитывая распространенность опухолевого процесса, пациент был направлен на консультацию в федеральный медицинский центр, где диагноз медуллярного рака щитовидной железы был подтвержден. После получения морфологического заключения было высказано предположение о наличии у больного синдрома Сиппла (МЭН типа 2а). Молекулярно-биологическим исследованием установлена точечная мутация в 634 кодоне (1q11) протоонкогена RET. Уровень кальцитонина составил 2247,91 пг/мл (0–10), СЕА 42,63 нг/мл (0–3,5). С февраля 2008 г. больному назначена системная лекарственная терапия: Капрелса (вандетаниб) внутрь 300 мг/сут. На фоне проводимого лечения отмечена частичная



Рис. 4. Проявления специфической кожной сыпи как вероятного осложнения на фоне лечения препаратом Капрелса (вандетаниб)
Figure 4. Specific skin reaction as a possible vandetanib treatment complication

регрессия очагов-мишеней (рис. 2 а, б), снижение уровня кальцитонина до 142,3 пг/мл, РЭА — до 9,1 нг/мл.

При очередном контрольном обследовании выявлено дальнейшее уменьшение размеров теней метастатических опухолей и снижение уровня онкомаркеров (кальцитонина до 85 пг/мл, РЭА до 5,6 нг/мл). Общая продолжительность лечения составила 58 месяцев. На фоне лечения периодически появлялась кожная сыпь, степень выраженности I (NCI–CTCAEv3), которая купировалась назначением топических средств. Наличие положительной динамики со стороны опухолевых очагов явилось основанием для продолжения таргетной терапии.

Клинический случай 3.

Пациент Е., 52 года. Диагноз: Медуллярный рак щитовидной железы, спорадический. pT3N1bM1. Метастазы в лимфатические узлы средостения, печень, легкие, грудные и поясничные позвонки.

Из анамнеза болезни: оперативное лечение в объеме тиреоидэктомии и лимфаденэктомии было выполнено 11.08.2008. Гистологическое исследование: широкоинвазивный, мультифокальный медуллярный рак щитовидной железы, в лимфатических узлах метастазы аналогичного рака, с тотальным замещением нескольких из узлов (рис. 3а). По месту жительства назначе-

на иммунотерапия. При контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания, развитие болевого синдрома. В связи с отрицательной динамикой опухолевого процесса лечащим врачом назначен препарат Капрелса (вандетаниб) 300 мг/сут внутрь. При очередном обследовании после 5 месяцев таргетной терапии отмечена частичная регрессия опухоли (рис. 3 б), болевые ощущения исчезли. Из нежелательных явлений отмечена кожная сыпь (рис. 4), степень I (NCI–CTCAEv3), которая не является основанием для отмены препарата. Общая продолжительность лечения 38 месяцев. Учитывая положительный ответ на лечение, назначение Капрелсы (вандетаниба) пролонгировано.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Румянцев П. О., Ильин А. А., Румянцева У. В., Саенко В. А. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 448. // Rumyantsev P. O., Ilyin A. A., Rumyantzeva U. V., Sayenko V. A. Rak schitovidnoi zhelezy. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu. Moskva: GEOTAR-Media, 2009. S.448.
2. Kloos R. T., Eng C., Evans D. B., et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;6:565-612.
3. Orlandi F., Caraci P., Berruti A. et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann. Oncol*. 1994;8:763-765.
4. Nocera M., Baudin E., Pellegriti G., et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br. J. Cancer*. 2000;6:715-718.
5. Fersht N., Vini L., A'Hern R., Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2001;12:1161-1168.
6. Wells S. A., Jr., Robinson B. G., Gagel R. F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin. Oncol*. 2012;2:134-141.
7. Keating G. M., Lyseng-Williamson K. A., Frampton J. E. Vandetanib: a guide to its use in advanced medullary thyroid cancer. *BioDrugs*. 2012;6:431-435.
8. Frampton J. E. Vandetanib: in medullary thyroid cancer. *Drugs*. 2012;10:1423-1436.
9. Machens A., Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2010;6:2655-2663.

МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕРЕОЛИТОГРАФИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

MULTICOMPONENT MICROSURGICAL RECONSTRUCTION OF FACIAL SKULL WITH THE USE OF STEREOLITOGRAPHIC MODELING AND TITANIUM IMPLANTS (CLINICAL CASE)

И. В. Решетов^{1,2}, В. А. Черехаев⁴, Д. В. Давыдов³, А. П. Поляков^{1,2}

¹ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, Москва

²Кафедра онкологии и пластической хирургии ФГОУ ИПК ФМБА РФ, Москва

³Кафедра челюстно-лицевого-протезирования МГМСУ им. А. Е. Евдокимова, Москва

⁴НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва

Контакты: Поляков Андрей Павлович — e-mail: appolyakov@mail.ru

I. V. Reshetov^{1,2}, V. A. Cherekaev⁴, D. V. Davydov³, A. P. Polyakov^{1,2}

¹Moscow P. A. Hertenzen scientific research center

²Institute of advanced training FMBA RF, department of oncology and plastic surgery

³Moscow A. E. Evdokimov state university of medicine and dentistry, department of maxillo-facial prosthesis

⁴Moscow acad. N. N. Burdenko scientific research institute RAMS

Contacts: Polyakov Andrei Pavlovich — e-mail: appolyakov@mail.ru

Лечение опухолей челюстно-лицевой области представляет серьезную проблему в связи с уникальностью ее анатомических и функциональных структур. Исход такого лечения находится в прямой зависимости от степени радикальности выполняемой операции. Для достижения онкологического и эстетического результата необходимо использовать весь арсенал методов удаления и реконструкции тканей.

С целью усовершенствования пластического закрытия обширных сочетанных дефектов лицевого скелета и мягких тканей лица, образовавшихся в результате удаления злокачественных опухолей, разработан метод комплексной реконструкции обширных комбинированных дефектов челюстно-лицевой зоны. При этом используется комплекс пластических материалов — различных микрохирургических аутотрансплантатов и алломатериалов с этапной реконструкцией. Улучшение результатов реконструктивно-пластических операций в онкологии зависит от возможностей предварительного планирования. Решению этой задачи значительно способствует внедрение в медицинскую практику лазерных информационных технологий.

Представлено клиническое наблюдение успешного комбинированного лечения рецидива эстезионеробластомы решетчатого лабиринта с многокомпонентной микрохирургической реконструкцией лицевого скелета с использованием стереолитографического моделирования и титановых имплантатов.

Комбинация костно-мышечного лоскута с другими висцеральными, кожно-мышечными аутотрансплантатами, титановыми пластинами, биосовместимыми материалами не вызывает увеличения частоты осложнений со стороны трансплантата и в реципиентной ране. Это позволяет применять для полноценной функциональной реабилитации костно-мышечные лоскуты в сочетании с другими аутотрансплантатами и различными алломатериалами в зависимости от задач реконструкции.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, эстезионеробластома, многокомпонентная микрохирургическая реконструкция.

ABSTRACT

The treatment of patients with tumors of maxillo-facial region is a serious problem due to the unicity of these anatomical and functional structures. The results of the treatment are in the close relationship with the radicalism of surgery performed. All methods of tissue removal and reconstruction need to be used for good clinical and esthetical results achievement.

In the process of further improvement of plastic closure of huge facial skull and soft tissues defects after malignant tumors removal we developed the method of their complex reconstruction. We used the whole complex of plastic materials (various microsurgical autotransplants and allomaterials) with step-by-step reconstruction. The improvement of reconstructive surgery results depends on the quality of preoperative planning, and laser information technique significantly contributes to the solving of this problem.

Here we present a clinical case of successful combined treatment of relapsed ethmoidal olfactory neuroblastoma with multicomponent microsurgical reconstruction of facial skull and the use of stereolithographic modeling and titanium implants.

The combination of bony-muscular flap with the other visceral or bony-muscular autotransplants, titanium sheets or biocompatible materials does not increase the complication rate from both transplant and recipient wound and, thus, seems to be useful for complete functional rehabilitation of the patient.

Key words: head and neck tumors, olfactory neuroblastoma, multicomponent microsurgical reconstruction.

Лечение опухолей челюстно-лицевой области представляет серьезную проблему в связи с уникальностью ее анатомических и функциональных структур. Результаты их лечения находятся в прямой зависимости от степени радикальности выполняемой операции.

В последнее время при лечении местно-распространенных опухолей челюстно-лицевой области намечаются тенденции к использованию комбинации лечебных методов. Для достижения онкологического и эстетического результата необходимо использовать весь арсенал методов удаления и реконструкции тканей с применением естественных и искусственных пластических материалов: ауто- и аллотрансплантатов с включением слизистой оболочки, мышечной, костной ткани, висцеральных тканей и аллотрансплантатов — титановых пластин, биосовместимых полимеров и др. [1, 2].

Для изучения возможностей усовершенствования пластического закрытия обширных сочетанных дефектов лицевого скелета и мягких тканей лица, образовавшихся в результате удаления злокачественных опухолей, нами разработан метод комплексной реконструкции комбинированных дефектов челюстно-лицевой области. При этом используется комплекс пластических материалов — различных микрохирургических ауто- и аллотрансплантатов с этапной реконструкцией [3–5].

Приоритетной задачей реабилитации при реконструкции орбитофациальных и ороорбитофациальных дефектов является сохранение после резекции стенок орбиты нормального анатомо-функционального положения и двигательной функции глазного яблока в максимально возможном объеме или создание условий для глазного эндопротезирования в случае выполнения экзентерации орбиты.

Для устранения дефектов средней зоны лица (верхняя челюсть, нижняя стенка орбиты) в настоящее время имеется значительный выбор ауто- и аллотрансплантатов. Наиболее часто используются подвздошный, малоберцовый и лопаточный костный ревааскуляризованные лоскуты [6–8]. При этом существует определенный алгоритм выбора ауто- и аллотрансплантатов в соответствии с вариантом дефекта по классификации J. Group (2010) [9]. Несмотря на разработанные технологии реконструкции средней зоны лица с использованием данных ауто- и аллотрансплантатов, встречаются клинические ситуации, требующие дополнительных технических решений.

При этом используется комплекс пластических материалов — различных микрохирургических ауто- и аллотрансплантатов с этапной реконструкцией и технология лазерной стереолитографии. Особенно это актуально для устранения комбинированных челюстно-орбитальных дефектов с сохранением глазного яблока.

В настоящее время методом выбора является использование аутокостных трансплантатов. Однако элементы невааскуляризованного костного трансплантата погибают и постепенно замещаются тканью реципиента, также отмечаются уменьшение размера лоскута до 28% и деформация костной ткани [10]. В эксперименте доказано, что ревааскуляризованный костный трансплантат в сроки через 6 и 12 месяцев после ауто- и аллотрансплантации сохраняет свой прежний размер и гистоморфометрические

параметры даже после моделирования костного лоскута. Со временем под воздействием нагрузок происходит морфо-функциональная перестройка, увеличивается прочность кровоснабжаемых костных ауто- и аллотрансплантатов, и они не подвергаются “рассасыванию” [11]. Очень важным фактором является устойчивость ревааскуляризованного костного ауто- и аллотрансплантата к инфекции [12]. Процессы репарации в пересаженном ревааскуляризованном костном фрагменте аналогичны таковым в здоровой костной ткани [13]. Одним из преимуществ ревааскуляризованных костных ауто- и аллотрансплантатов является возможность их моделирования в соответствии с задачами реконструкции путем поднадкостничных переломов. Многократные сегментарные остеотомии с сохранением надкостницы и надежным остеосинтезом не оказывают влияния на способность к росту, жизнеспособность, репарацию и консолидацию кости. Однако в 3–9% случаев может наблюдаться отсутствие консолидации в зоне остеотомии [14–16].

По нашему мнению, реберный ауто- и аллотрансплантат (цельный или расщепленный) обладает необходимыми характеристиками для пластического закрытия челюстно-орбитальных дефектов, а его комбинация с металлостеосинтезом и гидрогелевыми имплантатами повышает эффективность ортотопической реконструкции орбиты, сохраняя биосовместимость с окружающими мягкими тканями [17].

Успех свободной костной ауто- и аллотрансплантации определяется адекватностью восстановленного кровоснабжения костного фрагмента и качеством (стабильностью) остеосинтеза [18, 19]. Для жизнеспособности костных лоскутов большое значение имеют метод и техника проведения остеосинтеза, нарушение технологии и неправильное выполнение может привести к некрозу лоскутов [20]. В связи с устойчивостью остеоцитов к ишемии до 25 часов хирурги имеют возможность планомерного проведения остеосинтеза с соблюдением всех правил травматологии и ортопедии [12]. При выборе его метода учитывается необходимость обеспечения стабильного остеосинтеза при реконструкции стенок орбиты.

В случае использования реберного ауто- и аллотрансплантата создается избыток длины фрагмента ребра и выполняется его поднадкостничная резекция. Надкостница рассекается в продольном направлении на 1–1,5 см и отсекается распатором. Освобожденный от надкостницы фрагмент ребра резецируется, но при этом оставляется 0,5–1,0 см ребра, “защищенного” от периоста. На расстоянии 0,5 см от спила ребро перфорируется дрелью. При перфорации на расстоянии менее 0,5 см от края ребра возможно сдавление его костномозгового канала. Запас костной ткани компактной пластинки ребра толщиной 0,5 см обеспечивает прочность костного шва и предотвращает от раскола костной пластинки при функциональных нагрузках. После точного сопоставления спилов ребра и фрагментов челюсти в ребре и костных фрагментах челюсти дрелью наносятся перфорационные отверстия в количестве не менее трех. Минимальное расстояние от спила кости составляет 0,5 см. При этом диаметр сверла должен быть несколько меньше диаметра винта. Далее накладывается титановая пластина и крепится титановыми самонарезающими

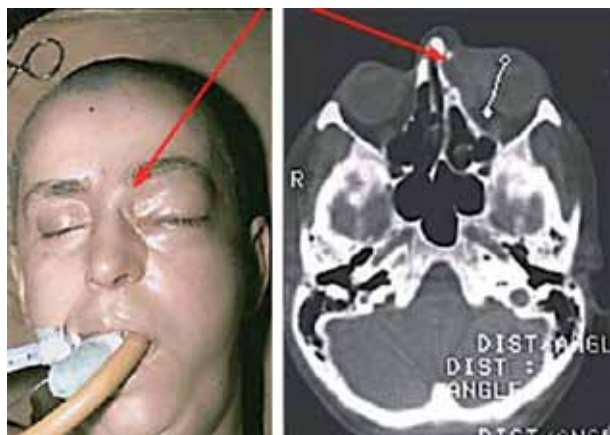


Рис. 1. Внешний вид больной до операции. Отмечается деформация в области орбиты и решетчатого лабиринта. На КТ-скане стрелкой указана опухоль, инфильтрирующая ткани орбиты

Figure 1. Appearance of the patient before surgery. Evident orbit and ethmoidal deformation. Arrow on CT scan shows the tumor infiltrating orbit tissues

винтами 1,2 x 5 или 1,2 x 6 мм. Зона остеосинтеза укрывается отсепарованной ранее надкостницей.

Для обеспечения стабильности в зоне остеосинтеза мы используем титановые сетчатые пластины, толщина которых составляет 0,6 мм, или титановые минипластины толщиной в 1,0 мм различной формы: X-образной, Y-образной, T-образной.

Остеосинтез расщепленного фрагмента ребра с костями лицевого скелета при реконструкции стенок орбиты выполняется по тем же принципам, но в этом случае необходимо отметить следующее: целесообразно использовать титановые минипластины различной конфигурации, все манипуляции с расщепленным фрагментом ребра следуют выполнять с большой осторожностью для предотвращения его непреднамеренных повреждений. Спицевой метод остеосинтеза в настоящее время применяется редко.

При устранении дефектов нижней стенки орбиты наиболее важно восстановление переднего края нижней стенки. В этом случае для восстановления дна орбиты можно использовать титановые, титано-гидрогелевые конструкции, импланты из биосовместимого полиэтилена и др. Для коррекции положения глазного яблока хорошо зарекомендовал себя метод чрескожной объемзамещающей имплантации эластичного гидрогелевого эндопротеза инъектором оригинальной конструкции.

Улучшение результатов реконструктивно-пластических операций в онкологии зависит от возможностей предварительного планирования. Решению этой задачи способствует внедрение в медицинскую практику лазерных информационных технологий. Стереолитография, являясь одним из бурно развивающихся направлений оперативного изготовления прототипов, макетов и даже функциональных объектов по их трехмерным компьютерным моделям, реализует принцип прямого формообразования трехмерных объектов путем последовательного (в частности, послойного) наращивания материала [21]. Задачи, решаемые с помощью индивидуальной стереолитографической модели, условно можно разделить на три группы: первая — это планирование резекционного этапа у пациента с наличием злокачественного образования; вторая — планирование реконструктивной операции для устранения дефекта, сформированного на предшествующих этапах лечения;



Рис. 2. Операционный краниоорбитофациальный дефект

Figure 2. Postoperative cranio-orbital defect



Рис. 3. Висцеральный реваккуляризованный сальниковый АТП

Figure 3. Visceral re-vascularized omental autotransplant

третья — оценка необходимости коррекции сложносоставного аутотрансплантата после реконструктивной операции и решение вопроса о проведении повторных улучшающих корригирующих операций.

Планирование резекционного этапа с использованием модели позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса, вовлеченность смежных анатомических структур, лучше оценить и наглядно спланировать резекционный этап в плане радикальности и последующей реконструкции. Использование лазерных информационных технологий на этапе планирования позволяет наметить оптимальный объем резекции с учетом последующей реконструктивной операции. Лазерное прототипирование обеспечивает возможность дооперационного моделирования костного аутотрансплантата, позволяет формировать его по заранее известным параметрам, что приводит к снижению травматизации донорской раны. Использование костного аутотрансплантата, смоделированного по стереолитографической модели, позволяет достичь максимальной точности восстановления резецированных костей лицевого скелета и получить хороший функциональный и эстетический результат. Возможность интраоперационного использования стерильного стереолитографического шаблона облегчает этап моделирования костного аутотрансплантата и позволяет существенно уменьшить продолжительность оперативного вмешательства.

Приводим клиническое наблюдение многокомпонентной микрохирургической реконструкции лицевого скелета с использованием стереолитографического моделирования и титановых имплантатов "Конмет":



Рис. 4. Изолированный реvascularизированный реберный АТП

Рис. 5. Стереолитографическая модель лицевого скелета пациентки

Figure 4. Isolated re-vascularized costal autotransplant

Figure 5. Stereolithographic model of patient's facial skull

Больная К., 46 лет, с диагнозом: Эстеziонейробластома решетчатого лабиринта слева. Хирургическое лечение в 1977 г. Рецидив, хирургическое лечение в 1991 г. Второй рецидив.

Морфология (№ 71598–612): Эстеziонейробластома с выраженным инфильтративным ростом в мягкие ткани.

Из анамнеза: в 1977 г. проведено хирургическое лечение эстеziонейробластомы решетчатого лабиринта слева и в 1991 г. — хирургическое лечение рецидива. В 1997 г. при контрольном обследовании выявлен второй рецидив заболевания. Опухоль распространялась в решетчатый лабиринт, орбиту, полость носа, гайморову пазуху, переднюю черепную ямку (рис. 1). По этому поводу в МНИОИ на первом этапе комбинированного лечения был проведен курс предоперационной лучевой терапии: СОД — 30 Гр / 40 Гр по экв. В рамках второго этапа комбинированного лечения больной выполнена операция: краниоробитофациальная резекция слева с микрохирургической пластикой сальниковым лоскутом. Для улучшения косметического результата сформированы кожно-мышечно-конъюнктивальные лоскуты верхнего и нижнего века.

Интраоперационно выполнена резекция мягких тканей лица, верхнечелюстной пазухи, носовых раковин, нижнемедиальной стенки орбиты, решетчатого лабиринта, клеток решетчатого лабиринта до твердой мозговой оболочки. В зоне большого гребешка твердой мозговой оболочки (в проекции сагиттального синуса) отмечена инфильтрация, что потребовало резекции твердой мозговой оболочки. С использованием операционного микроскопа под оптическим увеличением с применением микрохирургической техники произведено прецизионное удаление опухоли с медиальной полусферы оболочек глазного яблока с резекцией конъюнктивы, внутренних прямой и косой мышц глубиной до склеры с сохранением корня глаза. Сформирован обширный сочетанный орбитофациальный дефект с обнажением вещества головного мозга (рис. 2). Дефект твердой мозговой оболочки ушит атравматическим швом. Устранение дефекта выполнено аутотрансплантатом из фрагмента фартука большого сальника, сформированного по принятой методике (рис. 3), пластика нижней и медиальной стенок орбиты осуществлена изолированным реvascularизированным реберным лоскутом (рис. 4), который установлен в положение переднего края нижней стенки орбиты и фиксирован титановыми минипластинами.

Сетчатой титановой пластиной “Конмет” толщиной 0,5 мм выполнено восстановление конуса нижней орбиты. Через 1,5 месяца с целью коррекции мягких тканей орбиты и установления глазного яблока в правильное анатомо-физиологическое положение выполнена чрескожная объемзамещающая им-



Рис. 6. Внешний вид больной через 1 месяц после операции

Figure 6. Appearance of the patient at 1 month after surgery

плантация эластичного гидрогелевого эндопротеза инъектором оригинальной конструкции. Через отдельный конъюнктивальный разрез (6–7 мм) тупым путем была сформирована полость для эндопротеза. На конъюнктиву наложен непрерывный шов. Трансконъюнктивальный доступ был использован вследствие его минимальной травматичности, позволяющей избежать типичных осложнений, связанных с чрескожной техникой. Для оценки результата реконструкции выполнено стереолитографическое моделирование. На модели (рис. 5) видно правильное положение реvascularизированного реберного аутотрансплантата, резорбтивных изменений не отмечается, достигнута полная симметрия с контрлатеральной стороной. Достигнут хороший косметический и функциональный результат (рис. 6). Двигательная функция глазного яблока сохранена в полном объеме. Диплопии нет.

Далее пациентке проведен курс послеоперационной протонной лучевой терапии. В последующем у больной последовательно реализовались единичный транзиторный метастаз в сальниковый лоскут, что в 2006 г. потребовало его удаления, и метастазы в лимфоузлы шеи слева в 2008 г., по поводу чего была выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия. В 2010 г. у больной выявлен второй рецидив эстеziонейробластомы с интракраниальным ростом. Проведен курс протонной лучевой терапии. В настоящее время опухолевой патологии у пациентки нет.

Все вышесказанное указывает на то, что онкологические пациенты должны находиться под наблюдением онколога пожизненно, так как течение опухолевого процесса непредсказуемо, и его проявления могут реализоваться в любые отдаленные сроки. Также необходимо отметить стабильное состояние титанового имплантата “Конмет” на протяжении всего срока наблюдения (16 лет), несмотря на кажущиеся неблагоприятные условия в виде проведенных химиотерапии, дистанционной γ -терапии и протонной терапии. Пациентка после завершения лечения вернулась к своей прежней работе и в настоящее время успешна в профессиональной деятельности и семейной жизни.

Заключение

Алгоритм реконструкции в онкологической клинике заключается в устранении наиболее инвалидизирующего в функциональном плане или несовместимого с жизнью дефекта, создании условий для проведения комплекса специализированной противоопухолевой терапии. Далее, после оценки результатов лечения при отсутствии продолженного роста, что крайне важно, учитывая III–IV стадию заболевания или отдаленное метастазирование, выполняется отсроченная реконструкция менее зна-

чимых функционально, но более важных эстетически структур челюстно-лицевой области.

Комбинация костно-мышечного лоскута с другими висцеральными, кожно-мышечными аутотрансплантатами, титановыми пластинами, биосовместимыми материалами не вызывает увеличения частоты осложнений со стороны трансплантата и в реципиентной ране. Это позволяет применять для полноценной функциональной реабилитации костно-мышечные лоскуты в сочетании с другими аутотрансплантатами и различными алломатериалами в зависимости от задач реконструкции.

Динамическое наблюдение за онкологическими пациентами целесообразно проводить пожизненно.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dobke M., Suliman A., Herrera F. et al. Concepts and defect-oriented approaches to head and neck reconstruction // *Онкохирургия*. 2013. Т. 5. № 3. С. 44-52.
2. Reshetov I., Polyakov A., Batukhtina E., Filushin M. Bioengineered reconstruction of upper digestive tract. The Plastic Surgery Research Council 58th Annual Meeting Abstract Supplement. *Plastic and Reconstructive Surgery. Journal of the American Society of Plastic Surgeons*; 131 (55):101.
3. Чиссов В. И., Решетов И. В., Кравцов С. А. и др. Комплексная реконструкция ротоглотки и тканей лица // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2002. № 3. С. 47-57. Chissov V. I., Reshetov I. V., Kravtsov S. A. I dr. *Kompleksnaya rekonstrukciya rotoglotki i tkanei litza* // *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi hirurgii*. 2002. № 3. s. 47-57.
4. Reshetov I. V., Kravtsov S. A., Matorin O. V. et al. Orthotopic reconstruction of head and neck organs of oncological patients. *Congress ESPRAS Abstract book.*, p. 41. Vienna, 2005.
5. Mixer R. C., Mayfield K., Dibbell D. G., Rao V. K. Intraoral reconstruction with a microvascular peritoneal flap. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88:452-7.
6. Neligan P. C. Head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:260-9.
7. Thoma A. Microsurgical reconstruction of the head and neck. *Clin Plast Surg* 2005;32:11-12.
8. Dobke M. Mohs' surgery for facial soft tissue malignancies: successes and limitations — reconstructive surgeon perspective. *Oncosurgery* 2012;4:105-12.
9. Brown J. S., Shaw R. J. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol* 2010;11 (10):1001-8.
10. Rune B., Eberg M. Grafts to the Nose in Binder's Syndrome (Maxillonasal Dysplasia): A Follow-Up of Eleven Patients with the Use of Profile Roentgenograms. *J Plast Reconstr Surgery* 1998;101:297-304.
11. Gosain A. K., Liansheng S., Santoro T. D., Amarante M. T., Simmons D. J. Long-Term Remodeling of Vascularized and Nonvascularized Onlay Bone Grafts: A Macroscopic and Microscopic Analysis. *Plast Reconstr Surg* 1999;103 (5):1443-50.
12. De Boer H. H., Wood M. B. Bone Changes in the vascularized fibular graft. *J Bone Joint Surg* 1989;71 (3):374-8.
13. Merckx M. A. W., Malta J. C., Freihofer H. P. M. et al. Radiographic and histologic analyses of tooth eruption through autogenous and xenogenous (Bio-Oss) bone grafts. *J Craniomaxillofacial Surg* 1996;24 (suppl. 1):76.
14. Brow K. L. Limb reconstruction with vascularized fibular grafts after bone tumor resection. *J Clin Orthoped* 1991;262:64-73.
15. Disa J. J., Hidalgo D. A., Cordeiro P. G., Winters R. M., Thaler H. Evaluation of Bone Height in Osseous Free Flap Mandible Reconstruction: An Indirect Measure of Bone Mass. *J Plast Reconstr Surgery* 1999; 103:1371-7.
16. Gur E., Chiodo A., Pang C. Y. et al. The Vascularized Pig Fibula Bone Flap Model: Effects of Multiple Segmental Osteotomies on Growth and Viability. *J Plast Reconstr Surgery* 1999;103:1436-42.
17. Давыдов Д. В., Валуев Л. И., Сытов Г. А., Перова Н. В. Гидрофильный инъекционный имплантат для коррекции мягких тканей орбиты при анофтальмическом синдроме / *Актуальные проблемы офтальмологии*. Благовещенск, 1997. С. 6-8. Davydov D. V., Valuyev L. I., Sytov G. A., Perova N. V. *Gidrofilynyi injekcionnyi implantat dlya korrekcii myagkih tkanei orbity pri anoftalmicheskom syndrome* // *Aktualnye problem oftalmologii*. Blagoveshchensk, 1997. S.6-8.
18. Белоусов А. Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. Санкт-Петербург, 1998. Belousov A. E. *Plasticheskaya, rekonstruktivnaya i esteticheskaya hirurgiya*. Sankt-Peterburg, 1998.
19. Белоусов А. Е., Ткаченко С. С. Микрохирургия в травматологии. Л.: Медицина, 1988. 224 с. Belousov A. E., Tkachenko S. S. *Mikrohirurgiya v travmatologii*. L.: Medicina, 1988. 224 s.
20. Carter J. R., Furey C. G., Shaffer J. W. Histopathologic analysis of failed vascularized fibular grafts in femoral head osteonecrosis. *J Microsurgery* 1998;18 (2):110-8.
21. Чиссов В. И., Панченко В. В., Решетов И. В., Поляков А. П., Филюшин М. М. Использование лазерного стереолитографического моделирования в онкохирургии // *Российский онкологический журнал*. 2007. № 3. С. 9-13. Chissov V. I., Panchenko V. V., Reshetov I. V., Polyakov A. P., Filyushin M. M. *Ispolzovaniye lazernogo stereolitograficheskogo modelirovaniya v onkohirurgii*. // *Possijskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 3. S. 9-13.

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ПОЧКИ В ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНУЮ ПАЗУХУ

RARE OBSERVATION OF RENAL CANCER METASTASIZING INTO MAXILLA

Е. Н. Новожилова, Д. В. Долгих, И. Ф. Чумаков, А. Г. Жуков

Московская онкологическая больница № 62, Москва
Контакты: Новожилова Елена Николаевна — e-mail: e-novozhilova@ya.ru

E.N. Novozhilova, D.V. Dolgikh, I.F. Chumakov, A.G. Zhukov

*Moscow Oncology Hospital #62
Contacts: Novozhilova Elena Nikolaevna — e-mail: e-novozhilova@ya.ru*

Рак почки отличается высоким потенциалом метастазирования. У 40–50 % больных, подвергнутых оперативному вмешательству по поводу локализованной опухоли почки, при последующем наблюдении выявляются метастазы, причем четких закономерностей их развития нет. Солитарные метастазы обнаруживаются у 8–11 % пациентов, у остальных — множественные. В статье представлен редкий случай метастазирования рака почки в верхнечелюстную пазуху через 7 лет после нефрэктомии у больного 50 лет. Опухоль проявилась кровотечениями, которые привели к анемии. Рассматриваются диагностические трудности, внимание акцентируется на рентгенологической картине, трудностях морфологической верификации диагноза. Правильный диагноз удалось установить только при плановом гистологическом исследовании удаленной опухоли. В послеоперационном периоде больному была проведена адъювантная иммунотерапия. При обследовании через 5 лет после операции признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Представлен обзор современной литературы об особенностях метастазирования рака почки.

Ключевые слова: рак почки, метастазирование, верхнечелюстная пазуха, рентгенологическое исследование.

ABSTRACT

Renal cancer is noted to be of highest potential to metastasizing. From 40 to 50 percent of patients operated due to localized renal tumor reveal distant metachronous metastases, and there is no logistic in their development. Solitary metastases are registered in 8–11 % of cases; other patients usually reveal numerous metastatic lesions. The rare case of renal cancer metastasizing into maxilla within 7 years after nephrectomy in 50 years old patient is presented in this article. The first symptoms of metastatic process were hemorrhages leading to anemia. Some diagnostic difficulties are accented in the article, especially X-ray and morphological specifics. The correct diagnosis had been established only due to detailed planned histology after tumor removal. The patient underwent adjuvant chemotherapy, and the follow up 5 years after the surgery did not reveal any sign of progression. The article contains the review concerning renal cancer metastasizing specifics.

Key words: renal cancer, metastasizing, maxilla, X-ray examination.

В структуре онкологической заболеваемости удельный вес злокачественных новообразований почек составляет 4,0 % [1]. В 2006 г. в России диагноз рака почки (РП) был впервые установлен у 16 032 пациентов. С 1996 по 2006 г. прирост данного показателя в нашей стране составил 37,1 % [4]. В США ежегодно регистрируется около 30 тысяч новых случаев РП [9].

РП отличается высоким метастатическим потенциалом, о чем свидетельствует тот факт, что у 25–30 % пациентов на момент установления диагноза уже обнаруживаются метастазы [2, 5, 6]. Средняя продолжительность жизни этой категории больных составляет 6–12 месяцев, и только 10 % из них переживают 2 года [3–5].

У 40–50 % больных, подвергнутых оперативному вмешательству по поводу локализованной опухоли почки, при последующем наблюдении выявляются метастазы, причем наиболее часто они бывают множественными [2, 6, 8]. Солитарные метастазы обнаруживаются только у 8–11 % пациентов. По данным литературы, метастатические поражения

при РП встречается со следующей частотой: легкие — 76 %, лимфатические узлы — 64 %, кости — 43 %, печень — 41 %, ипсилатеральный и контралатеральный надпочечник — 19 и 11,5 % соответственно, контралатеральная почка — 25 %, головной мозг — 11,2 %. Метастатическое поражение одного органа отмечается у 8,1 % больных, двух — у 8,7 %, трех и более — у 69,1 % [9–11].

Метастатическое поражение околоносовых пазух злокачественными опухолями встречается нечасто. В русскоязычных источниках наиболее ранние упоминания о метастазах в верхнечелюстную пазуху (ВЧП) мы обнаружили в работах исследователей из НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. Проанализировав данные о 337 больных с опухолями ВЧП за 1926–1949 гг., авторы выявили их метастатический характер только у трех (0,9 %). При этом у одного пациента первичный очаг располагался в щитовидной железе, у другого — в молочной железе, а у третьего — в забрюшинной клетчатке [7].



Рис. 1. Рентгенограмма черепа (затемнение правой верхнечелюстной пазухи)

Figure 1. X-ray of skull (shadow in right maxillary sinus)

Н. Sawazaki и соавт. (2007) описали двустороннее поражение ВЧП через 11 лет после нефрэктомии по поводу РП и через 10 лет после удаления солитарного метастаза в легком [13]. Наибольшим клиническим материалом располагают А. Prescher и D. Brors (2001), которые проанализировали 169 случаев метастатического поражения околоносовых пазух. Оказалось, что солитарное метастатическое поражение ВЧП наиболее характерно для почечно-клеточного рака — 67 (39,6%) наблюдений, на втором месте рак легкого (8,9%), на третьем — рак молочной железы (8,3%) [12].

В нашей практике мы впервые встретились с этой редкой формой метастатического поражения ВЧП при РП, чему и посвящено данное наблюдение.

Больной Б., 50 лет, поступил в МГКБ № 62 в феврале 2008 г. с жалобами на заложенность носа в течение 3 месяцев, сопровождающуюся кровотечениями. Из анамнеза известно, что 7 лет назад пациенту выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака правой почки I ст. (в другом стационаре).

При осмотре в МКОБ № 62 состояние больного средней степени тяжести за счет распространенности опухолевого процесса и анемии (гемоглобин до 80 г/л). При передней риноскопии просвет правой половины носовой полости полностью стенозирован внешним давлением по боковым стенкам. При ретроградной эпифарингоскопии просвет правой хоаны полностью обтурирован бугристым опухолевидным образованием красного цвета. Регионарные зоны свободны по данным пальпации и ультразвукового исследования.

На рентгенограммах придаточных пазух носа определяется тотальное затемнение правой ВЧП, отмечается нечеткость и истончение латеральной и нижней стенок, а также медиальной стенки, преимущественно в нижних отделах (рис. 1). При компьютерной томографии выявлена опухоль правой ВЧП с истончением и разрушением ее стенок, пролабированием в полость носа, вероятно, в клетки решетчатого лабиринта.

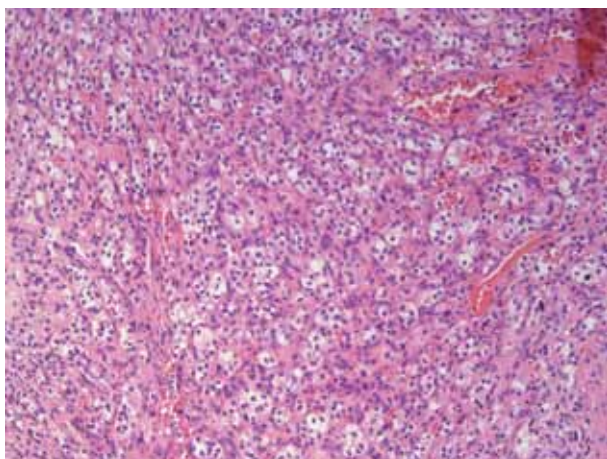


Рис. 2. Гистологическое исследование опухоли верхнечелюстной пазухи. Окраска — гематоксилин-эозин, ув. × 200

Figure 2. Histology of maxillary tumor. Coloration — hematoxylin-eosin, zoom x200

Двукратные биопсии опухоли сопровождалась выраженным кровотечением, но данных за рак получено не было. При обследовании по органам (включая сцинтиграфию скелета и позитронно-эмиссионную томографию) других признаков опухолевого поражения не выявлено. Дифференциальный диагноз проводился между первично-множественным РП и ВЧП и доброкачественной опухолью гайморовой пазухи.

Под наркозом 20.02.2008 г. произведена перевязка наружной сонной артерии справа, а затем гайморотомия. Из полости гайморовой пазухи под давлением выделился зеленый гной и рыхлые полиповидные разрастания розоватого цвета. Несмотря на ранее выполненную перевязку наружной сонной артерии, отмечалась выраженная кровоточивость.

При срочном гистологическом исследовании картина более соответствовала хроническому полипозному синуситу. Однако при микроскопии отмечалось наличие в части клеток светлой цитоплазмы и ксантоматозных включений, что не позволяло полностью исключить метастатический характер опухоли. В связи с этим объем операции был расширен и выполнена электрохирургическая резекция верхней челюсти.

Плановое гистологическое исследование (№ 1169/11831-11840-08 г). Фрагменты слизистой оболочки придаточной пазухи носа. Наряду с признаками, соответствующими хроническому гипертрофическому синуситу, обнаруживаются солидные поля опухолевых клеток с полигональными контурами, светлой обильной цитоплазмой и умеренно полиморфными гиперхромными ядрами. Отмечается резкое полнокровие сосудов. Обнаруживаются участки пластинчатой кости без достоверных признаков инвазии опухолевыми клетками (рис. 2). Заключение: метастаз умеренно дифференцированного светлоклеточного почечно-клеточного рака в слизистую оболочку верхней челюстной пазухи справа.

Послеоперационное течение гладкое. Учитывая гистологическое заключение, больному была рекомендована иммунотерапия по месту жительства.

При осмотре через 5 лет (в августе 2013 г.) состояние пациента удовлетворительное. При обследовании данных за рецидив и метастазирование не получено. Больной продолжает работать по специальности.

Приведенное наблюдение демонстрирует редкий вариант метастазирования РП и свидетельствует о трудностях как клинической, так и морфологической диагностики этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чиссов В. И., Старинский В. В., Мамонтов А. С. и др. Профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований (пособие для врачей). М., 2007. Chissov V. I., Starinsky V. V., Mamontov A. S., et al. *Profilactica I rannaya diagnostika zlokachestvennyh novoobrazovaniy (posobiye dlya vrachei)*. M., 2007.
2. Матвеев В. Б., Волкова М. И. Рак почки. Русский медицинский журнал. 2007;15 (14):1094–9. Matveyev V. B., Volkova M. I. *Rak pochki*, *Russkiy medicinskiy zhurnal*. 2007;15 (14):1094–9.
3. Здравоохранение в России. 2007. Сборник статей. Росстат. М., 2007. 355 с. *Zdravoohraneniye v Rossii*. 2007. *Sbornik statei*. Rosstat. M., 2007. 355 s.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2007. 180 с. *Sostoyaniye oncologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2006 godu*. Pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi. M., MNIOI im. P. A. Gertzena, 2007. 180 s.
5. Фигурин К. М. Результаты хирургического лечения больных с солитарными метастазами рака почки. Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний. Сборник трудов Российского Онкологического научного центра РАМН, 1987. Figurin K. M. *Resultaty khirurgicheskogo lecheniya bol'nyh s solitarnymi metastazami raka pochki*. *Diagnostika I lecheniye oncurologicheskikh zabolevanij*. *Sbornik trudov Rossijskogo Oncologicheskogo nauchnogo centra RAMN*, 1987.
6. Марков Г. И., Клочихин А. Л., Маслов С. А. Метастазы рака почки в верхнечелюстную пазуху. *Vestn. otorinolaringol.* 1994;1:43–4. Markov G. I., Klochihin A. L., Maslov S. A. *Metastazy raka pochki v verhnechelyustnyuyu pasuhu*. *Vestn. otorinolaringol.* 1994;1:43–4.
7. Афанасьева А. В. Злокачественные опухоли верхней челюсти. В кн.: Злокачественные опухоли: клиническое руководство. СПб, 1953. Т. 2. С. 269. Afanasiyeva A. V. *Zlokachestvennyye opuholi verhnei chelusti*. V kn. *Zlokachestvennyye opuholi: klinicheskoye rukovodstvo*. SPb, 1953. T. 2, s. 269.
8. Novick A. C., Campbell S. C. *Renal tumors*. In Walsh P. C., Retik A. B., Vaughan E. D., et al. *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, 2002. p. 2672–731.
9. Vogelzang N. J., Stadler W. M. *Kidney cancer*. *Lancet*. 2006;352:1691.
10. Hajdu S. I., Thomas A. G. *Renal cell carcinoma and autopsy*. *J. Urol.* 1997;97:978–82.
11. Saitoh H., Hida M., Nakamura K., et al. *Metastatic processes and a potential indication of treatment from metastatic lesions of renal adenocarcinoma*. *J. Urol.* 1982;128:916–8.
12. Prescher A, Brors D. *Metastases to the paranasal sinuses: case report and review of the literature*. *Laryngorhinootologie*. 2001;80:583–94.
13. Sawazaki H., Segawa T., Yoshida K., et al. *Bilateral maxillary sinus metastasis of renal cell carcinoma: a case report*. *Hinyokika Kiyo*. 2007;53 (4):231–4.

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ КАК ПРИЧИНА ГРОЗНОГО ОСЛОЖНЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

CENTRAL VEIN CATHETERIZATION AS A CAUSE OF SERIOUS COMPLICATION (CLINICAL CASE)

В. Г. Поляков, А. В. Сотников, Р. И. Пименов

Российский онкологический научный центр РАМН, Москва
Контакты: Сотников Анатолий Вячеславович — e-mail: abc@mail.ru

V.G. Polyakov, A.V. Sotnikov, R.I. Pimenov

*Russian oncology scientific center RAMS, Moscow
Contacts: Sotnikov Anatoly Vyacheslavovich — e-mail: abc@mail.ru*

Катетеризация центральной вены — необходимая во многих случаях манипуляция, в т.ч. у детей в онкологической практике. Показаниями являются: хирургические вмешательства, проведение курсов высокодозной полихимиотерапии, необходимость круглосуточного непрерывного введения препаратов, большой объем инфузионной и трансфузионной терапии, купирование неотложных состояний, обеспечение периода трансплантации костного мозга, проведение экстракорпоральной детоксикации, доступ к правым отделам сердца для мониторинга, обеспечение венозного доступа при невозможности катетеризации периферических вен. Однако как процедура постановки центральной венозной катетера, в т.ч. с визуальным контролем (УЗИ, ангиография), так и его применение нередко сопровождается тяжелыми осложнениями (технические, инфекционные, тромботические).

Представлено клиническое наблюдение ребенка 4,5 года с диагнозом “Нейробластома забрюшинного пространства, метастазы в костный мозг, кости, лимфатические узлы, плевру. Состояние после полихимиотерапии”, которому в рамках подготовки к оперативному лечению и дальнейшей полихимиотерапии для обеспечения венозного доступа произведена установка подключичного катетера. Во время проведения манипуляции у пациента развилось жизнеугрожающее осложнение — кровотечение из подключичной артерии с образованием гематомы. Проводилось оперативное лечение, была назначена инфузионно-трансфузионная терапия с хорошим результатом. Представление данного клинического наблюдения имело целью показать, что несмотря на применение современных методов визуализации, во время постановки катетера ЦВ могут возникать тяжелые, а иногда жизнеугрожающие осложнения. Все вышесказанное свидетельствует, что на всех этапах катетеризации, в т.ч. в период использования центральной венозной катетера, необходимо настороженное отношение медицинского персонала к данной манипуляции, включая обязательный контроль и наблюдение.

Ключевые слова: катетеризация центральной вены, подключичная вена, жизнеугрожающие осложнения.

ABSTRACT

Central vein catheterization is absolutely necessary in the most of cases, especially in child's oncological practice. The main indications for it are: surgical interventions, high doses chemotherapy treatment, need for twenty-four-hour continuous drug infusion, high volumes of infusions and transfusions, bone marrow transplantation, extracorporeal detoxication, providing the approach to the right heart cameras for monitoring, and venous access providing when peripheral veins are inaccessible. However, the procedure of central vein catheter placing under visual control and its further use are often followed by serious complications (technical, infectious and thrombotic). A clinical case of a 4,5 years old child with retroperineal neuroblastoma with bone, bone marrow, pleura and lymphnodes metastases after chemotherapy is presented in this article. Infraclavicular catheter was placed for venous approach providing in the preoperative period and for the following chemotherapy. But during manipulation the severe life-threatening complication occurred — bleeding from infraclavicular artery with hematoma formation. The surgical intervention followed by infusion therapy and transfusions appeared to be effective. This clinical case presentation is intended to demonstrate that despite the use of modern visualizing methods during central vein catheterization such severe complications may occur. The personnel should always be on the alert within all the phases of catheter's placing and its further use.

Key words: central vein catheterization, infraclavicular vein, life-threatening complication.

Пункция и катетеризация центральной вены (ЦВ) относятся к числу наиболее распространенных манипуляций в практической медицине. В мире устанавливается свыше 15 млн центральных венозных катетеров в год. Проблема осложнений при катетеризации ЦВ крайне значима. Представленное ниже

клиническое наблюдение имеет целью показать, что несмотря на применение современных методов визуализации, катетеризация центральной вены может сопровождаться тяжелыми жизнеугрожающими осложнениями, что требует настороженно-го отношения медицинского персонала к данной манипуляции.



Рис. 1. УЗИ исследование верхнего средостения
Fig. Ultrasound of the upper mediastinum

Клиническое наблюдение

Ребенок И., 4,5 года (вес 12 кг, рост 97 см), поступил в отделение трансплантации костного мозга НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в январе 2010 г. для проведения обследования и лечения. Установлен диагноз “Нейробластома забрюшинного пространства, метастазы в костный мозг, кости, лимфатические узлы, плевру. Состояние после полихимиотерапии”.

В рамках подготовки к оперативному лечению и дальнейшей полихимиотерапии для обеспечения венозного доступа ребенку произведена установка подключичного катетера BVbraun 16/16 G.

Протокол катетеризации центральной вены (20.01.2010)

После премедикации мидазоламом 0,5% — 1,0 мл и атропином 0,1% — 0,2 мл внутримышечно в условиях масочной анестезией (N2O: O2 = 3:1) выполнены пункция и катетеризация подключичной вены (ПКВ) слева с техническими трудностями, которые заключались в сложности проведения металлического проводника после пункции вены. Катетеризация ПКВ была произведена с третьей попытки. При рентгенологическом контроле катетер располагался в ПКВ, дистальный его конец — в верхней полой вене. Вскоре после постановки катетера было выявлено кровотечение из места его стояния. Наложена давящая повязка, холод — без эффекта, кровотечение продолжалось. При динамическом наблюдении отмечено увеличение в объеме мягких тканей передней грудной клетки слева. Нарастание бледности кожных покровов, тахикардия до 180 в минуту, артериальная гипотензия (артериальное давление 60/30 мм рт. ст.); снижение уровня гемоглобина с 9,4 до 6,4 г/дл. Дыхание проводилось во все отделы грудной клетки, частота дыхательных движений (ЧДД) 33 в минуту, насыщение крови кислородом (SpO2) 80% на самостоятельном дыхании и 100% при ингаляции кислорода.

Из-за тяжести состояния ребенок переведен в отделение реанимации. Начата консервативная гемостатическая, инфузионно-трансфузионная терапия (эритроцитарная масса, свежемороженая плазма — СЗП), оксигенотерапия, инотропная поддержка.

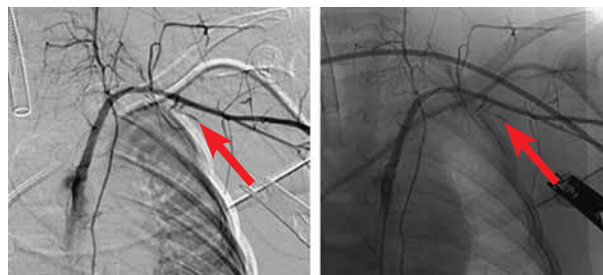


Рис. 2, 3. Ангиографическое исследование. Стрелками указано место экставазации контрастного вещества из дефекта в левой подключичной артерии (начало выделения контрастного вещества из дефекта артерии)

Figures 2, 3. Angiography. Arrows show the place of contrast extravasation from the left subclavicular artery defect (the beginning)



Рис. 4, 5. Ангиографическое исследование. Стрелками указано место экставазации контрастного вещества из дефекта в левой подключичной артерии (накопление контрастного вещества в тканях)

Figures 4, 5. Angiography. Arrows show the place of contrast extravasation from the left subclavicular artery defect (contrast cumulation in tissues)



Рис. 6, 7. Ангиографическое исследование. Стрелками указано место экставазации контрастного вещества из дефекта в левой подключичной артерии (контрастное вещество в тканях)

Figures 6, 7. Angiography. Arrows show the place of contrast extravasation from the left subclavicular artery defect (contrast spread in tissues)

Компьютерная томография органов грудной клетки

В легких инфильтративные и очаговые тени не выявлены. Газа, жидкости в плевральных полостях нет. Мягкие ткани шеи, верхних отделов грудной стенки слева, плечевой области слева, подмышечной области слева увеличены в объеме, уплотнены, неоднородны, гипозоногенны (толщина мягких тканей до 3 см). Визуализируются только прилежащие к катетеру отделы левой ПКВ. В переднем верхнем средостении неоднородный гипо- и гиперэхогенный субстрат объемом 6,4 x 3,4 x 6,0 см. В нижнем полюсе этого субстрата анэхогенная зона 1,8 x 1,1 x 1,5 см, вероятнее всего кровь. Сердце смещено кзади и каудально, тахикардия. Жидкость в перикарде не определяется. Рекомендована

Таблица 1. Состав инфузионно-трансфузионной терапии
Table 1. Infusion and transfusion therapy

Препарат <i>Preparations</i>	До операции, мл <i>Before surgery, ml</i>	Во время операции, мл <i>During surgery, ml</i>	После операции, мл <i>After surgery, ml</i>
Р-р Рингера <i>Ringer solution</i>		350	200
Натрия хлорида 0,9% р-р <i>Sodium chloride 0,9% solution</i>		360	100
Волювен <i>Voluven</i>	250	500	150
СЗП 0 (I) Rh+ <i>Fresh frozen plasma</i>	500	1460	
Криопреципитат 0 (I) Rh+ <i>Cryoprecipitate</i>		90	
Тромбоконцентрат 0 (I) Rh+ <i>Thromboconcentrate</i>		250	
Эритроцитарная взвесь 0 (I) Rh+ <i>Erythrocytes suspension</i>		320	200
Эритроцитарная масса 0 (I) Rh+ <i>Erythrocytes mass</i>	380	460	

ангиография для исключения артериального кровотечения из подключичной артерии.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ; рис. 1) в верхнем средостении определялся эхогенный и гипоэхогенный субстрат (гематома со смещением сердца кадуально на 4–5 см). Размеры гематомы 11,5 x 4,5 x 9,6 см; по сравнению с предыдущим исследованием (2 часа ранее) имеет место отрицательная динамика в виде увеличения размеров гематомы и толщины мягких тканей до 4,2 см.

По данным ангиографического исследования (рис. 2–7) зарегистрировано начало поступления контрастного вещества из дефекта артерии, а также его накопление в тканях, т.е. подтвердилось продолжающееся кровотечение из дефекта подключичной артерии слева.

Консервативное лечение, включавшее давящую повязку, холод на подключичную область, СЗП, апротинин (Гордокс), рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСэвен), было неэффективным. Состояние ребенка ухудшалось. Отмечалось значительное увеличение в объеме тканей над- и подключичной области, передней грудной клетки слева, нарастание бледности кожных покровов; наблюдались тахикардия до 180 в минуту, снижение АД до 60/30 мм рт. ст., падение уровня гемоглобина с 6,4 до 2,9 г/дл, ЧДД 33 в минуту, SpO₂ 80% при ингаляции кислорода. Ребенок был интубирован, начата искусственная вентиляция легких.

Учитывая вышеизложенное, было принято решение провести оперативное лечение: остановку кровотечения из подключичных сосудов.

Протокол операции

Разрез в области левой ключицы. Произведено рассечение подкожной клетчатки, отмечается ингибирование тканей кровью, обильное кровотечение. Выполнено рассечение наkostницы ключицы с пересечением ключицы вокруг ПКВ, подключичной артерии и плечевого сплетения гематома. Отмечено кровотечение из нескольких дефектов подключичной артерий, а также из 2 участков ПКВ в области стояния подключичного катетера. Выполнено ушивание дефектов. Кроме того, отмечалось кровотечение из 2 мелких ветвей подключичной артерии, выполнено лигирование последних. Гемостаз. Дренажное дренирование посредством контрапертуры. Послойное ушивание послеоперационной раны. Асептическая наклейка.

Протокол общей анестезии

Продолжительность анестезии 190 минут. Ребенок поступил в операционную в состоянии медикаментозной седации, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) мешком Амбу через оротрахеальную трубку. Состояние ребенка тяжелое. Гемодинамика нестабильная, с инотропной поддержкой (допамин в дозе 8–10 мкг/кг/мин). Ребенок переведен на ИВЛ аппаратом "Primus" (Drager), параметры возрастные. Аускультативно: дыхание проводится во все отделы, слева равномерно-ослабленно, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный.

Поддержание анестезии: севофлуран 1,5–2,5 об.%, фентанил 0,005% — 3,0 мл (дробно). Миоплегия: цисатракурия безилат 2 мг/ч.

Во время анестезии и операции проводился стандартный мониторинг в следующем объеме: ЭКГ, ЧСС, АД (неинвазивным методом), SpO₂, параметры вентиляции на дисплее наркозного аппарата, показатели кислотно-щелочного состава капиллярной крови, показатели общего анализа крови, расширенной коагулограммы.

Инфузионно-трансфузионная терапия была начата до операции с применением донорских эритроцитов, СЗП, гидроксипроксиэтилкрахмала (Волювен; табл. 1).

В дооперационном периоде инфузионная терапия включала преимущественно препараты крови с целью коррекции гемостаза и анемии. В операционном периоде помимо препаратов крови, учитывая нестабильную гемодинамику, были добавлены кристаллоидные и коллоидные растворы.

Кровопотеря во время операции составила 1800 мл, диурез — 1500 мл. Во время операции сохранялась нестабильная гемодинамика, требовавшая постоянной инфузии допамина в дозе 4–10 мкг/кг/мин.

Дополнительно во время операции вводили цефепим 600 мг, октреотид 0,1 мг, дексаметазон 12 мг (дробно), апротинин 200 тыс. ЕД (дробно), кальция глюконат 10% — 8 мл (дробно), НовоСэвен 2,4 мг, фуросемид 10 мг (дробно).

После операции ребенок в состоянии медикаментозной седации, ИВЛ мешком Амбу через интубационную трубку, переведен в палату отделения реанимации и интенсивной терапии.

В табл. 2 представлены показатели общего анализа крови на этапах лечения. Обращало на себя внимание значительное снижение показателей гемоглобина, которые удалось скорректи-

Таблица 2. Показатели общего анализа крови
Table 2. Blood counts

Параметр <i>Parameter</i>	Дата анализа <i>date</i>							
	20.01	20.01	20.01	21.01	22.01	23.01	24.01	25.01
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/l</i>	65*	29*	111	171*	146	140	150*	150*
Гематокрит, % <i>Hematocrit, %</i>	18*	12*	33	49	41	40	42	42
Эритроциты, 10 ¹² /л <i>Erythrocytes</i>	2,0*	-	3,81	5,54	4,86	4,68	4,88	4,82
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>Thrombocytes</i>	136*	-	118*	110*	78*	77*	64*	80*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>Leucocytes</i>	14,4*	-	9,9*	15,6*	10,3*	8,0	6,7	9,3

* Показатель выходит за пределы нормы
Index beyond norm

Таблица 3. Показатели коагулограммы
Coagulogram index

Параметр <i>Parameter</i>	Дата анализа <i>Date of analysis</i>	
	20.01	21.01
Фибриноген, мг/дл <i>Fibrinogen, mg/dL</i>	247	286
Протромбин (по Квику), % <i>Prothrombin, %</i>	76	100
МНО <i>INR</i>	1	1
АЧТВ, с <i>SAPTT, sec</i>	80	30
Этаноловый тест <i>Ethanol test</i>	отр. <i>Negative</i>	отр. <i>negative</i>
D-димер, мкг/мл <i>D-dimer, mkg/ml</i>	0	-
Агрегация тромбоцитов, с <i>Thrombocytes aggregation</i>	33	53

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение

ровать к концу операции. Тромбоцитопения не была критичной и не требовала коррекции.

Несмотря на значительную кровопотерю, показатели коагулограммы оставались в пределах нормальных значений (табл. 3).

В операционные сутки ребенок получил значительную инфузию, которая составила 5570 мл. Общие потери были оценены в 4230 мл, из них кровопотеря — 1800 мл. Формальный баланс жидкости к концу операционных суток — 1340 мл.

1-е сутки после операции: продолжалась ИВЛ; кристаллоиды 750 мл, коллоиды 200 мл, по дренажам выделилось 30 мл геморрагического отделяемого. Формальный баланс жидкости — 450 мл.

2-е сутки после операции: ребенок экстубирован; кристаллоиды 1000 мл, коллоиды 200 мл, по дренажам выделилось 30 мл геморрагического отделяемого. Формальный баланс жидкости — 1000 мл.

3-е сутки после операции: кристаллоиды 1250 мл, перорально 130 мл, по дренажам выделилось 20 мл серозного отделяемого. Формальный баланс жидкости составил +300 мл.

4-е сутки после операции: кристаллоиды 1150 мл, перорально 1000 мл, по дренажам — незначительное количество серо-

зного отделяемого. Формальный баланс жидкости составил +100 мл.

5-е сутки после операции: кристаллоиды — 1000 мл, перорально — 200 мл, по дренажам — незначительное количество серозного отделяемого. Формальный баланс жидкости составил + 100 мл.

6-е сутки после операции: перевод в палату профильного отделения.

Обсуждение

Катетеризация ЦВ — необходимая во многих случаях манипуляция, в т.ч. у детей в онкологической практике. Показаниями являются: хирургические вмешательства, проведение курсов высокодозной полихимиотерапии, необходимость круглосуточного непрерывного введения препаратов, большой объем инфузионной и трансфузионной терапии, купирование неотложных состояний, обеспечение периода трансплантации костного мозга, проведение экстракорпоральной детоксикации, доступ к правым отделам сердца для мониторинга, обеспечение венозного доступа при невозможности катетеризации периферических вен [3–5].

Таблица 4. Частота технических осложнений катетеризации ЦВ в зависимости от локализации доступа
 Table 4. Technical complications rate after central vein catheterization in dependence of approach localization

Осложнение (%) <i>Complication</i>	Локализация <i>localization</i>		
	Внутренняя яремная вена <i>Internal jugular vein</i>	ПКВ <i>Infraclavicular vein</i>	Бедренная вена <i>Femoral vein</i>
Пункция артерии <i>Artery puncture</i>	6,3–9,4	3,1–4,9	9,0–15,0
Гематома <i>Hematoma</i>	0,1–2,2	1,2–2,1	3,8–4,4
Гемоторакс <i>Hemothorax</i>	не бывает <i>do not exist</i>	0,4–0,6	не бывает <i>do not exist</i>
Пневмоторакс <i>Pneumothorax</i>	0,1–0,2	1,5–3,1	не бывает <i>do not exist</i>
Всего <i>Total</i>	6,3–11,8	6,2–10,7	12,8–19,4

Однако как процедура постановки центрального венозного катетера, в т.ч. с визуальным контролем (УЗИ, ангиография) [6], так и его применение нередко сопровождается тяжелыми осложнениями, которые выявляются более чем у 15% больных, подвергающихся катетеризации ЦВ. Технические осложнения наблюдаются в 5–19% случаев, инфекционные — в 5–26%, тромботические — в 2–26% [1].

Технические осложнения — это пневмоторакс, гемоторакс, гематома, пункция артерии, повреждение нервов, неудавшаяся попытка катетеризации, воздушная эмболия (R. Neville, H. George, 2007), тампонада сердца (R. Norbert, T. Holger, 2004). Частота технических осложнений варьирует в зависимости от выбора места центрального венозного доступа (J. Merger, 2001; табл. 4).

Чаще всего технические осложнения возникают при чрескожной катетеризации ЦВ по “слепой” методике, когда в качестве ориентиров используются видимые или пальпируемые анатомические образования. Вероятность их возникновения у онкологических больных возрастает, когда имеется увеличение лимфоузлов в области средостения, корней легких и шеи, если они нарушают нормальное анатомическое расположение кровеносных сосудов, особенно при наличии постлучевых рубцов в местах возможного доступа к ЦВ, либо изменений структуры венозной системы под влиянием химиопрепаратов. Поэтому актуальными являются оценка информативности методов контроля процесса катетеризации и расположения катетера в ЦВ, выявление факторов риска трудной катетеризации.

Для снижения риска механических осложнений используется рентгенологический и УЗ-контроль. Рентгенологический контроль обязателен для проверки места расположения концов катетера. УЗИ, снижающее риск осложнений во время катетеризации ЦВ, используется для определения локализации вены, измерения глубины ее расположения. УЗ-контроль во время катетеризации внутренней яремной вены уменьшает число механических осложнений, количество неудач при установке катетера и время, необходимое для катетеризации [2]. Однако в отношении УЗ-контроля катетеризации ПКВ и бедренных вен данные не однозначны и противоречивы. Требуется проведение дополнительных исследований в этой области.

Заключение

Представление данного клинического наблюдения имело целью показать, что несмотря на применение современных методов визуализации, во время постановки катетера ЦВ могут возникать тяжелые, а иногда жизнеугрожающие осложнения.

Все вышесказанное свидетельствует, что на всех этапах катетеризации, в т.ч. в период использования центрального венозного катетера, необходимо настороженное отношение медицинского персонала к данной манипуляции, включая обязательный контроль и наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F., et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:700–07.
2. Teichgraber U. K., Benter T., Gebel M., Manns MP. A sonographically guided technique for central venous access. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169:731–33.
3. Румянцев А. Г., Масчан А. А. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство. 2003. Румянцев А. Г., Масчан А. А. *Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Medicinskoje informacionnoye agenstvo. 2003.*
4. Митрохин А. А. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Т. 1. 2009. *Mitrohin A. A. Intensivnaya terapiya. Nacional'noye rukovodstvo. T. 1 2009.*
5. Лекманов А. У. Протокол катетеризации вен у детей. 4-й Российский конгресс “Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия”. 2007. *Lekmanov A. U. Protokol kateterizacii ven u detei. 4 Rossijsky congress “Pediatricheskaya anesteziologiya I intensivnaya terapiya” 2007.*
6. Rothschild J. M. Ультрасонографический контроль катетеризации центральных вен. *Harvard Medical School, USA.*

ПОДПИСКА

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2014: Первое полугодие (январь-июнь):

Для индивидуальных подписчиков
Для организаций

Годовая подписка

Для индивидуальных подписчиков
Для организаций

Комплекты (1-е полугодие 2014 г.)

«Медицинский вестник»
с газетой «Фармацевтический вестник»
«Медицинский вестник»
с журналом «Stroke»



1801 руб. 80 коп.
2910 руб. 60 коп.

3247 руб. 20 коп.
5266 руб. 80 коп.

7484 руб. 40 коп.

4028 руб. 20 коп.

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону **8(495) 332-02-63** и по e-mail: subscription@bionika-media.ru

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы так же можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Газеты и журналы» Агентство Роспечать

19830 Для индивидуальных подписчиков
(Полугодовая)
32573 Для организаций (Полугодовая)

В каталоге Российской прессы «Почта России»

79031 Для индивидуальных подписчиков
(Полугодовая)
61856 Для организаций (Полугодовая)

В объединенном каталоге «Пресса России»

20420 Для индивидуальных подписчиков
(Полугодовая)
19844 Для организаций (Полугодовая)

№1*

*Первая российская золедроновая кислота

РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей,
множественной миеломы и гиперкальциемии



Найти и обезвредить

- Снижает риск возникновения костных событий¹
- Быстро купирует болевой синдром²
- Оказывает прямое противоопухолевое действие³



4 мг 1 раз в 3-4 недели

1. «Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы». ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий. Москва 2009 г.
2. И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова «Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакотерапия» №4 2012 г.
3. Croucher P. The anti-tumore potential of zoledronic acid//Symposium at EBCC, Barselona, 2002 (По материалам симпозиума)/
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Резорба, 2012

RU: DC-002724-191211
Реклама

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Роцинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

