

На правах рукописи

Богданов Александр Валентинович

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ОПУХОЛЕВЫХ И ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО
БЕТА-1-ГЛИКОПРОТЕИНА И ИММУНОГЛОБУЛИНА E**

14.00.14 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2004

Работа выполнена на кафедре Специальных клинических дисциплин №1 Кыргызско-Российского Славянского Университета и Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Бишкек.

Научные руководители: доктор медицинских наук
Э.К. Макимбетов

доктор медицинских наук
Т.О. Омурбеков

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Б.Б. Тайлаков

доктор медицинских наук
Б.Х. Бебезов

Ведущее учреждение:

НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН

Защита диссертации состоится «___»_____2004 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д-730.001.03 в Кыргызско-Российском Славянском Университете: 720040, г. Бишкек, ул. Киевская, 44.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызско-Российского Славянского Университета (г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

Автореферат разослан «___»_____2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Н.И. Ахунбаева**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Одним из наиболее трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии являются опухоли костей. В структуре онкологической заболеваемости у детей новообразования скелета составляют в среднем 5-6%.

Заболеваемость злокачественными опухолями костей в Кыргызской Республике составляет 4,6 на 1 млн. детской популяции (Э.К. Макимбетов, 2001). Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются у детей в возрасте 10-14 лет (11,8 на 1 млн. детей соответственно). Уровень заболеваемости в России составляет 5,4 на 1 млн. детского населения (В.В. Двойрин, Л.А. Дурнов, 1995).

Из-за многообразия клинических, рентгенологических и морфологических проявлений первичных новообразований скелета, зачастую, трудно установить истинную причину поражения. До настоящего времени в диагностике злокачественных новообразований костей в практической лечебной сети допускается до 60-85% ошибок при первичном их распознавании (Д.А. Алиев, 1987; Н.Н. Трапезников, 1986; В.К. Литовка, 1996). Большая часть поздних обращений, запущенных форм и низкой эффективности лечебных мероприятий связана с недостаточным знакомством врачей общей практики с новообразованиями скелета и отсутствием у них онкологической настороженности.

Наиболее часто начало манифестации костного злокачественного процесса принимается за течение острого гематогенного остеомиелита или расценивается, как последствие предшествующей травмы конечности. Большой процент ошибок, связанный с постановкой диагноза острого гематогенного остеомиелита, обусловлен тем, что начальные его проявления, а это касается в основном местно-очаговых форм воспаления, схожи с таковыми при остеогенной саркоме и саркоме Юинга (Н.Н. Трапезников, 1986; А.Ю. Алиев, 1987; Dahlin D.C., 1986).

Это дает веские основания полагать, что проблема верификации злокачественных опухолей костной системы далека от своего решения и требует новых подходов. При этом, на наш взгляд, упор должен быть сделан на методы ранней диагностики, в том числе и лабораторные, которые являются легко выполнимыми и менее затратными. Немаловажную роль может сыграть поиск и внедрение в практику тестов по определению достоверных опухолевых маркеров этой патологии, которые с успехом могли бы применяться в качестве дифференциально диагностического критерия в распознавании опухолевой и неопухолевой природы заболевания.

Цель исследования

Комплексная оценка причин позднего распознавания злокачественных новообразований костей у детей, и совершенствование методов дифференциальной диагностики опухолевых и гнойно-воспалительных заболеваний костной ткани.

Задачи исследования

1. Изучить основные аспекты проблемы диагностики злокачественных новообразований костей у детей в Кыргызской Республике.
2. Определить факторы и причины поздней выявляемости злокачественных новообразований костей у детей.
3. Изучить основные аспекты заболеваемости детей острым гематогенным остеомиелитом.
4. Исследовать возможности использования некоторых опухолевых маркеров и иммунологических тестов в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований костей у детей.

Научная новизна

- Проведена всесторонняя оценка причин диагностической запущенности злокачественных новообразований костей у детей, а также выявлены основные причины, по которым манифестация опухолевого процесса в костях скелета принимается за течение острого гематогенного остеомиелита.
- Впервые исследована возможность применения трофобластического бета-1-гликопротеина в качестве диагностического критерия при постановке диагноза «злокачественная костная опухоль».
- Впервые изучено диагностическое значение теста по количественному определению содержания иммуноглобулина Е в сыворотке крови больных с подозрением на острый гематогенный остеомиелит, а также в случаях хронического остеомиелитического поражения, как дополнительного критерия в подтверждении воспалительного генеза заболевания в отличие от опухолевых поражений костей скелета.

Практическая значимость полученных результатов

- Полученные результаты позволяют сделать заключение, что в Кыргызской Республике имеет место запущенность диагностики злокачественных новообразований костей, обусловленная как объективными трудностями, так и отсутствием онкологической настороженности врачей общелечебной сети, недостаточным использованием ими рентгенологического и морфологического методов исследования.
- Использование определения содержания трофобластического бета-1-гликопротеина может быть внедрено в практику здравоохранения в качестве диагностического критерия при проведении дифференциальной диагностики и раннего выявления злокачественного опухолевого процесса при поражении костей скелета.
- Определение содержания сывороточного иммуноглобулина Е может быть использовано в качестве дополнительного критерия при проведении дифференциальной диагностики между опухолевыми и воспалительными заболеваниями костей скелета.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Общая тенденция сроков выявления злокачественного процесса в костной

ткани от момента появления первых симптомов болезни до постановки диагноза «злокачественная костная опухоль» и начала целенаправленных лечебных мероприятий, в силу объективных и субъективных причин, варьирует от 2 до 6 месяцев (70,5% случаев), что непосредственно отражается на отдаленных результатах проводимого лечения и выживаемости этих больных.

2. Наиболее часто манифестация злокачественного костного процесса принимается за течение острого гематогенного остеомиелита, что обусловлено схожестью, как клинических, так и лабораторных данных при этих заболеваниях.
3. Определение тробластического бета-1-гликопротеина и иммуноглобулина Е у больных с патологией в костях неясной этиологии может является важным дифференциально-диагностическим критерием при исключении опухолевого начала патологического процесса.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на межотделенческой конференции кафедры специальных клинических дисциплин № 1 Кыргызско-Российского Славянского Университета, кафедры онкологии, лучевой диагностики и лечения Кыргызской Государственной Медицинской Академии (КГМА), кафедры детской хирургии КГМА, отделения общей онкологии и рентгенологического отделения Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Материалы диссертации докладывались на студенческой конференции, посвященной 10-летию образования Кыргызско-Российского Славянского Университета (Бишкек, 2003 г.) и в виде стендового доклада на III съезде онкологов стран СНГ (Минск, 2004 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, 1 методическое пособие, 1 методическая рекомендация.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация изложена на 131 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками. Библиографический указатель включает 202 источника, из которых 96 отечественных авторов и 106 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Процесс выполнения работы предполагал несколько этапов исследований. С целью изучения основных причин запущенности злокачественных новооб-

разований костей у детей на первом этапе был произведен ретроспективный анализ 71 истории болезни больных детей со злокачественными новообразованиями скелета и 22 истории болезни больных доброкачественными опухолями костей, проходивших обследование и лечение в Национальном Центре Онкологии за период с 1988 по 2001 гг. На втором этапе исследования было подвергнуто ретроспективному анализу 229 историй болезни детей, получавших лечение в Городской Детской Клинической Больнице Скорой медицинской помощи с диагнозом острый гематогенный остеомиелит за период 1997-2001 гг. На третьем этапе исследования был сформирован отдельный клинический контингент больных (56 детей), которым в плане диагностических мероприятий, помимо общеклинических анализов, проводились исследования с использованием неспецифических маркеров (трофобластический бета-1-гликопротеин (ТБГ), раковый эмбриональный антиген (РЭА), иммуноглобулин Е). Условно эти больные были разделены на 4 группы. Первую группу составили 17 больных с онкологической патологией костей скелета; вторую – 20 больных с острым гематогенным остеомиелитом; третью – 19 больных, страдающих хроническим воспалением кости (первично-хронический остеомиелит, вторичный хронический остеомиелит, как последствие перенесенного острого гематогенного остеомиелита). Четвертую, контрольную группу, при определении ТБГ и РЭА составили 41 практически здоровых детей с функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта I-II стадии. Таким образом, общий объем исследования составил 419 наблюдений, из которых 322 были ретроспективными и 97 клиническими, включая контрольную группу.

Определение содержания ТБГ, РЭА и IgE в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ТБГ-ИФА-БЕСТ-стрип»; «ВЕКТО-РЭА-стрип»; «IgE-ИФА-Бест-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест» Российской Федерации. Все исследования проводились на базе аккредитированной Кыргызстандартом референс-лаборатории по диагностике вирусных инфекций Научно-Производственного объединения «Профилактическая медицина» г. Бишкек. Общее количество лабораторных исследований составило 336 анализов.

Основные результаты исследования и их обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями костей позволил установить, что наиболее распространенной формой среди них является остеогенная саркома, составляющая 72,3% всех случаев (52 больных). Саркома Юинга отмечена в 15,5% случаев (11 больных), хондросаркома в 7,0% (5 больных) и фибросаркома кости в 4,2% случаев заболеваемости (3 больных). Различие по полу среди больных злокачественными опухолями костей характеризовалось преобладанием среди заболевших лиц мужского пола в соотношении с женским, как 1,54 : 1 (60,6% и 39,4% соответственно). В возрастном аспекте на промежуток от 10 до 17 лет жизни приходилось 91,8% случаев заболеваемости, при этом средний возраст детей больных остеогенной саркомой составил 14 лет, а саркомы

Юинга – 13,5 лет. Общее число больных хондросаркомой и фибросаркомой кости было незначительным, однако, нами отмечено, что заболеваемость чаще встречалась в 16 летнем возрасте.

При остеогенной саркоме злокачественный опухолевый процесс локализовался в метаэпифизарных отделах длинных трубчатых костей и наиболее часто в костях, образующих коленный сустав, а именно, в нижней трети бедренной кости (42,0% наблюдений) и в верхней трети большеберцовой кости (30,8%). Значительно реже злокачественный процесс локализовался в плечевых костях (9,5% случаев), крайне редко в малоберцовых костях (5,8%) и костях, образующих тазовое кольцо скелета (3,8%). Саркома Юинга была представлена в основном диафизарной локализацией в длинных трубчатых костях скелета. В наибольшем числе наблюдений злокачественный процесс располагался в бедренных костях (54,6%), однако высоким также был процент локализации опухоли в плечевых костях (27,3%). На наш взгляд, также следует отметить тот факт, что значительное число злокачественных новообразований костей локализовалось в правых отделах скелета (62,0% наблюдений).

Ведущим симптомом при злокачественных новообразованиях костей в начальных стадиях заболевания являлась боль в пораженной конечности (69,1%) в отличие от доброкачественных опухолей, при которых в большинстве случаев (54,6%) первым проявлением заболевания было обнаружение непосредственно самой опухоли. Кроме того, нами отмечено, что значение основного симптома в динамике роста злокачественной опухоли меняется и ведущим проявлением заболевания к моменту поступления больного в стационар было само опухолевидное образование (54,9%), тогда как болевой синдром зачастую приобретал менее выраженный характер и отступал на второй план (18,2%). Для доброкачественных новообразований костей наоборот, с увеличением давности опухолевого процесса роль фактора наличия опухолевидного образования возрастала, достигая по значимости 86,4%.

Значительный процент больных со злокачественными костными опухолями (43,7%), отмечали в анамнезе наличие травмы и непосредственную ее связь с началом заболевания. При доброкачественных опухолях этот факт выявлен только в 27,3% случаев.

Большинство больных со злокачественными новообразованиями скелета, а именно 62% случаев, к моменту поступления в специализированный онкологический стационар имели III-IV стадии опухолевого процесса. Больные с III-IV стадиями злокачественного процесса в основном поступали из Иссык-Кульской (87,5%) и Жалал-Абадской (66,7%) областей. Наибольший процент больных поступивших со II стадией заболевания были жителями Чуйской и Ошской областей (47,1% и 43,5% соответственно).

Анализируя сроки обращения больных за медицинской помощью с момента появления у них первых симптомов заболевания удалось установить (табл. 1), что практически сразу же, в срок до 2-х недель, больные шли к врачу только в 19,7% случаев.

Сроки постановки диагноза у детей со злокачественными опухолями костей

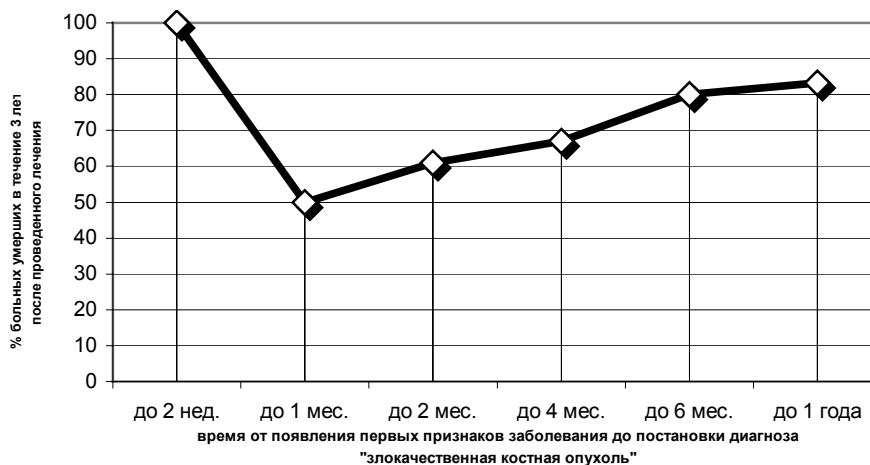
	Время от появления первых симптомов заболевания до 1-го обращения больного за медицинской помощью		Время прошедшее от момента 1-й госпитализации до окончательной постановки диагноза		Общее время от начала заболевания до окончательной постановки диагноза	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 2-х недель	14	19,7	21	29,6	2	2,8
2 нед. – 1 мес.	18	25,4	13	18,3	6	8,5
до 2 месяцев	8	11,3	12	16,9	21	29,6
до 4 месяцев	11	15,5	11	15,5	18	25,4
до 6 месяцев	6	8,5	6	8,5	11	15,5
6 мес. – 1 год	2	2,8	2	2,8	8	11,3
более 1 года			1	1,4	1	1,4
не установлено	12	16,8	5	7	4	5,6

Обращение больных за квалифицированной помощью в срок до 1 месяца отмечалось в 25,4% случаях. Основная же часть заболевших (35,3%), по тем или иным причинам, попадала на прием к врачу через 1-6 месяцев от начала заболевания. Причин этому было несколько, во-первых, неосведомленность родителей в отношении заболеваний детского возраста, в том числе и онкологических, которая порой в сочетании с их невнимательностью к соматическому состоянию своего ребенка обуславливала позднюю обращаемость за медицинской помощью. Во-вторых, частое укрывание детьми начавшихся симптомов заболевания из-за боязни обращения к врачу и выполнения им различных медицинских манипуляций. И в третьих, это скрытое начало онкологического процесса, который, к тому же, ввиду физиологических особенностей детского организма, зачастую проявляется общими симптомами заболевания. Это, в свою очередь, ориентирует родителей на болезнь, которая уже часто наблюдалась у ребенка, к примеру такая как грипп или ОРВИ.

Однако, не только факт поздней обращаемости больных за медицинской помощью играл роль в запущенности диагностики злокачественных новообразований костей. Проведенный нами анализ сроков, прошедших с момента первого обращения больного ребенка за медицинской помощью и окончательной постановкой диагноза «злокачественная костная опухоль», выявил, что только у 29,6% больных данный диагноз был выставлен практически сразу же, то есть в срок до 2-х недель после обращения. У остальной части заболевших (59,2%) для этого потребовалось от 1 до 6 месяцев, а в одном случае данный срок превысил один год. Таким образом, общая тенденция сроков выявления злокачественного процесса в костной ткани от момента появления первых симптомов болезни до постановки диагноза «злокачественная костная опухоль» и начала целенаправленных лечебных мероприятий, по проведенным нами исследованиям, варьировала от 2 до 6 месяцев (70,5% случаев), а в 11,3% доходило до 1 года.

Для того чтобы определить значение раннего выявления злокачественных опухолей костей нами были собраны сведения о трехлетней выживаемости больных с данной онкологической патологией и сопоставлены со сроками их

поступления в НЦО и постановки диагноза «злокачественная костная опухоль» (рис. 1).



	до 2 нед.	до 1 мес.	до 2 мес.	до 4 мес.	до 6 мес.	до 1 года
всего поступивших	2	4	18	18	10	6
из них умерло	2	2	11	12	8	5
% умерших	100	50	61	67	80	83,3

Примечание: на 13 больных данных собрать не удалось

Рис. 1. Кривая зависимости давности заболевания и трехлетней выживаемости больных с диагнозом «злокачественная костная опухоль»

По результатам проведенного анализа нами была отмечена обратная сильная корреляционная зависимость исследуемых явлений (коэффициент корреляции: $-0,87$; средняя ошибка достоверности: $0,284$), то есть, чем больше была длительность анамнеза заболевания (обусловленная, как поздней обращаемостью, так и ошибками диагностики), тем хуже оказался прогноз в отношении трех летней выживаемости этих больных.

Иная картина складывалась в отношении доброкачественных опухолей скелета. Так, по нашим данным, несмотря на то, что продолжительность заболевания составляла от 1 месяца до 2 лет, в 90% случаях диагноз «доброкачественная костная опухоль» был установлен сразу же после обращения больного за медицинской помощью. Скорее всего, это объясняется тем, что большинство опухолей костей, имеющих доброкачественное течение, отличается склонностью к продолжительному малосимптомному развитию без выраженного болевого синдрома, или вообще при полном его отсутствии. Большинство таких больных обращают внимание на заболевание, когда становится очевидно наличие явной костной опухоли. Все это, в итоге, способствует тому, что симптоматическая диагностика такого случая уже не представляет особых трудностей.

В случаях запущенной диагностики, а таковыми считались все больные у которых наличие злокачественной опухоли было заподозрено более чем через 2 недели после их обращения за квалифицированной помощью (70,1%

всех случаев), наиболее часто начало манифестации злокачественного процесса в костях скелета принималось за течение острого гематогенного остеомиелита (22%) или расценивалось как последствие предшествующей травмы конечности (18%). Кроме того, в 8% случаев поражение конечности рассматривалось как специфическое туберкулезное воспаление того или иного сустава, в 6% был заподозрен ревматический процесс, по 4% – болезнь Пертеса и радикулоишалгия. Болезнь Осгута-Шляттера, остеома и первично-хронический остеомиелит были ошибочно приняты за злокачественную опухоль в единичных случаях. Здесь также хотелось бы отметить, что при обращении больного ребенка к врачу по поводу болей в конечности незамедлительное рентгенологическое исследование выполнено лишь у 56,3% больных, у остальной части детей это исследование было проведено со значительным опозданием.

Находясь в стационарах по поводу того или иного предполагаемого заболевания, больные получали соответствующее лечение. В наших наблюдениях физиотерапевтическое лечение было применено у 24 (33,8%) больных, различным видам оперативного вмешательства были подвергнуты 15 больных (21,2%), при этом лишь у 20% из них было проведено последующее морфологическое исследование.

На основании полученных данных нами были сформулированы основные причины поздней диагностики злокачественных новообразований костей. Таковыми явились: во-первых, объективные трудности диагностики, связанные с неопределенностью клинической симптоматики заболевания, особенно, на ранних ее стадиях; во-вторых, позднее обращение больных, а вернее родителей таких детей, за квалифицированной медицинской помощью; в-третьих, частое сочетание травмы пораженной конечности с началом манифестации в ней злокачественного процесса; в-четвертых, недостаточный опыт врачей в вопросе распознавания онкологических заболеваний детского возраста и постановка ими предварительного диагноза с учетом наиболее часто встречающейся патологии этого периода жизни ребенка, следовательно, отсутствие онкологической настороженности; в-пятых, несвоевременное и неполное обследование больного ребенка, а также установление диагноза на основании результатов только одного или нескольких методов исследования; в-шестых, недостаточно широкое использование рентгенологического исследования, а при выполнении его, неадекватное описание полученных снимков; в-седьмых, неоправданно редкое использование морфологического и/или цитологического методов исследования, даже в случаях проведения оперативного вмешательства.

Ввиду того, что наиболее часто манифестация злокачественного костного процесса принималась за течение острого гематогенного остеомиелита, на следующем этапе исследований нами была предпринята попытка выяснения причин подобного явления. Для решения данной задачи нами проведен ретроспективный анализ заболеваемости острым гематогенным остеомиелитом, результаты которого сопоставлены с таковыми при злокачественных опухолях костей.

Проведенные исследования выявили, что основное число заболевших острым гематогенным остеомиелитом (48,5%) приходилось на возрастной промежуток от 10 до 14 лет с пиком заболеваемости в 13 летнем возрасте (12,7% всех случаев). При сопоставлении этих данных с возрастом больных со злокачественными новообразованиями костей нами было отмечено, что именно на этот возраст и в том и другом случае приходится практически равное наибольшее число наблюдений (48,5% и 43,7% соответственно). Кроме того, сравнение представленного контингента по полу выявило, что при обеих рассматриваемых патологиях среди заболевших преобладали лица мужского пола.

В наших наблюдениях при остром гематогенном остеомиелите наиболее часто очаг воспаления локализовался в бедренных (41,7% всех наблюдений) и в большеберцовых костях скелета (36,6%). При опухолевых поражениях с данной локализацией мы также наблюдали наибольшее число больных, а именно 43,9% и 30,8% соответственно.

Течение воспалительного процесса при остром гематогенном остеомиелите в 74,2% наблюдений было представлено местно-очаговой формой воспаления. Следовательно, в клинической картине заболевания на первый план выступали местные проявления воспаления, а ведущим симптомом в подавляющем большинстве случаев являлась боль в пораженной конечности. При злокачественных новообразованиях костей, боль, как ведущий симптом в начальных стадиях развития опухоли, отмечалась у 69,1% больных.

Следует отметить, что далеко не все больные с острым гематогенным остеомиелитом поступали в стационар в ранние сроки от начала заболевания. В первые сутки от появления жалоб за квалифицированной помощью обратились лишь 15,7% заболевших из числа всех наблюдений. Наибольшее количество больных обращались к врачам в срок от 2-3 дней и от 3-х до 7-ми суток от момента появления первых жалоб – 31,0% и 27,5% больных, соответственно. В большинстве случаев объяснением подобного запоздалого обращения за медицинской помощью была попытка со стороны родителей самостоятельного лечения больного ребенка. Кроме того, 25,8% обращений были предприняты только спустя 1 неделю от начала заболевания, а в одном случае этот срок достиг 1 месяца. Исследуя данные в отношении сроков распознавания данного заболевания со стороны медицинских работников нами установлено, что у 69,4% больных острый гематогенный остеомиелит был верифицирован в первые 3 дня с момента их обращения за квалифицированной помощью, у 9,6% для этого потребовалось от 4 до 7 дней, у 19,2% – от 7 до 14 дней и только у 1,8% – более 2 недель. Таким образом, можно говорить об относительно хорошем качестве диагностики острого гематогенного остеомиелита, чему в определенной степени способствует более ярко выраженная клиника заболевания, относительно высокая встречаемость данной патологии и, следовательно, повышенная настороженность врачей всех уровней к этому заболеванию, даже несмотря на то, что 23,5% больных указывали на наличие травмы в анамнезе и непосредственную ее связь с началом заболевания.

Проведенное сравнение показателей общего анализа крови выявили, что для больных острым гематогенным остеомиелитом и для больных со злокачественными опухолями костей характерны лишь незначительные изменения в показателях красной крови, в большинстве своем характеризующиеся анемией I степени. Наиболее существенные различия при этих патологиях были найдены при сравнении показателей количества лейкоцитов и соотношения форменных элементов в лейкоцитарной формуле. Так, степень лейкоцитоза при остром гематогенном остеомиелите была достоверно выше, чем таковая при злокачественных новообразованиях костей, а наблюдаемый нейтрофильный лейкоцитоз при остром воспалении кости был с выраженным сдвигом в сторону более юных форм нейтрофилов, чего достоверно не наблюдалось при злокачественных опухолях костей. Отличительной особенностью опухолевого роста было статистически достоверное повышение процентного содержания эозинофилов и базофилов в лейкоцитарной формуле.

Важное значение в диагностике острого гематогенного остеомиелита отводится рентгенологическому исследованию. По результатам исследования отмечено, что рентгенологических изменений костной ткани в первые дни заболевания не было выявлено у 10,5% больных. У остальной части больных рентгенологическая картина острого гематогенного остеомиелита характеризовалась наличием очагового остеопороза той или иной степени выраженности и реакцией надкостницы в виде линейного периоста.

По нашим данным, у 50,7% больных острым гематогенным остеомиелитом в плане лечебных мероприятий была выполнена хирургическая остеоперфорация кости пораженной конечности, при этом ни в одном случае не было предпринято взятие материала для проведения цитологического или морфологического исследования.

Таким образом, результаты исследования выявили очевидные трудности в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований от острого воспалительного процесса в костной ткани, а применяемые диагностические методы исследований не всегда способны дать окончательный результат в пользу того или иного поражения костей скелета, особенно в начальных стадиях заболевания. Все это дало основание к поиску альтернативного пути решения этой проблемы.

В последнее время, особенно в развитых странах Западной Европы и США, широкое распространение получило применение опухолевых маркеров для диагностики и мониторинга эффективности проводимого противоопухолевого лечения, а также выявления рецидивов заболевания. При этом, во многих клиниках, в том числе и общего профиля, определение онкомаркеров в настоящее время входит в список обязательных лабораторных анализов у больных с подозрением на онкологическое заболевание.

В качестве опухолевого маркера, который мог бы использоваться в дифференциальной диагностике опухолевой и неопухолевой природы поражения костей скелета, нами был выбран трофобластический бета-1-гликопротеин. Выбор данного маркера был не случайным. Несмотря на то, что в последнее время в литературе появились сообщения по обнаружению повышенного

уровня ТБГ не только у больных с хориокарциномой или патологией беременности, но и у пациентов с карциномой легкого, раком прямой кишки и др., нами не было обнаружено ни одного научного источника, указывающего на использование ТБГ в диагностике и мониторинге течения злокачественного опухолевого процесса в костях скелета, что, само по себе, представляло научный интерес. С целью подтверждения достоверности полученных результатов, мы сочли необходимым у группы больных со злокачественными опухолями костей скелета, наряду с определением ТБГ также исследовать уровень содержания ракового эмбрионального антигена, который как известно, является более изученным и широко применяемым опухолевым маркером, в том числе и в отношении костных опухолей.

Результаты определения трофобластического бета-1-гликопротеина и ракового эмбрионального антигена у больных со злокачественными новообразованиями костей скелета выявили значительное повышение уровня содержания этих маркеров у данного контингента больных (табл. 2).

Таблица 2

Уровень содержания ТБГ и РЭА у больных со злокачественными новообразованиями скелета в зависимости от стадии опухолевого процесса и больных с острым гематогенным и хроническим остеомиелитом

	Контрольная группа (ТБГ)	ТБГ нг/мл	Контрольная группа (РЭА)	РЭА нг/мл
Злокачественные новообразования костей	0,76±0,08 нг/мл	25,3±6,7 P ₁ <0,001*	1,02±0,14 нг/мл	8,3±0,6 P ₁ <0,001*
Острый гематогенный остеомиелит		1,25±0,3 P ₁ > 0,05*		
Хронический остеомиелит		0,79±0,19 P ₁ > 0,05*		

* – P₁ по сравнению с контрольной группой

Так среднее содержание ТБГ в сыворотке крови больных злокачественными новообразованиями костей определено как 25,3±6,7 нг/мл, то есть более чем в 5 раз выше нормы и в 25 раз больше, чем в контрольной группе, а РЭА – 8,3±0,6 нг/мл, что выше предела нормы в 1,7 раза и контрольных значений только в 8 раз. Таким образом, по результатам наших исследований установлено, что определение трофобластического бета-1-гликопротеина в сыворотке крови у больных со злокачественными новообразованиями костей является достоверным тестом и данный опухолевый маркер показывает чувствительность в отношении выявления этой онкопатологии. Кроме того, у больных со злокачественными новообразованиями костей скелета мы обнаружили более значительное увеличение уровня ТБГ, чем ракового эмбрионального антигена.

У больных с острым и хроническим остеомиелитом достоверной разницы в показателях уровня содержания трофобластического бета-1-гликопротеина по сравнению с контрольной группой нами отмечено не было (P>0,05).

Другим моментом в исследовании служило определение содержания сывороточного иммуноглобулина Е, как одного из факторов состояния имму-

нологической резистентности и аллергической настроенности организма при онкологических и гнойно-воспалительных заболеваниях костной ткани. Результаты исследования показали, что среднее содержание иммуноглобулина E у группы больных со злокачественными опухолями костей ниже предела нормальных значений этой концентрации на 19,1%, однако статистически достоверной разницы в показателях нами отмечено не было. Это объясняется тем, что злокачественные опухолевые клетки рассматриваются иммунной системой организма как аллотрансплантаты, являясь видоизмененной клеточной частью собственного организма, следовательно они не могут играть роль активных аллергенов, которые способствовали бы усиленной выработке IgE.

Значительные изменения IgE отмечены у больных 2 и 3 групп ($316,5 \pm 42,5$ МЕ/мл и $397,6 \pm 54,6$ МЕ/мл соответственно). Это обусловлено тем, что при попадании в организм возбудителя бактериальной природы первым защитным звеном выступает активация фагоцитов и неспецифических гуморальных факторов. При этом важную роль играют антитела, относящиеся к иммуноглобулинам классов M, G и E, которые могут оказывать как прямое бактерицидное действие с нейтрализацией бактериальных токсинов, так и опосредованное, усиливая фагоцитирование и переваривание бактериальных агентов нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами. При этом фагоцитоз, осуществляемый в присутствии антител, в том числе и IgE, является более активным, направленным и завершенным. Все это и объясняет значительное повышение содержания иммуноглобулина E в периферической крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, в том числе и при остром гематогенном остеомиелите.

Полученные данные подтверждают тезис о том, что бактериальные этиопатогены могут выполнять роль бактериальных аллергенов, вызывая усиленный синтез и накопление IgE в сыворотке крови, что обуславливает готовность организма к разного рода аллергическим реакциям, которые усугубляют состояние больного, ухудшают прогноз течения болезни и процесс реабилитации пациента.

Кроме того, нами была отмечена достоверная разница в показателях IgE при сравнении больных с острым и хроническим остеомиелитом. Так при хроническом воспалении кости уровень содержания IgE был достоверно выше такового, чем при остром воспалительном процессе ($P < 0,01$). Это вероятнее всего объясняется тем, что при хронизации остеомиелитического процесса формируется гиперчувствительность замедленного типа, обусловленная сенсibilизированными лимфоцитами. При этом иммунная реакция организма не в состоянии полностью элиминировать возбудителя и находится в состоянии повышенной реактивности, что проявляется повышенным содержанием иммуноглобулинов класса G и более высоким содержанием иммуноглобулинов E по сравнению с острой инфекцией.

Таким образом, при злокачественных опухолях костей происходит значительное повышение уровня содержания трофобластического бета-1-гликопротеина и умеренное снижение показателя содержания в сыворотке

крови иммуноглобулина Е. При воспалительном процессе в костной ткани, как остром, так и хроническом, наоборот, уровень содержания ТБГ остается в норме, а уровень IgE в сыворотке крови резко возрастает (рис. 2).

Представленные результаты позволяют говорить, что определение уровня содержания трофобластического бета-1-гликопротеина в сыворотке крови больных с патологией в костях скелета, является ценным дополнительным диагностическим критерием для подтверждения или исключения злокачественного опухолевого генеза начавшегося заболевания, а применение этого теста у больных с подозрением на острый гематогенный остеомиелит вкупе с определением содержания уровня иммуноглобулина Е в сыворотке крови, позволяет провести более точную дифференциальную диагностику для уточнения воспалительного или опухолевого начала патологического состояния органа.

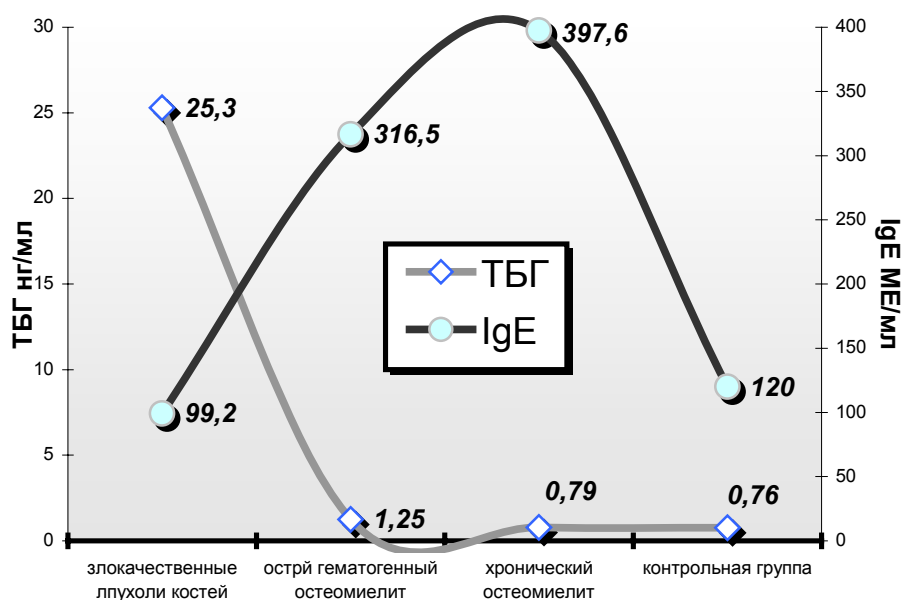


Рис. 2. Сравнительные показатели уровня содержания трофобластического бета-1-гликопротеина и иммуноглобулина Е у больных различных клинических групп

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенной формой злокачественных новообразований костей у детей является остеогенная саркома, составляющая 72,3% всех случаев заболеваемости. Саркома Юинга отмечена в 15,5% случаях, хондросаркома в 7,0% и фибросаркома кости в 4,2% случаях
2. Наиболее часто начало злокачественного процесса в костях скелета принимается за течение острого гематогенного остеомиелита (22% случаев запущенной диагностики), что связано со схожестью клинических, лабораторных и рентгенологических особенностей этих заболеваний.
3. Уровень содержания трофобластического бета-1-гликопротеина при зло-

качественных новообразованиях костей в среднем составляет 25,3·6,7 нг/мл, что достоверно (более чем в 25 раз) выше таковых показателей в контрольной группе. У больных с острым гематогенным и хроническим остеомиелитом достоверной разницы в показателях уровня содержания трофобластического бета-1-гликопротеина в сравнении с контрольной группой нами не выявлено ($P>0,05$).

4. Среднее содержание иммуноглобулина Е в группе больных со злокачественными опухолями костей ниже возрастного и регионального предела допустимой нормы на 19,1%, с отсутствием достоверной разницы в показателях ($P>0,05$). Значительные изменения IgE отмечены у больных острым гематогенным и хроническим остеомиелитом ($316,5\pm 42,5$ МЕ/мл и $397,6\pm 54,6$ МЕ/мл соответственно), причем при хронизации воспаления уровень IgE был достоверно выше такового при остром воспалительном процессе ($P<0,01$).
5. Определение уровня содержания трофобластического -1-гликопротеина и уровня иммуноглобулина Е в сыворотке крови больных с поражением костей, в том числе неясной этиологии, является ценным диагностическим критерием для подтверждения или исключения злокачественного генеза начавшегося заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тщательное обследование больного ребенка при наличии у него болей в костях, в том числе неясного происхождения. При этом особое внимание уделять изменениям в поведении ребенка, наличию прогрессирующей бледности кожных покровов, снижению аппетита, присутствию температурной реакции, наличию местных симптомов поражения кости. Важным моментом при обследовании является строгое соблюдение принципа онкологической настороженности.
2. Выполнение рентгенологического исследования во всех случаях обращения больного ребенка с наличием болей в костях, в том числе неясного происхождения.
3. Недопустимым является назначение физиотерапевтического лечения до установления окончательного диагноза у больных детей с костной патологией.
4. Консультирование больного врачом-онкологом в случаях длительно существующих болей в костях и отсутствии положительной динамики от проводимой терапии.
5. Обязательное выполнение гистологического исследования во всех случаях оперативного вмешательства на кость (особенно при выполнении остеоперфорации при остром гематогенном остеомиелите, кюретаже полости хронического остеомиелитического очага).
6. Применение определения содержания уровня трофобластического бета-1-глико-протеина как неспецифического опухолевого маркера в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований костей у детей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Богданов А.В., Камарли З.П., Макимбетов Э.К., Омурбеков Т.О. Диагностика опухолевых и неопухолевых заболеваний костей у детей на современном этапе (обзор) // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. 2002. Т.2, №4. С. 115-119. (библ. 29 ист.)
2. Богданов А.В., Камарли З.П., Макимбетов Э.К., Омурбеков Т.О. Проблема диагностики злокачественных новообразований костей у детей на современном этапе в Кыргызской Республике. // В сб.: Физиология, морфология и патология человека и животных в климатогеографических условиях Кыргызстана. 2002. вып.2. С.322-327.
3. Богданов А.В., Макимбетов Э.К. Контроль боли при злокачественных опухолях у детей. // В сб.: Актуальные проблемы ранней диагностики, профилактики и лечения опухолей репродуктивной системы женщин. Бишкек, 2002. С.162-169.
4. Камарли З.П., Макимбетов Э.К., Омурбеков Т.О., Богданов А.В. Анализ проблем диагностики злокачественных новообразований костей в Кыргызской Республике на современном этапе. // В сб.: Актуальные проблемы ранней диагностики, профилактики и лечения опухолей репродуктивной системы женщин. Бишкек, 2002. С.145-153.
5. Омурбеков Т.О., Макимбетов Э.К., Богданов А.В., Абдылдаева А.А. Некоторые аспекты заболеваемости и диагностики острого гематогенного остеомиелита по данным Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Бишкек за 1999-2001 г. // В сб.: Актуальные проблемы онкологии и радиологии. Бишкек, 2003. С.124-128.
6. Омурбеков Т.О., Богданов А.В. Некоторые аспекты состояния проблемы острого гематогенного остеомиелита в Кыргызской Республике (по данным ГДКБ СМП г. Бишкек). // Труды института целевой подготовки специалистов. Бишкек, 2003. вып.VII. С.137-143.
7. Анкудинова Л.А., Богданов А.В., Стеблянка С.Н. Содержание общего IgE в сыворотках крови больных при вирусной, бактериальной патологии и злокачественных новообразованиях костно-суставного аппарата. // Труды института целевой подготовки специалистов. Бишкек, 2003. вып. VII. С.56-57.
8. Макимбетов Э.К., Омурбеков Т.О., Богданов А.В. Дифференциальная диагностика злокачественных новообразований костей у детей. // Методическое пособие / Под ред. З.П. Камарли. Бишкек, КРСУ. 2003. 23 с.
9. Ковалева Л.П., Макимбетов Э.К., Богданов А.В. Рентгенодиагностика доброкачественных опухолей скелета. // Методические рекомендации под ред. З.П. Камарли. Бишкек, КРСУ. 2003. 11 с.
10. Анкудинова С.А., Богданов А.В., Анкудинова Л.А., Штыка О.О., Майкозова О. Результаты определения трофобластического бета-1-гликопротеина у больных злокачественными новообразованиями // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Минск, 25-28 мая 2004 г. – С. 268.

Подписано в печать 12.07.2004. Формат 60×84 ¹/₁₆
Офсетная печать. Объем 1,25 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ 211.

Издательство Кыргызско-Российского
Славянского университета
720000, Бишкек, Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720000, Бишкек, ул. Шопокова, 68