

На правах рукописи

ПИЩИК

Вадим Григорьевич

**НОВООБРАЗОВАНИЯ СРЕДОСТЕНИЯ:
ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.27 – хирургия

14.00.14 – онкология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Санкт-Петербург

2008

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии медицинского факультета ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный университет Федерального агентства по образованию».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор
Яблонский Петр Казимирович
доктор медицинских наук, профессор
Лемехов Владимир Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Тарасов Виктор Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор
Вишневский Александр Александрович
доктор медицинских наук, профессор
Манихас Георгий Моисеевич

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава»

Защита диссертации состоится 25 ноября 2008 года в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.092.01 при Федеральном Государственном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. 2-4, тел. (812) 579-25-84).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального Государственного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. 2-4, тел. (812) 579-25-87).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Т.И. Виноградова

Актуальность проблемы.

Первичными новообразованиями средостения принято называть разнородные по гистологическому строению опухоли и кисты, объединенные в одну группу по принципу общей локализации и происхождению из тканей средостения (Дедков И.П., Захарычев В.Д., 1982). Однако анализ многочисленных публикаций свидетельствует о том, что не все исследователи придерживаются подобной точки зрения. Так, R. Hoerbelt et al. (2003) включают в эту группу лимфоаденопатии средостения при туберкулезе и саркоидозе, а L.Q. Zeng et al. (1988) исключают лимфомы. Другие авторы рассматривают среди новообразований средостения опухоли пищевода, трахеи и заболевания аорты (Стариков В.И. и соавт., 1999; Гутаковская Н.В., 2005), третьи – только злокачественные опухоли (Temes R. et al., 1999). Произвольное понимание термина «первичное новообразование средостения», зависимость состава анализируемых выборок пациентов от профиля учреждения, в котором выполнена работа, по всей вероятности, объясняют, почему в изученной медицинской литературе не встретилось данных о распространенности новообразований средостения и их структуре.

Из классических исследований хорошо известно, что клиническая диагностика новообразований средостения крайне затруднительна (Вишневецкий А.А., Адамян А.А., 1977; Неймарк И.И., 1981), а частота отдельных симптомов, описываемая различными авторами, варьирует от 20% до 80% (Вишневецкий А.А., Адамян А.А., 1977; Дедков И.П., Захарычев В.Д., 1982; Davis R.D.J. et al., 1987). Не в полной мере оправдались надежды, возлагавшиеся на компьютерную и магнитно-резонансную томографию, безусловно, расширившие диагностические возможности при новообразованиях средостения (Кондрашов И.А., 1999; Duwe B.V. et al., 2005), однако не позволяющие выбрать метод лечения каждого конкретного больного (Davis R.D.J. et al., 1987; Hoerbelt R. et al., 2003). Именно поэтому большинство исследователей считает возможным установление заключительного диагноза только после морфологической верификации (Тришин В.М. и соавт., 2001; Гришаков С.В., 2004; Hoerbelt R. et al., 2003; Duwe B.V. et al., 2005).

До настоящего времени единого мнения относительно способа получения морфологического материала не существует. Одни авторы считают игловую биопсию новообразований средостения стандартом инвазивной диагностики

(Gupta S. et al., 2005; Gulluoglu M.G. et al., 2006). Другие называют трансторакальную биопсию опасным методом из-за возможности контактного распространения опухолей (Nagasaka T. et al., 1993; Kattach H. et al., 2005). Однако даже сторонники трансторакальной игловой биопсии признают, что в ряде случаев ее результаты не позволяют достоверно судить о генезе новообразования средостения и назначать адекватное лечение (Singh H.K. et al., 1997; Wakely P.J., 2002).

Открытые диагностические операции (медиастинотомия, диагностическая торако- и стернотомия) выполняются все реже ввиду их травматичности, а роль видеоторакоскопии как универсальной диагностической альтернативы до сих пор не вполне определена (Вишневикий А.А. и соавт., 1997; Тришин В.М. и соавт., 2001; Клименко В.Н., 2007; Kelemen J., Naunheim K., 2000; Roviario G. et al., 2000).

Широкую полемику вызывает применение видеоторакоскопии для лечения новообразований средостения, особенно вилочковой железы (Roviario G., et al., 2000; Akashi A. et al., 2001). Например, A. Jaretzki, M. Wolff (1988), D.G. Mulder (1996), G.B. Bulkley et al. (1997) считают видеоассистированные операции заведомо нерадикальными. Действительно, показания к выполнению видеоассистированной тимэктомии разработаны недостаточно (Mack M.J., Scruggs G.R., 2000; Takeo S., Sakada T., 2000; Roviario G., et al., 2000; Akashi A. et al., 2001; Ruckert J.C. et al., 2003; Ohta M., Hirabayasi H., 2003).

Работами многих авторов показана высокая эффективность тимэктомии в комплексном лечении аутоиммунной миастении (Ветшев П.С. и соавт., 2003; Jaretzki A., 2003; Zielinski M. et al., 2004). В то же время место видеоторакоскопических технологий хирургического лечения этого тяжелого заболевания в нашей стране до сих пор не определено (Федоров И.В. и соавт., 2001; Сигал Е.И. и соавт., 2005; Клименко В.Н. и соавт., 2005; Никитенко А.И. и соавт., 2006; Шулутко А.М. и соавт., 2006). Это подчеркивает настоятельную необходимость дальнейшей разработки и совершенствования методики видеоассистированных тимэктомий, определения показаний и изучения их непосредственных и отдаленных результатов. Сравнительная оценка последних затруднена из-за использования различными авторами неодинаковых классификаций заболеваний вилочковой железы. Поэтому изучение прогноза выживаемости при тимомах на основании единой классификации ВОЗ могло бы стать существенным подспорьем при оценке эффективности и выборе метода

хирургического лечения этой репрезентативной группы новообразований средостения (Ветшев П.С. и соавт., 2003; Okumura M. et al., 2002; Rea F. et al., 2004; Giaccone G., 2005; Kim D.J. et al., 2005; Kondo K., Monden Y., 2005).

Все изложенное свидетельствует о необходимости совершенствования принципов дифференциальной диагностики и хирургического лечения новообразований средостения.

Цель исследования. На основании результатов изучения структуры заболеваемости, клинических проявлений и современных методов обследования разработать алгоритмы дифференциальной диагностики и оптимальные способы хирургического лечения больных новообразованиями средостения.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и структуру новообразований средостения среди взрослого населения в городе Санкт-Петербурге в период с 1997 по 2006 гг.
2. Оценить возможности дооперационного прогнозирования гистогенеза новообразований средостения по данным клинико-рентгенологических исследований на основании методов математического анализа.
3. Определить диагностическую ценность клинического, лучевого, радиоизотопного, функционального и серологического методов в комплексном обследовании пациентов с новообразованиями средостения и разработать обоснованные алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения.
4. На основании анализа результатов видеоторакоскопической биопсии, биопсии периферических лимфатических узлов и трансторакальной игловой биопсии оценить диагностическую информативность и определить их место в инвазивной диагностике новообразований средостения.
5. С учетом характера роста и морфогенеза новообразования средостения разработать методику его хирургического удаления, обеспечивающую рациональное сочетание минимальной травматичности и максимальной радикальности.
6. Уточнить возможности, преимущества и недостатки видеоторакоскопии в качестве метода хирургического лечения новообразований средостения и разработать показания к ее использованию.

7. Установить основные факторы, влияющие на выживаемость и качество жизни больных тимомы, а также на динамику течения миастении у оперированных пациентов, путем анализа отдаленных результатов лечения заболеваний вилочковой железы.

Научная новизна исследования. Разработаны принципиально новые подходы к диагностике и хирургическому лечению новообразований средостения на основании синдромной систематизации и дифференцированной лечебной тактики:

- Впервые определена госпитализированная заболеваемость новообразованиями средостения в мегаполисе и дана оценка ее структуры.
- На большом клиническом материале в проспективном исследовании доказано преимущество синдромного подхода к диагностике новообразований средостения, разработаны эффективные алгоритмы их дифференциальной диагностики, основанные на рациональном сочетании клинических признаков, результатов лабораторных, томографических, электрофизиологических и радиоизотопных исследований.
- Установлена диагностическая ценность клинико-функциональных, лабораторных и лучевых методов исследования больных новообразованиями средостения. Впервые показана высокая диагностическая и прогностическая значимость исследования состояния нервно-мышечной передачи в комплексном обследовании пациентов с новообразованиями переднего средостения.
- Разработаны и обоснованы принципиально новые подходы к инвазивной диагностике и хирургическому лечению новообразований средостения. На основании 10-летнего динамического наблюдения за больными доказаны безопасность и эффективность видеоторакоскопического удаления новообразований средостения.
- С позиций доказательной медицины определены клинические и морфологические факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения больных с заболеваниями вилочковой железы и ассоциированной с ними миастенией.

Практическая значимость. Полученные в результате исследования сведения о госпитализированной заболеваемости новообразованиями средостения и ее

структуре в Санкт-Петербурге позволят оптимизировать организацию медицинской помощи этим больным.

Разработанные алгоритмы дифференциальной диагностики наиболее распространенных новообразований средостения оптимизируют диагностический поиск и выбор лечебной тактики. Доказано, что применение видеоторакокопии в качестве первичного метода морфологической верификации диагноза сокращает время диагностики нерезектабельных новообразований средостения и избавляет пациентов от травматичных и менее информативных процедур получения материала для гистологического исследования.

Внедрение технологии торакоскопической тимэктомии в повседневную клиническую практику позволяют улучшить результаты лечения миастении, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре, обеспечить быструю послеоперационную реабилитацию.

Полученные в исследовании данные о возможности прогнозирования отдаленных результатов лечения заболеваний вилочковой железы и ассоциированных с ними синдромов дают возможность рекомендовать более широкое использование в клинике современной классификации тимом и миастении для выбора оптимальной лечебной тактики при этих заболеваниях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Госпитализированная заболеваемость новообразованиями средостения среди взрослого населения Санкт-Петербурга за период с 1997 по 2006 год – 2,2-3,2 человека на 100 тыс. в год. Ее структуру составляют: лимфоретикулярные опухоли – 40,7%, новообразования вилочковой железы – 23,3%, кисты средостения – 11,7%, нейрогенные новообразования – 7,3%, мезенхимальные – 4,4%, эндокринные – 3,9% и герминогенные новообразования – 3,2%.
2. Клинические проявления новообразований средостения характеризуются относительно высокой частотой симптомов медиастинальной компрессии (56,6%) и системных симптомов (43,8%), хотя частота большинства отдельных клинических признаков не превышает 20%. Бессимптомное течение среди кист и мезенхимальных новообразований встречается более чем у 50% больных, а среди лимфом и герминогенных новообразований - менее 10%.
3. Среди методов лучевой диагностики новообразований средостения наиболее рациональным сочетанием точности, чувствительности и специфичности

обладает компьютерная томография (98,8%, 59,1% и 92,7% соответственно), значительно превосходящая по этим показателям рентгенографию органов грудной клетки.

4. Применение электрофизиологического метода исследования нервно-мышечной передачи (электронейромиографии) и серологических тестов повышает специфичность диагностики новообразований переднего средостения до 94,4%.
5. Наиболее надежным способом получения материала для гистологического исследования при новообразованиях средостения является видеоторакоскопическая биопсия, обеспечивающая высокую информативность (96,2%) в сочетании с минимальной травматичностью. Верификация диагноза при помощи трансторакальной игольной биопсии менее эффективна (56%), недостаточна для определения лечебной тактики и не избавляет большинство больных от дальнейших диагностических операций.
6. Видеоторакоскопия при удалении новообразований средостения менее травматична, чем традиционные «открытые» операционные доступы, сопровождается меньшим числом осложнений, более быстрой послеоперационной реабилитацией. Применение видеоторакоскопии не снижает радикальности и эффективности оперативного вмешательства и целесообразно при неинвазивных новообразованиях величиной до 8 см.
7. Расширенная тимэктомия является важным компонентом комплексного лечения аутоиммунной миастении. Ее максимальный терапевтический эффект достигается по истечении 3 лет после операции, при этом факторами прогноза позднего наступления ремиссии заболевания являются женский пол, старший возраст, высокий функциональный класс миастении до операции и наличие тимомы.
8. 5 и 10-летняя выживаемость больных тимомами с непредсказуемым гистологическим поведением по классификации ВОЗ 2004 года (типы А, АВ, В1, В2 и В3) при I и II стадиях достоверно не отличается в зависимости от гистологического подтипа.

Реализация результатов работы. Результаты научного исследования внедрены в практику работы Научно-практического центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГУЗ «Городская многопрофильная больница №2» (Санкт-Петербург) и кафедры госпитальной хирургии медицинского

факультета Санкт-Петербургского Государственного университета. Материалы диссертации используются в учебно-педагогическом процессе кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета.

По материалам диссертации разработана программа для ЭВМ «Программная система диагностирования новообразований вилочкой железы (ПДНВЖ)» и получено авторское свидетельство №2007610948 (приоритет от 01.03.2007г.).

По теме диссертации опубликовано 35 работ.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на XIII и XVI конгрессах по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2003, 2006); заседаниях Хирургического общества Пирогова (Санкт-Петербург, 2003, 2004, 2005); заседании Санкт-Петербургского научного общества неврологов (Санкт-Петербург, 2004); II ежегодной Российской научно-практической конференции «Торакальная онкология» (Краснодар, 2004); ежегодной научной сессии НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2006); X Всероссийском Научном Форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2006); XI, XII, XIII, XIV, XV и XVI международных конгрессах Европейского Респираторного Общества (Берлин, 2001; Стокгольм, 2002; Вена, 2003; Глазго, 2004; Копенгаген, 2005; Мюнхен, 2006); 17-ом конгрессе Всемирного общества кардиоторакальных хирургов (Киото, 2007).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 265 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, включающих 16 разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 77 таблицами, 47 рисунками. Список литературы включает 363 источника, среди которых 70 работ отечественных авторов и 293 зарубежных.

Материал и методы исследования

Диссертационное исследование проведено на базе торакального отделения ГУЗ «Городская многопрофильная больница №2» Санкт-Петербурга.

Клинический материал диссертации представлен двумя разделами. В медико-статистическом разделе диссертации дана оценка заболеваемости

новообразованиями средостения в Санкт-Петербурге на основании обследования лечебных учреждений города, имеющих в своем составе хирургические торакальные, онкологические и фтизиатрические койки. В клиническом разделе подробному анализу подвергнуты результаты обследования, лечения и наблюдения 258 пациентов торакального отделения ГМПБ №2 с морфологически верифицированным диагнозом «новообразование средостения» (рис. 1).

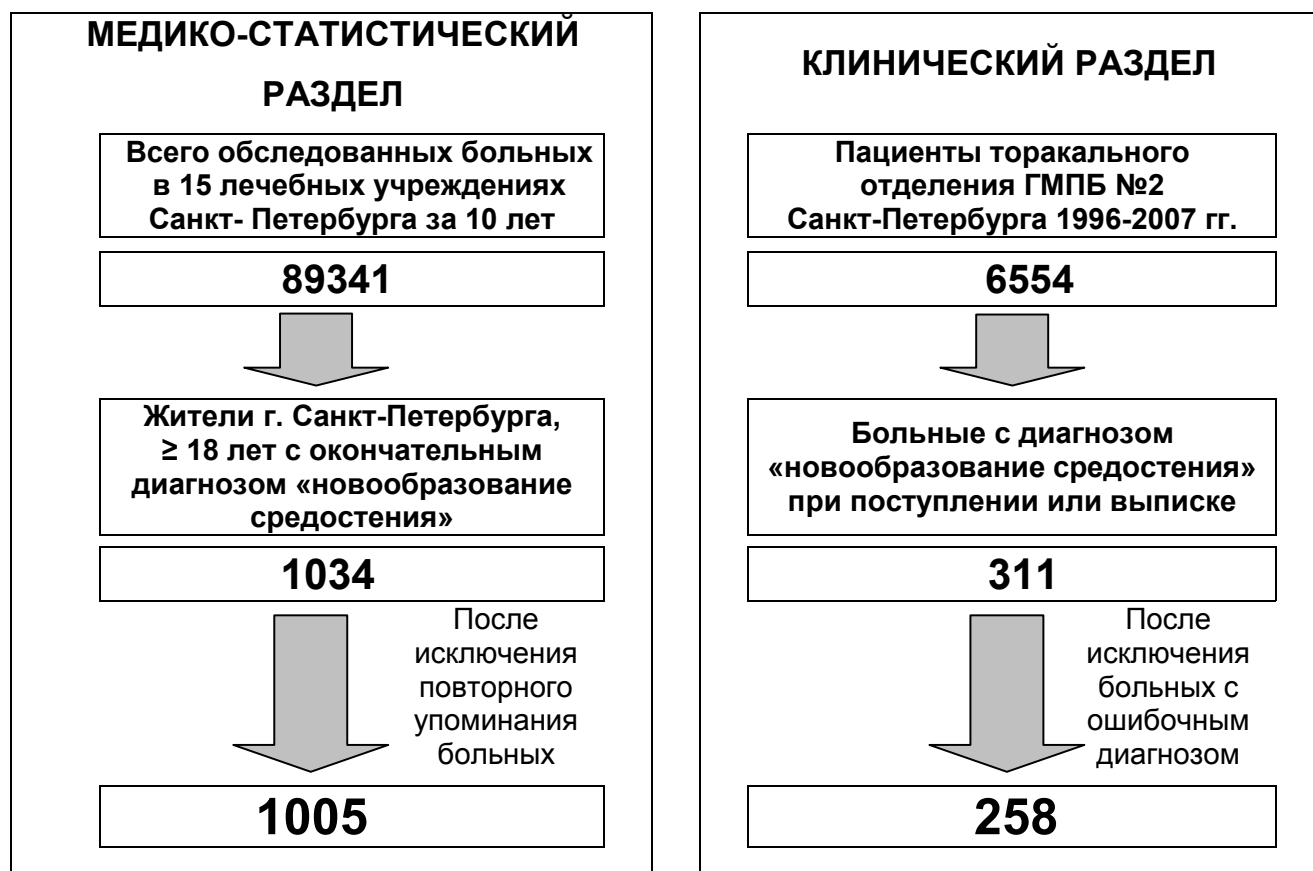


Рис. 1. Общий дизайн диссертационного исследования

Анализ материала проводился в соответствии с классификацией первичных новообразований средостения по гистогенезу И.П. Дедкова и В.Д. Захарычева (1982).

Медико-статистическое исследование госпитализированной заболеваемости новообразованиями средостения

Поскольку окончательная диагностика новообразований средостения возможна лишь после комплексного обследования в условиях стационара, для оценки распространенности и структуры этой группы новообразований изучена госпитализированная заболеваемость. Проведена сплошная выборка больных, проходивших лечение в торакальных, онкологических и фтизиатрических

клиниках Санкт-Петербурга в период с января 1997 по декабрь 2006 гг. В 15 из них выявлены пациенты с новообразованиями средостения, которые подвергнуты более подробному анализу с контролем по морфологическому диагнозу, регистрации по месту жительства, Ф.И.О. и дате рождения. На основании изучения журналов движения больных, протоколов операций и протоколов гистологических исследований среди 89341 пациента выявлено 1005 взрослых жителей Санкт-Петербурга с окончательным диагнозом «новообразование средостения» (рис. 1).

Среди этих 1005 больных оказалось 590 женщин и 415 мужчин в возрасте от 18 до 82 лет, средний возраст $42,03 \pm 16,2$ года (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с образованиями средостения по полу и возрасту

Пол	Возрастной интервал				Всего больных
	моложе 20 лет	20-39 лет	40-59 лет	старше 60 лет	
Женщины	24	262	200	104	590
Мужчины	16	188	124	87	415
Всего больных	40	450	324	191	1005

Как видно из таблицы, женщины преобладали во всех возрастных группах. Наиболее частый возраст – от 20 до 40 лет.

Относительная частота различных гистогенетических типов новообразований средостения представлена на рисунке 2.

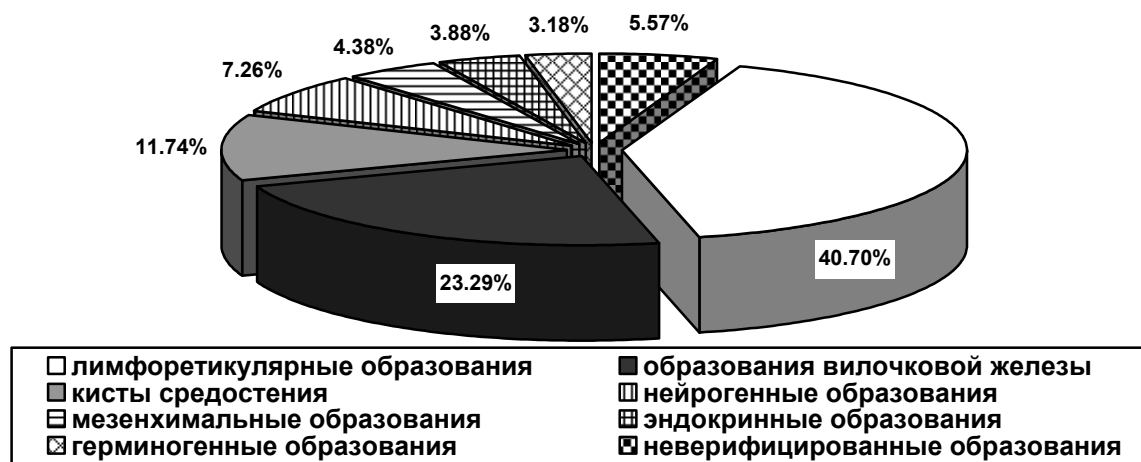


Рис. 2. Соотношение различных гистогенетических типов новообразований средостения

Наиболее частыми гистогенетическими типами новообразований средостения в популяции взрослого населения Санкт-Петербурга за последние 10 лет оказались лимфоретикулярные опухоли, заболевания вилочковой железы и кисты средостения.

Средний возраст пациентов с различными типами новообразований средостения представлен в таблице 2.

Таблица 2

Средний возраст пациентов с различными гистогенетическими типами новообразований средостения

Гистогенетический тип новообразования средостения	Число больных	Средний возраст
герминогенное новообразование	32	31,59±10,04 года
лимфопролиферативное новообразование	409	36,32±14,72 года
новообразование вилочковой железы	234	42,59±16,33 года
нейрогенное новообразование	73	43,73±14,75 года
киста средостения	118	47,02±14,65 года
мезенхимальное новообразование	44	54,50±13,37 года
эндокринное новообразование	39	57,79±9,50 года

Наименьший средний возраст оказался характерен для герминогенных и лимфопролиферативных новообразований (моложе 40 лет). Самый высокий средний возраст отмечен у больных с мезенхимальными и эндокринными новообразованиями средостения (старше 50 лет).

Госпитализированную заболеваемость новообразованиями средостения рассчитывали как число впервые госпитализированных больных новообразованиями средостения за год ÷ численность взрослого населения Санкт-Петербурга в этот год × 100000. В результате за период с 1997 по 2006 год она составила 2,2-3,2 человека на 100 тыс. населения.

Клиническое исследование

В клинической части работы обобщены материалы обследования, лечения и наблюдения всех пациентов, находившихся в ГМПБ№2 с января 1996 по июнь

2007 гг., у которых на каком-либо этапе медицинской помощи имелось указание на «новообразование средостения». Всего обследовано 311 пациентов (рис. 1).

В результате обследования у 53 больных, направленных с диагнозом «новообразование средостения», установлены другие заболевания: прежде всего опухоли легких, трахеи, сердца и плевры. Еще у 22 больных, направленных в стационар с различными диагнозами, в клинике выявлены новообразования средостения.

После исключения пациентов с ошибочным диагнозом в исследовании осталось 258 пациентов с морфологически подтвержденным новообразованием средостения: 164 женщины и 94 мужчины в возрасте от 15 до 79 лет (средний возраст $41,2 \pm 17,1$ года).

Таблица 3

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст больных (лет)				Итого
	моложе 20	20-39	40-59	60 и более	
Женщины	11	65	55	33	164 (63,6%)
Мужчины	9	41	25	19	94 (36,4%)
Всего	20 (7,8%)	106 (41,1%)	80 (31,0%)	52 (20,1%)	258 (100,0%)

Из таблицы 3 видно, что новообразования средостения чаще встречались у женщин и лиц трудоспособного возраста.

У 134 больных выявлены злокачественные опухоли средостения, у 79 – доброкачественные опухоли и у 45 – кисты средостения. Распределение пациентов в соответствии с гистогенетической классификацией представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациентов с новообразованиями средостения по гистогенезу

Гистологические подтипы новообразований средостения	Число больных	
	Абс.	%
Лимфоретикулярное новообразование (Муж./Жен. – 32/63; средний возраст $34,3 \pm 16,2$ лет)	95	37%
Лифогранулематоз (лимфома Ходжкина)	57	60,0%
Неходжкинская лимфома	31	32,6%
Лимфосаркома	6	6,3%
Лимфофолликулярная гиперплазия лимфоузлов (болезнь Кастелмана)	1	1,1%

Новообразование вилочковой железы (Муж./Жен. – 23/49, средний возраст 43,3±16,9 лет)	72	29%
Гиперплазия вилочковой железы	20	27,8%
Тимома	52	72,2%
◆ Тимолипома	6	11,5%
◆ Тимома А	7	13,5%
◆ Тимома АВ	15	28,8%
◆ Тимома В1	8	15,4%
◆ Тимома В2	5	9,6%
◆ Тимома В3	4	7,7%
◆ Тимома С (карцинома тимуса)	7	13,5%
Киста средостения (Муж./Жен. – 18/27, средний возраст 48,8±15,6 лет)	45	16%
Бронхоэнтерогенная	30	66,7%
Целомическая	11	24,4%
Тимусная	4	8,9%
Мезенхимальное новообразование (Муж./Жен. – 11/5, средний возраст 50,9±11,7 года)	16	6%
Липома	7	
Ангиолипофиброма	2	
Фибросаркома	2	
Липохондрома	1	
Фиброма	1	
Фиброзная гистиоцитома	1	
Лейомиосаркома	1	
Липосаркома	1	
Герминогенное новообразование (Муж./Жен. – 9/3, средний возраст 31,1±10,9 лет)	12	5%
Зрелая тератома	3	
Семинома	3	
Эмбриональный рак	3	
Рак желточного мешка	1	
Нерелая тератома	1	
Хорионкарцинома	1	
Нейрогенное новообразование (Муж./Жен. – 3/7, средний возраст 40,5±18,8 года)	10	4%
Шваннома	4	
Нейрофиброма	3	
Ганглионеврома	3	
Эндокринное новообразование (Муж./Жен. – 4/4, средний возраст 57,2±8,7 года)	8	3%
Медиастинальный зоб	6	
Эктопированная щитовидная железа	1	
Аденома паращитовидной железы	1	

Как следует из таблицы, наиболее частым гистологическим типом оказались новообразования из лимфоретикулярной ткани, из ткани вилочковой железы и кисты, которые составили 82% от всех образований средостения.

Частота отдельных гистогенетических типов новообразований средостения и средний возраст пациентов, проходивших лечение в ГМПБ №2, практически полностью совпали с результатами медико-статистического исследования в масштабах Санкт-Петербурга, что подтверждает репрезентативность выборки, составившей основу клинической части диссертационного исследования.

Больным, поступившим в клинику с диагнозом «новообразование средостения», проводилось первичное обследование согласно принятому протоколу:

1. Рутинное клинико-лабораторное обследование (258 больных).
2. Обзорная рентгенография грудной клетки (258 больных).
3. Компьютерная томография органов грудной полости (КТ) (253 больных).
4. Магнитно-резонансная томография (МРТ) (39 больных).
5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томосцинтиграфия с РФП Тс^{99m}-NeoSpect, Ga⁶⁷-цитрат, I¹²³ и Тс^{99m}-тетрофосмином (36 больных).
6. Исследование ФВД – бодиплетизмография или спирография (258 больных).
7. Фибробронхоскопия (258 больных).
8. Электронейромиография (ЭНМГ) (127 больных).
9. УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости (258 больных).
10. Уровень гормонов ЩЖ и ТТГ (127 больных).
11. Определение титра антител к скелетной мышце, антитиреоидных антител, уровня ХГЧ и АФП (50 + 11 больных).

Для оценки тяжести течения аутоиммунной миастении пользовались модифицированной клинической классификацией Оссермана (МОС MGFA) (Jaretzki A.3rd et al., 2000). Класс миастении устанавливался неврологом в соответствии со специализированной количественной шкалой Американского Фонда Аутоиммунной Миастении, MGFA (Jaretzki A. et al., 2000). Выраженность одышки оценивали по 5-балльной шкале ассоциации Medical Research Council (Хаубет А. et al., 1986). Уровень послеоперационного болевого синдрома оценивали на 1, 2, 3 и 4 сутки после хирургического вмешательства в баллах с помощью общепринятой визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШБ) (Huskisson E.C., 1983, Katz J, Melzack R., 1999). Сопутствующие заболевания учитывали в виде индекса «Charlson» – пересчет в баллах по Charlson Comorbidity Index Score Calculator (Charlson M.E. et al, 1987; Hall W.H. et al., 2004).

Гистологическое исследование операционного и биопсийного материала производили по общепринятой методике обработки материала и окраски гематоксилином-эозином. При необходимости гистологические препараты подвергали иммуногистохимическому исследованию. Для органоспецифических опухолей вилочковой железы использовали классификацию экспертной группы ВОЗ (Travis W.D. et al., 2004) в сочетании с модифицированной классификацией Масаока по степени инвазии тимом (Masaoka A. et al., 1981).

Отдаленные результаты лечения больных с новообразованиями средостения изучены в период от 2 до 10 лет после хирургического вмешательства. В ходе проспективного наблюдения выполняли стандартное общеклиническое обследование, ежегодные КТ органов грудной полости, УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости. Статус больных аутоиммунной миастенией после хирургического лечения оценивали согласно классификации Американского Фонда Аутоиммунной Миастении (Jaretzki A. et al., 2000). Оценку качества жизни (КЖ) в отдаленные сроки (более 2 лет) после комплексного лечения 52 больных новообразованиями средостения проводили по опроснику “SF-36 Health Status Survey”.

Статистический анализ данных производился с помощью компьютерной программы электронных таблиц Microsoft® Excel 2002, корпорации Microsoft, 1985- 2002 год, серийный номер 54185-640-0000025-17443 и пакета прикладных программ STATISTICA®6 фирмы StatSoft, Inc. (2001) STATISTICA. Для решения поставленных задач использован корреляционный и дискриминационный (кластерный) анализ, а также: для сравнения пропорций – точный тест Фишера и критерий χ^2 Пирсона, для сравнения категориальных переменных в двух группах – непараметрический U-критерий Манна-Уитни и для сравнения количественных переменных, соответствующих нормальному распределению – t-критерий Стьюдента. Для оценки информативности различных методов исследования применяли показатели чувствительности, специфичности, точности, прогностической ценности положительного ответа и прогностической ценности отрицательного ответа (Флетчер Р. и соавт., 1998).

Многофакторный анализ данных проводился на основании обобщенной и линейной модели на основе логистической регрессии. Построение кривых выживаемости выполнялось методом Каплана-Мейера, для сравнения кривых

выживаемости применялся лог-ранговый критерий, а для расчета коэффициентов риска – Кокс-регрессионный анализ.

Общая характеристика операций при новообразованиях средостения

Из 258 оперировано 213 больных с новообразованиями средостения, которым выполнено 234 оперативных вмешательства (рис. 3).

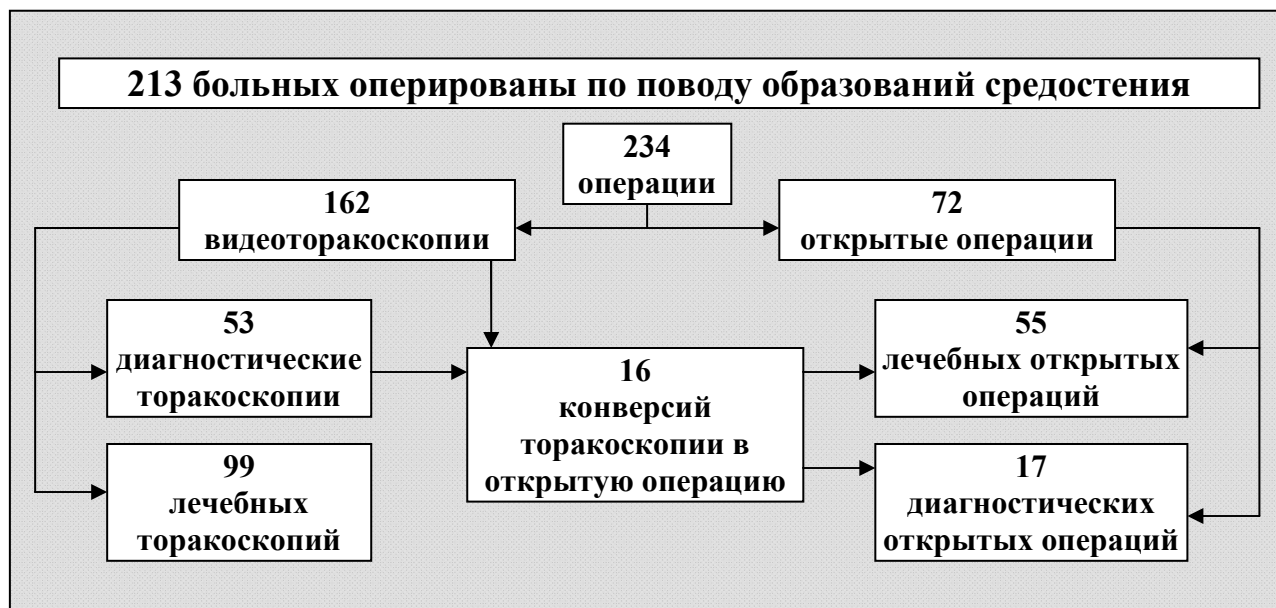


Рис. 3. Структура оперативных вмешательств у больных образованиями средостения

Как показано на рисунке 70 оперативных вмешательств имели только диагностический характер (53 торакоскопии и 17 открытых операций). Их оценка дана в главе, посвященной информативности инвазивных методов диагностики новообразований средостения.

Лечебные торакоскопические операции.

У 99 больных видеоторакоскопия использовалась для хирургического лечения новообразования средостения. В 15 случаях при лечебной торакоскопии использовали дополнительный доступ: миниторакотомия или дополнительный разрез в другой области для облегчения манипуляции, применения стандартных инструментов для открытых операций и извлечения большого удаленного препарата.

Виды новообразований средостения, удаленных при видеоассистированных операциях, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Гистогенез новообразований средостения, удаленных при торакоскопии

Гистологический тип образования	Число больных		
	Абс.	%	
Образование вилочковой железы	43	43,4%	
Доброкачественная тимома	19		
	Гиперплазия вилочковой железы		17
	Злокачественная тимома I и II стадии		7
Киста средостения	33	33,3%	
Бронхоэнтерогенная киста	18		
	Киста перикарда		11
	Киста тимуса		4
Мезенхимальное новообразование	9	9,1%	
Липома переднего средостения	6		
	Ангиофибролипома		2
	Хондролипома		1
Нейрогенное новообразование	6	6,1%	
Ганглионеврома	3		
	Нейрофиброма		2
	Шваннома		1
Эндокринное новообразование	4	4,1%	
Герминогенное новообразование	2	2,0%	
Лимфогранулематоз	2	2,0%	
Всего	99	100,0%	

Как видно из таблицы, около половины всех видеоассистированных операций выполнены при заболеваниях вилочковой железы.

Лечебные открытые операции выполнены 55 больным с новообразованиями средостения.

Среди отдельных видов открытых хирургических доступов торакотомии составили 63,6%, стернотомии – 25,5%, трансцервикальный доступ – 9,1% и комбинированная торакостернотомия – 1,8%.

Оценка информативности клинических и инструментальных методов диагностики новообразований средостения

Клиническая картина и объективное обследование

Из 258 пациентов с новообразованиями средостения у 203 (78,7%) выявлены различные симптомы, а 21,3% имели скрытое течение заболевания. Клинические проявления чаще отмечались при лимфоретикулярных и герминогенных новообразованиях средостения, реже – при мезенхимальных опухолях и кистах.

У 146 больных (56,6%) выявлены симптомы медиастинальной компрессии: боль в груди (34,5%), кашель (34,5%), одышка (18,2%), синдром верхней полой вены (10,5%), осиплость голоса (5,0%), аритмия (4,3%), дисфагия (3,1%). У 113 пациентов (43,8%) выявлены системные симптомы новообразований: утомляемость (33,7%), лихорадка (20,9%), снижение аппетита (16,7%), снижение веса (12,0%), потливость (10,9%), тахикардия (7,8%), кожный зуд (7,0%), боль в суставах (6,6%). Тканеспецифические симптомы встречались реже: миастения (14%), гипертиреоз (0,8%) и гиперпаратиреоз (0,4%).

Подробный анализ клинических проявлений показал отсутствие патогномоничных симптомов для новообразований средостения.

Лучевая диагностика. Показатели диагностической информативности рентгенологического исследования и КТ в диагностике новообразований средостения представлены в таблице 6.

Таблица 6

Сравнительная информативность рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки при диагностике новообразований средостения

Показатели диагностической информативности	Рентгенография грудной клетки	КТ грудной клетки
Чувствительность	76,4%	98,8%
Специфичность	3,8%	59,1%
Точность	64%	92,7%
Прогностическая ценность положительного ответа	79,4%	93,1%
Прогностическая ценность отрицательного ответа	3,2%	89,7%

Все показатели диагностической информативности компьютерной томографии грудной клетки при новообразованиях средостения оказалась достоверно выше, чем у рентгенографии. Однако даже для компьютерной томографии характерен относительно низкий уровень специфичности.

По результатам комплексной лучевой диагностики локализация новообразования в переднем средостении отмечена у 205 больных (79,4%), в заднем – у 41 пациентов (15,9%), а у 12 новообразование занимало почти весь объем средостения (4,7%). Кроме расширения тени средостения (197 больных (76,4%)), в исследовании отмечены и другие рентгенологические синдромы: жидкость в плевральной полости у 27 (10,5%) больных, поражение легочной паренхимы – у 23 (8,9%), лимфаденопатия средостения – у 22 (8,5%). У 33 (12,8%) из 258 пациентов патологические изменения на обзорных рентгенограммах не выявлены.

При лимфаденопатии средостения или гидротораксе чаще выявлялись лимфоретикулярные новообразования (81,8% и 85,5% соответственно; $p < 0,05$) в сравнении с другими гистогенетическими типами. При поражении легочной паренхимы превалирование лимфом оказалось не столь значительным (43,5%) ($p > 0,05$).

МРТ средостения. Магнитно-резонансная томография средостения выполнена 39 пациентам с новообразованиями средостения. При нейрогенных опухолях и кистах их гистогенез по результатам МРТ точно указан в 100%, в то время как по КТ диагноз «киста средостения» установлен лишь у 8 из 10 этих больных. Инвазия в сосуды средостения при МРТ точно определена у 13 из 14 пациентов. У 1 больного с гиперплазией вилочковой железы имела место гипердиагностика тимомы по результатам МРТ.

Радиоизотопное исследование. Для метаболической верификации образований средостения использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с 3 различными фармакологическими изотопами: галлием, депреотидом и йодом.

Чувствительность ОФЭКТ с депреотидом составила 85,7%, специфичность – 83,3%, точность – 84,6%, прогностическая ценность положительного ответа – 85,7%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 83,3%. Справедливо отметить, что у двух больных ОФЭКТ с депреотидом дала ложноположительный результат при подтверждении послеоперационного рецидива тимомы.

Информативность ОФЭКТ с Ga^{67} при новообразованиях средостения оказалась следующей: чувствительность – 84,6%, специфичность – 83,3%, точность – 84,2%, прогностическая ценность положительного ответа – 91,7%,

прогностическая ценность отрицательного ответа – 71,4%. Информативность радиоизотопного исследования с йодом, выполненная у 4 больных с тиреоидным новообразованием средостения, составила 100%.

Серологическое исследование. У 14 из 50 обследованных больных с новообразованием переднего средостения уровень антител к скелетной мышце оказался повышенным. Показатели информативности этого исследования у больных с опухолью вилочковой железы составили: чувствительность 52%, специфичность 92%, точность 74%. Следовательно, высокая специфичность теста делает возможным исключение тимомы при отсутствии антител к скелетной мышце. Причем в подгруппе больных, имеющих сочетание миастении и тимомы, специфичность составила 100%.

У 11 больных с новообразованиями средостения, подозрительными в отношении несеминомных герминогенных опухолей, исследовался уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и альфа-фетопротеина (АФП). Повышение уровня онкомаркеров указало на герминогенное образование у 3 из 4 больных, а у всех 7 пациентов с негерминогенными опухолями уровень ХГЧ и АФП остался нормальным.

Электронейромиография (ЭНМГ) выполнена 127 пациентам. Из 60 больных, у которых выявлены нарушения нервно-мышечной передачи, у 54 (90%) оказались заболевания вилочковой железы. Среди них симптомы мышечной слабости имели лишь 36 пациентов, следовательно, у 18 обнаружены скрытые поражения нервно-мышечного синапса, нервов и мышц.

Диагностическая информативность ЭНМГ при тимомах оказалась следующей: чувствительность – 75%; специфичность – 94,4%; точность – 81,5%; прогностическая ценность положительного ответа – 96,4%; прогностическая ценность отрицательного ответа – 65,4%.

Математическое прогнозирование морфологического типа образования средостения на основании клинико-инструментального исследования.

Предпринята попытка с помощью регрессионного анализа разделить пациентов с лимфомой и без нее. Из 26 клинико-рентгенологических признаков в ходе дисперсионного, корреляционного и регрессионного анализа выделены наиболее значимые. Они использованы в дискриминирующей формуле, которая после дополнительных расчетов переведена в систему баллов риска (табл. 7).

Соответствие величины клинических признаков баллам риска лимфомы

Название признака	Величина признака	Балл риска
СОЭ	<10 мм/ч	+12
	10 – 20 мм/ч	+72
	20 – 30 мм/ч	+216
	≥ 30 мм/ч	+456
Размер образования	< 4 см	+16
	4 – 8 см	+32
	8 – 12 см	+48
	≥ 12 см	+64
Признаки компрессии	Да	+13
	Нет	0
Наличие миастении	Да	-12
	Нет	0
Наличие системных симптомов	Да	+13
	Нет	0
Локализация опухоли	Нет образования по рентгенографии	0
	Заднее средостение	+13
	Переднее средостение	+39
	Оба отдела средостения	+65

Для разделения пациентов на две группы («лимфома» / «не лимфома») по баллам риска рассчитали двухпороговый алгоритм:

1. Если суммарный балл риска не более 140, то с вероятностью около 97% у пациента нет лимфомы (91 случай против 3).
2. Если суммарный балл риска более 555, то с вероятностью около 86% у больного есть лимфома (48 случаев против 8).
3. Если суммарный балл риска лежит в пределах 140 – 555, пациент может быть отнесен к обеим группам практически с равной вероятностью.

Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения.

В ходе исследования отмечены надежные комбинации симптомов, позволяющие с точностью в 95-100% высказаться о гистогенетическом типе новообразования. Так, у больных с новообразованием переднего средостения наличие признаков периферической и медиастинальной лимфаденопатии и/или плеврита при сочетании с системными симптомами и повышением СОЭ делает вероятность лимфомы близкой 100%.

Наиболее показательной комбинацией признаков при заболеваниях вилочковой железы оказалось сочетание новообразования в переднем средостении и нарушения нервно-мышечной передачи по результатам ЭНМГ.

При диагностике герминогенных новообразований наиболее важным оказались: новообразование в переднем средостении, отсутствие периферической лимфаденопатии, мужской пол, возраст моложе 35 лет, повышение уровня АФП и/или ХГЧ.

Новообразование в верхнем отделе средостения величиной более 5см, возраст старше 50 лет при СОЭ<15 мм/ч подозрительно в отношении его эндокринной природы. Этой категории больных показано выполнение сцинтиграфии с I^{123} или I^{131} . При накоплении РФП в новообразовании его тиреоидное происхождение может считаться доказанным.

Прогнозирование мезенхимальных новообразований, за исключением липом кардиодиафрагмального угла, по клиническим данным не удалось.

Критерием неинвазивной диагностики нейрогенных новообразований и бронхоэнтерогенных кист стала их локализация в заднем отделе средостения, а также характеристика по результатам КТ и МРТ.

На рисунках 4 и 5 представлены алгоритмы клинической дифференциальной диагностики новообразований средостения.



Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований заднего средостения



Рис. 5. Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований переднего средостения

Оценка информативности инвазивных методов диагностики новообразований средостения

Биопсия увеличенных периферических лимфатических узлов произведена у 51 больного. У 82,5% из них получен материал, достаточный для установления диагноза. При этом поражение опухолью увеличенных лимфатических узлов отмечено только при лимфопролиферативных заболеваниях.

Трансторакальная игловая биопсия новообразований средостения использована у 25 больных; информативность метода – 56%. По результатам

ТТИБ, назначение лечение оказалось возможным у 4 (16%) из 25 человек, подвергшихся биопсии пациентов, что составило 16%. У остальных окончательный диагноз установлен с помощью операционных методов биопсии.

Диагностическая видеоторакоскопия у 53 пациентов использовалась как способ гистологической верификации диагноза. В результате у 51 больного получен материал, достаточный для окончательной морфологической диагностики (96,2%). Показатели информативности видеоторакоскопии при оценке резектабельности новообразований средостения у 158 пациентов составили: чувствительность – 98,1%, специфичность – 91,1%, точность – 95,6%, прогностическая ценность положительного ответа – 95,2%, прогностическая ценность отрицательного ответа – 96,2%. Это подтверждает высокую значимость торакоскопии как при гистологической верификации, так и при оценке резектабельности новообразования средостения.

У 17 больных новообразованиями средостения с тяжелыми функциональными расстройствами и компрессионным синдромом для верификации диагноза выполнялись *открытые диагностические операции*: медиастинотомия (7), диагностическая торакотомия (8), диагностическая стернотомия (2). Задача гистологической верификации успешно решена у 16 из 17 пациентов (94,1%).

Результаты хирургического лечения новообразований средостения

Сравнительный анализ ближайших результатов лечения новообразований средостения. 154 пациентам с новообразованиями средостения выполнены лечебные операции: у 99 новообразование средостения удалено при торакоскопии, а у 55 – через традиционные открытые доступы. Отмечено значительное преобладание среди оперированных пациентов лиц с новообразованиями вилочковой железы (62 из 154) и кистами средостения (44 из 154).

Проведен сравнительный анализ некоторых параметров открытых и торакоскопических операций при удалении новообразований средостения (табл. 8).

Сравнение больных новообразованиями средостения, оперированных «открытыми» и торакоскопическими доступами

Сравнимый параметр	Открытые операции (55 больных)	Торакоскопические операции (99 больных)	P
Средняя величина новообразования	8,43±4,37 см	4,97±2,34 см	p<0,05
Соотношение гистотипов новообразований	20 злокачеств. (36,4%) 23 доброкачеств. (41,8%) 12 кисты (21,8%)	10 злокачеств. (10,1%) 56 доброкачеств. (56,6%) 33 кисты (33,3%)	p<0,05
Частота осложнений	26 (47,3%)	14 (14,1%)	p<0,05
Средняя операционная кровопотеря	442,0±246,48 мл	91,16±70,5 мл	p<0,05
Средний п/о койко-день	13,78±6,9 дня	7,82±2,8 дня	p<0,05

При сравнении по полу и возрасту достоверных различий между группами не выявлено. В то же время справедливо признать, что среди пациентов в группе открытых операций вмешательства выполнялись по поводу новообразований больших размеров. Кроме того, доля злокачественных опухолей, удаленных открытыми доступами, достоверно превышала таковую в торакоскопической группе. Поэтому большее число осложнений, более высокая кровопотеря и длительное послеоперационное пребывание в стационаре у пациентов в группе открытых операций некорректно относить только к травматичности традиционных открытых доступов.

При анализе связи размеров новообразования с его морфогенезом и видом выбранного хирургического доступа выявлено, что лишь у 4% больных торакоскопической группы удаленные новообразования оказались более 8 см, в то время как среди оперированных открытыми доступами – у 36%. По мере увеличения размера новообразований доля злокачественных опухолей среди них нарастает.

Аналогичные результаты получены в гистогенетически однородной группе больных опухолями тимуса (рис. 6).

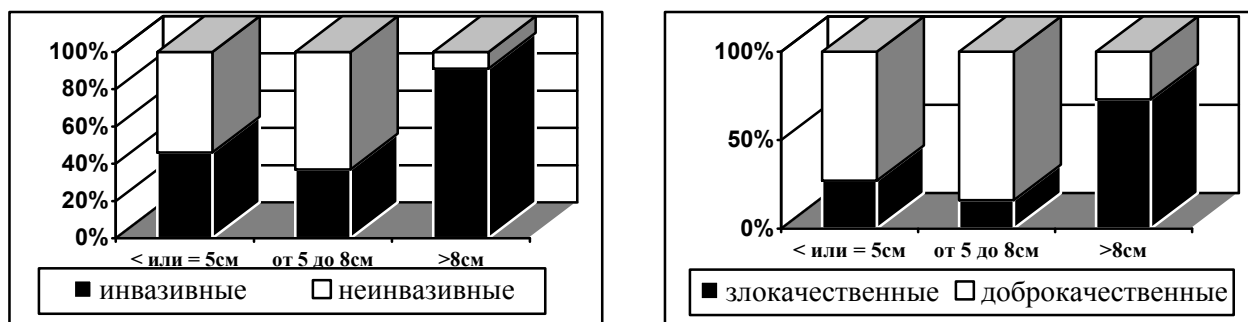


Рис. 6. Соотношение больных с инвазивными и злокачественными тимомами после тотальных тимэктомий в зависимости от размеров новообразований

Более того, отмечены достоверные различия в доле инвазивных (91%) и злокачественных (73%) тимом среди новообразований вилочковой железы размерами более 8 см ($p < 0,01$; точный тест Фишера). Это означает, что при условии отсутствия макроскопических признаков инвазии величину тимогенного новообразования до 8 см можно считать пороговой при выборе доступа для тимэктомии.

В раннем послеоперационном периоде у 37 (24%) больных развились различные осложнения. У 8 человек (5,2%) они оказались тяжелыми, требовали дополнительных медицинских манипуляций и сопровождались удлинением сроков госпитализации. Обострение течения миастении после операции явилось самым частым видом осложнения (12 больных). Среди 9 инфекционных осложнений отмечались: хондрит и/или остеомиелит ребер (3), нагноение послеоперационной раны (2), послеоперационная пневмония (2) и сепсис (2). Послеоперационный гемоторакс отмечен у 7 больных, однако лишь у 2 потребовалась реторакотомия и остановка кровотечения. Плевральные осложнения развились у 4 больных: продленный сброс воздуха (2), плеврит (1), хилоторакс (1). Также встречались: односторонний парез голосовых складок (3), нарушения сердечного ритма (2) и гипопаратиреоз (1).

Умерли 3 человека, остальные выписаны из стационара. Послеоперационная госпитальная летальность составила 1,9%.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с новообразованиями средостения.

Из 154 больных, перенесших лечебные операции по поводу новообразований средостения, 151 выписаны из стационара. Все пациенты со злокачественными и/или инвазивными новообразованиями средостения подвергались комбинированному лечению (хирургическое + лучевая или химиолучевая терапия) в специализированных онкологических учреждениях.

Отдаленные результаты прослежены у всех пациентов в сроки от 12 до 134 месяцев. Умерло 15 пациентов, у 13 из которых причиной смерти явился рецидив или прогрессирование опухоли, а у 2 – неонкологическая причина (инсульт у 70-летней женщины через 7 месяцев после удаления миастенической тимомы, инфаркт миокарда у мужчины 79 лет через 13 месяцев после удаления кисты перикарда).

Для углубленного анализа отдаленных результатов и выживаемости предпочтительной оказалась группа больных с новообразованиями вилочковой железы, поскольку она наиболее многочисленна. Кроме того, при ЗВЖ стандартизован объем хирургического лечения, а также оценка онкологических и функциональных результатов.

Отдаленные результаты лечения исследованы у 68 больных с новообразованиями вилочковой железы, оперированных до 2007 года, чтобы минимальный срок наблюдения составлял 12 месяцев. Местные рецидивы опухоли в различные сроки после комбинированного лечения развились у трех пациентов со злокачественными тимомами III стадии.

Данные кумулятивной выживаемости у больных с тимомами по годам демонстрирует таблица 9.

Таблица 9

Кумулятивная выживаемость (метод Каплан-Мейера) у больных с тимомами (N=39)

3-летняя выживаемость	5-летняя выживаемость	7-летняя выживаемость	10-летняя выживаемость
84±6 %	79,3±7,3 %	68±10 %	68±10 %

Как видно из таблицы, выживаемость при тимоммах оказалась достаточно высокой: 5-летний рубеж пережили почти 80% больных, а 10-летняя кумулятивная выживаемость приблизилась к 70%.

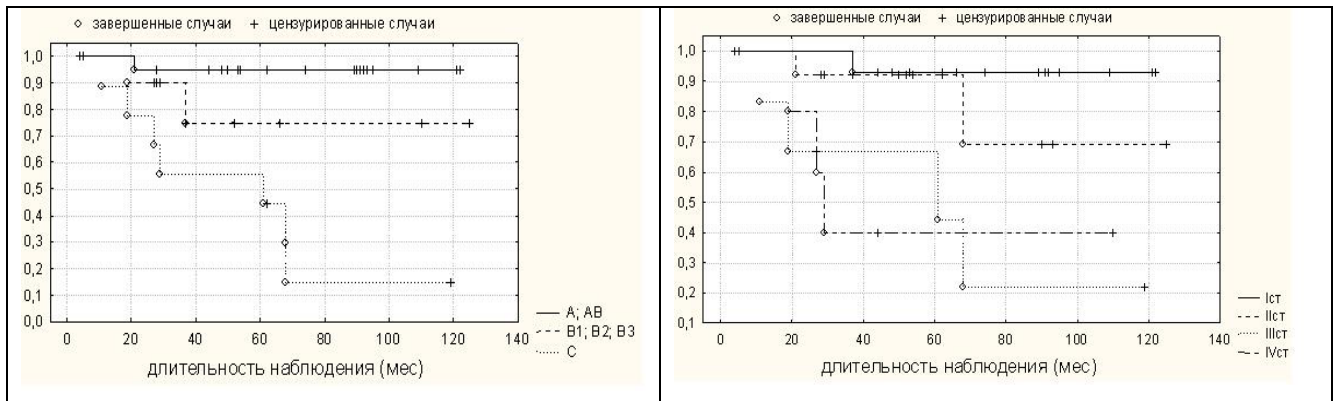


Рис. 7. Выживаемость больных с различными гистологическими типами и стадиями тимом

Как показано на рисунке 7, статистически значимых различий по выживаемости между группами больных с тимоммами «А» и «АВ», с одной стороны, и злокачественными тимоммами «В1», «В2» и «В3», с другой, не выявлено. Достоверные различия получены лишь при сравнении этих групп с группой пациентов со злокачественными тимоммами категории «С», где выживаемость оказалась значительно хуже ($p=0,0034$). Медиана выживаемости в группе больных с тимоммами типа «С» составила 62 месяца.

Анализ выживаемости в четырех группах больных в зависимости от стадий прогрессии тимом не выявил статистически значимых различий между группами больных первой и второй стадиями. В то же время, выживаемость при третьей и четвертой стадиях оказалась достоверно хуже ($p=0,0083$).

Путем однофакторного регрессионного анализа также подтверждено статистически значимое отрицательное влияние на выживаемость больных с тимоммами таких факторов как гистологический тип «С» и III-IV стадии прогрессии. Коэффициенты риска рассчитывались относительно доброкачественных типов («А» и «АВ») и первой стадии прогрессии тимом (табл. 10).

Таблица 10

Результаты однофакторного анализа выживаемости больных с тимоматами с использованием регрессионной модели Кокса

Критерий	Коэффициент риска	Уровень p
Тимомы типа «В1», «В2» и «В3»	3,18	0,420
Тимомы типа «С»	24,15	0,003
Вторая стадия прогрессии тимом	2,86	0,390
Третья стадия прогрессии тимом	18,00	0,011
Четвертая стадия прогрессии тимом	14,41	0,022

Результаты оценки качества жизни 52 больных с образованиями вилочковой железы по протоколу “SF-36 Health Status Survey” представлены в таблице 11.

Таблица 11

Качество жизни больных с ЗВЖ в средних значениях баллов по каждой шкале опросника SF-36

Шкала SF-36	Баллы (M±SD)
Физическое функционирование (Physical Functioning)	79,52±22,03
Физическо-ролевое функционир. (Role-Physical Functioning)	73,73±36,65
Интенсивность боли (Bodily Pain)	84,46±23,79
Общее состояние здоровья (General Health)	58,31±20,11
Жизнеспособность (Vitality)	61,15±19,09
Социальное функционирование (Social Functioning)	77,64±23,00
Ролевое функционирование (Role-Emotional)	77,57±36,59
Психическое здоровье (Mental Health)	66,46±20,51
Физический компонент здоровья (Physical Health)	52,7±6,8
Психический компонент здоровья (Mental Health)	47,1±10,9

Таким образом, опрошенные больные с ЗВЖ в отдаленные сроки после комплексного лечения оценивали свое физическое и психическое здоровье как хорошее.

Результаты хирургического лечения миастении и клиничко-морфологические корреляции у больных аутоиммунной миастенией. У 36 больных заболевания ВЖ ассоциировались с аутоиммунной миастенией (24 тимомы (66,7%) и 12 гиперплазий тимуса (33,3%)). У 33 больных прослежены отдаленные результаты лечения, при этом у 25 (75,7%) больных отмечена ремиссия миастении, у 3 (9,1%) – улучшение, у 2 (6,1%) – стабилизация и у 3 (9,1%) – ухудшение течения миастении.

На следующем рисунке графически представлена доля ремиссий миастении в зависимости от времени их наступления после хирургического лечения больных.

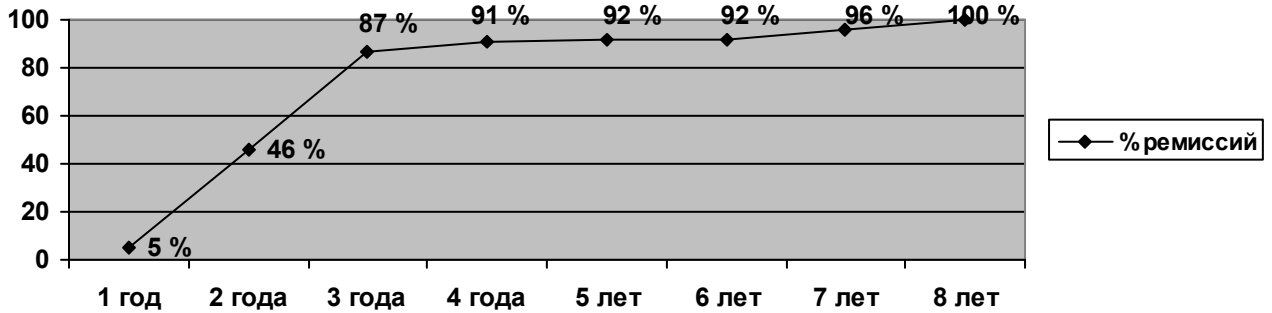


Рис. 8. Доля больных с ремиссией миастении в зависимости от сроков после тимэктомии

Принято считать, что максимальное влияние тимэктомии на течение миастении наступает через год после операции. Однако, как показано в исследовании, в течение первого года после операции ремиссия миастении отмечена в 5%, в течение второго года – в 46% случаев, и лишь после третьего года доля послеоперационных ремиссий миастении превышает 87%.

Результаты многофакторного регрессионного анализа (рис. 9) продемонстрировали следующие тенденции (статистически не значимые, $p > 0,05$): у мужчин, в молодом возрасте, при более низком функциональном классе миастении и отсутствии тимомы ремиссия наступает в более ранние сроки.

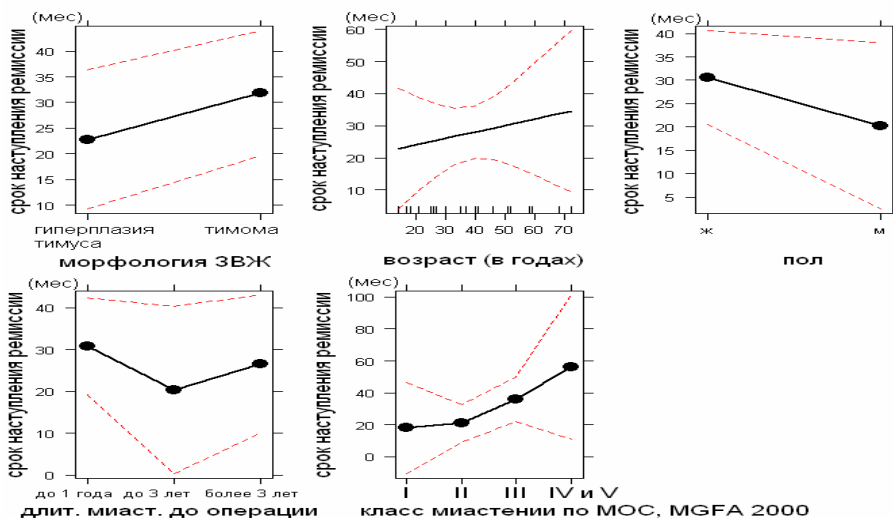


Рис. 9. Зависимость времени наступления ремиссии миастении от морфологии, возраста, пола, длительности и тяжести течения миастении до тимэктоми у больных с ЗВЖ (многофакторный анализ, $p=0,228$)

Проведен сравнительный анализ радикальности и эффективности традиционных и видеоассистированных операций в комплексном лечении 21 больного с миастеническими тимоматами. Перед началом анализа проведена стратифицированная рандомизация по всем клинико-эпидемиологическим параметрам, которые могли оказать влияние на результат лечения миастенических тимом. Подобраны пары пациентов по полу, возрасту, гистологическому типу, стадии и размеру тимомы, функциональному классу, длительности течения и способу медикаментозного лечения миастении до операции, показателям ФВД и сопутствующей патологии. Однородность групп подтверждена отсутствием достоверных различий попарного сравнения (U-критерий Манна-Уитни).

При сравнении выживаемости (метод Каплана-Мейера) больных с миастеническими тимоматами после видеоассистированных и традиционных тимэктомий различий не выявлено ($p > 0,05$; лог-ранговый критерий). В период наблюдения местных рецидивов или прогрессии тимом не обнаружено ни в одной из групп. Несмотря на формальное преобладание доли пациентов с остаточным болевым синдромом в группе традиционных оперативных вмешательств (27% против 40%), различия оказались статистически недостоверными (0,603 по U-критерий Манна-Уитни; $p > 0,05$). Течение миастении в отдаленные сроки после хирургического лечения в исследуемых группах больных с миастеническими тимоматами также оказалось практически одинаковым ($p > 0,05$; U-критерий Манна-Уитни).

Таким образом, установлена заболеваемость новообразованиями средостения и ее структура в условиях мегаполиса. Разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики первичных новообразований средостения по результатам современного лучевого, функционального и серологического обследования пациентов, показаны преимущества видеоторакоскопической биопсии в качестве метода получения гистологического материала. Разработаны показания к выполнению различных операций при новообразованиях средостения и ассоциированных с ними заболеваниях.

В итоге, на основании синдромного подхода к диагностике новообразований средостения и индивидуализации лечебной тактики удалось значительно улучшить результаты лечения этой сложной категории пациентов.

Выводы

1. Госпитализированная заболеваемость новообразованиями средостения в популяции взрослого населения Санкт-Петербурга за 10 лет с 1997 по 2006 год составляет 2,2-3,2 случая на 100 тыс. в год. В ее структуре преобладают лимфомы (40,7%), новообразования вилочковой железы (23,3%) и кисты средостения (11,7%).
2. Большая часть новообразований средостения (около 80%) проявляется различными симптомами, что характерно, прежде всего, для лимфоретикулярных и герминогенных опухолей. Бессимптомное течение отмечается лишь у каждого пятого пациента, среди которых преобладают больные с кистами и мезенхимальными образованиями средостения.
3. Диагностическая информативность компьютерной томографии при новообразованиях средостения характеризуется высокой чувствительностью (98,8%) и точностью (92,7%), что позволяет признать КТ методом выбора лучевой диагностики новообразований средостения.
4. Среди пациентов с новообразованиями средостения нарушения нервно-мышечной передачи наблюдаются преимущественно при заболеваниях вилочковой железы (90%), поэтому электронейромиография – метод, фиксирующий эти нарушения, является одним из ключевых, высокоспецифичных (до 94,4%) методов дифференциальной диагностики новообразований переднего средостения.
5. Диагностическая информативность биопсии новообразований средостения с помощью видеоторакоскопии превышает 96%, поэтому последнюю следует признать наиболее надежным способом гистологической верификации диагноза. Трансторакальная игловая биопсия новообразований средостения менее эффективна (56%) и является окончательным методом диагностики только у 16% больных.
6. Видеоторакоскопия является радикальным методом хирургического лечения новообразований средостения. Пороговый размер новообразования

средостения, при котором целесообразно выполнять торакоскопическое его удаление, составляет 8 см, поскольку среди образований менее 8 см доля инвазивных и злокачественных опухолей достоверно меньше.

7. Расширенная тимэктомия является эффективным методом лечения аутоиммунной миастении, ассоциированной с заболеванием вилочковой железы. Динамика течения миастении после операции показывает, что максимальный лечебный эффект оперативного вмешательства развивается к 3 году после его выполнения, при этом более позднее наступление ремиссии заболевания можно ожидать у женщин, в старших возрастных группах, при наличии тимомы и у больных с более высоким функциональным классом миастении до операции.
8. Показатели выживаемости при тимомах типа А, АВ, В1, В2 и В3 при I и II стадиях статистически достоверно не отличаются между собой. А отрицательными прогностическими факторами при тимомах являются гистологический тип «С», III или IV стадии и неполное удаление опухоли.

Практические рекомендации

1. Обследование больных с подозрением на новообразование средостения требует мультидисциплинарного подхода и должно проводиться в условиях специализированной торакальной клиники ввиду относительной редкости, сложности диагностики и лечения этих заболеваний.
2. Для диагностики новообразований средостения следует использовать компьютерную томографию грудной клетки, как наиболее информативный лучевой метод при данной группе заболеваний. Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях обладает низкой специфичностью при распознавании новообразований средостения и должна применяться как скрининговый метод их выявления у взрослого населения.
3. В комплексное обследование больного с новообразованием переднего средостения необходимо включить электронейромиографию (ЭНМГ), сцинтиграфию с депреотидом (ОФЭКТ с Tc99m-NeoSpect) и исследование титра антител к скелетным мышцам, подтверждающие опухоль вилочковой железы.
4. Инвазивные диагностические процедуры у больных с новообразованиями средостения целесообразно выбирать в порядке возрастания их сложности и

травматичности. Так, при выявлении увеличенных периферических лимфоузлов необходимо начать инвазивную диагностику с их инцизионной биопсии. При ее неинформативности показано выполнение внутригрудных операционных биопсий.

5. При выявлении неинвазивного резектабельного новообразования средостения больному возможно выполнение лечебной операции без предварительной морфологической верификации. Образование более 8 см требует проведения открытой операции.
6. Больным с инвазивным новообразованием средостения показана диагностическая видеоторакоскопия с биопсией образования, срочным гистологическим исследованием и оценкой резектабельности.
7. При исключении лимфомы и отсутствии признаков нерезектабельности больному с инвазивной опухолью средостения показана открытая операция с комбинированной резекцией опухоли и соседних средостенных структур.
8. Объем операции при хирургическом лечении тимом должен включать полное удаление ткани вилочковой железы и окружающей клетчатки вне зависимости от морфологического типа опухоли и избранного хирургического доступа. Использование торакоскопии для выполнения расширенной тимэктомии рекомендуется при гиперплазиях, кистах и неинвазивных опухолях ВЖ, если их размеры не превышают 8 см.
9. Выбор доступа при открытых операциях должен определяться в зависимости от размеров новообразования средостения, его локализации и положения относительно срединной линии. При новообразованиях среднего и заднего отдела средостения предпочтительна торакотомия. У больных с новообразованиями переднего средостения доступом выбора является стернотомия.
10. Для оценки отдаленных результатов лечения тимом целесообразно использовать морфологическую классификацию экспертной группы ВОЗ (2004), позволяющую выбирать оптимальный план хирургического опухолей вилочкой железы.

Список опубликованных научных работ по теме диссертации

1. Яблонский П.К., Кузнецов И.М., Шафировский Б.Б., Пищик В.Г. Диагностические и тактические подходы в лечении опухолевых заболеваний

- средостения // Материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию ГНЦ пульмонологии МЗ РФ. – СПб., 1997. – С. 242-243.
2. Yablonsky P.K., Kuznetsov I.M., Pischik V.G., Demina O.A., Stepanenko T.A. Differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy // Eur. Resp. J. – 2000. – Vol. 16, suppl. 31. – P.573.
 3. Yablonsky P.K., Pischik V., Kuznetsov I. Video-assisted thoracoscopy (VATS) for diagnosis and treatment of chest diseases // Eur. Resp. J. – 2000. – Vol. 16, suppl. 31. – P.131-132.
 4. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Видеоторакоскопия в практике многопрофильной больницы // Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга: материалы ежегодной науч.-практ. конф. – СПб., 2001. – С.175-177.
 5. Яблонский П.К., Горчакова И.Н., Нуралиев С.М., Демина О.А., Козак А.Р., Кузнецов И.М., Пищик В.Г. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний вилочковой железы // Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга: материалы ежегодной науч.-практ. конф. – СПб., 2001. – С. 220-222.
 6. Yablonsky P.K., Kuznetsov I.M., Pischik V.G., Nuraliev S.M. Diagnostic and surgical treatment of mediastinal tumors // Eur. Resp. J. – 2001. – Vol. 18, suppl. 33. – P. 132.
 7. Pischik V.G., Yablonsky P.K. Complications of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) // Eur. Resp. J. – 2001. – Vol. 18, suppl. 33. – P. 363.
 8. Пищик В.Г., Нуралиев С.М., Козак А.Р., Яблонский П.К. Роль хирургических методов в диагностике и лечении образований вилочковой железы // Материалы 12-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 336.
 9. Nuraliev S.M., Pischik V.G., Kuznetsov I.M., Yablonsky P.K. Results of thymectomy for myasthenia gravis (MG) treatment // Eur. Resp. J. – 2002. – Vol. 20, suppl. 38. – P. 152-153.
 10. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Место видеоторакоскопии в современной торакальной клинике // Вестник хирургии. – 2003. – №1. – С. 110-114.
 11. Pischik V.G., Yablonsky P.K., Nuraliev S.M. Long-term results of surgical treatment in patients with thymoma // Eur. Resp. J. – 2003. – Vol. 22, suppl. 45. – P. 368.
 12. Pischik V.G., Yablonsky P.K., Nuraliev S.M. Clinical diagnosis of thymic gland diseases // Eur. Resp. J. – 2003. – Vol. 22, suppl. 45. – P. 368.

13. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Нуралиев С.М. Дифференциальный диагноз при опухолевом поражении средостения // Материалы 2-ой ежегодной Рос. науч.-практ. конф. – Краснодар, 2004. – С. 7-8.
14. Пищик В.Г., Яблонский П.К., Нуралиев С.М. Техника видеоторакоскопической тимэктомии при заболеваниях вилочковой железы // Вестник хирургии. – 2005. – №3. – С. 46-51.
15. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Нуралиев С.М. Сравнительная оценка эффективности традиционных и видеоторакоскопических тимэктомий в комплексном лечении миастенических тимом // Вестник хирургии. – 2005. – №3. – С.38-42.
16. Pischik V.G., Yablonsky P.K., Nuraliev S.M. Surgical technique of thoracoscopic thymectomy (Tthy) for thymus gland diseases // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26, suppl. 49. – P. 491.
17. Yablonsky P.K., Pischik V.G., Nuraliev S.M. Comparison of the effectiveness open and thoracoscopic thymectomy in the treatment of myasthenic thymoma // Eur. Resp. J. – 2005 - Vol. 26, suppl. 49. – P. 11.
18. Яблонский П.К., Залевская А.Г., Пищик В.Г., Стучевская Т.Р., Нуралиев С.М. Гиперплазия вилочковой железы у больного с гипертиреозом и повышением уровня хорионического гонадотропина человека // Медицина XXI век. – 2006. – №2. – С.81-85.
19. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Торакоскопия и другие инвазивные вмешательства // Респираторная медицина: Руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2007. – Т. 1. – С. 338-351
20. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Опухоли и кисты средостения // Респираторная медицина: Руководство / Под ред. А.Г.Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2007. – Т. 2. – С. 484-495.
21. Yablonsky P.K., Nuraliev S.M., Pischik V.G. Prognostic value of diagnostic data in patients with thymic lesions // Proceedings of 17th world congress of world society of cardio-thoracic surgeons. – Kyoto, 2007. – P. 101.
22. Пищик В.Г., Яблонский П.К., Нуралиев С.М. Результаты тимэктомии для лечения аутоиммунной миастении при поражении вилочковой железы // Науч.-мед. вестник Центрального Черноземья. – Воронеж, 2007. – № 30. – С. 37-39.

23. Калинина Н.М., Пищик В.Г., Давыдова Н.И. Синдром Гуда - первичный иммунодефицит с поздними клиническими проявлениями // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 11-15.
24. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Новообразования средостения: Учеб. пособие для студентов медицинских ВУЗов, интернов, ординаторов. – СПб. 2007. – 50 с.
25. Пищик В.Г., Яблонский П.К. Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения // Вестник Санкт-Петербургского Университета, серия 11. – 2008. – Вып. 2. – С. 101-108.
26. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Нуралиев С.М., Атюков М.А., Петров А.С. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения // Вестник Санкт-Петербургского Университета, серия 11. – 2008. – Вып. 2. – С. 109-117.
27. Пищик В.Г., Пищик Е.Г., Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Яблонский П.К. Синдром Гуда - редкий паранеопластический синдром при тимомах: 5-летнее наблюдение // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 365-367.
28. Решетов А.В., Яблонский П.К., Орлова Р.В., Пищик В.Г., Маркин Ф.М. Возможность вторичного лимфогенного метастазирования при внутрилегочных метастазах солидных опухолей // Вестник хирургии. – 2008. – №3. – С. 36-39.

Лицензия ПД № 2-69-626 от 20.06.2001 г.
Подписано в печать 16.07.08. Формат 60x90 1/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая.
Усл. печ. л. 2,5. Тираж 100 экз. Заказ № 324.

Отпечатано с готового оригинал-макета, предоставленного автором,
в типографии ООО «Фирма «Стикс»
196128, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, 19

