

prevalence of sleep apnea in patients with long-term pacing: the European Multicentric Polysomnographic Study // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. №13. – P.1703-1709. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659706

21. Hoffstein V. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea // *Chest*. – 1994. – Vol. 106. – P.466-471.

22. Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux // *Am J Med*. – 2000. – Vol. 108. №4a. – P.120-125.

23. Kuribayashi S., Kusano M., Kawamura O., et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Neurogastroenterol Motil*. – 2010. – Vol. 22. №6. – P.611-e172.

24. Leggett C.L., Gorospe E.C., Calvin A.D., et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – Vol. 12. №4. – P.583-891.

25. Lim J., Lasserson T.J., Fleetham J., Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnea // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2009. – Vol. 1. – P.24-29.

26. Lindam A., Kendall B.J., Thrift A.P., et al. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case – Control Study // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. №6. – P.e0129836.

27. Maher M.M., Darwish A.A. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease // *Saudi J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 16. №2. – P.84-89.

28. Morse C.A., Quan S.F., Mays M.Z., et al. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2004. – Vol. 9. №(2). – P.761-768.

29. Newman A.B., Nieto F.J., Guidry U., et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study // *Am. J. Epidemiol*. – 2008. – Vol. 154. – P.50-59.

30. Qu Y., Ye J.Y., Zheng L., Zhang Y.H. Correlation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2012. – Vol. 47. №11. – P.899-903.

31. Rodrigues M.M., Dibbern R.S., Santos V.J., Passeri L.A. Influence of obesity on the correlation between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea // *Braz J Otorhinolaryngol*. – 2014. – Vol. 80. №1. – P.5-10.

32. Roland M.M., Baran A.S., Richert A.C. Sleep-related laryngospasm caused by gastroesophageal reflux // *Sleep Med*. – 2008. – Vol. 9. №4. – P.451-453.

33. Salek M.S., Luscombe D.K. Health-related quality of life: a review // *J. Drug Dev*. – 1992. – Vol. 5. №3. – P.137-153.

34. Sataloff R.T., Csatell D.O., Katz P.O. Reflux laryngitis and related disorders // 3rd ed. – San Diego: Plural Publishing, Inc., 2006.

35. Shepherd K.L., James A.L., Musk A.W., et al. Gastroesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea // *J Sleep Res*. – 2011. – Vol. 20. №1. Pt 2. – P.241-249.

36. Shepherd K., Hillman D., Holloway R., Eastwood P. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea // *Sleep Breath*. – 2011. – Vol. 15. №3. – P.561-570.

37. Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? // *J Clin Sleep Med*. – 2016. – Vol. 12. №1. – P.87-94.

38. Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S., et al. Sleep induced apnea syndrome prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy // *Am. J. Med*. – 1977. – Vol. 63. – P.348-358.

39. Tufik S., Santos-Silva R., Taddei J.A., Azeredo Bittencourt L.R. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study // *Sleep Medicine*. – 2010. – Vol.11. – P.441-446.

40. Tufik M.F., Kramer J.R., Richardson P.A., et al. Poor sleep quality and obstructive sleep apnea in patients with GERD and Barrett's esophagus // *Neurogastroenterol Motil*. – 2014. – Vol. 26. №3. – P.346-352.

41. Wasilewska J., Kaczmarek M., Debkowska K. Obstructive hypopnea and gastroesophageal reflux as factors associated with residual obstructive sleep apnea syndrome // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2011. – Vol. 75. №5. – P.657-663.

42. Xiao L., et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance – pH monitoring // *Neurogastroenterol Motil*. – 2012. – Vol. 24. №6. – P.258-265.

43. Yang Y.X., Spencer G., Schutte-Rodin S., et al. Gastroesophageal reflux and sleep events in obstructive sleep apnea // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 25. №9. – P.1017-1023.

44. You C.R., Oh J.H., Seo M., et al. Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population // *J. Neurogastroenterol Motil*. – 2014. – Vol. 20. №2. – P.197-204.

45. Zenda T., Hamazaki K., Oka R., et al. Endoscopic assessment of reflux esophagitis concurrent with hiatal hernia in male Japanese patients with obstructive sleep apnea // *Scand J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 49. №9. – P.1035-1043.

Информация об авторах:

Федорова Снежана Олеговна – врач-терапевт, аспирант кафедры факультетской терапии, 664003, г. Иркутск, ул. Бульвар Гагарина, 18, тел. (3952) 280800, e-mail: Snegok555@mail.ru; Козлова Наталия Михайловна – д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии; Лаврик Сергей Юрьевич – д.м.н., врач отделения функциональной диагностики.

Information About the Authors:

Fedorova Snezhana O. – graduate student of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University, 664003, Russia, Irkutsk, Gagarin Avenue, 18, ph. (3952) 280800, e-mail: Snegok555@mail.ru; Kozlova Nataliya M. – MD, PhD, DSc (Medicine), head Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University; Lavrik Sergey Y. – MD, PhD, DSc (Medicine), doctor in the department of functional diagnostics Clinics of Irkutsk State Medical University.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А. – 2016

УДК: 577.175:616-006.4

АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Семен Борисович Пинский, Владимир Анатольевич Белобородов
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

Резюме. Представлены основные современные литературные сведения относительно заболеваемости нейроэндокринными неоплазиями при АКТГ-эктопированном синдроме. Приведены данные о дооперационной диагностике и эффективности основных методов топической и морфологической идентификации указанных новообразований. Описаны основные принципы лечебной и хирургической тактики, а также прогноза и эффективности лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом.

Ключевые слова: АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль, гиперкортицизм.

ACTH-PRODUCING NEUROENDOCRINE TUMORS

S.B. Pinsky, V.A. Beloborodov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The main modern literary data concerning incidence of neuroendocrine tumors in the ACTH-ectopic syndrome is presented. The data on presurgical diagnostics and efficiency of the main methods of topic and morphological identification of the specified new neoplasms is shown. The basic principles of medical and surgical tactics, and also the forecast and efficiency of treatment of patients with the ACTH-ectopic syndrome are described.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, neuroendocrine tumor, hypercorticoidism.

В норме секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ, кортикотропин) регулируется гипоталамусом, который вырабатывает кортикотропин-рилизинг-гормон, стимулирующий выделение АКТГ в кровь. АКТГ, вырабатываемый передней долей гипофиза, является важнейшим регулятором синтеза и выделения гормонов корой надпочечников, преимущественно глюкокортикоидов. Избыточная секреция синтезируемых корой надпочечников гормонов приводит к развитию синдрома эндогенного гиперкортицизма, при котором различают две формы: АКТГ-зависимую и АКТГ-независимую. К АКТГ-зависимой форме относятся болезнь Иценко-Кушинга (БИК), вызываемая опухолью (чаще микроаденомой) или гиперплазией АКТГ-продуцирующих клеток (кортикотрофов) гипофиза, и АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС), связанный с внегипофизарными опухолями, которые секретируют АКТГ и/или кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). К АКТГ-независимой форме относится синдром Иценко-Кушинга (СИК), при котором гиперкортицизм чаще обусловлен развитием опухоли коры надпочечника, микроузловой или макроузловой гиперплазией надпочечников, длительным применением синтетических кортикостероидов. В структуре АКТГ-зависимого гиперкортицизма 80-85% занимает БИК и 15-20% – АКТГ-ЭС [4,27,47,49].

Согласно современным представлениям, нейроэндокринные опухоли (НЭО) развиваются из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы, которые могут присутствовать практически во всех органах и тканях. НЭО относятся к числу относительно редких новообразований. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости и составляет 5-7 на 100 000 населения. Чаще они выявляются в органах пищеварительной (60-70%) и бронхолегочной (25-30%) системах [43,53,65].

НЭО способны секретировать широкий спектр гормонов и биологически активных веществ, избыточное количество которых приводит к развитию паранеопластических синдромов, получивших название синдрома ectopической продукции гормонов. АКТГ-ЭС является первым идентифицированным паранеопластически эндокринным синдромом и наиболее частым вариантом синдрома ectopической продукции гормонов внегипофизарными опухолями, преимущественно нейроэндокринной природы, и наиболее сложным для дифференциальной диагностики вариантом эндогенного гиперкортицизма. Ectopическая секреция АКТГ, приводящая к развитию эндогенного СИК, ассоциирована с наличием НЭО.

В основе АКТГ-ЭС лежит гиперсекреция АКТГ, АКТГ-подобных биологически активных веществ и/или КРГ ectopированной внегипофизарной опухолью, что приводит к гиперплазии клеток коры надпочечников, увеличению их функциональной активности и гиперсекреции гормонов, в основном глюкокортикоидов. Развивающаяся гиперкортизолемиа по механизму обратной связи подавляет функцию кортикотрофов аденогипофиза и нейронов гипоталамических центров, секретирующих КРГ. При секреции опухолью КРГ первично развивается гиперфункция и гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза, а избыточная секреция АКТГ этими клетками ведет к повышению функциональной

активности и гиперплазии коры надпочечников. При продукции опухолью АКТГ и КРГ одновременно стимулируется гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат и кора надпочечников. Гиперпластические изменения в коре надпочечников при АКТГ-ЭС морфологически существенно не отличаются от таковых при БИК. Отмечено, что ectopический АКТГ отличается большой молекулярной массой, обусловленной преимущественным содержанием предшественников кортикотропина, уровень которых при АКТГ-ЭС выше, чем при БИК [3,7,18,26].

АКТГ-ЭС может развиваться при новообразованиях различного гистогенеза, локализации, морфологического строения и степени злокачественности. Причиной АКТГ-ЭС в подавляющем большинстве случаев являются бронхолегочные НЭО (36-46%), мелкоклеточный рак легкого (8-20%) и НЭО тимуса (8-16%). Значительно реже АКТГ-секретирующие НЭО могут встречаться в желудочно-кишечном тракте, почках, печени, яичниках, предстательной железе, молочных железах, мочевом пузыре, при медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме [7,22,27,46,47].

При некоторых НЭО, которые экспрессируют АКТГ, АКТГ-ЭС не развивается. Это может быть обусловлено тем, что АКТГ-экспрессирующие клетки опухоли по своей природе являются «дефектными», имеют определенные структурные аномалии, в результате чего гормон может быть функционально малоактивным или неактивным. В части случаев клинические проявления гиперкортицизма, обусловленные ectopической продукцией АКТГ опухолевыми клетками, выявляются только на поздней стадии заболевания при больших размерах опухоли или при появлении метастазов [12].

Клетки НЭО при АКТГ-ЭС, кроме АКТГ и АКТГ-подобных пептидов, могут синтезировать и другие гормоны и биологически активные вещества, что определяет особенности клинических проявлений. К особенностям АКТГ-ЭС относится и возможность циклического течения гиперкортицизма, характеризующаяся чередованием повышенного и нормального уровня секреции кортизола ectopической опухолью [10,11].

По данным большинства авторов, несмотря на информативность современных методов диагностики, не удается определить источник АКТГ-ЭС в 20-30% случаев [29,33,36,40,46,47,57,67]. Это явилось основанием классифицировать АКТГ-ЭС как явный и скрытый, при котором у пациента с достоверной внегипофизарной продукцией АКТГ источник секреции изначально выявить не удается [22,44,46,57].

АКТГ-ЭС относится к крайне редким заболеваниям. Ectopическая продукция АКТГ встречается в 10-15% всех случаев СИК и в 20-25% АКТГ-зависимого варианта этого синдрома [22,26,29]. В структуре эндогенного гиперкортицизма (распространенность 2-10 новых случаев на 1 млн населения в год), АКТГ-ЭС составляет 12-20% [10,11,60].

В отечественной литературе лишь в начале этого столетия появились сообщения о клинических наблюдениях АКТГ-ЭС. Низкие показатели выявляемости НЭО различных локализаций и особенно АКТГ-ЭС, обусловленного новообразованиями нейроэндокринного происхождения, объясняется не только их редкостью и трудностями выявления, но и в значительной степени

недостаточной информированностью врачей с этой патологией и ограниченными возможностями верификации диагноза современными методами биохимических, гормональных и иммуногистохимических исследований. В подавляющем большинстве публикаций приводятся единичные наблюдения АКТГ-ЭС с различной локализацией НЭО. Даже в опубликованных в последние годы монографиях, посвященных НЭО, лишь упоминается о возможности развития АКТГ-ЭС при НЭО различных локализаций [24,30,32]. Наибольшим опытом в диагностике и лечении АКТГ-ЭС располагают ведущие онкологические, хирургические и эндокринологические центры России. В представленных ими публикациях приводятся данные о собственных и нередко совместных наблюдениях в различные периоды исследований, что не позволяет получить истинное представление о частоте и локализациях опухолей при АКТГ-ЭС.

Л.Е. Гуревич и др. (2008) привели клинические данные и результаты гормональных исследований 11 больных, у которых при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях верифицированы АКТГ-продуцирующие НЭО (у 5 – в легких, у 3 – в поджелудочной железе, у 2 – в вилочковой железе и у 1 – в Фатеровом соске). У 3 из 5 больных с АКТГ-ЭС, обусловленным бронхиальными карциноидами, клиническая симптоматика и лабораторные данные ошибочно расценивались как БИК, по поводу которой им была произведена односторонняя адреналэктомия.

С.С. Харнас и др. (2008) за 10 лет у 9 из 139 больных с синдромом эндогенного гиперкортицизма выявили АКТГ-ЭС. У 6 больных обнаружены злокачественные НЭО легких, у 2 – вилочковой железы, у 1 – источник эктопической продукции АКТГ выявлен не был.

По данным Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) и Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, с 1998 по 2008 гг. обследованы и оперированы 11 больных с АКТГ-ЭС. У 9 из них выявлены опухоли легких, у 1 – почки и у 1 – вилочковой железы [25]. По данным М.Ю. Пикунова и др. (2014) в ЭНЦ и Институте хирургии им. А.В. Вишневского с 2005 по 2013 гг. были обследованы и оперированы 15 больных с АКТГ-продуцирующей опухолью бронхолегочной локализации. Добрева Е.А. и др. (2014) из ЭНЦ провели ретроспективное исследование 47 больных, оперированных в ЭНЦ и МГМУ им. Н.М. Сеченова по поводу АКТГ-секретирующих опухолей в период с 2000 по 2013 гг. У 27 (57,4%) из них причиной АКТГ-ЭС были бронхиальные карциноидные опухоли, у 14 (29,8%) – другие НЭО и у 6 (12,7%) больных источник АКТГ не найден.

Известно, что рак легкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. НЭО составляют 2-7% от всех первичных злокачественных опухолей легких [6,26,32,35,46,47]. Ежегодная заболеваемость карциноидами легких составляет 0,6 на 100000 населения в год [28]. За последние 20 лет частота карциноидов легких увеличилась с 10 до 30% среди всех НЭО [32]. В США за последние 30 лет распространенность бронхолегочных карциноидов увеличилась на 6% в год [52]. В большинстве случаев источником эктопической продукции АКТГ являются НЭО бронхолегочной системы (около 60%). АКТГ-ЭС встречается в 1-2% случаев при карциноиде легкого [26,28,31,51].

В последней гистологической классификации опухолей легких ВОЗ (2004) выделены 4 категории нейроэндокринных опухолей: типичные карциноиды (низкой степени злокачественности), атипичные карциноиды (промежуточная степень злокачественности), крупноклеточный нейроэндокринный рак (высокой степени злокачественности) и мелкоклеточный рак легких (независимая нозологическая форма высокой степени злокачественности). Выделение типичных и атипичных карциноидов обусловлено различной степенью дифференцировки клеток, их пролиферативной активности, склонностью к метастазированию и прогнозом [48,54,61]. Следует отметить, что в настоящее время

термин «карциноид» заменен определением «нейроэндокринная опухоль», «нейроэндокринная карцинома» и как исключение сохранен для НЭО легких и бронхов и в качестве синонима для высокодифференцированных НЭО низкой степени злокачественности (G1) органов пищеварительной системы.

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, располагающего наибольшим опытом в диагностике и лечении НЭО легких, среди 4702 оперированных больных по поводу первичных злокачественных опухолей легких у 374 (7,9%) были диагностированы НЭО. У 36,8% больных выявлен типичный карциноид, у 30,48% – атипичный, у 29,9% – мелкоклеточный рак и у 3,25% – крупноклеточный нейроэндокринный рак. На основании изучения морфологической структуры, частоты метастазирования, индекса пролиферативной активности и прогноза после лечения выделены 3 группы карциноидов: высокодифференцированный типичный (G1), умеренно дифференцированный атипичный (G2a) и низкодифференцированный атипичный (G2b). Мелко- и крупноклеточный нейроэндокринный рак легкого являются низкодифференцированным высокой степени злокачественности [32].

В Российском научном центре хирургии им. Б.В. Петровского с 1963 по 2010 гг. среди 4157 операций по поводу первичного рака легкого, бронхопульмональный карциноид составил 6,9%, из них в 90,2% – типичный и в 9,8% – атипичный [6].

Типичные и атипичные карциноиды легких могут экспрессировать нейроэндокринные маркеры, выявляемые иммуногистохимическим методом (хромогранин А, синаптофизин и нейронспецифическая энолаза). Крупно- и мелкоклеточный нейроэндокринный рак легких мало экспрессируют синаптофизин и нейронспецифическую энолазу и редко экспрессируют хромогранин А [28].

Анатомически различают центральную форму НЭО легких, возникающую в слизистой оболочке бронхиального дерева и периферическую, локализирующуюся в периферических отделах легкого. У больных с карциноидом легких преобладает (60-80%) центральная клиничко-анатомическая форма опухоли. Бронхиальный карциноид в структуре всех опухолей легкого составляет 20% [26]. В стенке бронха карциноид может обладать экзофитным, эндофитным и смешанным типом роста [28,32].

При бронхолегочном АКТГ-ЭС типичный карциноид встречается примерно в 8-10 раз чаще, чем атипичный [6,26,29]. В отличие от типичных карциноидов, атипичные характеризуются большим размером, чаще локализируются в периферических отделах легкого, отличаются агрессивным течением и ранним метастазированием в медиастинальные лимфатические узлы [31]. Средний размер типичных карциноидов составляет 2,6 см, атипичных – 4 см [6].

В структуре всех злокачественных новообразований легкого мелкоклеточные формы составляют 20-25%. Клетки мелкоклеточного рака легких продуцируют АКТГ в 3-6% случаев [8,26]. Ранее мелкоклеточный рак легкого считали наиболее частой причиной АКТГ-ЭС. В течение последнего десятилетия отмечается снижение частоты встречаемости мелкоклеточного рака легких как причины развития АКТГ-ЭС [7,29,39,55]. Наряду с этим, в последнее время подвергается сомнению нейроэндокринное происхождение мелкоклеточного рака легких [19,22,32,37,45,50,56]. Мелкоклеточный нейроэндокринный рак легкого отличается высоким потенциалом злокачественности – выраженным инфильтративным ростом, темпами прогрессии и способности к метастазированию.

Синдром эктопической продукции АКТГ при бронхиальном карциноиде чаще развивается между 50 и 60 годами жизни с равной частотой у мужчин и женщин, но в возрасте до 50 лет преобладают женщины. При мелкоклеточном раке средний возраст больных на момент диагностики составляет 60 лет [26]. По данным других

авторов при бронхолегочном карциноиде средний возраст составляет около 40 лет [25,33,46].

В клинической картине АКТГ-ЭС у больных с типичным и атипичным карциноидом существенных различий не обнаружено. Проявления АКТГ-эктопической НЭО легких при медленном развитии опухоли часто не отличаются от типичных клинической симптоматики БИК. В части наблюдений, из-за быстрого течения заболевания, характерные симптомы гиперкортицизма не успевают развиться [3,27]. По данным Е.И. Маровой и соавт. (2013), длительность заболевания при АКТГ-ЭС составила 1,5-2,9 года, при БИК – 4,5-6,2 года. По данным других авторов [23,25,33,40], длительность заболевания от появления первых клинических симптомов гиперкортицизма до установления источника эктопической продукции АКТГ, составила от 5-6 месяцев до 4-10 лет.

Основными проявлениями синдрома эктопической продукции АКТГ являются значимая гиперпигментация кожных покровов и слизистых оболочек, артериальная гипертензия (резистентная к антигипертензивным препаратам), прогрессирующая мышечная слабость (обусловленная снижением уровня калия и развитием гипокальциемического алкалоза), отеки, стрии, увеличение (70%) или уменьшение (30%) массы тела, системный остеопороз, сахарный диабет, нарушения половой функции и психоэмоциональной сферы. При локализации опухоли в бронхах больные жалуются на кашель, кровохарканье, одышку, боли в грудной клетке. У большей части больных с опухолью в легких, вследствие их небольшого размера и периферического роста, отсутствует специфическая легочная симптоматика [32,33]. М.Ю. Пикунов и соавт. (2014) отметили, что из 15 больных с АКТГ-ЭС из-за бронхолегочных НЭО только у одного с эндобронхиальной локализацией опухоли отметили симптом со стороны органов дыхания в виде длительного кашля. В части случаев симптомы аденогиперкортицизма при АКТГ-продуцирующей опухоли легких появляются на поздней стадии заболевания или при возникновении метастазов [12,22].

АКТГ-продуцирующие бронхолегочные опухоли чаще злокачественные и быстро прогрессируют. Степень злокачественности определяется комплексом прогностических факторов: глубина инвазии, наличие некроза, метастазов, размер первичной опухоли, инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, митотическая активности, индекс пролиферативной активности (Ki67). Частота метастазирования зависит от дифференцировки и размеров опухоли. При субсантиметровой первичной опухоли метастазы выявляют в 2%, а в случаях неоплазии более 2 см – в 90% случаев. Чаще опухоли метастазируют в медиастинальные лимфатические узлы, печень и кости.

Вторым по частоте источником АКТГ-ЭС является вилочковая железа. Злокачественные опухоли в ней наиболее часты в средостении (10-20%) и обладают наибольшим спектром по гистогенезу и клиническим проявлениям [38,41]. НЭО тимуса происходят из клеток диффузной эндокринной системы. О причинах продукции АКТГ в клетках НЭО тимуса нет единого мнения. Установлено, что НЭО тимуса, обуславливающие эктопированный АКТГ-синдром, способны секретировать все формы кортикотропных гормонов (АКТГ, соматотропный и др.), которые по своей химической структуре почти аналогичны гипофизарным и гипоталамическим гормонам [9,17].

В соответствии с классификацией ВОЗ (2004), все НЭО тимуса носят название нейроэндокринного рака. Выделяют 2 категории НЭО опухолей вилочковой железы: высокодифференцированный нейроэндокринный рак (типичный и атипичный) и низкодифференцированный нейроэндокринный рак – крупноклеточный и мелкоклеточный [61]. Для типичного НЭО (карциноид) характерна низкая степень злокачественности. Подавляющее большинство составляют атипичный

карциноид тимуса, который отличается агрессивным течением и ранним метастазированием.

НЭО тимуса составляют 10% среди всех АКТГ-эктопических опухолей. Среди спорадических НЭО тимуса АКТГ-ЭС встречается в 25-30% [26,34]. Из 106 больных с АКТГ-ЭС, наблюдавшихся в клинике Мейо с 1956 по 1998 гг., нейроэндокринный рак вилочковой железы выявлен в 5% случаев [36].

Связанные с АКТГ-ЭС НЭО тимуса одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, чаще в возрасте 20-40 лет. Для клинической картины заболевания характерны проявления СИК, обусловленного эктопической выработкой АКТГ. При злокачественной опухоли часто наблюдается стремительное развитие симптомов гиперкортицизма. В ряде наблюдений отмечен медиастинальный компрессионный синдром (боль в грудной клетке, одышка, боль в надплечьях), синдром системного ответа на воспаление (слабость, лихорадка, профузный пот). Карциноидные опухоли тимуса могут встречаться при синдроме множественной эндокринной неоплазии I и II типа [26,31,34]. Карциноидный синдром при НЭО тимуса встречается очень редко [28].

НЭО тимуса по клиническому проявлению более агрессивны, чем эпителиальные опухоли вилочковой железы. АКТГ-продуцирующие опухоли тимуса быстро прогрессируют, имеют высокий потенциал злокачественности и плохой прогноз. Злокачественный потенциал НЭО тимуса связан с инвазивным ростом и метастазированием. На момент диагностики в 70% случаев выявляются метастазы в шейных и/или медиастинальных лимфатических узлах, в 30% отдаленные метастазы, преимущественно в печени, легких и костях [26,31]. В наблюдениях А.В. Древал и др. (2011), клинически значимые симптомы АКТГ-секретирующей карциномы тимуса появились при развитии метастаза в яичник. Во всех наблюдениях отечественных авторов опухоли вилочковой железы, ассоциированные с АКТГ-эктопическим синдромом, оказались злокачественными [5,12,20,33].

НЭО в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе выявляются в 2 раза чаще, чем в бронхолегочной системе. Вместе с тем, НЭО гастроэнтеропанкреатической зоны значимо реже являются причиной эктопической секреции АКТГ. По данным зарубежных авторов [58,63,64], источником АКТГ-ЭС чаще являются высоко- и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря. В отечественной литературе описаны единичные наблюдения НЭО пищеварительного тракта, ассоциированных с АКТГ-ЭС [1,4,11,13,18,22]. Приводятся наблюдения АКТГ-ЭС при медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме [2,7,21].

Диагностика АКТГ-ЭС основывается на клинической проявлениях, результатах исследования функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и топическом выявлении опухоли. Сложность постановки диагноза синдрома эктопической продукции АКТГ заключается в необходимости дифференциальной диагностики между АКТГ-независимым и АКТГ-зависимым вариантом СИК и между гипофизарной и внегипофизарной (эктопической) секрецией АКТГ. Наиболее сложной задачей при АКТГ-зависимом СИК является дифференциальная диагностика между кортикотропиномой и эктопической опухолью, продуцирующей АКТГ.

При диагностике эндогенного гиперкортицизма весьма важной является лабораторная оценка секреции АКТГ и кортизола в плазме крови. Однако, в ряде случаев определение их уровня в сыворотке крови не позволяет подтвердить или исключить АКТГ-продуцирующую опухоль. Изучение суточного ритма секреции АКТГ, кортизола и проведение функциональных неинвазивных тестов позволяют с большей уверенностью диагностировать АКТГ-ЭС.

Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма применяются пробы с дексаметазоном, десмопрессином, синтетическим КРГ. При эктопированных опухолях, сопровождающихся гиперкортицизмом, обычно не наблюдается реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на их введение. Вместе с тем, большая дексаметазоновая проба считается недостаточно информативной (чувствительность и специфичность около 60%), что возможно связано с цикличностью секреции, наблюдающейся в опухолях с эктопической продукцией АКТГ. Более надежным способом считается проведение стимулирующей пробы с десмопрессином.

Наиболее значимым и эффективным методом считается определение отношения концентрации АКТГ при селективном заборе крови из нижних каменных синусов к его уровню в периферической крови на фоне стимуляции КРГ или десмопрессином, чувствительность его составляет 90-99%, специфичность – 100% [5,7,14,27,29,49,59].

Вследствие большого разнообразия возможных локализаций и небольших размеров АКТГ-секретирующих опухолей, их топическая диагностика остается чрезвычайно сложной. Трудности в установлении источника эктопической продукции АКТГ и ошибки в диагностике формы АКТГ-зависимого гиперкортицизма в 12-20% наблюдений явились причиной ошибочно выполненных адреналэктомий [23,25,29,36,47].

Топический поиск очага эктопической секреции АКТГ рекомендуется начинать с исследования органов грудной клетки, где наиболее часто отмечается локализация НЭО. Основными методами визуализации легочных и тимических АКТГ-продуцирующих опухолей являются рентгеновская (РКТ) и магнитно-рентгеновская (МРТ) томография органов грудной клетки (их чувствительность составляет 80-85% и 85-90%, соответственно). РКТ с контрастным усилением является основным методом диагностики АКТГ-эктопического синдрома при внутрилегочной локализации НЭО. Особые трудности при обзорной рентгенографии и РКТ возникают при внутрибронхиальной локализации опухоли, для верификации которых используются видеотрахеобронхоскопические исследования: фибробронхоскопия и эндобронхиальная ультрасонография с биопсией.

Тимические НЭО нуждаются в дифференциальной диагностике с часто встречающимися метастазами легких в средостение. Для выявления НЭО вилочковой железы применяют медиастиноскопию, а в последние годы более информативную и менее опасную видеоторакоскопию [32].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратами и скинтиграфия с изотопами к рецепторам соматостатина, из-за возможности получения противоречивых данных, используются в качестве дополнительных методов для подтверждения результатов РКТ и МРТ [22,27,28,29,47].

Топическая диагностика АКТГ-продуцирующих опухолей органов пищеварительной системы предусматривает использование современных методов визуализации и их комплексную оценку (УЗИ, РКТ, МРТ, эндоскопическое УЗИ, эзофагогастродуодено- и колоноскопия).

При гистологическом исследовании АКТГ-эктопических опухолей остаются трудности в определении степени злокачественности и верификации типичных и атипичных карциноидов. Для дифференциальной диагностики карциноидных опухолей и верификации диагноза применяют иммуногистохимическое (ИГХ) исследование нейроэндокринных маркеров в опухоли (хромогранина А, синаптофизина, нейронспецифической энolahзы) и электронно-микроскопические методы исследования.

По мнению большинства исследователей, с учетом анамнеза, наличия быстро прогрессирующей соответствующей клинической картины в виде интенсивной

пигментации кожных покровов, мышечной слабости, артериальной гипертензии, тяжелой гипокалиемии, высокого уровня кортизола и АКТГ в плазме крови, двусторонней гиперплазии надпочечников, отсутствие изменений в гипофизе при РКТ, существенно повышается достоверность диагноза.

Одной из важнейших задач диагностики является определение степени распространенности опухолевого процесса, выявление регионарных и нередки скрыто протекающих отдаленных метастазов, которые при НЭО чаще локализуются в печени, почках, костях, головном мозге.

Единственным эффективным методом лечения всех типичных и атипичных НЭО является радикальное хирургическое удаление опухоли. Объем операции зависит от локализации опухоли, её размеров и тяжести гормональных нарушений. Большинству больных с типичными бронхолегочными карциноидами удается выполнить органосохраняющие операции, включая эндоскопические, с сохранением всей легочной паренхимы [6,27,28,32]. Критерием адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли является развитие вторичной надпочечниковой недостаточности.

При неустановленном источнике эктопической продукции АКТГ, неоперабельности первичного очага, рецидиве, тяжелом течении гиперкортицизма, исключении его центрального генеза, по жизненным показаниям может быть выполнена двусторонняя адреналэктомия, являющаяся эффективным методом снижения или регрессии клинической симптоматики гиперкортицизма [7,23,26,36,47,62]. При скрытом АКТГ-ЭС после выполнения адреналэктомии важное значение придается длительному наблюдению с постоянным проведением соответствующих методов исследования, что позволило в ряде случаев в сроки до 10 и более лет установить истинную причину заболевания и выполнить адекватное хирургическое лечение [10,23,47,66].

Лучевая и химиотерапия имеют ограниченное применение при типичных карциноидах. Эти методы в комплексе с хирургическим могут быть эффективными при генерализованных и мелкоочаговых формах карциноида легких и тимуса. В комплексной терапии АКТГ-эктопических опухолей, а также при рецидивах или продолженном росте, считается перспективным применение биотерапии – синтетические аналоги соматостатина, а-интерферон, агонисты дофамина.

Основными прогностическими факторами при АКТГ-ЭС являются степень злокачественности опухоли, распространенность опухолевого процесса и выраженность адреногиперкортицизма.

Прогноз у больных с типичным карциноидом легких и тимуса довольно благоприятный. По данным Е.И. Маровой и соавт. (2010), при локализованной форме карциноида легких и тимуса 5-летняя выживаемость составляет соответственно 84% и 93%, при местнораспространенной форме – 72% и 65%, при метастатической – 27% и 32%. В МНИОИ им. П.А. Герцена после выполнения адекватного объема хирургического вмешательства 5-летняя выживаемость при высокодифференцированном (типичном) карциноиде составила 99%, при умереннодифференцированном (атипичном) – 72,1%, при низкодифференцированном (атипичном) – 25,6%. Общая 5-летняя выживаемость без учета гистологического типа опухоли составила 80% [32]. В РНЦХ им. Б.В. Петровского после хирургического лечения 5-летняя выживаемость при типичном бронхопульмональном карциноиде составила 95%, 10-летняя – 89,2%, при атипичном соответственно 68,4% и 42,1% [6]. Крупно- и мелкоочаговые НЭО характеризуются плохим прогнозом с 5-летней выживаемостью меньше 20% [28,54].

После радикального хирургического лечения больные с типичными и атипичными карциноидами с целью выявления возможных рецидивов должны наблюдаться в течение 5-10 лет с проведением контрольных обследований с интервалами в 6-12 месяцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 24.06.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Атаманов В.М., Демичева Т.П. АКТГ-эктопический синдром (два клинических наблюдения) // Материалы III Украинско-Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии». – Запорожье, 2013. – С.12-14.
- Афанасьева З.А., Галева А.В., Дружкова Н.Б. Синдром Иценко-Кушинга при медулярном раке щитовидной железы у подростка: клиническое наблюдение // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ижевск, 2009. – С.313-315.
- Бабарина М.Б., Марова Е.И., Кузнецов Н.С., Юшков П.В. Эктопическая продукция АКТГ опухолью легкого // Проблемы эндокринологии. – 2002. – №5. – С.45-47.
- Базилевич Л.Р., Алипов В.В., Дроздов Е.С. Клинический случай АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с метастазами в печень, на фоне саркоидоза // Материалы 22(24) Российского симпозиума «Эндокринная хирургия 2003-2014 гг.». – СПб., 2014. – С.155-156.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Ситкин И.И. и др. Клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – №4. – С.46-50.
- Бирюков Ю.В., Паршин В.Д., Мурзаян О.С. Хирургическое лечение бронхопальмонального карциноида // Российский онкологический журнал. – 2011. – №4. – С.14-18.
- Бритвин Т.А., Калинин А.П. АКТГ-эктопированный синдром // Клиническая медицина. – 2003. – №9. – С.8-13.
- Бычков М.Б., Дгебудзе Э.Н., Большакова С.А. Мелкоклеточный рак легкого // Практическая онкология. – 2005. – №4. – С.213-219.
- Ветшев П.С., Ипполитов И.Х., Савенкова Н.И. Нейроэндокринные опухоли тимуса // Хирургия. – 2001. – №3. – С.60-63.
- Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Павлова М.Г. и др. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопированного синдрома // Хирургия. – 2006. – №9. – С.63-65.
- Воронкова И.А., Аранова С.Д., Марова Е.И. и др. АКТГ-эктопический синдром циклического течения: нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка // Проблемы эндокринологии. – 2013. – №4. – С.23-27.
- Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П. и др. Клинико-морфологические особенности АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Пермь, 2008. – С.68-70.
- Гуревич Л.Е., Бессмертная В.С., Бритвин Т.А. и др. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (клиническое наблюдение) // Анналы хирургии. – 2010. – №2. – С.73-75.
- Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АТГ-зависимого гиперкортицизма // Проблемы эндокринологии. – 2009. – №6. – С.35-40.
- Добрева Е.А., Крылов В.В., Кузнецов Н.С. и др. АКТГ-эктопический синдром: клинические особенности, диагностика, лечение и долгосрочное наблюдение // Материалы 22(24) Российского симпозиума «Эндокринная хирургия 2003-2014 гг.». – СПб., 2014. – С.84-85.
- Древалъ А.В., Комердус И.В., Бритвин Т.А. и др. АКТГ-секретирующая карцинома тимуса с метастазами в головной мозг, яичник и кожу (клиническое наблюдение) // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С.127-130.
- Зайратьяныц О.В., Галил-Оглы Г.А., Паклина О.В. и др. Опухоли вилочковой железы // Архив патологии. – 2002. – №5. – С.51-59.
- Заривчацкий М.Ф., Богатырев О.П., Блинов С.А. и др. Хирургия органов эндокринной системы. – Пермь-Москва, 2002. – 240 с.
- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология. – 2005. – №4. – С.202-205.
- Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Полуниев Г.В., Янкин П.Л. АКТГ-продуцирующий злокачественный карциноид вилочковой железы, осложненный аспирационной пневмонией и абсцессом правого легкого // Очерки клинической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С.174-181.
- Крылов В.В., Добрева Е.А., Кузнецов Н.С. и др. Наблюдение АКТГ-продуцирующей феохромоцитомы // Материалы 22(24) Российского симпозиума «Эндокринная хирургия 2003-2014 гг.». – СПб., 2014. – С.148-149.
- Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) // Эндокринная хирургия. – 2012. – №1. – С.24-36.
- Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В. и др. Трудности в диагностике АКТГ-эктопических опухолей. Клинический случай // Эндокринная хирургия. – 2014. – №2. – С.9-13.
- Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. – М: Практическая медицина, 2011. – 224 с.
- Латишина А.М., Марова Е.И., Абросимов А.Ю. и др. Клинико-морфологическая характеристика опухолей у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом // Проблемы эндокринологии. – 2008. – №6. – С.21-25.
- Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки // Проблемы эндокринологии. – 2010. – №5. – С.8-14.
- Марова Е.И., Аранова С.Д., Колесникова Г.С. и др. Сравнительный анализ данных клинических и гормональных исследований у пациентов с нейроэндокринными опухолями, продуцирующими АКТГ // Проблемы эндокринологии. – 2013. – №4. – С.11-17.
- Oberg K., Hellman P., Kwekkeboom D., Jelic S. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при нейроэндокринных опухолях легких и тимуса // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). – Москва, 2009. – С.334-338.
- Пикун М.Ю., Кузнецов Н.С., Латкина Н.В. и др. АКТГ-продуцирующие опухоли бронхолегочной локализации // Хирургия. – 2014. – №5. – С.21-27.
- Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
- Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы // Практическая онкология. – 2005. – №4. – С.220-226.
- Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. – М.: Практическая медицина, 2012. – 212 с.
- Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Егоров А.В. и др. Опыт диагностики и лечения синдрома эктопической продукции АКТГ // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Пермь, 2008. – С.227-229.
- Чекини А.К., Павловская А.И., Смирнова Е.А. Карциноидные опухоли легких и тимуса. Морфологические особенности // Архив патологии. – 2012. – №2. – С.40-41.
- Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Пикин О.В. Злокачественные опухоли легких // Врач. – 2006. – №13. – С.12-19.
- Aniszewski J., Young W., Thompson G., et al. Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin hormone secretion // Wld. J. Surg. – 2001. – Vol. 25. №7. – P.934-940.
- Barakat M., Meeran K., Bloom S. Neuroendocrine tumours // Endocrin. Relat. Cancer. – 2004. – Vol.11. – P.1-18.

38. Detterbeck F, Parsons A. Thymic tumors // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P.1860-1869.
39. Doi M, Imai T, Shichiri M, et al. Octreotide-sensitive ectopic ACTH production by islet cell carcinoma with multiple liver metastases // *Endocr. J.* – 2003. – Vol. 50. – P.135-143.
40. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy N, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P.4381-4389.
41. Engels E, Pfeiffer R. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 105. – P.546-551.
42. Fanti S, Farsad M, Battista G, et al. Somatostatin receptor scintigraphy for bronchial carcinoid follow-up // *Clin. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 28. – P.548-552.
43. Hauso O, Gustafson B, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. №10. – P.2655-2664.
44. Hernandez I, Espinosa-de-los Venteras A, Mendoza V, et al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37. – P.976-980.
45. Junker K, Wiethege T, Muller K. Pathology of small-cell cancer // *J. Cancer Res. Clin. Onkol.* – 2000. – Vol. 126. – P.361-368.
46. Ilias I, Torpy D, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P.4955-4962.
47. Isidori A, Kaltsas G, Pozz C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical, diagnosis, management and long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P.371-377.
48. Klimstra D, Modlin I, Cappela D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A Review of nomenclature, grading and staging systems // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. – P.707-712.
49. Lad S, Path C, Laws E. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease // *J. Neurosurg. Focus.* – 2007. – Vol. 23. – P.1-6.
50. Leoteela P, Jauch A, Holtgrave A, et al. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumors // *Endocrin. Relat. Cancer.* – 2003. – Vol. 10. – P.437-450.
51. Limper A, Carpenter P, Scheitbauer B, Staats B. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 117. – P.209-214.
52. Malferheiner M, Modlin I, Gustafsson B. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P.5-21.
53. Modlin I, Oberg K, Chung D, et al. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors // *Modlin I, Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumors. – Published by Felsenstein, 2007. – P.4-22.*
54. Moran C, Suster S, Cappela D, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 131. – P.206-221.
55. Newell-Price J, Morris D, Drake W, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P.1640-1645.
56. Otto W. Lung epithelial stem cells // *J. Pathol.* – 2002. – Vol. 197. – P.527-535.
57. Raff H, Finding J. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P.980-991.
58. Ruzsniowski P, Delle F, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas // *Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 84. – P.158-164.
59. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, et al. Diagnostic error after inferior petrosal sinus sampling // *J. Clin. Endocr.* – 2004. – Vol. 89. – P.3752-3763.
60. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, et al. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – P.83-87.
61. Travis W, Brambilla E, Vuller-Hermelink C. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart – WHO Lyon, IARC Press, 2004.
62. Uecker J, Janzow M. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin hormone producing carcinoid of the duodenum // *Am. Surg.* – 2005. – Vol. 71. – P.445-446.
63. Uribe-Urbe N, Jimenez-Garduno A, Henson D. Paraneoplastic sensory neuropathy associated with small cell carcinoma of the gallbladder // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2009. – Vol. 13. – P.124-126.
64. Von Mach M, Kann P, Piepkorn B, et al. Cushing's syndrome caused by paraneoplastic ACTH secretion 11 years after occurrence of a medullary thyroid carcinoma // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2002. – Vol. 127. – P.850-852.
65. Yao J, Hassan M, Phoa A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P.3063-3077.
66. Zeiger M, Pass H, Doppman J, et al. Surgical strategy in the management of non-small cell ectopic adrenocorticotropin hormone syndrome // *Surgery.* – 1992. – Vol. 112. №6. – P.994-1000.
67. Zeiger M, Fraker D, Pass H, et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy // *Surgery.* – 1993. – Vol. 114. – P.1138-1143.

REFERENCES

1. Atamanov V.M., Demicheva T.P. Ectopic ACTH syndrome (two clinical observations) // *Materials of III Ukrainian-Russian symposiums "Modern aspects of surgical endocrinology". – Zaporozhye, 2013. – P.12-14. (in Russian)*
2. Afanasyeva Z.A., Galeyeva A.V., Druzhkova N.B. Cushing's syndrome in medullary thyroid cancer in adolescents: a clinical observation // *Modern aspects of surgical endocrinology. – Izhevsk, 2009. – P.313-315. (in Russian)*
3. Babarina M.B., Marova E.I., Kuznetsov N.S., Yushkov P.V. Ectopic ACTH production lung tumor // *Problemy Jendokrinologii.* – 2002. – №5. – P.45-47. (in Russian)
4. Bazilevich L.R., Alipov V.V., Drozdov E.S. Case ACTH-producing neuroendocrine tumors of the pancreas with liver metastases, against sarcoidosis // *Materials 22 (24) of the Russian symposium "Endocrine surgery of 2003-2014". – St.-Petersburg, 2014. – P.155-156. (in Russian)*
5. White Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Sitkin I.I., et al. Case ectopic ACTH syndrome // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* – 2010. – №4. – P.46-50. (in Russian)
6. Birukov YU.V., Parshin V.D., Murzayan O.S. Surgical treatment of bronchopulmonary carcinoma // *Rossiiskij Onkologicheskij Zhurnal.* – 2011. – №4. – P.14-18. (in Russian)
7. Britvin T.A., Kalinin A.P. Ectopic ACTH syndrome // *Klinicheskaja Medicina.* – 2003. – №9. – P.8-13. (in Russian)
8. Bishkov M.B., Dgebudze E.N., Bolshakova S.A. Small cell lung cancer // *Prakticheskaja Onkologija.* – 2005. – №4. – P.213-219. (in Russian)
9. Vetshev P.S., Ippolitov I.Kh., Savenkova N.I. Neuroendocrine tumors of the thymus // *Hirurgija.* – 2001. – №3. – P.60-63. (in Russian)
10. Vetshev P.S., Melnichenko G.A., Pavlova M.G., et al. Clinical observation of ectopic ACTH syndrome // *Hirurgija.* – 2006. – №9. – P.63-65. (in Russian)
11. Voronkova I.A., Aranova S.D., Marov E.I., et al. Ectopic ACTH syndrome, cyclical flow: neuroendocrine tumors of the appendix // *Problemy Jendokrinologii.* – 2013. – №4. – P.23-27. (in Russian)
12. Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Kalinin A.P., et al. Clinical and morphological features of ACTH-producing neuroendocrine tumors // *Modern aspects of surgical endocrinology. – Perm, 2008. – P.68-70. (in Russian)*
13. Gurevich L.E., Immortal V.S., Britvin T.A., et al. Ectopic ACTH syndrome due to neuroendocrine tumor of the pancreas (clinical observation) // *Annaly hirurgii.* – 2010. – №2. – P.73-75. (in Russian)
14. Dedov I.I., Belaya ZH.E., Sitkin I.I., et al. The value of the method of selective blood sampling from the lower sinuses in the differential diagnosis ATC-dependent Cushing // *Problemy Jendokrinologii.* – 2009. – №6. – P.35-40. (in Russian)
15. Dobreva E.A., Krylov V.V., Kuznetsov N.S., et al. Ectopic ACTH syndrome: clinical features, diagnosis, treatment and long-term monitoring // *Materials 22(24) of the Russian symposium "Endocrine surgery of 2003-2014". – St.-Petersburg, 2014. – P.84-85. (in Russian)*

16. Drevail A.V., Komerduš I.V., Britvin T.A., et al. ACTH-secreting thymic carcinoma with metastases to the brain, intestine and skin (clinical observation) // Modern aspects of surgical endocrinology. – Kharkov, 2011. – P.127-130. (in Russian)
17. Zayratyants O.V., Galil Oglou G.A., Paklina O.V., et al. Tumors of the thymus gland // Arkhiv patologii. – 2002. – №5. – P.51-59. (in Russian)
18. Zarivchatsky M.F., Bogatyrev O.P., Blinov S.A., et al. Surgery of the endocrine system. – Perm-Moscow. – 2002. – 240 p. (in Russian)
19. Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of neuroendocrine tumors // Prakticheskaja onkologija. – 2005. – №4. – P.202-205. (in Russian)
20. Ippolitov L.I., Vetshev S.P., Polunin G.V., Yankin P.L. ACTH-producing malignant carcinoid of the thymus gland, complicated by aspiration pneumonia and abscess of the right lung // Sketches of clinical endocrinology. – Kharkov, 2011. – P.174-181. (in Russian)
21. Krylov V.V., Dobrova E.A., Kuznetsov N.S., et al. Observation of ACTH-producing pheochromocytoma // Materials 22(24) of the Russian symposium “Endocrine surgery of 2003-2014”. – St.-Petersburg, 2014. – P.148-149. (in Russian)
22. Kuznetsov N.S., Latkin N.V., Dobrova E.A. Ectopic ACTH syndrome: clinical features, diagnosis, treatment (review) // Endokrinnaya Khirurgia. – 2012. – №1. – P.24-36. (in Russian)
23. Kuznetsov N.S., Marov E.I., Latkina N.V., et al. Difficulties in the diagnosis of ectopic ACTH tumors. Case // Endokrinnaya Khirurgia. – 2014. – №2. – P.9-13. (in Russian)
24. Keplin M., Kvols L. Neuroendocrine tumors: a guide for physicians. – Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011. – 224 p. (in Russian)
25. Lapshina A.M., Marova E.I., Abrosimov A.Yu., et al. Clinical and morphological characteristics of tumors in patients with ectopic ACTH syndrome // Problemy Jendokrinologii. – 2008. – №6. – P.21-25. (in Russian)
26. Marova E.I., Kokshagina N.V., Rozhinskaya L.Ya. ACTH-producing tumors of neuroendocrine chest // Problemy Jendokrinologii. – 2010. – №5. – P.8-14. (in Russian)
27. Marova E.I., Arapova S.D., Kolesnikov G.S., et al. Comparative analysis of data from clinical and hormonal studies in patients with neuroendocrine tumors that produce ACTH // Problemy Jendokrinologii. – 2013. – №4. – P.11-17. (in Russian)
28. Oberg K., Hellman P., Kwekkeboom D., Jelic S. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of neuroendocrine tumors of the lungs and thymus // Minimum clinical recommendations of the European society of medical oncology (ESMO). – Moscow, 2009. – P.334-338. (in Russian)
29. Pikunov M.Yu., Kuznetsov N.S., Latkina N.V., et al. ACTH-producing tumors of bronchopulmonary localization // Khirurgia. – 2014. – №5. – P.21-27. (in Russian)
30. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Neuroendocrine tumors. – Moscow: GEOTAR-media, 2010. – 240 p. (in Russian)
31. Ter-Ovanesov M.D., Polotsk B.E. Carcinoid tumors of thoracic localization – state of the art // Prakticheskaja onkologija. – 2005. – №4. – P.220-226. (in Russian)
32. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I., Frank G.A. Nejroehndokrinnye opuholi legkih – Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2012. – 212 p. (in Russian)
33. Harnas S.S., Ippolitov L.I., Egorov A.V., et al. Experience of diagnosis and treatment of the syndrome of ectopic ACTH production // Modern aspects of surgical endocrinology. – Perm, 2008. – P.227-229. (in Russian)
34. Check-in A.K., Pavlovsk A.I., Smirnova E.A. Lung carcinoid tumors and thymus. Morphological features // Arkhiv patologii. – 2012. – №2. – P.40-41. (in Russian)
35. Chissov V.I., Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Beijing O.V. Malignant lung tumors // Vrach. – 2006. – №13. – P.12-19. (in Russian)
36. Aniszewski J., Young W., Thompson G., et al. Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin hormone secretion // Wld. J. Surg. – 2001. – Vol. 25. №7. – P.934-940.
37. Barakat M., Meeran K., Bloom S. Neuroendocrine tumours // Endocrin. Relat. Cancer. – 2004. – Vol.11. – P.1-18.
38. Detterbeck F., Parsons A. Thymic tumors // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P.1860-1869.
39. Doi M., Imai T., Shichiri M., et al. Octreotide-sensitive ectopic ACTH production by islet cell carcinoma with multiple liver metastases // Endocr. J. – 2003. – Vol. 50. – P.135-143.
40. Ejaz S., Vassilopoulou-Sellin R., Busaidy N., et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion // Cancer. – 2011. – Vol. 117. – P.4381-4389.
41. Engels E., Pfeiffer R. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol. 105. – P.546-551.
42. Fanti S., Farsad M., Battista G., et al. Somatostatin receptor scintigraphy for bronchial carcinoid follow-up // Clin. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 28. – P.548-552.
43. Hauso O., Gustafson B., Kidd M., et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America // Cancer. – 2008. – Vol. 113. №10. – P.2655-2664.
44. Hernandez I., Espinosa-de-los Voveras A., Mendoza V., et al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor // Arch. Med. Res. – 2006. – Vol. 37. – P.976-980.
45. Junker K., Wiethage T., Muller K. Pathology of small-cell cancer // J. Cancer Res. Clin. Onkol. – 2000. – Vol. 126. – P.361-368.
46. Ilias I., Torpy D., Pacak K., et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P.4955-4962.
47. Isidori A., Kaltsas G., Pozz C., et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical, diagnosis, management and long-term follow-up // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P.371-377.
48. Klimstra D., Modlin I., Cappela D., et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A Review of nomenclature, grading and staging systems // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. – P.707-712.
49. Lad S., Path C., Laws E. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease // J. Neurosurg. Focus. – 2007. – Vol. 23. – P.1-6.
50. Leoteela P., Jauch A., Holtgrave A., et al. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumors // Endocrin. Relat. Cancer. – 2003. – Vol. 10. – P.437-450.
51. Limper A., Carpenter P., Scheitbauer B., Staats B. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors // Ann. Intern. Med. – 1992. – Vol. 117. – P.209-214.
52. Malferheiner M., Modlin I., Gustafsson B. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors // Cancer. – 2008. – Vol. 113. – P.5-21.
53. Modlin I., Oberg K., Chung D., et al. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors // Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumors. – Published by Felsenstein, 2007. – P.4-22.
54. Moran C., Suster S., Cappela D., et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis // Am. J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 131. – P.206-221.
55. Newell-Price J., Morris D., Drake W., et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P.1640-1645.
56. Otto W. Lung epithelial stem cells // J. Pathol. – 2002. – Vol. 197. – P.527-535.
57. Raff H., Finding J. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138. – P.980-991.
58. Ruzsniowski P., Delle F., Cadiot G., et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 84. – P.158-164.
59. Swearingen B., Katznelson L., Miller K., et al. Diagnostic error after inferior petrosal sinus sampling // J. Clin. Endocr. – 2004. – Vol. 89. – P.3752-3763.
60. Terzolo M., Reimondo G., Ali A., et al. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity // Ann. Oncol. – 2001. – Vol. 12. – P.83-87.
61. Travis W., Brambilla E., Vuller-Hermelink C. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart – WHO Lyon, IARC Press, 2004.
62. Uecker J., Janzow M. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin hormone producing carcinoid of the duodenum // Am. Surg. – 2005. – Vol. 71. – P.445-446.
63. Uribe-Uribe N., Jimenez-Garduno A., Henson D. Paraneoplastic sensory neuropathy associated with small cell carcinoma of the gallbladder // Ann. Diagn. Pathol. – 2009. – Vol. 13. – P.124-126.
64. Von Mach M., Kann P., Piepkorn B., et al. Cushing's syndrome caused by paraneoplastic ACTH secretion 11 years after occurrence of a medullary thyroid carcinoma // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2002. – Vol. 127. – P.850-852.

65. Yao J., Hassan M., Phon A., et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.3063-3077.

66. Zeiger M., Pass H., Doppman J., et al. Surgical strategy in the management of non-small cell ectopic adrenocorticotropin

hormone syndrome // Surgery. – 1992. – Vol. 112. №6. – P.994-1000.

67. Zeiger M., Fraker D., Pass H., et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy // Surgery. – 1993. – Vol. 114. – P.1138-1143.

Информация об авторах:

Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ;
Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru.

Information About the Authors

Pinsky Semyon Borisovich – MD, PhD, professor of department of the general surgery with an urology course IGMU;
Beloborodov Vladimir Anatolyavich, MD, PhD, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course IGMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КАЧУР С.В., ДОЛГИХ В.Т., ЛЕОНОВ О.В. – 2016

УДК: 616.24-006-089.5+612.13

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЁГКИХ

Светлана Владимировна Качур^{1,2}, Владимир Терентьевич Долгих¹, Олег Владимирович Леонов²

(¹Омский государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. В.А. Охлопков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих; ²Омский областной клинический онкологический диспансер, гл. врач – к.м.н. Д.М. Вьюшков)

Резюме. Обследовано и пролечено 74 больных (59 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 46 до 60 лет со злокачественными новообразованиями легких. 42 больных были прооперированы в условиях мультимодальной анестезии с эпидуральной блокадой и 32 больных – в условиях ингаляционно-внутривенной анестезии с искусственной вентилицией легких. В предоперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периоде в плазме крови было исследовано содержание адреналина, норадреналина, дофамина, кортизола, инсулина и глюкозы, а в артериальной крови – показатели кислотно-основного состояния. Установлено, что наиболее важным патогенетическим фактором, который вызывает стресс-реакции у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований лёгких, является выраженная активация симпатoadrenalной системы. Это проявляется нарушением обмена веществ, ноцицепции и кислородного баланса организма. Операции, проведенные в условиях мультимодальной анестезии, отличались минимальными изменениями основных параметров гомеостаза, были краткосрочными, компенсированными и обратимыми. Болевой синдром после операции в раннем послеоперационном периоде либо отсутствовал, либо был слабовыраженным.

Ключевые слова: злокачественные опухоли органов дыхания, обезболивание, обмен веществ, кислотно-основное состояние.

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF MULTIMODAL ANESTHESIA IN PATIENTS OPERATED FOR NEOPLASMS OF LUNG

S.V. Kachur^{1,2}, V.T. Dolgikh¹, O.V. Leonov²

(¹Omsk State Medical University; ²Omsk Clinical Oncology Center, Russia)

Summary. We examined and treated 74 patients (59 men and 15 women) aged from 46 to 60 years with malignant neoplasms of the lung. 42 patients were operated on under multimodal anesthesia with epidural blockade, and 32 patients – under inhalation and intravenous anesthesia with artificial lung ventilation. In the preoperative, intraoperative and early postoperative period in blood plasma the concentration of adrenaline, noradrenaline, dophamine, cortisol, insulin and glucose, and parameters of acid-base composition in arterial blood were studied. Found that the most important pathogenic factor that causes stress reactions in patients operated for malignant neoplasms of lungs in the conditions of stationary of pain relief, is a marked activation of sympathoadrenal system. This is manifested by metabolic disorders, nociception and oxygen balance in the body. The operations performed in the multimodal anesthesia, showed minimum change in the basic parameters of homeostasis, were short-term, compensated and reversible. Pain syndrome after operation and in early postoperative period was absent or less expressed.

Key words: malignant tumors of the respiratory, anesthesia, metabolism, acid-base status.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями лёгких с каждым годом неуклонно возрастает и становится одной из актуальных медико-социальных проблем [12]. Важность этой проблемы объясняется

еще и тем, что около 50% всех заболевших приходится на трудоспособный и социально-активный возраст от 46 до 60 лет [11]. На сегодняшний день возможности диагностики злокачественных новообразований