

Л.С. Болгова, д.м.н., профессор, заведуюча научно-дослідницькою лабораторією клінічної цитології Національного інституту раку, г. Київ

Опухоли средостения и их цитологическая диагностика

Опухоли и кисты средостения диагностируются при двух обстоятельствах: в ходе профилактического рентгенологического обследования, когда пациент не предъявляет жалоб и считает себя здоровым, либо в случае, когда опухоль имеет крупные размеры и сдавливает прилежащие жизненно важные органы, вызывая соответствующие клинические симптомы, с которыми больной обращается к врачу. Следует напомнить, что опухоли средостения чаще всего развиваются у пациентов молодого возраста.

Общезвестна классификация опухолей, которая включает доброкачественные и злокачественные варианты, однако о том, что доброкачественные новообразования могут вызывать клинические симптомы, характерные для злокачественных новообразований, знают далеко не все. Клиническая онкология представляет собой обширный раздел медицины, поэтому не все врачи других специальностей имеют глубокие знания в данной области. В грудной железе, шейке и теле матки, яичнике, области средостения, печени, поджелудочной железе, лимфатических узлах, щитовидной железе, равно как и в других органах и тканях, могут развиваться доброкачественные и злокачественные опухоли. Эксперты Всемирной организации здравоохранения создали Международные гистологические классификации, которые включают сотни онкологических нозологических форм. Безусловно, освоить подобный массив информации врачам неонкологического профиля весьма сложно, но основные моменты, вероятно, необходимо учитывать в своей работе.

В данной публикации приведены некоторые обобщенные сведения, касающиеся современных методов диагностики и лечения новообразований средостения. Следует подчеркнуть, что в настоящее время благодаря постоянному научному поиску и совершенствованию методов рентгенологической, морфологической, молекулярно-биологической диагностики, повышению стандартов оперативного лечения, изысканию новых, более действенных фармакологических средств клиническая онкология демонстрирует значительные успехи. Так, повысилась выживаемость пациентов после лечения, улучшилось качество жизни больных и прогноз. Клиническая практика убедительно подтверждает высокую эффективность лечения злокачественных опухолей при ранней их диагностике.

В диагностике опухолей средостения, кроме клинических и рентгенологических методов исследования, решающим является один из морфологических методов – цитологический или гистологический. Они различаются по таким параметрам, как забор материала и длительность диагностического процесса. Для цитологического исследования материал берут с поверхности экзофитной опухоли в виде соскоба, тогда как для гистологического – кусочек ткани. При расположении опухоли во внутренних органах, мягких тканях, в костях, лимфатических узлах материал для цитологической диагностики берут тонкой иглой; для гистологической – толстой, чтобы получить столбик ткани. Цитологическое заключение можно получить в течение часа, гистологическое – через 1-3 дня, а в большинстве случаев – через 5-6 суток.

Необходимо также отметить, что цитологическое исследование является единственным морфологическим способом, с помощью которого можно верифицировать злокачественный опухолевый процесс на самом раннем этапе развития, когда опухоль представлена лишь отдельными клетками. Уместно напомнить, что XX век ознаменовался бурным развитием как эксфолиативной, так и пункционной цитологической диагностики. История эволюции и внедрения этого метода в медицинскую практику свидетельствует о том, что с 1970-х гг. наряду с эксфолиативным широко стал применяться пункционный способ получения материала для верификации патологических процессов (в первую очередь, в онкологии).

При диагностике опухолей грудной полости клинические цитологи выявляют специфические признаки туберкулезного поражения легкого и лимфатических узлов, что

предопределяет дальнейшую тактику обследования и лечения пациентов в специализированном неонкологическом учреждении.

При опухолях средостения появляются клинические признаки сдавления сосудов грудной полости, жизненно важных органов, боли в грудной полости; как следствие, развивается отек шеи и лица. С такими симптомами пациенты обращаются к врачу. Клинико-рентгенологическое обследование позволяет выявить наличие опухоли или опухолевидного новообразования в средостении, определить его размеры, место расположения, плотность и предположить характер патологического процесса. Однако этих данных недостаточно для принятия решения о тактике лечения. Необходимо морфологическая верификация обнаруженного патологического очага.

Широкое использование рентгенологических и ультразвуковых аппаратов, а также компьютерной томографии способствует визуализации опухоли, уточнению направления и локализации иглы во время пункции, что обеспечивает получение информативного для цитологического исследования материала из любого пораженного органа или ткани независимо от глубины расположения опухоли. Применяемая аппаратура с высокой разрешающей способностью создает условия для максимально точной трансторакальной пункции при заборе материала из опухолей средостения и позволяет опытному клиническому цитологу установить биологический характер патологического процесса (до 96% наблюдений) и морфологический тип новообразования (до 80% случаев).

Разработанные методики получения диагностического материала при выполнении трансторакальных пункций описаны нами в специальном пособии для врачей «Методы получения материала для цитологической диагностики опухолей» (2011).

Специалистами по клинической цитологии выявлены и описаны цитоморфологические признаки многочисленных доброкачественных и злокачественных опухолей, развившихся из эпителиальных, мягкотканых, костных, мезотелиальных, лимфоидных тканей и органов, которые позволяют диагностировать новообразования различного генеза и проводить их дифференциальную диагностику.

В научно-исследовательской лаборатории клинической цитологии нашего института установлены цитоморфологические признаки ряда гистологических форм тимом, результаты исследований представлены в литературе. Для клинических цитологов, гистологов, рентгенологов, онкологов и всех интересующихся врачей нами издана специальная монография «Пункционная цитологическая диагностика новообразований средостения» (2004), в которой представлены цитоморфологические признаки многих новообразований, наблюдающихся в области средостения. Для полноты представления о новообразованиях средостения параллельно с цитографами продемонстрированы их гистологические особенности и рентгенограммы.

Эффективность терапии опухолей и опухолевидных новообразований средостения во многом обусловлена возможностью долечивания морфологической диагностики, так как правильно установленные биологический характер новообразования средостения, его гистогенез и морфологический тип позволяют онкологу обоснованно определить тактику лечения больных.

Нейрогенные опухоли, тимомы, тератомы, мезенхимомы с малигнизацией или без таковой при соответствующих клинико-рентгенологических проявлениях подлежат

хирургическому лечению, в то время как системные опухолевые заболевания лимфатических узлов – консервативному.

Морфологическая верификация злокачественных опухолей необходима перед началом химио- или лучевой терапии, которые часто применяются в до- и послеоперационном периоде.

В заднем средостении чаще всего развиваются нейрогенные опухоли. В детском возрасте, как правило, эти опухоли носят злокачественный характер с типичным ростом и распространением. У взрослых пациентов нейрогенные опухоли заднего средостения преимущественно имеют доброкачественное течение, при этом хирургическое лечение является радикальным. В передневерхнем средостении развиваются типичные органы опухоли – тимомы. В среднем и переднем средостении диагностируют кисты (бронхогенные, дермоидные), тератомы, тератобластомы и мезенхимомы. В лимфатических узлах средостения развиваются первичные опухоли лимфоидной ткани – лимфомы неходжкинские и ходжкинские (лимфогранулематоз). Лимфатические узлы поражаются и метастатическими опухолями (из органов грудной и брюшной полостей, из желудочно-кишечного тракта, яичников и др.). Кроме того, лимфатические узлы могут поражаться туберкулезом, саркоидозом. Бактериальные лимфадениты и гиперпластические процессы также характеризуются увеличением размеров лимфатических узлов, которые сдавливают сосуды и органы грудной полости. Жировая клетчатка, сосуды, мышцы, мезотелий могут быть источником злокачественных и доброкачественных новообразований средостения.

Большое разнообразие доброкачественных и злокачественных опухолей, развивающихся в области средостения, схожесть их клинических проявлений, а также разный подход при лечении обосновывают необходимость морфологического уточнения характера патологического процесса. Первым методом верификации такового в области средостения является цитологическое исследование окрашенного материала трансторакального пункциата. Установленные при этом способе исследования доброкачественные новообразования, такие как киста, тератома, невринома, фиброма, липома и др., можно вылечить хирургическим способом, восстановив здоровье и сохранив трудоспособность пациента.

Что касается злокачественных опухолей средостения, тактика их лечения зависит от стадии местного поражения и распространения на окружающие и отдаленные органы. Разработаны специальные методики консервативного и оперативного лечения. При верификации лимфом проводят только специальное консервативное лечение согласно международным протоколам, включающим использование химиотерапевтических препаратов и лучевую терапию с учетом клинического течения.

Одной из специфических органных опухолей средостения является тимома. Будучи важным центральным органом иммунной системы, тимус имеет своеобразную структуру. Первоначально в эпителиальный зачаток железы внедряется мезенхимный компонент – лимфоидные клетки. Сформированная функционирующая вилочковая железа имеет дольчатое лимфоэпителиальное строение. Поэтому при возникновении опухолей вилочковой железы может озлокачествляться как лимфоидный компонент (тогда имеет место лимфопролиферативные процессы), так и эпителиальный зачаток (в данном случае развиваются тимомы).



Л.С. Болгова

Значительное разнообразие гистологического строения тимом обусловило необходимость создания международной гистологической классификации. Для этого были учтены признаки эпителиального компонента опухоли, которые имеют различные цитоморфологические особенности и являются главными при определении гистологического варианта тимомы. Клиническое течение заболевания во многом зависит именно от гистологического вида тимом. Клинико-морфологические исследования, клинический опыт и данные литературы свидетельствуют о том, что все тимомы имеют злокачественное течение.

По данным литературы, веретенноклеточные тимомы до недавнего времени рассматривались как исключительно доброкачественные опухоли. Однако в нашей практике была возможность проследить клиническое течение опухоли средостения у молодой пациентки, лечившейся в клинике Национального института рака. На основании изучения материала трансторакальной пункционной биопсии клиническим цитологом был установлен диагноз злокачественной веретенноклеточной тимомы. После операции диагноз подтвердился гистологическим методом исследования. Заболевание протекало очень быстро, наблюдалось широкое метастазирование, и на фоне исчерпывающих современных методов хирургического и консервативного лечения опухоль прогрессировала и вскоре стала причиной смерти пациентки. Материалы данного наблюдения свидетельствуют о том, что существует форма злокачественной веретенноклеточной тимомы. Оригинальность приведенного исследования послужила основанием для публикации специальной статьи в научном журнале.

Опыт клиники нашего института и данные литературы подтверждают, что при своевременной диагностике тимом и применении разработанной тактики лечения отмечается высокая выживаемость больных с сохранением хорошего качества жизни и, зачастую, трудоспособности.

При большом разнообразии опухолей средостения их цитологическая диагностика чрезвычайно сложна. Однако, получив информативный материал во время трансторакальной пункции, опытный клинический цитолог может провести дифференциальную диагностику лимфом, тимом любого гистологического варианта, мелкоклеточного рака, кист, туберкулеза и других нозологических форм. При этом чрезвычайно важно получить пункционный материал, отражающий весь патологический процесс. При интерпретации цитологического препарата обязательно учитываются клинические проявления и рентгенологические данные больного.

Таким образом, при клинических проявлениях опухоли средостения прогноз у пациента с доброкачественным новообразованием благоприятный; в случае злокачественного характера процесса больному можно значительно продлить жизнь, если в специализированной клинике профессионально провести обследование, диагностику и соответствующее лечение.

Парентеральное введение цитостатиков: возможности минимизации рисков для медицинского персонала и пациентов

Эффективность и безопасность тех или иных схем лечения больных являются наиболее часто обсуждаемыми вопросами в различных отраслях медицины, в том числе в онкологии. Вместе с тем риски, которым подвергаются медицинские работники, выполняющие свои непосредственные обязанности, часто остаются за кадром, хотя в настоящее время здравоохранение по уровню распространения профессиональных болезней занимает пятое место, опережая даже химическую промышленность.

Высокая заболеваемость медицинского персонала обусловлена множеством факторов, среди которых доминируют отсутствие стандартизованных требований к безопасности условий труда и охране здоровья, применение устаревших технологий, недостаточный уровень профессиональной подготовки, формальность мероприятий по охране труда, а также недостаточное осознание значимости этой проблемы администрацией медицинских учреждений и организаторами здравоохранения.

В условиях онкологического стационара для медицинских работников наибольший риск связан с необходимостью приготовления растворов и введения цитостатиков больным. Как известно, цитостатики — лекарственные средства, обладающие способностью замедлять, угнетать или блокировать рост и размножение клеток. Их широкое использование в онкологической практике существенно увеличило шансы больных на выздоровление и продление жизни. Вместе с тем препараты этой группы наряду с разрушением опухолевых клеток могут влиять и на здоровые клетки, особенно те, для которых характерно интенсивное деление, вызывая при этом воспалительные процессы, гиперпигментацию, дерматиты, а также изъязвления роговицы при попадании частиц препаратов на слизистую глаз. Это обуславливает необходимость повышенного внимания к проблеме безопасности медицинских

работников, непосредственно контактирующих с цитостатиками в процессе их подготовки к введению, а также непосредственно в процессе выполнения манипуляции. Следует отметить, что организация мер по минимизации негативного влияния цитостатиков на медицинский персонал онкологических стационаров позволяет значительно уменьшить затраты, связанные с временной и физической нетрудоспособностью.

Правила работы с цитостатиками и меры предосторожности

Учитывая тот факт, что цитостатики являются высокотоксическими средствами, их относят к препаратам, контакт с которыми требует специальных мер предосторожности. Так, в рамках XIII Российского онкологического конгресса (2009) были представлены сравнительные данные частоты заболеваемости врачей и медсестер онкологических стационаров (рис. 1 и 2), показавшие, что заболеваемость сердечно-сосудистой патологией, аллергиями, болезнями желудочно-кишечного тракта персонала, контактирующего с цитостатиками, существенно превышает таковую в популяции [1]. В руководстве Американского сообщества госпитальных фармацевтов (American Society of Hospital Pharmacists — ASHP), опубликованном в 2000 г. в American Journal of Health System Pharmacy, один из основных акцентов сделан не только на сохранении стерильности раствора в процессе приготовления, но и на предотвращении контакта с ним [2]. В 2010 г. З.М. Загреддинова и соавт. из Московского медицинского колледжа №1 (РФ) опубликовали руководство по правилам безопасности при работе с цитостатиками, которое во многом перекликается с рекомендациями ASHP [3].

В Украине сегодня отсутствует единый стандарт работы с растворами из группы высокого риска, к которой относятся цитостатики; поэтому целесообразно представляется использование зарубежного опыта с целью минимизации рисков как для персонала, так и для пациентов. Согласно рекомендациям указанных руководств приготовление раствора для внутривенного введения должно производиться в отдельном помещении, оснащенном мощной вытяжкой с вертикальным током воздуха, которая должна включаться за 30 мин до начала работы с раствором. В процессе приготовления раствора рекомендуется не проводить горизонтальное проветривание, чтобы исключить возможность попадания содержимого ампулы на руки и лицо. Следует избегать приема пищи, жидкости и курения в непосредственной близости от этого помещения. Рабочие поверхности должны быть моющимися или покрытыми абсорбирующей бумагой. Пролитые цитостатики должны немедленно вытираться (бумажное покрытие в этом случае необходимо заменить новым). Для снижения риска контакта препарата с кожей обязательно использование защитного костюма (халата) с шапочкой, очков (в случае отсутствия защитного стекла), перчаток и респиратора. **Необходимо помнить, что марлевые повязки не предотвращают вдыхание аэрозоля.** Перчатки следует менять через каждый час работы, а также немедленно после повреждения.

Все необходимые компоненты и емкости должны быть подготовлены до начала

приготовления лекарственного средства. Открывать ампулу следует приблизительно в 6 дюймах (15 см) над горизонтальной поверхностью (столом) и 3 дюймах (7-8 см) под вытяжкой в направлении от лица через стерильную марлевую салфетку, чтобы уменьшить риск выброса аэрозолей из ампулы; при этом руки не должны перекрывать ток воздуха в вытяжке. В случае попадания препарата на кожу следует немедленно смыть его холодной проточной водой, а затем — теплой с моющими средствами.

Набирать препарат следует с использованием наименьшей иглы и шприца, которые подходят по объему. Перед тем как произвести забор лекарственного средства, этикетку на флаконе проверяется дважды. Она должна содержать следующую информацию:

- дату изготовления и конечная дату использования;
- название раствора, дозировку и объем;
- скорость введения;
- инструкцию по хранению.

При разведении цитостатиков жидкость во флакон должна вливаться медленно, струю следует направлять на стенку флакона. Если игла оставлена во флаконе с цитостатиками, ее необходимо накрыть стерильной салфеткой, чтобы минимизировать испарение лекарства. Все использованные шприцы, ампулы, флаконы, салфетки и пробирки должны выбрасываться в баки с подогранными крышками для предотвращения испарения лекарственных средств. После использования флаконы из-под лекарств, шприцы для разведения, системы для внутривенного вливания собираются в специально отведенном месте и утилизируются в отдельных контейнерах.

После приготовления раствора необходимо проконтролировать его прозрачность и наличие осадка. В палату химиопрепараты должны доставляться только в готовом к использованию виде. В настоящее время применяются несколько видов систем для внутривенного введения цитостатиков: стеклянные флаконы или шприцы, пластиковые пакеты, системы с дозируемым высвобождением препарата, а также закрытые системы для приготовления и введения растворов [4-7]. Необходимо отметить, что в большинстве европейских стран цитостатики подготавливаются для каждого пациента фармацевтами в аптеке, что позволяет оптимизировать технику приготовления, минимизировать риски, связанные с токсичностью препарата, для персонала, а также предотвратить ошибки, которые могут отрицательно повлиять на исход лечения. Учитывая, что подобная практика приготовления растворов для Украины не характерна, необходимо еще более тщательный контроль за правильностью приготовления лекарственных средств.

Выводы

Эффективность и безопасность терапии для пациентов, а также уменьшение профессиональных рисков для медицинского персонала напрямую зависят от точности выполнения инструкций по приготовлению лекарственных средств. Минимизация ошибок способствует значительному улучшению как результатов лечения, так и прогноза

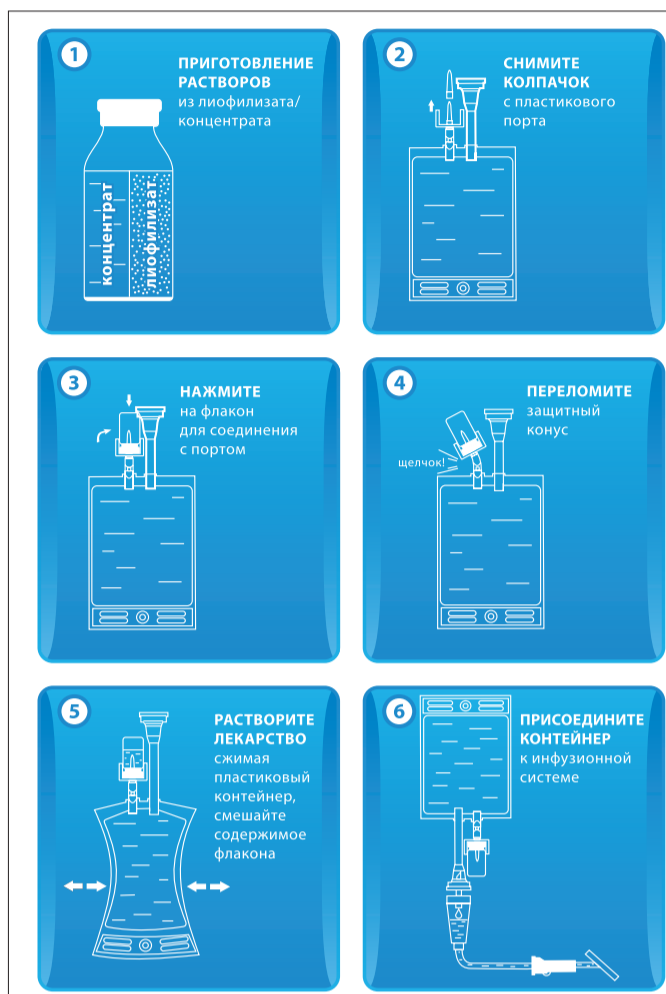


Рисунок 3. Приготовление инфузионных растворов с использованием системы Soluven

пациентов. Сегодня одним из наиболее эффективных методов уменьшения влияния человеческого фактора при приготовлении растворов для инфузии является использование закрытых систем для приготовления и введения растворов, появившихся на фармацевтическом рынке несколько лет назад и с тех пор широко используемых в клиниках стран Европы и США.

Эти системы представляют собой закрытый пластиковый контейнер с небольшим количеством (100, 200, 400 мл) стерильного солевого раствора 0,9% или раствора глюкозы 5%, к которому добавляется лекарственный препарат. Особенности закрытой системы являются высокая безопасность, удобство, простота и быстрота процесса приготовления растворов для в/в введения. В Украине закрытые системы для приготовления растворов представлены компанией «Юрия-Фарм» под торговым названием Soluven. Использование системы Soluven исключает возможность попадания лекарственного средства во внешнюю среду, контакт персонала или пациента с ним. Перед началом приготовления раствора необходимо снять колпачок с пластикового порта пакета, нажать на флакон для соединения с портом и переломить защитный конус до появления звука щелчка. Растворение лекарства в содержимом пакета осуществляется путем легкого сжатия пластикового контейнера, вслед за чем контейнер можно присоединить к инфузионной системе (рис 3).

Литература

1. Меры по профилактике нарушений состояния здоровья медицинского персонала при работе с цитостатиками. Н.И. Измерова, Л.П. Кузьмина, Е.П. Королева, Г.И. Тихонова, М.М. Колескина.
2. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. Am J Health-Syst Pharm 2000;57:1150-69.
3. Melacestra, 2010, № 8.-С.51-55.
4. Food and Drug Administration Compliance Policy Guides. Chapter 32: Drugs/General Guide, 7132.16: 3/16/92.
5. Aseptic Preparation of Parenteral Products Guide. Maryland: American Society of Hospital Pharmacists, 1985.
6. United States Pharmacopeia, 27th rev and the National Formulary, 22nd edition. USP General Information Chapter <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention, 2004.
7. Hospital Pharmacy Volume 34, Number 9, pp. 1044–1056, 1999, Facts and Comparisons.

Подготовила Татьяна Спринсян



Рисунок 1. Частота заболеваний среди врачей, контактирующих с цитостатиками.



Рисунок 2. Частота заболеваний среди медсестер, контактирующих с цитостатиками