

26. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез // Маммолог. — 2005. — № 6. — С.32-36.
27. Хамитова Г.В. Комплексное обследование и патогенетическая терапия больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез: Автореф. дисс....канд. мед. наук. — Казань, 1997. — 19 с.
28. Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Шикина Е.Г. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни // Маммолог. — 2005. — № 2. — С.21-25.
29. Foigart J.M., Colin C., Denoo X., et al. Estradiol and Progesterone Regulate The Proliferation Of Human Breast Epithelial Cells // Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 69, № 5. — P.963-969.
30. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological Action of Progesterone in Target Tissues // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18, № 4. — P.502-519.
31. Tuochimaa P., Pasanen S., Passinen S., et al. Mechanisms of actions of sex steroid hormones: Basic concepts and clinical correlations // Maturitas. — 1996. — Vol. 23 (suppl.). — S3-S12.
32. Schindler A.E., Campagnoli C., et al. Aspects of progestin activity on the breast // Maturitas. — 1998. — Vol. 29. — P.61-65.
33. Shyamala G. Progesterone Signaling and Mammary Gland Morphogenesis // J Mammary-Gland-Biol-Neoplasia. — 1999. — Vol. 4, № 1. — P.89-104.

Адрес для переписки:

г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 137/2 кв.13

Горин Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии НГМУ.

© ПИНСКИЙ С.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В., РЕПЕТА О.Р. — 2008

АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ) РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, О.Р. Репета

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. С.Б. Пинский; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. В статье приводятся современные данные и собственные наблюдения о клинических проявлениях, диагностике и лечении анапластического рака щитовидной железы. Подчеркиваются трудности клинической и морфологической диагностики, выбора лечебной тактики и крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

Ключевые слова: щитовидная железа, анапластический (недифференцированный) рак.

ANAPLASTIC (UNDIFFERENTIATED) THYROID CARCINOMA

S.B. Pinsky, V.V. Dvornichenko, O.R. Repeta

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Institute for Medical Advanced Studies)

Summary. In the article is presented the modern data of the own observation of the clinical manifestations, diagnosis and the treatment of anaplastic carcinoma of thyroid gland. The problems of clinical and morphological diagnosis, the choice of the tactics of treatment and extremely unfavourable prognosis of a disease is underlined.

Key words: thyroid gland, anaplastic (undifferentiated) carcinoma.

Анапластический (недифференцированный) рак является одной из редких и наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ), состоящий частично или полностью из недифференцированных клеток, характеризуется стремительным экстраорганным инвазивным ростом, высокой частотой метастазирования и крайне плохим прогнозом независимо от метода лечения.

В отечественной и зарубежной литературе приводятся весьма разноречивые данные о частоте анапластического рака в структуре злокачественных опухолей ЩЖ. Приведем статистические данные последнего десятилетия некоторых ведущих отечественных клиник, располагающих большим опытом в хирургии злокачественных опухолей ЩЖ. По данным Р.В. Аристархова и соавт. (1999), среди 257 больных раком ЩЖ в 3 (1,1%) наблюдениях выявлен недифференцированный рак [2]. С.В. Корнев и соавт. (2002) выявили анапластический рак у 16 (2,7%) из 577 [13], а В.В. Хвостовой и соавт. (2002) — у 14 (4,18%) из 335 больных, оперированных по поводу рака ЩЖ [28]. Н.А. Кузнецов и соавт. (2002) установили анапластическую карциному у 2,9% [14], О.В. Килейников и соавт. (2003) — у 9,5% [11], В.Г. Виноградов и соавт. (2003) — у 2,95% больных раком ЩЖ [4]. По данным О.С. Ларина и соавт. (2004), анапластическая карцинома составила 1,6% среди всех раков ЩЖ [15]. В.А. Гольбрайх и соавт. (2005) отметили анапластический рак у 6 (1,6%) из 364 [5], И.В. Зинкевич и соавт. (2006) — у 7 (3,1%) из 547 [9], В.В. Ребров и соавт. (2007) — у 8 (1,6%) из 485 больных злокачественными опухолями ЩЖ [24]. Вместе с тем, В.И. Письменный и соавт. (2008) среди 1533 оперированных больных по поводу злокачественных опухолей ЩЖ только в 1 случае выявили недифференцированный рак [20]. С.В. Яйцев и соавт. (1999) диагностировали анапластический рак у 2 (1,7%) из 120 детей и подростков в возрасте от 4 до 20 лет, оперированных по поводу злокачественных опухолей ЩЖ [32]. По данным И.В. Комиссаренко и соавт. (1999), среди 272 больных детского возраста (до 14 лет) и 65 больных подросткового возраста (15-18 лет) раком ЩЖ [12] анапластическая карцинома была выявлена в 0,3%. По данным Ю.Е. Демидчик (2003), в Республиканском центре опухолей ЩЖ наблюдались 733 больных раком ЩЖ в возрасте до 15 лет, но ни в одном случае не диагностирована анапластическая карцинома [7].

Столь же разноречивые данные приводятся и зарубежными авторами. По данным Национального канцер-регистра США среди 53856 больных раком ЩЖ анапластическая карцинома была выявлена у 1,6% больных [31]. Н. Takashi и соавт. (2002) среди 120 больных со злокачественными опухолями ЩЖ лишь в 1 случае выявили недифференцированный рак. А. Corditello и соавт. (1998) диагностировали анапластическую карциному у 7 (11,5%) из 61 оперированных больных по поводу рака ЩЖ [40].

Несколько чаще отмечается анапластическая карцинома при загрудинной (ретростернальной) локализации ЩЖ. М.И. Давыдов и соавт. (2003) диагностировали ее у 4% [6], а Л.А. Мишель (2003) — у 6% больных [17].

Более высокой остается частота анапластического рака среди больных с экстрагитреоидной инвазией злокачественной опухоли ЩЖ (так называемый местно распространенный рак) в окружающие ткани и структуры шеи. Так, по данным А.Ф. Романчишена (2003, 2006), из 280 больных оперированных по поводу местно распространенного рака ЩЖ у 42 (15%) диагностирован недифференцированный рак, в то время как общая частота этой формы составила 9,6% [25,26]. В.А. Чернышов и соавт. (2006) отметили недифференцированную карциному в гистологической структуре при местно распространенном раке ЩЖ в 14,6% наблюдений [30].

Частота выявления анапластического рака ЩЖ, несомненно, зависит от профиля лечебного учреждения и существенно выше в специализированных онкологических центрах. О.К. Хмельницкий (2002) считает, что низкая частота обнаружения недифференцированных карцином на фоне высокодифференцированного рака в ЩЖ и в метастазах, связаны с недооценкой морфологических данных [29]. По мнению Е.А. Валдиной (2001), значительный разброс в частоте анапластического рака ЩЖ объясняется тем, что некоторые исследователи относят к группе недифференцированных опухолей карциномы солидного строения [3]. По данным ряда авторов частота анапластического карцином остается стабильной, несмотря на повсеместно отмечаемый рост заболеваемости раком щитовидной железы [25,29,56]. Отмечаемая некоторыми авторами тенденция к относительному снижению частоты этой формы опухоли зависит от нарастания общего количества раков ЩЖ преимущественно за счет высокодифференцированных форм. Подтверждением могут служить данные В.А. Привалова и соавт. (2005), которые за 30 лет (1969-1998 гг.) среди 3761 больных раком ЩЖ анапластическую карциному диагностировали в 2,5%, а в 2005 г среди 4828 больных они составили уже 1,9% [22]. L. Davies и H.G. Welch (2006), на основании анализа эпидемиологических данных в 9 регионах США по программе Национального института рака установили увеличение заболеваемости раком ЩЖ с 1973 по 2002 гг. в 2,4 раза (с 3,6 случая в 1973 г. до 8,7 случая на 100000 человек в 2002 г.). Авторы отметили, что повышение заболеваемости в США связано с увеличением мелких папиллярных карцином, при этом за этот же период не произошло увеличения заболеваемости медулярным и анапластическим раком ЩЖ [41].

Различают несколько морфологических вариантов анапластического рака ЩЖ, но часть из них может иметь смешанное строение. М.Л. Carcangiu и соавт. (1985), на основании ретроспективного анализа 70 случаев анапластического рака ЩЖ, выделили 3 морфологических варианта: веретенноклеточный, гигантоклеточный и плоскоклеточный, а на основании ультраструктурных исследований в большинстве случаев подтвердили их эпителиальное происхождение [39]. О.К. Хмельницкий (2002), О.С. Ларин и соавт. (2004) также указывают на 3 основные морфологические формы: сквамозная (плоскоклеточная), веретенноклеточная и гигантоклеточная, между которыми часто встречается

переходные или промежуточные формы [15,29]. В одной опухоли могут сочетаться различные морфологические формы. Сквамозное строение называют из-за сходства с неороговевающим плоскоклеточным раком любой другой локализации. Общим для всех трех форм анапластического рака является высокая митотическая активность, некрозы, высокая инвазивность как в ткани ЩЖ, так и за ее пределами. При этом подчеркивается, что выделение этих вариантов строения в зависимости от типа клеток не имеет большого практического значения, так как связь между клиническим течением и типом клеток, составляющих опухоль, отсутствует.

Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007), на основании морфологических исследований выделяют 4 варианта строения анапластического рака: веретенноклеточный, или саркомоподобный (34,4%), полиморфноклеточный или гигантоклеточный (15,6%), крупноклеточный или псевдогистиоцитарный (40,6%) и сквамозный (9,4%) [7]. В литературе приводятся единичные наблюдения других редких вариантов анапластического рака ЩЖ: карциносаркоматозный, остеокластический, малоклеточный, лимфоэпителиомоподобный и др. [10,38,45,53].

Большинство авторов подчеркивают, что чаще всего анапластический рак имеет эпителиальное происхождение. Подтверждением являются результаты иммуногистохимических исследований (с помощью моноклональных антител), позволяющих выявить цитokerатины, экспрессия которых показана в 80% случаев [10,39]. Вместе с тем, специфические иммуногистохимические маркеры тиреоидного эпителия (тиреоглобулин и фактор-1 тиреоидной транскрипции — ТТФ-1) экспрессируются слабо и в редких случаях. Характерным признаком анапластического тиреоидного рака является гиперэкспрессия протеина TP-53 — одного из важнейших регуляторов клеточного цикла [10].

Многие авторы отметили в значительном числе наблюдений развитие анапластического рака на фоне ранее существовавшей патологии ЩЖ, в том числе злокачественных образований. Это позволяет утверждать, что нередко анапластическая карцинома является заключительным этапом трансформации дифференцированных форм рака ЩЖ. По данным А.И. Пачес (2000), в 2,3% случаев выявлена трансформация дифференцированных форм опухолей (папиллярной и фолликулярной аденокарциномы) в недифференцированные [19]. Недифференцированная карцинома может развиваться спустя месяцы и годы после удаления высокодифференцированной опухоли ЩЖ [29]. По мнению ряда авторов, высокая частота низкодифференцированных форм рака у больных старческого возраста, по-видимому, обусловлена понижением дифференцировки рака ЩЖ при его длительном течении [33,43]. Е.А. Залмвер и А.Ф. Романчишен (1999) установили, что 52 из 116 больных недифференцированным раком наблюдались ранее эндокринологами по поводу узлового и полинодозного эутиреоидного зоба, увеличения щитовидной железы на протяжении от 1 года до 50 лет (в среднем 17,2 года) [8]. По данным Т.М. Martins и соавт. (2003), у 50% больных анапластическому раку предшествовала патология ЩЖ [52].

В анапластической карциноме ЩЖ нередко выявляются участки дифференцированного строения. М.Л. Carcangiu и соавт. (1985) в 1/3 опухолей обнаружили

более высокодифференцированные участки по сравнению с основной массой опухоли. Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007), с учетом теории стадийного канцерогенеза считают, что анапластический рак в подавляющем большинстве случаев развивается при катаплазии фолликулярного или папиллярного рака [7]. Основываясь на степени клеточной атипии, авторы предполагают, что доминирование псевдогистиоцитарных клеток, при котором эпителиальная природа злокачественной опухоли наиболее различима, означает первый шаг от дифференцированных форм карциномы к недифференцированному раку.

Анапластический рак щитовидной железы считается характерным для больных пожилого и старческого возраста, но может выявляться и у молодых больных. Одни авторы считают, что недифференцированный рак встречается одинаково часто у мужчин и женщин [19,33]. Большинство же авторов отмечают, что он чаще наблюдается у женщин. По данным Е.А. Залмовер и А.Ф. Романчишена (1999) соотношение женщин и мужчин с анапластическим раком ЩЖ составило 4,8:1 [8], по данным Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007) — 3:1 [7], по данным N. Ordonez и соавт. (2004) — 1,5:1 [53].

Средний возраст больных с недифференцированным раком ЩЖ приближается к 70 годам. По данным Т.М. Martins и соавт. (2003), средний возраст больных с анапластическим раком ЩЖ составил 69 лет (от 46 до 83) [52], Е.А. Залмовер и А.Ф. Романчишена (1999) — 71,1 года [8], А.И. Пачес (2000) — 53,5 [19], В.В.Хвостового и соавт. (2002) — 62 года [29], Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007) — 64 года (от 42 до 78) [7]. По данным N. Ordonez и соавт. (2004), И.А. Казанцевой (2007), только 25% больных анапластическим раком ЩЖ моложе 60 лет к моменту установления диагноза [10,53]. А.Ф. Романчишен и соавт. (2006) показали, что опухоли ЩЖ низкой дифференцировки преобладают у больных старческого возраста. [26] При изучении гистологической структуры опухолей ЩЖ у больных различных возрастных групп, авторы выявили анапластический рак у 15% в возрасте 40–60 лет и у 43,8% — старше 75 лет.

В Иркутском областном онкологическом диспансере среди оперированных за последние 10 лет (1998–2007 гг.) 1208 больных раком ЩЖ анапластическая карцинома диагностирована у 12 (0,9%) больных. Среди них было 11 женщин и только 1 мужчина в возрасте 39 лет. Среди женщин в возрасте до 50 лет была 1, от 51 до 60 лет — 4, от 61 до 70 — 4 и старше 70 лет — 2 больных.

Ранее, до поступления в диспансер, 5 больных длительное время (от 3 до 10 лет) находились под наблюдением эндокринолога по поводу узлового зоба (3), тиреоидита (1) или диффузного увеличения ЩЖ (1) с проведением соответствующей антигипертиреозной терапии. Одна больная, 52 лет, в прошлом (6 лет назад), была оперирована в онкологическом же диспансере по поводу высокодифференцированного фолликулярно-папиллярного рака ЩЖ (диагноз верифицирован повторным морфологическим исследованием). Больная за 2 месяца до повторного обращения отметила появление образования на передней поверхности шеи, которое стало быстро увеличиваться в размерах. После повторной операции был диагностирован анапластический рак ЩЖ.

Анапластический рак характеризуется внезапным быстрым увеличением размеров шеи в области ЩЖ с

прорастанием мягких тканей, трахеи, пищевода, яремной вены, ростом в средостение, сдавлением сосудисто-нервного пучка, часто манифестируется выраженными клиническими признаками компрессионного синдрома. Быстрый местный рост опухоли с инвазией в окружающие ткани и органы, раннее и широкое метастазирование являются основными клиническими отличиями анапластического карциномы от дифференцированных форм рака ЩЖ.

Продолжительность заболевания от первых ее проявлений до развития выраженной клинической картины составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. А.И. Пачес и Р.М. Пропп (1995) у 85,7% больных отметили продолжительность заболевания до года [18]. По данным Е.А. Залмовер и А.Ф. Романчишена (1999) между появлением первых признаков бурного роста опухоли, изменением голоса, затруднением глотания и дыхания и обращением к врачу проходило в среднем 3,5 месяца [8]. Е.А. Володина (2001) отметила длительность существования клинических проявлений заболевания в среднем 3,5 месяца [3]. Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007) отметили, что в 75% случаев продолжительность анамнеза не превышала 3 месяцев. При этом, у 37,5% больных узловые образования в ЩЖ выявлялись от 4 до 20 лет до установления диагноза анапластической карциномы [7]. В наших наблюдениях у 3 больных продолжительность заболевания была до 2 месяцев, у 3 — до 3, у 4 — до 4 и у 2 больных — до 6 месяцев.

Чаще всего первым симптомом заболевания является появление опухолевидного образования в ЩЖ. Основными жалобами больных являются быстрое увеличение опухоли на шее, одышка в покое, изменение голоса, затруднения при глотании и дыхании, боли в области шеи с иррадиацией в затылок, ухо, височную область, похудание, слабость. Комбинация отмеченных симптомов, выраженных с различной частотой и степенью выраженности, встречаются более чем в 50% случаев [15]. У большинства больных клинические признаки компрессионного синдрома выявляются уже при первичном их обращении к врачу. В патологический процесс вовлекаются окружающие органы и структуры: мышцы (65%), трахея (50%), пищевод (45%), гортанный нерв (30%), гортань (15%). В момент обращения у более 40% больных выявляются метастазы в лимфатических узлах и в отдаленных органах — 50% в легких, 15% — в костях, 10% — в головном мозге [51,53].

Бурный рост опухоли сопровождается некрозом нормальной тиреоидной ткани и освобождением тироксина, всасыванием продуктов распада, что вызывает клинические проявления гипертиреоза и интоксикации (слабость, лихорадка, анемия, повышение температуры тела), что не характерно для дифференцированного рака ЩЖ [3,15,29].

Все 12 наших больных при поступлении предъявляли жалобы на наличие быстро растущей опухоли и чувство давления в области передней поверхности шеи, а также на одышку и затрудненное дыхание (8), повышение температуры тела до 38°C (7), слабость и похудание (6), боль в области шеи (7), осиплость голоса (5), затруднения при глотании (5).

При клиническом обследовании на передней поверхности шеи у 6 больных в области одной доли ЩЖ определялась плотная бугристая малоподвижная не сме-

щаемая при глотании опухоль. У 6 больных на передней поверхности шеи определялся обширный неподвижный плотный инфильтрат в виде конгломерата узлов, у 3 из них распространяющийся на переднее средостение. В одном наблюдении отмечен обширный инфильтрат (размерами 20 x 15 см) с вовлечением в процесс кожи, которая была гиперемизированной, с изъязвлениями и кровотечением из язв, с участками флюктуации, который спускался на переднюю поверхность грудной клетки. В другом наблюдении выявлены участки размягчения инфильтрата. При поступлении у 7 больных отмечены выраженные в различной степени клинические проявления компрессионного синдрома.

При пальпации у 6 больных выявлялись метастазы в лимфатических узлах на стороне первичной опухоли в виде конгломерата узлов. Это соответствует данным ряда авторов о том, что в отличие от метастазов при дифференцированных формах рака, при анапластической карциноме метастазы в лимфатических узлах определяются в виде конгломератов спаянных между собой узлов, которые сливаются с первичными узлами опухоли и образуют опухолевый инфильтрат, занимающий переднюю поверхность шеи [3,29]. У 6 больных с экстрапериостальной формой опухолевого роста отмечена инвазия злокачественной опухоли в окружающие ткани шеи, в трахею, пищевод и сосуды с распространением на верхнее средостение.

При обследовании важное значение, наряду с рутинными методами, придается УЗИ ЩЖ, рентгенологическому и эндоскопическому (фибробронхоскопии, фиброгастроуденоскопии), компьютерной томографии, тонкоигольной пункционной биопсии, лабораторным и гормональным исследованиям. Особое значение придается оценке характера и степени смещения и сдавления трахеи, пищевода, наличия регионарных и отдаленных гематогенных метастазов.

При ультразвуковом исследовании у 7 больных определялись опухолевые узлы в щитовидной железе, бугристые, с неровными контурами, пониженной эхогенности. У 5 больных железа четко не определялась, отмечен опухолевый инфильтрат без четких границ с окружающими тканями.

При эндоскопических исследованиях верхних отделов дыхательных путей и пищеварительного тракта у 3 больных диагностирован двухсторонний парез гортани, у 2 из них выявлено сдавление трахеи извне без признаков прорастания слизистой трахеи. У 2 больных отмечен односторонний парез гортани, у одного из них с прорастанием опухолью стенки трахеи. В одном наблюдении выявлена деформация и сужение просвета трахеи с прорастанием ее стенки опухолью. У 6 больных при эзофагогастроуденоскопии обнаружено смещение и сдавление пищевода извне, у 2 из них с прорастанием слизистой пищевода опухолью. При поступлении у 5 больных, вследствие нарастающей дыхательной недостаточности, сдавления трахеи и угрозы асфиксии, выполнена трахеостомия, у 2 из них в сочетании с гастростомией.

В диагностике анапластического рака важное значение придается результатам цитологического исследования пунктата ЩЖ [15,29,34,47,49]. По данным Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007), при цитологическом исследовании клетки низкодифференцированного рака были

получены только в 80% случаев, в 20% пункционная биопсия оказалась нерезультативной [7]. Большинство авторов подчеркивают трудности в дифференциальной диагностике анапластической карциномы с другими формами рака ЩЖ по данным пункционной биопсии. В.В. Ребров и соавт. (2007) указывают, что ни в одном из 8 наблюдений недифференцированного рака ЩЖ диагноз до операции не был установлен, а был верифицирован только при плановом гистологическом исследовании [24]. По данным Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007), из 58 больных анапластическим раком после анализа медицинской документации, пересмотра микропрепаратов и дополнительного иммуногистохимического исследования, диагноз был подтвержден лишь у 32 (52,2%) больных [7].

Пункционная тонкоигольная биопсия опухоли выполнена у 10 больных. По данным цитологического исследования у 9 больных сделано заключение о наличии злокачественного процесса, из них только у 4 диагностирован анапластический рак ЩЖ (у 4 — папиллярная и у 1 — фолликулярная карцинома). В одном случае высказано предположение о воспалительном процессе. Окончательный диагноз у 7 больных верифицирован по данным гистологического исследования операционного материала и у 5 — на основании морфологического исследования после открытой биопсии ЩЖ произведенной во время наложения трахеостомы.

Дифференциальный диагноз анапластической карциномы ЩЖ, прежде всего, проводят с лимфомами высокой степени злокачественности, медуллярным и метастатическим раком, а также с другими опухолями, которые по морфологической структуре сходны с клеточным типом недифференцированного рака [29]. Внедрение в клиническую практику электронной микроскопии и иммуногистохимических методов исследования с моноклональными антителами позволили проводить дифференциальный диагноз новообразований ЩЖ на основании выявления ультраструктурных и иммуногистохимических маркеров [7,10].

Проблема лечения анапластического рака ЩЖ еще далека от решения. Анапластические карциномы не поглощают радиоактивный йод, поэтому радиойодотерапия при этом заболевании не используется [3,16,52].

И до настоящего времени нет четко сформулированных рекомендаций и программ лечения больных анапластическим раком ЩЖ.

По мнению большинства авторов, анапластический рак ЩЖ, как правило, не поддается тотальному удалению. Полное удаление опухоли редко возможно у этих больных и операция носит в основном паллиативный характер для уменьшения обструктивных симптомов или для биопсии с целью диагностики [3,15,31]. А.Ф. Романчишен и соавт. (2003) считают применение расширенных и комбинированных вмешательств при недифференцированном раке ЩЖ нецелесообразным, поскольку они не улучшают показатели выживаемости больных [25]. Вместе с тем, ряд хирургов предлагают выполнять первичные комбинированные оперативные вмешательства (в большинстве наблюдений они были выполнены при неуставленном дооперационном диагнозе). В.В. Хвостовой и соавт. (2002) у больных анапластическим раком ЩЖ использовали предоперационную дистанционную рентгенотерапию в СОД 40-60 Тр

в режиме классического фракционирования в сочетании с расширенной и комбинированной операцией и послеоперационной химиотерапией с содержанием антрациклинов [28]. По данным авторов, 8 из 14 больных живы в сроки наблюдения от 6 до 45 месяцев при удовлетворительном качестве жизни и отсутствии данных за генерализацию процесса.

В настоящее время основное значение в лечении анапластического рака ЩЖ придается химиотерапии и наружному лучевому облучению, а в ряде случаев, при небольшой опухоли и отсутствии метастазов, в сочетании с тиреоидэктомией. П.О. Румянцев и соавт. (2004) считают, что у детей единственным методом паллиативного лечения анапластического рака ЩЖ является дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте или в комбинации с химиотерапией [27]. По данным Ю.Е. Демидчика и соавт. (2007), все 32 наблюдавшихся ими больных с анапластическим раком ЩЖ были оперированы, из них у 11 выполнены радикальные и у 21 паллиативные оперативные вмешательства [7]. У 23 (71,8%) больных было проведено адъювантное противоопухолевое лечение: облучение (5), полихимиотерапия (9) и облучение с полихимиотерапией (9). Суммарная доза дистанционной лучевой терапии шеи и средостения составляла 40 Гр. Полихимиотерапия включала цисплатин в сочетании с циклофосфаном, доксорубицином, 5-фторурацилом и винкристином в стандартных дозах. Ряд авторов связывают перспективы в улучшении результатов лечения анапластического рака ЩЖ в поисках новых химиопрепаратов и разработке более эффективных схем лечения (N. Fortunati и соавт., 2004).

У 4 наших больных при поступлении, в связи с парезом гортани, сдавлением и сужением трахеи и нарастающей дыхательной недостаточности, были выполнены трахеостомии с биопсией ЩЖ. У 2 из них, в связи с выраженной дисфагией, сдавлением и сужением верхней трети пищевода, одновременно была произведена гастростомия. В последующем у 2 больных проведен курс лучевой терапии в СОД 44 и 46 Гр. Все больные погибли в течение 2-3 месяцев после проведенного лечения.

Из 12 больных 8 были оперированы. У всех выполнена расширенная тиреоидэктомия с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи. Всем больным после операции проведена дистанционная лучевая терапия в СОД 46 — 52 Гр, у 3 из них с последующей полихимиотерапией (6 курсов доксорубицином и карбоплатином). При контрольном обследовании в диспансере у 7 больных через 3 месяца (5), 4 (1) и 6 месяцев (1) отмечен рецидив заболевания с распространением опухолевого процесса в переднее средостение, прорастанием и сдавлением опухолью трахеи и пищевода, что потребовало проведения трахеостомии, у двух из них в сочетании с гастростомией. Все больные умерли в течение 6-12 месяцев с момента диагностики заболевания. Только

одна больная после тиреоидэктомии в сочетании с ларингоэктомией и фарингостомией с последующей химиолучевой терапией жива в течение 4 лет после проведенного лечения без признаков рецидива заболевания. Через год больной была выполнена пластика фарингостомы, трахео-пищеводное шунтирование и установка голосового протеза.

Прогноз при анапластическом раке ЩЖ крайне плохой и для большинства больных, что подтверждается и нашими наблюдениями, это заболевание является фатальным. N. Ordenez и соавт. (2004) указывают, что несмотря на то, что анапластическая карцинома составляет менее 5% клинически выявляемых злокачественных тиреоидных опухолей, более чем половина из 1200 смертей в США, связанных с раком ЩЖ, вызваны анапластической карциномой [53]. По данным различных авторов, средняя продолжительность жизни составляет 6-9 месяцев, а смертность превышает 90% [10,14,31,37,42,50,51,53,54]. По данным Е.А. Валдиной (2001) 80% больных с анапластическим раком щитовидной железы погибли в течение первого года после лечения и ни один не прожил 5 лет от начала заболевания [3]. По данным Т.М. Martins и соавт. (2003) все 12 больных (100%) умерли до 9 месяцев после установления диагноза. Вместе с тем, ряд авторов указывают на выживаемость более 1 года: Е. Kebebew и соавт. (2005) — 2 года (10,6%) [48], J-P. Pierie и соавт. (2002) — 3 года (16%) [55], P.Naigh и соавт. (2001) — 5 лет (14%) [44] и даже 10 лет у 14% больных [31,46]. Основной причиной смерти является продолженный рост опухоли, и больные обычно погибают от асфиксии или кровотечения из распадающейся опухоли.

К прогностическим факторам, влияющим на продолжительность жизни больных анапластическим раком ЩЖ, многие авторы относят размер первичной опухоли, наличие отдаленных метастазов, возраст и пол больного, характер оперативного вмешательства. Ю.Е. Демидчик и соавт. (2007), на основании результатов регрессивного анализа установили, что продолжительность жизни больных анапластическим раком щитовидной железы обусловлена особенностями строения опухоли, обнаружение участков дифференцированного строения связано с более низкой выживаемостью, а псевдогистиоцитарный вариант опухоли более благоприятен в прогностическом отношении [7]. Авторы не выявили зависимости продолжительности жизни от пола и возраста больных, размера опухоли, лейкоцитоза, СОЭ, концентрации гемоглобина и других показателей.

В заключение следует отметить не только относительную редкость этой формы злокачественных опухолей ЩЖ, ее быстрое и тяжелое клиническое течение, бурное развитие первичной опухоли, генерализованное метастазирование и крайне плохой прогноз, но и трудности ранней диагностики и выбора рациональной лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акинчев А.Л. Возможные причины послеоперационного рецидивного зоба // XI (XIII) Росс. симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.3-8.
2. Аристархов Р.В., Кириллов Ю.Б., Аристархов В.Г. и др. Динамика опухолей щитовидной железы в регионе йодной недостаточности, загрязненном радиоизотопами // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С.26-28.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. — 2-ое изд. — СПб.: Питер. — 416 с.
4. Виноградов В.Г., Павленко Н.И., Пискун О.В., Овсиенко О.М. Возможности тонкоигольной аспирационной биопсии в дооперационной диагностике карцином щитовидной железы // Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2003. — Т.1, № 2. — С.52-54.
5. Гольбрайх В.А., Ребров В.В., Кухтенко Ю.В. и др. Рак щитовидной железы по материалам Волгоградской обла-

- стной клинической больницы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.111-113.
6. Давыдов М.И., Матякин Е.Г., Любаев В.Л., Герасимов С.С. Лечение опухолей верхней грудной апертуры // XI (XIII) Росс. симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.30-33.
 7. Демидчик Ю.Е., Фридман М.В., Писаренко А.М. Анапластический рак щитовидной железы: диагностика, лечение и прогноз // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53, № 1. — С.37-45.
 8. Залмовер Е.А., Романчишен А.Ф. Недифференцированный рак щитовидной железы: структура жалоб и особенностей анамнеза // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С.141-142.
 9. Зинкевич И.В., Зинкевич О.И., Прокоданова Н.В. Наш опыт хирургического лечения больных раком щитовидной железы в Ростовской области // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.34-35.
 10. Казанцева И.А. Современная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы и вопросы их дифференциальной диагностики // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.95-98.
 11. Килейников Д.В., Белякова Н.А., Калинов В.В., Градова А.М. Возможности цитологической верификации патологии щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.119-122.
 12. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. Рак щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С.180-184.
 13. Корнев С.В., Плешков В.Г., Турай В.В. и др. Сочетание рака щитовидной железы с опухолями других органов // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С.203-205.
 14. Кузнецов Н.А., Бронштейн А.Т., Абулов С.Э. и др. Ранняя диагностика и тактика лечения очаговых образований щитовидной железы // Росс. мед. журнал. — 2002. — № 3. — С.13-16.
 15. Ларин О.С., Черенько С.М., Горобейко М.Б. и др. Диагностика, хірургічне та комбіноване лікування, моніторинг пацієнтів хворих на рак щитоподібної залози // Методичні рекомендації. — Київ, 2004. — 44 с.
 16. Ли С.Л. Узловой зоб: клиническое обследование и лечение в США // XI (XIII) Росс. симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.90-99.
 17. Мишель Л.А. Загрудинный зоб и «EN-BLOC» резекции при местно-распространенном раке щитовидной железы // XI (XIII) Росс. симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.99-103.
 18. Пачес А.И., Протт Р.М. Рак щитовидной железы. — М.: Медицина, 1995. — 372 с.
 19. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи (изд. четвертое). — М.: Медицина, 2000. — 480 с.
 20. Письменный В.И., Галкин Р.А., Кривошеков Е.П. и др. Хирургическое лечение экстрагитоеидного рака. Аспекты хирургической реабилитации // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Пермь, 2008. — С.172-174.
 21. Привалов В.А., Яйцев С.В. Влияние техногенных факторов на заболеваемость раком щитовидной железы // XI (XIII) Росс. симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.122-129.
 22. Привалов В.А., Кулаев И.А., Сергийко С.В. и др. Клинико-анатомические особенности рака щитовидной железы. 35-летний опыт хирургического лечения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.274-280.
 23. Рачинский С.В., Маткурбанова З.Б., Новицкая Т.А., Геворгян И.М. Морфологическая диагностика рака на до- и интраоперационном этапах // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — С.188-191.
 24. Ребров В.В., Гольбрайх В.А., Косивцов О.А. и др. Результаты лечения рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.193-195.
 25. Романчишен А.Ф., Багатурян Г.О., Колосюк В.А. Первичные и повторные операции при местно-распространенном раке щитовидной железы // XI (XIII) Росс. симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.130-135.
 26. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Каопатовский И.В. Направления изменений тактики хирургического лечения больных раком щитовидной железы: анализ 30-летнего опыта одного коллектива // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.14-16.
 27. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы у детей и подростков // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.49-60.
 28. Хвостовой В.В., Киселев И.Л., Романцев В.Е. и др. Хирургические вмешательства в комплексном лечении анапластического рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С.406.
 29. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. — СПб.: СОТИС, 2002. — 288 с.
 30. Чернышов В.А., Хамидуллин Р.Г., Зинченко С.В., Рудых А.Н. Комбинированные операции при раке щитовидной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.40-41.
 31. Шаха А.Р. Объем хирургического вмешательства при раке щитовидной железы // XI (XIII) Росс. симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.210-216.
 32. Яйцев С.В., Привалов В.А., Осипов С.В. и др. Клинико-морфологические особенности рака щитовидной железы у детей и подростков // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С.358-362.
 33. Agarwal A., Mishra S.K. Completion total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid carcinoma // Aust.N.Z.J.Surg. — 1996. — Vol. 66, № 6-8. — P.358-360.
 34. Ain K.B. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge // Semin.Surg.Oncol. — 1999. — Vol. 16. — P.64-69.
 35. Akin M-R.M., Nguyen G-K., Suen K.C. Cytopathology in insular and anaplastic carcinomas of the thyroid in fine needle aspiration biopsy // Acta cytol. — 1999/ — Vol. 43, № 5. — P.951.
 36. Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches // Ann. Surg.Oncol. — 2006. — Vol. 14. — P.453-464.
 37. Besic N., Auersperg M., Krasovec M., et al. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma // EYSO. — 2001. — Vol. 27. — P.260-264.
 38. Canos J., Serrano A., Matios-Guiu X. Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma: report of two cases // Endocr.Pfthol. — 2001. — Vol. 12. — P.157-161.
 39. Carcangin M.L., Steeper T., Zampi G., Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases // Amer.J.Clin.Pathol. — 1985. — Vol. 83, № 2. — P.135-138.
 40. Carditello A., Monaco M., Barresi P., Mondello B. Neoplasie maligne della tiroide: Trattamento chirurgico mediante tiroidectomia total // Acta cyr.Ital. — 1998. — Vol. 54, № 3. — P.241-244.
 41. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P.2164-2167.
 42. De Crevoisier R., Baudin E., Bachelot A., et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy and hyperfractionated accelerated external radiotherapy // Int.J. Radiat.Oncol.Biol.Phys. — 2004. — Vol. 60. — P.1137-1143.
 43. Demeter J.G., De Long S.A., Lawrence A.M., et al. Anaplastic thyroid carcinoma: Risk, Factors and outcome // Surgery. — 1991. — Vol. 110, № 6. — P.956-963.
 44. Haigh P.I., Iuarte P.H., Wu H.S., et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival // Cancer (Philad.). — 2001. — Vol. 91. — P.2335-2342.
 45. Hugo D-M., Guillermo F., Chanona J. Lymphoepithelioma-like anaplastic thyroid carcinoma Report of a case not related to Epstein-Barr virus // Ann. Diogn. Pathol. — 2001. — Vol. 5, № 1. — P.21-24.
 46. Hundahl S.A., Fleming J.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995 // Ibid. — 1998. — Vol. 83. — P.2638-2648.
 47. Ibrahim S.I., England R.J.A., Ettles D.F. Subclavian vein compression in anaplastic carcinoma of the thyroid // Laryngol. And Otol. — 2002. — Vol. 116, № 6. — P.480-481.
 48. Kebelew E., Greensjan F.S., Clarc O.H., et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors // Cancer (Philad.). — 2005. — Vol. 103. — P.1330-1335.
 49. Kresnik E., Gallowitz H., Mikosh P., et al. Scintigraphic and ultrasonographic appearance in different tumor stages of thyroid carcinoma // Acta med.austr. — 2000. — Vol. 27, № 1. — P.32-35.
 50. Lo Chung-you, Lam King-yin, Wan Koon-yot. Anaplastic carcinoma of the thyroid // Amer.J.Surg. — 1999. — Vol. 177. — P.337-339.
 51. Mc Iver B., Hay I.D., Giuffrida D.F., et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50 year experience at a single institution // Surgery. — 2001. — Vol. 130. — P.1028-1034.
 52. Martins T.M., Carrino F., Leitao P., et al. Anaplastic thyroid cancer: retrospective analysis of 12 clinical cases // 6 Euro-

- pean Congress of Endocrinology, Lion. — 2003.
53. *Ordenez N., Balch Z., Matias-Guiu X., et al.* Undifferentiated (anaplastic) carcinoma / Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs // IARC Press, Lion. — 2004. — P.77-80.
 54. *Passler C., Scheuba C., Prager G., et al.* Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma // *Langebeck's Arch. Surg.* — 1999. — Vol. 384. — P.284-293.
 55. *Pierie J.-P., Muzikansky A., Gaz R.D., et al.* The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma // *Ann.Surg.Oncol.* — 2002. — Vol. 9, № 1. — P.57-64.
 56. *Reynolds R.M., Weir J., Stockton D.L., et al.* Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — № 2. — P.156-162.

Адрес для переписки:

664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, Пинский Семен Борисович - зав. кафедрой общей хирургии, профессор, тел. (3952) 228-829.

© СИМОНОВА Е.В., ПОНОМАРЕВА О.А. — 2008

РОЛЬ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Е.В. Симонова, О.А. Пономарева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра микробиологии, зав. — д.м.н., проф. Р.В. Киборт)

Резюме. В обзоре литературы излагаются современные представления о значении нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека, рассматриваются межмикробные взаимоотношения и связи в экологической системе «макроорганизм — микроорганизмы».

Ключевые слова: нормальная микрофлора, микробиоценоз, характеристические виды, комменсализм, мутуализм, антагонизм.

THE ROLE OF NORMAL MICROFLORA IN SUPPORTING HUMAN HEALTH

E.V. Simonova, O.A. Ponomareva

(Irkutsk State Medical University)

Summary. There are some modern ideas about the meaning of normal microflora in supporting human health. Intermicrobe relations and connections in ecological system «macroorganism — microorganisms» are considered.

Key words: normal microflora, microbiocenosis, characteristic kinds, commensalism, mutualism, antagonism.

Микроорганизмы — наиболее древняя форма организации жизни на Земле, представляющая собой многочисленную и разнообразную группу [16]. J. Lederberg указывает на невероятные возможности генетического разнообразия микроорганизмов при постоянном действии факторов естественного отбора для адаптации к условиям внешней среды [52,53].

В процессе эволюции представители мира микробов, переходя на симбиотические взаимоотношения, адаптировались к существованию в организме человека [2,7].

С современных позиций микрофлору человека следует рассматривать как совокупность множества микробных сообществ, занимающих многочисленные экологические ниши (биотопы) на коже и слизистых оболочках всех открытых внешних полостей макроорганизма [22,39]. В основе заселения микроорганизмов в биотопах лежит комплекс факторов, определяющих его физико-химические свойства: pH среды, парциальное давление газов ткани, вязкость, температура, специфическая метаболическая активность тканей, ее функциональная нагрузка, а также наличие питательного субстрата [3,14,26,28]. Это и создает условия для формирования симбиотических групп, выполняю-

щих строго специфические функции внутри биоценоза и отличающихся от микрофлоры других микробиоценозов, но работающих в интересах экологической системы «макроорганизм — микрофлора» [49]. Совокупность микробных сообществ, разнообразных по своей численности и видовому составу, в различных биотопах определяют нормальный микробиоценоз человека [1]. Формирование экосистемы «макроорганизм — микроорганизм» происходит через процесс сукцессии, т.е. последовательной смены одних микроорганизмов в биоценозе другими видами с образованием устойчивого и стабильного микробного сообщества [60].

В естественной среде человека микроорганизмы находятся в сложных микробных ассоциациях, внутри которых складываются разнообразные формы их взаимоотношений (рис. 1).

Поскольку основным регулирующим фактором в микробиоценозе являются питательные вещества, обеспечивающие заселение экологической ниши микроорганизмами, их следует разделить на метаболически за-



Рис. 1. Типы межмикробного взаимодействия.