

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

Издается с мая 2002 г.

Учредитель:
Учреждение РАМН
Научно-исследовательский
институт онкологии СО РАМН

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

www страница:
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

Электронная версия журнала
также представлена на сайтах:
www.rosoncweb.ru/journals/sib_oncology/
<http://elibrary.ru/>

Адрес редакции:
634050, г. Томск,
пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822) 418089, 513269
факс: (3822) 418060, 511039

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Верстка



Подписано в печать 24.02.2014 г.
Формат 84x108/16.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 4,9; усл. печ. л. 8,2; уч.-изд. л. 8,0.
Тираж 1000 экз. Заказ.

Учебная производственная типография ТГУ, 634050,
г. Томск, пр. Ленина, 66.

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 1(61)

2014

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (решение ВАК РФ № 6/6 от 19.02.10)

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Генеральный спонсор журнала
ООО Медицинская компания
«Томскинтерсервис»

При перепечатке ссылка
на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

Главный редактор –

Е.Л. Чойнзонов, *д.м.н., академик РАН, профессор*

Заместители главного редактора –

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор*

Н.В. Чердынцева, *д.б.н., профессор*

Отв. секретарь –

С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор*

Члены редколлегии:

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*

В.А. Новиков, *д.м.н.*

И.Н. Одинцова, *д.м.н., профессор*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*

Ж.А. Старцева, *д.м.н.*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*

В.В. Удут, *д.м.н., член-корр. РАМН, профессор*

Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*

О.В. Черемисина, *д.м.н.*

Е.П. Черных, *д.м.н., член-корр. РАМН, профессор*

Иностранные члены редколлегии:

И.Б. Щепотин (*Украина*)

Cheung Tak-Hong (*Гонконг, Китай*)

S. Iyer (*Индия*)

V. Kesic (*Хорватия*)

T. Kondo (*Япония*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Германия*)

G. Margolin (*Швеция*)

J. Shah (*США*)

L. Ungar (*Венгрия*)

A. Yu (*Тайвань*)

M. Zhugashvili (*Испания*)

Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)

М.В. Волков (*Владивосток*)

В.В. Дворниченко (*Иркутск*)

Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)

П.Д. Каратаев (*Якутск*)

В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)

С.А. Коломиец (*Кемерово*)

В.К. Косенок (*Омск*)

А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)

С.В. Лесков (*Чита*)

А.А. Модестов (*Красноярск*)

А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)

С.В. Сидоров (*Новосибирск*)

С.Н. Тараканов (*Магадан*)

Editor-in-chief –

E.L. Choyazonov, *DSc, Academician of RAS, Professor*

Deputy Editor-in-chief –

V.G. Goldberg, *DSc, Professor*

N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor*

Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc, Professor*

Editorial members:

L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*

I.V. Kodakova, *DSc, Professor*

S.A. Nekrylov, *DSc, Professor*

V.A. Novikov, *DSc*

I.N. Odintsova, *DSc, Professor*

V.M. Perelmutter, *DSc, Professor*

E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*

Zh.A. Startseva, *DSc*

S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*

V.V. Udut, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*

L.N. Urazova, *DSc, Professor*

I.G. Frolova, *DSc, Professor*

O.V. Cheremisina, *DSc*

E.P. Chernykh, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*

Foreign editorial members:

I.B. Shchepotin (*Ukraine*)

Cheung Tak-Hong (*Hong-Kong, China*)

S. Iyer (*India*)

V. Kesic (*Croatia*)

T. Kondo (*Japan*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Germany*)

G. Margolin (*Sweden*)

J. Shah (*USA*)

L. Ungar (*Hungary*)

A. Yu (*Taiwan*)

M. Zhugashvili (*Spain*)

Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)

M.V. Volkov (*Vladivostok*)

V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)

Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)

P.D. Karataev (*Yakutsk*)

V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)

S.A. Kolomiets (*Kemerovo*)

V.K. Kosenok (*Omsk*)

A.F. Lazarev (*Barnaul*)

S.V. Leskov (*Chita*)

A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)

A.P. Perinov (*Ulan-Ude*)

S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)

S.N. Tarakanov (*Magadan*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т., Скоропад В.Ю.
Патоморфоз рака желудка при неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии
с последующей гастрэктомией D2 ----- 5
- Иванова Н.В., Поляков В.Г., Шишков Р.В., Павловская А.И., Кошечкина Н.А., Панферова Т.Р.,
Матвеева И.Н. Диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы ----- 11

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Юмов Е.Л., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Миллер С.В., Родионов Е.О.,
Тузинов С.А. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости
и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого ----- 16
- Енгибарян М.А., Ульянова У.В., Шихлярова А.И., Марьяновская Г.Я., Барсукова Л.П.
Влияние нуклеоспермата натрия на характер интегральных реакций организма
при комбинированном лечении злокачественных опухолей органов головы и шеи ----- 23
- Орловский А.А., Кленов О.А., Залеток С.П., Чехун В.Ф. Применение реакции канцеролиза
для первичного скрининга противоопухолевой активности продуктов лечебного питания ----- 29

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Ляхова Н.П.
Заболеваемость раком пищевода в Томской области ----- 33
- Сотников А.В., Поляков В.Г., Салтанов А.И. Шкала APACHE II и ее модификация
для оценки состояния детей, перенесших полихимиотерапию ----- 37

ОБЗОРЫ

- Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Шаншашвили Е.В.
Рецепторы ростовых факторов и адипокинов в патогенезе и прогнозе рака эндометрия
на фоне метаболического синдрома ----- 41
- Дмитриева Н.В., Ключникова И.А., Шильникова И.И. Clostridium difficile-ассоциированная диарея
(Обзор литературы) ----- 46

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Хышиктеев Л.В., Пономаренко Д.М.,
Чердынцева Н.В. Наследственный первично-множественный рак молочной железы и яичников
(клинический случай) ----- 54

ЮБИЛЕЙ

- К 90-летию со дня рождения Е.И. Бехтеревой ----- 58

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

- Обследование и лечение больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи
без выявленного первичного очага. Клинические рекомендации ----- 60
- Материалы конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи»
научного совета по злокачественным опухолям РАМН и МЗ Российской Федерации
(25 апреля 2013 г., г. Санкт-Петербург) ----- 64
- Информация о работе диссертационного совета Д 001.032.01
при ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в 2013 г. ----- 74

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu., Berdov B.A., Neborak Yu.T., Skoropad V.Yu.</i> Pathological response of gastric cancer to neoadjuvant prolonged chemoradiotherapy followed by d2 gastrectomy -----	5
<i>Ivanova N.V., Polyakov V.G., Shishkov R.V., Pavlovskaya A.I., Koshechkina N.A., Panferova T.P., Matveeva I.N.</i> Diagnosis of follicular thyroid tumors -----	11

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Yumov E.L., Tsyganov M.M., Litviakov N.V., Polishchuk T.V., Miller S.V., Rodionov E.O., Tuzikov S.A.</i> Exspression of <i>mdr</i> -genes and monoresistance genes in non-small-cell lung cancer -----	16
<i>Yengibaryan M.A., Ulyanova Yu.V., Shikhliarova A.I., Maryanovskaya G.Ya., Barsukova L.P.</i> Influence of sodium nucleospermate on the nature of the body's integrated reactions in combined modality treatment for head and neck cancer -----	23
<i>Orlovsky A.A., Klenov O.A., Zaletok S.P., Chekhun V.F.</i> Application of cancerolysis reaction to primary screening of clinical food's activity -----	29

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Lyakhova N.P.</i> Esophageal cancer incidence in Tomsk region -----	33
<i>Sotnikov A.V., Polyakov V.G., Saltanov A.I.</i> Apache ii scoring system and its modification for the assessment of disease severity in children who underwent polychemotherapy -----	37

REVIEWS

<i>Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Shanshashvili E.V.</i> Growth factor and adipokine receptors in pathogenesis and prognosis of endometrial cancer in patients with metabolic syndrome -----	41
<i>Dmitrieva N.V., Klyuchnikova I.A., Shilnikova I.I.</i> Clostridium difficile-associated diarrhea (literature review) -----	46

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Panferova E.V., Pisareva L.F., Odintsova I.N., Khyshiktuev L.V., Ponomarenko D.M., Cherdyntseva N.V.</i> Hereditary multiple primary breast and ovarian cancer (case report) -----	54
---	----

JUBILEES

Professor E.I. Bekhtereva (to the 90th birthday) -----	58
--	----

CHRONICLE. INFORMATION

Examination and treatment of patients with neck lymph nodes metastases without detectable primary tumor. Clinical recommendations -----	60
Proceedings of conference on Head and Neck Tumors (April 25, 2013, St-Petersburg, Russia) -----	64
Information on the work of Dissertation Board of the Cancer Research Institute, SB RAMS in 2013 -----	74

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.33-006.6-08-089-018+615.28

ПАТОМОРФОЗ РАКА ЖЕЛУДКА ПРИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ГАСТРЭКТОМИЕЙ D2

Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов, Б.А. Бердов, Ю.Т. Неборак, В.Ю. Скоропад

*ФГБУ МРНЦ Минздрава России, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: lushn@mrrc.obninsk.ru*

Представлено исследование терапевтического патоморфоза местнораспространенного рака желудка после неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 на основе клинических данных и морфологических изменений опухоли. Исследование проведено у 24 больных, которым провели лучевую терапию в дозе 45 Гр (дневная очаговая доза 2,5 Гр за две фракции (1 + 1,5 Гр) с интервалом между ними 4–5 ч). Параллельно больные получали химиотерапию препаратами кселода в дозе 1850 мг/м² за два приема с интервалом 12 ч ежедневно и элоксатин в дозе 100 мг/м² в виде в/в инфузий 1 раз в 3 нед. По окончании химиолучевой терапии следовал перерыв в лечении, после чего проводили контрольное обследование с оценкой результатов лечения и выполняли оперативное вмешательство. Клиническая и морфологическая оценки патоморфоза показали, что у большинства больных имела место выраженная регрессия как первичной опухоли, так и регионарных метастазов. По классификации Г.А. Лавниковой I степень патоморфоза имела место у двух больных, II – у 6 больных, III – у 12 больных, IV – у 4 больных. Таким образом, разработанный метод лечения показал высокую эффективность по критерию терапевтического патоморфоза и требует дальнейшего клинического изучения.

Ключевые слова: рак желудка, патоморфоз, неоадьювантная химиолучевая терапия, гастрэктомия D2, радиомодификация.

PATHOLOGICAL RESPONSE OF GASTRIC CANCER TO NEOADJUVANT PROLONGED CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY D2 GASTRECTOMY

E.F. Lushnikov, A.Yu. Abrosimov, B.A. Berdov, Yu.T. Neborak, V.Yu. Skoropad
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: lushn@mrrc.obninsk.ru*

Pathological response of locally advanced gastric cancer to neoadjuvant prolonged chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy was analyzed considering clinical and morphological findings. Twenty-four patients were treated with radiation therapy at a total dose of 45 Gy (daily dose was split into 2 fractions of 1 Gy and 1.5 Gy) concurrently with chemotherapy (2 cycles of xeloda at a dose of 1850 mg/m² given daily with a 12-hour interval and eloxatin, 100 mg/m² given as an intravenous infusion every 3 weeks). Concurrent chemoradiotherapy was followed by a rest period, and then the control examination of the patients with the assessment of treatment results and surgery were performed. Detectable regression of both the primary tumor and regional metastases was observed in most patients. In accordance with G.A. Lavnikova classification, grade I pathological tumor response was found in 2 patients, grade II response in 6 patients, grade III response in 12 patients and grade IV response was observed in 4 patients. Thus, the treatment method was shown to be effective according to criteria of pathological tumor response. Our findings need to be confirmed by further clinical trials.

Key words: gastric cancer, pathological tumor response, neoadjuvant chemoradiation therapy, D2 gastrectomy, radiomodification.

Рак желудка (РЖ) сохраняет ведущие позиции в структуре онкологической патологии населения Российской Федерации. При этом большинство больных уже к моменту постановки диагноза име-

ют местнораспространенные и распространенные формы РЖ [1, 7, 9]. Стандартизация оперативного лечения больных в специализированных учреждениях способствовала улучшению, прежде всего,

непосредственных результатов лечения. Однако прогноз при хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка остается неутешительным: 5-летняя выживаемость даже при II стадии едва превышает 50 %, при IIIA стадии она составляет 37 %, при IIIB и IV стадиях – менее 10 % [7]. Отношение к комбинированному лечению рака желудка в последние годы заметно изменилось: в европейских странах и в США все большее число больных получают комбинированное лечение в качестве стандартного.

В МРНЦ разработана и применяется оригинальная методика пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии. Анализ непосредственных результатов 2-й фазы клинического исследования эффективности данной методики с последующей гастрэктомией D2 показал, что разработанный метод предоперационного воздействия удовлетворительно переносится больными, не оказывает негативного влияния на непосредственные результаты оперативного вмешательства [8]. Анализ мировой литературы последних лет также показывает перспективность данного направления [10].

Целью исследования явилось изучение закономерностей терапевтического патоморфоза местнораспространенного рака желудка после неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 на основе клинических данных и морфологических изменений опухоли.

Материал и методы

В исследование включено 24 больных раком желудка с клинической стадией $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ (таблица). Следует отметить, что большинство больных имели также и другие факторы неблагоприятного прогноза – низко- и недифференцированное строение опухоли (n=16), субтотальное и тотальное поражение желудка (n=11), распространение опухоли на пищевод и двенадцатиперстную кишку (n=7). Мужчин было 14, женщин – 10; возраст больных варьировал от 40 до 74 лет, составив в среднем 61 год. Осложнения основного заболевания имели место у 12 больных, преобладала анемия различной степени выраженности.

Для проведения лучевой терапии использовали тормозное излучение энергией 6 МэВ линейного ускорителя PHILIPS SL-20. Дневная очаговая доза составила 2,5 Гр с дроблением на две фракции (1 + 1,5 Гр) и интервалом между ними 4–5 ч.

Параллельно больные ежедневно получали химиотерапию по схеме: кселода в дозе 1850 мг/м² за два приема с интервалом 12 ч и элоксатин в дозе 100 мг/м² в виде в/в инфузий 1 раз в 3 нед. По окончании химиолучевой терапии был 4–5-недельный перерыв, после которого проводили контрольное обследование с оценкой результатов лечения и выполняли оперативное вмешательство.

Оперативное вмешательство было выполнено в объеме гастрэктомии (n=23) и проксимальной субтотальной резекции желудка (n=1). Объем лимфодиссекции во всех случаях соответствовал D2. В двух случаях оперативное вмешательство было расценено как паллиативное в связи с наличием метастатического поражения отдаленных групп лимфатических узлов (n=1) и брюшины (n=1).

Оценку патоморфоза первичной опухоли и метастазов осуществляли с помощью стандартных методов морфологического исследования после фиксации материала в 10 % забуференном формалине и заливки материала в парафин. Выборочно использовали гистохимические и иммуноморфологические методы (ШИК-реакция, альциановый и толудиновый синий, цитокератины). Степень патоморфоза опухоли определяли по методике Г.А. Лавниковой [5].

Результаты

Как известно, патоморфозом в клинике обозначают существенное и стойкое изменение характера болезни (ее свойств и проявлений) под влиянием лечебных и профилактических факторов. Качественные и количественные методы оценки патоморфоза многочисленны и разнообразны, их структуру определяет цель исследования. В настоящей работе представлена морфологическая оценка при сравнительном исследовании биопсийного и операционного материала.

Морфологическое исследование рака желудка имеет свои особенности и проблемы. Во-первых, опухоли желудка разнообразны как по макроскопическим формам, так и по гистологическим типам строения, что затрудняет первичную диагностику и оценку патоморфоза. Во-вторых, разнообразие опухолей порождает разнообразие их гистологической классификации и интерпретации находок. В настоящее время чаще всего используют три классификации: Лаурена (1965 г.) и ВОЗ (2000 и 2010 гг.). В-третьих, разнообразие опухолей тре-

бует от патологоанатома качественной обработки адекватного материала, что определяется в первую очередь опытом работы врача, поскольку именно он определяет объем и протокол исследования. Достаточно сказать, что в некоторых случаях приходилось исследовать до 50 фрагментов одной опухоли с обязательным выявлением цитокератинов. Оценка патоморфоза опухоли проведена на трех структурных уровнях: органном, тканевом и клеточном [6].

На органном уровне. Макроскопические формы рака желудка были распределены следующим образом: экзофитный рак с изъязвлением – 9 случаев, диффузно-инфильтративный рак – 7, язвенно-инфильтративный рак – 6, экзофит-

ный и поверхностный рак – по 1 наблюдению. При гистологическом исследовании (рис. 1) в большинстве случаев ($n=14$) опухоль прорастала мышечный и/или субсерозный слой; в 2 случаях – подслизистый слой, еще в 2 случаях – серозную оболочку. У одного больного опухоль врастала в печень, поджелудочную железу и селезенку; еще у одного – в диафрагму. В 2 случаях было выявлено распространение опухоли на пищевод по подслизистому слою в виде одиночных клеток. Метастазы рака в лимфатические узлы были найдены у 9 больных: 1 узел был поражен в 4 случаях, 2 узла – в одном, 3 узла – в двух, 4 узла – в одном, 5 узлов – в одном случае. Во всех случаях наблюдали некроз и воспаление опухоли, качественная и количествен-

Таблица

Характеристика больных, опухоли и патоморфоза

№	Пол, возраст	Локализация, стадия*, степень дифференцировки опухоли**	Интервал до операции, дни	Степень патоморфоза
1	М, 69	Верхняя треть, $T_{3-4a}N_+M_0G_4$	70	I
2	М, 60	Тотальное поражение, $T_{4a/b}N_+M_0G_3$	29	I
3	М, 72	Субтотальное поражение, $T_3N_+M_0G_3$	30	II
4	М, 60	Верхняя треть, $T_{3-4a}N_+M_0G_3$	34	II
5	М, 68	Верхняя треть, пищевод, $T_{4a/b}N_0M_0G_2$	36	II
6	М, 65	Субтотальное поражение, $T_{4a}N_+M_0G_3$	36	II
7	М, 74	Субтотальное поражение, $T_{4a}N_+M_0G_2$	35	II
8	Ж, 62	Субтотальное поражение, $T_{4a/b}N_+M_0G_3$	60	II
9	Ж, 52	Субтотальное поражение, $T_{4a}N_+M_0G_2$	38	III
10	Ж, 40	Верхняя треть, пищевод, $T_{4a/b}N_0M_0G_3$	33	III
11	М, 69	Средняя треть, $T_{4b}N_+M_0G_3$	30	III
12	Ж, 62	Верхняя треть, $T_{3-4a}N_+M_0G_3$	53	III
13	М, 60	Верхняя треть, $T_2N_+M_0G_3$	28	III
14	Ж, 62	Верхняя треть, $T_{4a}N_+M_0G_3$	36	III
15	Ж, 73	Верхняя треть, пищевод, $T_3N_+M_0G_2$	28	III
16	М, 50	Тотальное поражение, $T_{4a}N_+M_0G_2$	28	III
17	М, 64	Средняя треть, $T_{4a}N_+M_0G_3$	50	III
18	М, 58	Средняя треть, $T_{4a}N_+M_0G_3$	39	III
19	Ж, 42	Субтотальное поражение, пищевод, $T_{4a}N_0M_0G_3$	60	III
20	М, 60	Нижняя треть, ДПК, $T_{3-4a}N_+M_0G_3$	29	III
21	Ж, 53	Субтотальное поражение, пищевод, $T_{4a}N_+M_0G_2$	49	IV
22	Ж, 59	Субтотальное поражение, $T_{4a/b}N_+M_0G_1$	44	IV
23	Ж, 70	Субтотальное поражение, пищевод, $T_{2-3}N_0M_0G_1$	72	IV
24	М, 61	Верхняя треть, кардия, $T_{4a}N_+M_0G_3$	42	IV

Примечания: * – локализация и стадия опухоли определены по данным клинического обследования; ** – степень дифференцировки опухоли приводится по данным биопсийного материала до начала лечения.

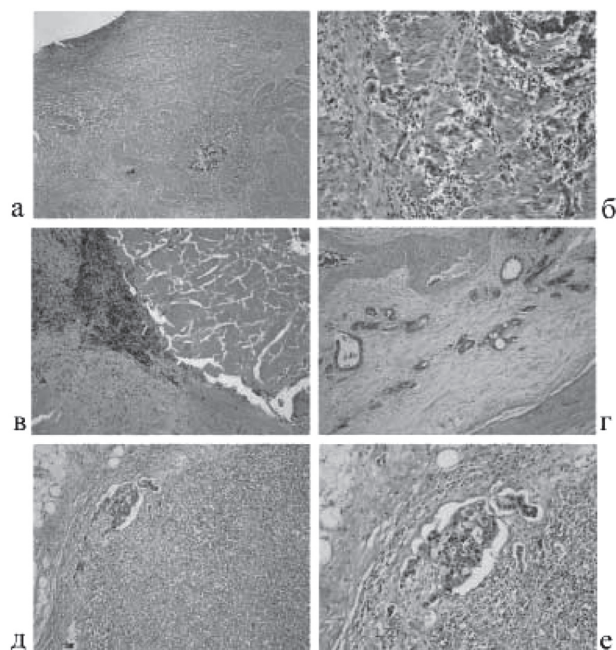


Рис. 1. Микрофото. Патоморфоз рака желудка на органном уровне: а – язва желудка, в глубоких слоях мышечной оболочки – очаг опухолевого роста; б – тот же препарат; комплексы раковых клеток среди гладких мышц и элементов воспалительной инфильтрации; в – обширный участок некроза с perifокальным очагом воспалительной инфильтрации; г – группа опухолевых железистых структур среди волокон соединительной ткани; д – метастаз рака желудка в склерозированном лимфатическом узле; е – тот же препарат, комплексы раковых клеток в просвете лимфатического сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а, д – $\times 60$; б–г, е – $\times 300$

ная выраженность которых была разнообразной. Некроз чаще всего был коагуляционным, а воспалительный инфильтрат был представлен лейкоцитами. Клетки лимфогистиоцитарного ряда находили как среди коллагеновых волокон, так и в мышечной оболочке. В 23 случаях преобладал стромальный компонент опухоли, который был представлен коллагеновыми волокнами, располагавшимися как в опухоли, так и вне ее, между мышечными пучками стенки желудка и в жировой ткани. Повсеместно был выражен ангиоматоз, в небольших очагах гиалиноза клеток воспаления не находили. Преобладание паренхимы имело место только в одном случае недифференцированного рака. В 4 случаях обнаруживали «озера» слизи, которая окрашивалась толуидиновым и альциановым синим, а также при ШИК-реакции. Специальное иммуногистохимическое исследование [2] показало, что раковые опу-

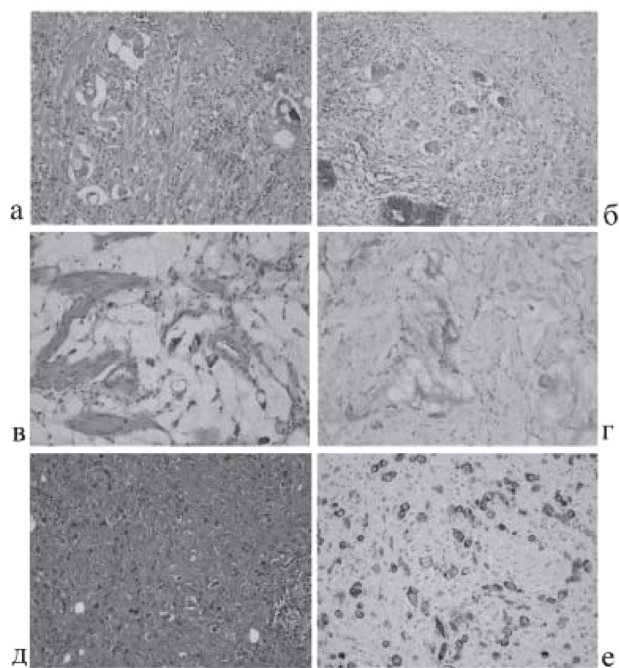


Рис. 2. Микрофото. Патоморфоз рака желудка на тканевом и клеточном уровнях: а – группа раковых клеток среди фиброза и воспалительной инфильтрации; б – тот же случай, ШИК-позитивные раковые клетки; в – раковые клетки в озерах слизи; г – тот же случай, ШИК-позитивные раковые клетки; д – диссоциированные раковые клетки среди фиброзной ткани; е – тот же случай, раковые клетки экспрессируют цитокератины AE1/AE3. Окраска: а, в, д – гематоксилином и эозином; б, г – ШИК-реакция; е – иммуногистохимическая реакция. Увеличение: а–е – $\times 300$

холи желудка гетерогенны по экспрессии муцинов и гликопротеина CD10 без связи между гистологическим типом карциномы и синтезом муцинов. В лимфатических узлах проявления патоморфоза были идентичны изменениям первичной опухоли.

На тканевом уровне. До лечения на биопсийном материале в 23 случаях была диагностирована аденокарцинома разных форм, а также недифференцированный рак ($n=1$). После лечения было выявлено значительное разнообразие типов роста рака желудка и состояния эпителиальных структур, превосходящее таковые при естественном развитии опухоли (рис. 2). Гистологическое разнообразие типов рака желудка известно давно и в последнее время подтверждено морфологическим исследованием нелеченых новообразований: разнообразие типов роста рака желудка и состояния эпителиальных структур отмечено в 37,5 % случаев, равно как

и характера стромы [3, 4]. В наших наблюдениях к ним относились неоднородность величины, формы, структур железистоподобных образований, численности и распределения одиночных раковых клеток и их групп среди стромы. По-видимому, именно для последних состояний раковой эпителиальной ткани подходит новый термин «слабокогезивные карциномы», введенный последней классификацией ВОЗ [14]. Следовательно, опухоль представляет собой совокупность нескольких клонов опухолевых клеток с различными биологическими свойствами (пролиферативными, дифференцировочными, метастатическими, морфогенетическими и др.).

На клеточном уровне также было отмечено значительное разнообразие размеров, формы, пролиферативной и функциональной активности раковых клеток. В 4 случаях при исследовании удаленного препарата в желудке раковых клеток обнаружено не было. Основной формой гибели клеток был некроз, реже апоптоз, патология митоза и терминальная дифференцировка со скоплением слизи в виде «озер» разной величины. Терапевтически вызванная патология клеток хорошо известна и не является специфической [7].

При изучении патоморфоза патологоанатомом решается, по крайней мере, две проблемы: во-первых, качественная и количественная оценка изменений опухоли и метастазов под влиянием проведенной терапии; во-вторых, оценка клинической значимости морфологических изменений опухоли в результате лечебных воздействий – проблемы сложные и глубокие, требующие специального обсуждения.

Обсуждение

В зарубежной, а в последнее время и в отечественной литературе термин «патоморфоз» используют редко, чаще говорят об ответе опухоли на терапию. Также мало рассматриваются качественные проявления патоморфоза, поскольку все исследователи находят некроз опухоли, воспаление и склероз. Если воспаление является реакцией на повреждение, то фиброз может быть многопричинным: опухолевая десмоплазия как результат инвазии, химиорадиационный фиброз нормальной ткани вокруг опухоли и фиброз, связанный с регрессией опухоли [11]. Дискуссионной является проблема количественных изменений паренхимы и стромы опухоли. В нашей стране распростра-

нено деление патоморфоза на четыре степени [5]. В основу деления положен основной критерий – общая структура опухоли, которая может быть сохранена (I степень), изменена (II степень), резко нарушена (III степень) или опухоль не определяется (IV степень). Сходные классификации существуют и за рубежом. Так, классификация Dworak [12] соответствует отечественной, тогда как в часто применяемой зарубежными исследователями классификации Mandard [13] различается пять степеней регресса опухоли, в которой первая степень регистрирует полный регресс, а пятая – отсутствие регрессивных изменений опухоли. В обеих классификациях учитывают фиброзные изменения опухоли. На наш взгляд, многостепенное деление регрессивных изменений опухоли является весьма субъективным, особенно при разделении второй и третьей степени, и не имеет большой клинической значимости. Требуется решения и вопрос о необходимости определения гистологического типа леченой опухоли в тех случаях, когда она отличается от структуры на биопсийном материале. На наш взгляд, для практической онкологии необходимо и достаточно определения степени патоморфоза (морфологического ответа опухоли на терапию) в пределах трех категорий: 1) нет эффекта лечения; 2) эффект выражен в разной степени, но опухолевые клетки сохранены в любом количестве; 3) опухоль уничтожена полностью. Считаем важным подчеркнуть, что в последнем случае необходимо тщательное исследование всего операционного материала, поскольку бывает трудно обнаружить несколько жизнеспособных раковых клеток. Предлагаемая трехстепенная оценка терапевтического патоморфоза проста, воспроизводима, лишена субъективизма в подсчете *ad oculus* количества уничтоженных клеток (площади, процента некроза) и позволяет онкологу принять необходимое решение о дальнейшей тактике лечения больного.

Как следует из представленных в таблице данных, в нашем исследовании I степень патоморфоза имела место у 2 больных, II степень – у 6, III степень – у 12, IV степень – у 4 пациентов. Таким образом, в большинстве случаев было отмечено выраженное терапевтическое повреждение первичной опухоли и регионарных метастазов. Последнее приводило не только к достижению эффекта «downstaging» – уменьшению стадии, но и «downsizing» – умень-

шению всех размеров опухоли, в том числе снижению частоты ее распространения на соседние анатомические структуры, что, в свою очередь, принципиально важно для достижения радикальной (R0) операции.

Сложной является проблема оценки патоморфоза опухоли в прогностическом плане. На наш взгляд, индивидуальный прогноз имеет небольшую вероятность и значимость, тогда как групповой прогноз по типу опухоли представляется более вероятным. Например, низкодифференцированные опухоли считаются более радиочувствительными, чем высокодифференцированные. Однако в нашем исследовании низкодифференцированный рак оказался резистентным к терапии по неизвестному механизму: либо это была первичная резистентность, либо быстрая репопуляция в период между завершением химиолучевой терапии и операций.

Заключение

Таким образом, изучение особенностей патоморфоза рака желудка показало перспективность неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 у больных с местнораспространенным процессом. Проявления патоморфоза рака желудка отмечены как при клиническом наблюдении, так и при морфологическом исследовании послеоперационного материала. В 4 из 24 случаев раковая опухоль была уничтожена полностью. Результаты сочетанного лекарственного и лучевого лечения при отсутствии заметного влияния на структуру послеоперационных осложнений свидетельствуют о перспективности методики лечения и делают необходимым дальнейшее накопление материала для оценки ее эффективности. Необходимо дальнейшее накопле-

ние материала и длительное наблюдение за качеством жизни больных для оценки эффективности лечения рака желудка предложенным способом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Тузиков С.А. и др. Результаты комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2. С. 12–15.
2. Гаганов Л.Е., Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Варианты карцином желудка по иммуногистохимической экспрессии муцинов и CD10 // Архив патологии. 2012. № 2. С. 3–6.
3. Данилова И.А. К вопросу о клинико-морфологических вариантах рака желудка // Архив патологии. 2005. № 5. С. 32–34.
4. Данилова И.А., Анничков Н.М. Комплексное изучение основных морфологических форм рака желудка в связи с показателями их прогностической оценки // Архив патологии. 2009. № 5. С. 27–31.
5. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1976. № 6. С. 13–19.
6. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина, 1977.
7. Онкология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова и М.И. Давыдова. М., 2008.
8. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Неборак Ю.Т. Комбинированное лечение больных раком желудка (продолжительная неоадьювантная химиолучевая терапия + гастрэктомия D2): непосредственные результаты 2 фазы клинического исследования // Онкохирургия. 2012. № 3. С. 10–16.
9. Терапевтическая радиология: руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010.
10. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S. et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 3953–3958.
11. Chetty R., Gill P., Govender D. et al. International study group on rectal cancer regression grading: interobserver variability with commonly used regression grading systems // Human Pathology. 2012. Vol. 43. P. 1917–1923.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // Int. J. Colorectal Dis. 1997. Vol. 12. P. 19–23.
13. Mandart A., Dalibard F., Mandart J. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma // Cancer. 1994. Vol. 73. P. 2680–2686.
14. World Health Organisation. Classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Geneva: WHO Press. 2010.

Поступила 6.07.13

ДИАГНОСТИКА Фолликулярных опухолей Щитовидной железы

**Н.В. Иванова, В.Г. Поляков, Р.В. Шишков, А.И. Павловская, Н.А. Кошечкина,
Т.Р. Панферова, И.Н. Матвеева**

*НИИ ДОГ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com*

Проведена оценка информативности методов предоперационной и интраоперационной диагностики (УЗВТ ЩЖ, ТАПБ с цитологическим исследованием, сцинтиграфия, срочное гистологическое исследование) фолликулярных опухолей щитовидной железы у детей. В основу работы положены клинические данные 96 пациентов, проходивших обследование и лечение в период с 1982 по 2012 г., из них 30 больных с минимально-инвазивным раком щитовидной железы (МИФР) и 66 пациентов с фолликулярной аденомой. Возраст пациентов – от 3 до 17 лет. Установлено, что методы предоперационного комплексного обследования дают возможность заподозрить злокачественный характер поражения, но не позволяют дифференцировать доброкачественный или злокачественный процесс. По данным УЗВТ диагноз МИФР установлен в 76,7 %, при ТАПБ – в 66,6 %, при СГИ – в 60 % случаев. Срочное гистологическое исследование при фолликулярных образованиях ЩЖ является оправданным при наличии предоперационного цитологического заключения: «фолликулярная опухоль щитовидной железы» и «подозрение на рак». Результаты срочного гистологического исследования совпали с плановым заключением у 90 % больных с минимально-инвазивным раком щитовидной железы. Основным методом морфологической диагностики при ФОЩЖ остается плановое гистологическое исследование, позволяющее установить толщину капсулы опухоли, наличие капсулярной и сосудистой инвазии.

Ключевые слова: дети, фолликулярная опухоль щитовидной железы.

DIAGNOSIS OF FOLLICULAR THYROID TUMORS

N.V. Ivanova, V.G. Polyakov, R.V. Shishkov, A.I. Pavlovskaya, N.A. Koshechkina, T.P. Panferova, I.N. Matveeva
*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com*

Diagnostic value of preoperative and intraoperative imaging of follicular thyroid tumors in children was assessed. Between 1982 and 2012, a total of 96 patients aged from 3 to 17 years were treated. There were 30 patients with minimally invasive thyroid cancer and 66 with follicular adenoma. The preoperative imaging methods were found to be capable of suspecting malignancy, however, they were unable to differentiate benign from malignant tumors. Minimally invasive follicular cancer was diagnosed in 76,7 % of patients using the findings of ultrasound tomography, in 66,6 % by fine-needle biopsy and in 60 % of cases by urgent histological test. Urgent histological test for patients with follicular thyroid lesions is justified in cases with preoperative cytological diagnosis of follicular thyroid tumor and suspicion of cancer. Results of urgent histological test confirmed the diagnosis of minimally invasive thyroid cancer in 90 % of patients. Routine histological examination allowing capsular or vascular invasion to be detected is the main morphological diagnostic method for patients with follicular thyroid nodes.

Key words: children, follicular tumor, thyroid gland.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении опухолевых поражений щитовидной железы (ЩЖ), наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы (ФОЩЖ): минимально-инвазивного фолликулярного рака и фолликулярной аденомы (ФА) [4, 5]. Этиология фолликулярных новообразований ЩЖ остается недостаточно изученной, основными причинами их возникновения большинство авторов считают

следующие факторы: ионизирующее излучение, загрязнение радиоизотопами окружающей среды, недостаточное или избыточное поступление йода в организм, нарушения нейроэндокринного гомеостаза и молекулярно-генетические изменения тиреоцитов [1, 21].

Радиационное облучение, как внешнее, так и внутреннее, является доказанным этиопатогенетическим фактором, индуцирующим развитие рака щитовидной железы (РЩЖ). Отсроченный

канцерогенный эффект ионизирующего облучения ЩЖ (как внешнего, так и внутреннего) в детском и подростковом возрасте подтвержден большим числом исследований [13, 19]. У детей РЩЖ составляет 1–3 % от всех злокачественных новообразований. Фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) у детей встречается реже и составляет от 1,3 до 5 % [11]. При этом частота аденом в популяции не превышает 15–20 % от всех узловых эутиреоидных образований ЩЖ. У детей, по данным скринингового исследования узловых образований щитовидной железы, аденомы составляют 4,2 % [2, 3]. Обычно ФА состоит из фолликулов, которые всегда содержат коллоид. Наиболее часто у детей встречаются ФА, имеющие микрофолликулярное и солидное строение, реже макрофолликулярное, трабекулярное, эмбриональное, фетальное, онкоцитарное и атипичное строение [10].

Фолликулярный рак ЩЖ – злокачественная эпителиальная опухоль, имеющая признаки фолликулярной дифференцировки, но без признаков папиллярного рака. Выделяют два варианта этого новообразования: минимально-инвазивный фолликулярный рак (МИФР) и широко-инвазивный фолликулярный рак. Их соотношение в детской популяции не отличается от такового в старшей возрастной группе, составляя, по оценке различных авторов, от 1:3 до 1:1 соответственно [5, 7, 9, 10, 16]. Минимально-инвазивный ФРЩЖ представляет собой опухоль фолликулярного строения с минимальной инвазией в капсулу опухоли или сосуды капсулы, макроскопически он неотличим от ФА [7, 10]. Основным отличием МИФР от ФА служит наличие инвазии в капсулу опухоли и ее сосуды. Для данной опухоли у детей характерно редкое развитие отдаленных и регионарных метастазов, а также благоприятный прогноз заболевания. Широко-инвазивный рак характеризуется наличием обширных участков инвазии на макро- или микроскопическом уровнях, а в далеко зашедших стадиях – выходом за пределы ЩЖ в прилегающие ткани. В противоположность минимально-инвазивным инкапсулированным образованиям этот вид рака редко вызывает диагностические затруднения [5, 7].

Сложности диагностики ФОЩЖ обусловлены отсутствием патогномоничных клинических признаков. Инструментальные методы обследования (УЗВТ, МРТ, КТ, радиоизотопная диагностика,

исследование гормонов ЩЖ и ТТГ гипофиза) также не всегда позволяют установить точный дооперационный диагноз [6, 8, 11]. Одним из наиболее информативных методов, применяемых для диагностики узловых образований ЩЖ, является тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ), выполняемая под контролем ультразвукового исследования. Однако по данным ТПАБ не всегда удается на дооперационном этапе установить характер узлового образования [4]. Такие цитологические заключения, как «ФО», «подозрение на ФО», «подозрение на РЩЖ», составляют значительную часть ложноотрицательных и ложноположительных заключений. Доля РЩЖ у пациентов с цитологическим заключением «ФО», по данным разных авторов, может составлять от 9 до 37 % [12, 15], при наличии клеточной или структурной атипии – от 5 до 10 %, в случае подозрения на рак – от 67 до 90 % [12].

Предоперационная радиоизотопная диагностика тоже не помогает в дифференциальной диагностике РЩЖ. Ранее считалось, что «холодный» узел является подозрительным на наличие РЩЖ. Однако дальнейшие исследования показали, что большинство доброкачественных (80–90 %) опухолей ЩЖ при скинтиграфии с ^{131}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом также являются «холодными», в то время как до 4 % злокачественных опухолей ЩЖ могут быть представлены «горячими» узлами [7].

Информативность срочного гистологического исследования (СГИ) в диагностике РЩЖ у пациентов с неопределенным цитологическим заключением «ФО ЩЖ» невысока, правильная интерпретация биологического потенциала ФОЩЖ в среднем равняется 40 %. При этом чувствительность метода составляет 32,4–92,3 %, специфичность – 96,6–100 %, точность – 87–97 % [9, 20].

Целью исследования является оценка информативности методов предоперационной и интраоперационной диагностики ФОЩЖ.

Материал и методы

В основу исследования положен клинический материал, состоящий из 96 наблюдений пациентов с ФОЩЖ, проходивших обследование и лечение в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1982 по 2012 г., которые были представлены двумя основными группами: больные с МИФР (n=30) и пациенты с ФАЩЖ (n=66). По гистологической структуре в 1-ю группу вошли 27 случаев МИФР и

3 случая МИФР с инсулярным компонентом. Фолликулярная аденома была представлена следующими гистологическими вариантами: фетальная (микрофолликулярная) аденома, простая (нормофолликулярная) аденома, гиперпластическая (с сосочковой гиперплазией) аденома, гиперклеточная (атипичная) аденома.

Распределение по полу: 75 (78,1 %) девочек и 21 (21,9 %) мальчик. Возраст пациентов – от 3 до 17 лет, средний возраст больных с ФАЩЖ составил 11,8 года, с МИФР – 12,3 года. У 27 (90 %) пациентов с МИФР возраст был от 6 до 15 лет. Не выявлено ни одного случая МИФР в возрасте до 6 лет. Аденома ЩЖ была диагностирована во всех возрастных группах.

Была проанализирована информативность следующих предоперационных и интраоперационных методов диагностики: УЗВТ щитовидной железы, ТПАБ ЩЖ с цитологическим исследованием, радиоизотопная диагностика щитовидной железы, срочное гистологическое и срочное цитологическое исследования.

При УЗВТ оценены следующие характеристики опухолевого узла: размер узлового образования, локализация, количество узловых образований, их форма, экзогенность, контуры узла, васкуляризация, наличие ангиоматоза по периферии узла, наличие кальцинатов в узле, состояние капсулы опухолевого образования, характер изменений в лимфатических узлах шеи.

Всем пациентам выполнялась ТПАБ под эхографическим контролем с последующим цитологическим исследованием аспирата. У 56 (58,3 %) пациентов ТПАБ проводилась однократно, у 26 (27,1 %) верификация процесса получена после повторной пункции, у 14 (14,6 %) пациентов после трехкратной пункции исследование было неинформативным. Дооперационная радиоизотопная диагностика с ^{131}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом проводилась у 83 (86,5 %) пациентов, в том числе 57 – с ФАЩЖ и 25 – с МИФР.

Результаты и обсуждение

При предоперационном обследовании диагноз РЩЖ был установлен у 13 (43,3 %) пациентов с МИФР, в 17 (56,7 %) случаях отмечалось несовпадение предоперационного диагноза с диагнозом планового гистологического заключения. Полученные данные указывают на сложность предоперационной диагностики ФОЩЖ.

В результате анализа эхографических данных выделен ряд признаков, которые чаще встречались при МИФР, но ни один из них не оказался патогномоничным. У 40 % пациентов с МИФР диаметр опухолевого узла был более 4 см, при ФАЩЖ такие размеры наблюдались лишь в 7,5 % случаев. У 59 % пациентов с фолликулярной аденомой размер опухолевого узла равнялся 1–3 см. При оценке типа экзогенности опухолевого узла отмечено, что МИФР чаще визуализировался как гипозоногенное образование – в 53,3 %, при ФАЩЖ гипозоногенный характер очага наблюдался в 21 % случаев. Ни у одного пациента с МИФР не выявлено кистозного характера строения узла. В 100 % при МИФРЩЖ и 96 % при ФАЩЖ очаги имели четкие ровные контуры. Ангиоматоз по периферии узла как при ФАЩЖ, так и при МИФР наблюдался в 98 % и 96 % соответственно. Характер васкуляризации узла при раке в 66,7 % расценивался как умеренный. При ФАЩЖ повышенная васкуляризация отмечалась в 22,7 %, пониженная – в 30 %, умеренная – в 46,9 % случаев. Такой эхографический признак, как наличие кальцинатов, чаще присутствовал при МИФР – в 53 %, при ФАЩЖ – в 15 %. Наличие «hallo» ободка по данным УЗВТ отмечено у 50 (52 %) пациентов с ФОЩЖ. При МИФР этот признак обнаружен у 9 (30 %), при ФАЩЖ он наблюдался у 41 (62,1 %) пациента. Это подтверждается данными ряда авторов, которые указывают, что большинство изоэхогенных инкапсулированных образований имеет доброкачественную природу и лишь в 10–15 % наблюдений диагностируется МИФР. По их мнению, не существует патогномоничных эхографических признаков, позволяющих достоверно высказываться о морфологии узла в ЩЖ [6, 9, 17, 18]. В публикациях, посвященных анализу эффективности ультразвукового метода в диагностике узловых образований щитовидной железы, показана наименьшая чувствительность и специфичность УЗВТ [2, 6]. Представленные данные показывают, что УЗВТ не решает проблему дифференциальной диагностики фолликулярных новообразований, но позволяет произвести отбор узловых образований, подозрительных на РЩЖ, для тонкоигольной аспирационной биопсии и последующего мониторинга.

При анализе заключений цитологических исследований установлено, что совпадение цитологического заключения с гистологическим

при МИФР отмечено у 12 (40,0 %) пациентов, в 7 (23,3 %) случаях цитологическое заключение звучало как «подозрение на рак», в 1 (3,3 %) случае – как «папиллярный рак» (ПРЦЖ). Истинно положительные заключения, к которым были отнесены цитологические заключения: ФРЦЖ, ПРЦЖ и «подозрение на рак», были даны в 20 (66,7 %) случаях. Ложноотрицательные заключения получены в 4 (13,3 %) случаях. Неопределенное цитологическое заключение «ФО» было дано 6 (20 %) больным с МИФР и 10 (15,2 %) – с ФАЦЖ. Таким образом, чувствительность цитологического метода в диагностике МИФР составила 63,3 %. По данным литературы, чувствительность ТПАБ в диагностике ФОЦЖ составляет 65–98 %, специфичность – 70–100 %, точность – 70–97 %, доля неинформативных заключений достигает 7–31 % [14]. Наиболее часто неинформативными являются пунктаты, полученные из узлов с кистозным компонентом. Анализ литературы свидетельствует, что вероятность диагностики РЦЖ у детей с заключением «фолликулярная опухоль» достигает 35,2–45,5 % [9]. Доля РЦЖ у пациентов с цитологическим заключением «ФО» может составлять 9–37 %, при наличии клеточной или структурной атипии – 5–10 % [12, 15].

Результаты радионуклидного исследования с ^{131}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом на предоперационном этапе показали их низкую информативность в дифференциальной диагностике ФОЦЖ. У 42 (73,6 %) пациентов с ФАЦЖ опухолевый узел имел гипофункционирующий характер. При МИФР гипофункционирующий характер выявлен в 22 (88 %) случаях. Гиперфункционирующие опухолевые узлы диагностированы у 26,3 % пациентов с ФАЦЖ и у 12 % – с МИФР.

Срочное гистологическое исследование выполнено 61 пациенту, из них 46 пациентов с ФАЦЖ и 15 – с МИФР. При МИФР в 9 (60 %) случаях отмечено совпадение заключений срочного и планового гистологических исследований. Диагностическая чувствительность метода составила 60 %. Гистологическое заключение «ФО» дано 5 (33,3 %) пациентам с МИФР и 15 (32,6 %) – с ФАЦЖ. Главным фактором, лимитирующим информативность срочного гистологического исследования, является невозможность оценить состояние капсулы опухоли на всем протяжении. У 13 пациентов при несовпадении данных предоперационного цитологического

исследования с результатами СГИ, дополнительно было проведено интраоперационное цитологическое исследование. У 50 % пациентов с МИФР результаты интраоперационного цитологического и планового гистологического исследований совпали; в 50 % случаев при интраоперационном цитологическом исследовании дано заключение: фолликулярная опухоль щитовидной железы. При ФАЦЖ у 3 (42,9 %) больных отмечено совпадение результатов интраоперационного цитологического и планового гистологического исследования.

По данным планового гистологического исследования операционного материала группа ФОЦЖ была представлена следующими морфологическими формами: МИФР, МИФР с инсулярным компонентом, типичной ФА, атипичной ФА, фетальной ФА, гиперпластической ФА. При анализе гистологического материала выделено 3 наиболее важных дифференциально-диагностических признака, указывающих на РЦЖ:

- наличие опухолевой инвазии в капсулу опухолевого узла отмечено в 100 % случаев МИФР, причем в 66,6 % наблюдалась транскапсулярная инвазия, в 33,4 % – гемикапсулярная;

- инвазия опухоли в сосуды капсулы узла выявлена у 27 (90 %) пациентов с МИФР и не отмечена ни в одном случае с ФАЦЖ;

- толщина капсулы опухолевого узла: при МИФР в 100 % случаев выявлена толстая капсула, при ФАЦЖ она наблюдалась у 9 % пациентов.

Выводы

1. Современные методы комплексного предоперационного обследования больных с ФОЦЖ обеспечивают возможность заподозрить злокачественный характер поражения, однако ни один из них не позволяет с высокой точностью дифференцировать доброкачественный или злокачественный процесс.

2. Основным методом верификации морфологической формы фолликулярной опухоли ЦЖ является плановое гистологическое исследование. Метод СГИ в диагностике МИФР у детей обладает низкой эффективностью (чувствительность – 66,6 %, специфичность – 93,4 %, точность – 87 %). Неопределенное гистологическое заключение «ФОЦЖ» получено в 33,3 % случаев при МИФР.

3. Проведение СГИ при фолликулярных образованиях ЦЖ является оправданным при наличии

предоперационного цитологического заключения: «ФОЩЖ» и «подозрение на рак».

4. У 50 % пациентов с заключением СГИ «ФОЩЖ» при плановом морфологическом исследовании установлен диагноз МИФР.

5. Гистологическое заключение «ФРЩЖ» при СГИ совпало с плановым гистологическим заключением у 90 % пациентов с МИФР.

6. Срочное интраоперационное гистологическое исследование у больных с фолликулярными опухолями ЩЖ не является альтернативой срочному цитологическому исследованию, но оно может быть использовано при срочном гистологическом заключении «ФО». У 75 % пациентов с МИФР, которым было выполнено срочное цитологическое исследование, отмечено совпадение диагноза с плановым гистологическим заключением.

7. Основным методом морфологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы является плановое гистологическое исследование, которое позволяет установить толщину капсулы опухоли, наличие капсулярной и сосудистой инвазии, что является отличительным признаком между МИФР и ФАЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А.Ю. Рак щитовидной железы у детей и подростков России после аварии на Чернобыльской АЭС (проблема диагностики, и верификации диагноза, морфологическая характеристика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2004.
2. Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л. и др. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5 (59). С. 59–65.
3. Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Габидзе Д.И. и др. Аденомы щитовидной железы // Хирургия. 2005. № 7. С. 4–8.
4. Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 1. С. 9–16.
5. Павловская А.И., Трофимова Е.Б., Поляков В.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика дифференцированных форм рака щитовидной железы у детей: Пособие для врачей. М., 1996. С. 7–8.
6. Паришин В.С., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы. Ультразвуковая диагностика. Клинический атлас. Обнинск, 2002. 238 с.
7. Пачес А.И., Пронн Р.М. Опухоли головы и шеи. Рак щитовидной железы. М.: Медицина, 1997. С. 371–407.
8. Поляков В.Г. Рак щитовидной железы у детей. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. М.: Книга, 2004. С. 734–738.
9. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению. М.: 2009. 448 с.
10. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: Сотис, 2002. 228 с.
11. Шиников Р.В. Совершенствование диагностики и лечения рака щитовидной железы у детей и подростков: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 408 с.
12. Bouville F, Likhtarev I.A., Kovgan L.N. et al. Radiation dosimetry for highly contaminated Belarusian, Russian and Ukrainian populations, and for less contaminated populations in Europe // Health Phys. 2007. Vol. 93. P. 487–501.
13. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood // J. Natl. Cancer. Inst. 2005. Vol. 97. P. 724–734.
14. Carmeci C., Jeffrey R.B., McDougall I.R. et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses // Thyroid. 1998. Vol. 8. P. 283–289.
15. Deveci M.S., Deveci G., LiVolsi V.A. et al. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-up // Cytojournal. 2006. Vol. 07. P. 3–9.
16. Hedinger C.E. Histological typing of thyroid tumors. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
17. Innucilli J.D., Cronan J.J., Monchirk J.M. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria // J. Ultrasound Med. 2004. Vol. 23. P. 1455–1464.
18. Koike E., Noguchi S., Yamashita H. et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules // Arch. Surg. 2008. Vol. 136. P. 334–337.
19. Kopecky K.J., Stepanenko V., Rivkind N. et al. Childhood thyroid cancer, radiation dose from Chernobyl, and dose uncertainties in Bryansk oblast, Russia: a population-based case-control study // Radiat. Res. 2006. Vol. 166 (2). P. 367–374.
20. LiVolsi V.A., Fadda G., Baloch Z.W. Prognostic factors in well-differentiated thyroid cancer // Rays. 2000. Vol. 25 (2). P. 163–175.
21. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children // Endocr. Relat. Cancer. 2006. Vol. 13. P. 427–453.

Поступила 16.11.13

УДК: 616.24-006.6:615.017:575.113

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И МОНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Е.Л. Юмов¹, М.М. Цыганов¹, Н.В. Литвяков^{1,2}, Т.В. Полищук¹, С.В. Миллер¹,
Е.О. Родионов¹, С.А. Тузиков^{1,3}

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск²

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск³
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nvlitv72@yandex.ru¹

Была изучена экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и монорезистентности в нормальной ткани бронхов и опухолевой ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме винорельбин/карбоплатин. В исследование включено 27 больных НМРЛ T₂₋₄N₀₋₃M₀. Материалом для исследования служила нормальная ткань бронхов, нормальная ткань легких и опухолевая ткань, которые забирались во время оперативного вмешательства после курсов НАХТ. Уровень экспрессии 9 генов МЛУ: *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1*, *MVP*, и 7 генов монорезистентности: *BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3*, *TYMS* оценивали при помощи обратнотранскриптной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR). Показан высокий уровень экспрессии некоторых генов МЛУ и монорезистентности в бронхах (*ABCB1*, *ABCB2*, *ABCG1*, *ERCC1*, *GSTP1* и *MVP*), по сравнению с опухолевой тканью, у больных T₁₋₂ (*ABCG1*, *ABCG2* и *ERCC1*) и при аденокарциноме (*BRCA1*, *MVP* и *ABCB1*), по сравнению с плоскоклеточным раком. Установлена тенденция к снижению уровня экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухоли больных с частичной регрессией, по сравнению с опухолью больных со стабилизацией процесса, что соответствует ранее полученным данным на опухоли молочной железы о снижении экспрессии генов МЛУ после химиотерапии у пациентов с хорошим непосредственным эффектом.

Ключевые слова: рак легкого, РНК, экспрессия, гены множественной лекарственной устойчивости, гены монорезистентности.

EXPRESSION OF MDR-GENES AND MONORESISTANCE GENES IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

E.L. Yumov¹, M.M. Tsyganov¹, N.V. Litviakov^{1,2}, T.V. Polishchuk¹, S.V. Miller¹, S.A. Tuzikov^{1,3}
Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹

National Research Tomsk State University, Tomsk²

Siberian State Medical University, Tomsk³

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: nvlitv72@yandex.ru¹

We studied the expression of multidrug resistance genes (MDR) and monoresistance genes in normal bronchial tissue and tumor tissue of the non-small cell lung cancer (NSCLC) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) (vinorelbine-carboplatine). The study included 30 patients with NSCLC (T₂₋₄N₀₋₃M₀). Normal bronchial tissue, normal lung tissue and tumor tissue collected during surgery following neoadjuvant chemotherapy (NACT) served as a material of the study. The expression levels of MDR genes (*ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1* and *MVP*), and monoresistance genes (*BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3* and *TYMS*) were estimated by quantitative reverse transcriptase PCR (RT-qPCR). The expression levels of some MDR genes and monoresistance genes (*ABCB1*, *ABCB2*, *ABCG1*, *ERCC1*, *GSTP1* and *MVP*) were significantly higher in the bronchi than in tumor tissue. The expression of *ABCG1*, *ABCG2* and *ERCC1* genes was higher in patients with T₁₋₂ cancer than in patients with T₃₋₄ cancer. Patients with adenocarcinoma had higher expression of *BRCA1*, *MVP* and *ABCB1* genes than patients with squamous cell lung cancer. A tendency towards reduction in the expression level of MDR-genes and monoresistance genes was observed in patients with partial tumor regression compared to that observed in patients with stable disease. These findings were consistent with the previous data on reduction in the MDR-gene expression after chemotherapy with a good response in breast cancer patients.

Key words: lung cancer, RNA, expression, MDR-genes, monoresistance genes.

В большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой злокачественного новообразования. В России ежегодно диагностируется более 52 тыс. новых случаев (86,7 на 100 тыс. населения), при этом выявляемость больных с I–II стадиями составляет 26,4 %, с III и IV стадиями – 31,8 % и 38,3 % соответственно [2, 8, 17].

Несмотря на постоянное совершенствование хирургического метода, заметной тенденции к улучшению показателей выживаемости за последние годы не наблюдается. Обобщенные данные ряда клиник показывают, что после радикальных хирургических вмешательств 5-летняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) II стадии составляет в среднем 46 %, с IIIA–IV стадиями не превышает 11–15 % [6, 11]. Таким образом, подтверждается необходимость использования системной терапии у данной категории пациентов. Химиотерапия в случаях резектабельного рака легкого может применяться как до операции, так и после нее. При этом преимущества того или иного режима химиотерапии находятся в процессе изучения, и нет пока однозначной точки зрения в плане рекомендаций по ее применению в комбинированном лечении НМРЛ [1, 5, 7, 17].

Важнейшим ограничением конвенциональной химиотерапии рака является химиорезистентность, которая может быть как предсуществующей, так и формироваться в процессе лечения и обуславливаться повышением экспрессии энергозависимых транспортеров лекарств (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2*, *MVP*), осуществляющих выброс цитостатических препаратов из опухолевых клеток против градиента концентрации [13].

Кроме этого, чувствительность опухоли к отдельным препаратам коррелирует с экспрессионными характеристиками некоторых молекул, которые называют маркерами монорезистентности. Например, повышенная экспрессия ферментов репарации ДНК, в частности *ERCC1* и *XRCC1*, позволяет опухоли нейтрализовать воздействие препаратов платины и алкилирующих агентов [10]. Для таксанов и винорельбина важна экспрессия в опухоли β 3-тубулина (*TUBB3*) – основного строительного материала микротрубочек, которые разрушают таксаны и винорельбин. При НМРЛ высокая экспрессия *TUBB3* связана с хорошим ответом на адьювантную химиотерапию по схеме

цисплатина и винорельбина [14]. Настоящее исследование посвящено изучению механизмов, участвующих в реализации эффекта неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) немелкоклеточного рака легкого, которые связаны с экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и монорезистентности.

Цель исследования – изучить экспрессию генов МЛУ и монорезистентности в нормальной ткани бронхов и опухолевой ткани немелкоклеточного рака легкого после проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин.

Материал и методы

В исследование включены 27 больных немелкоклеточным раком легкого $T_{2-4}N_{0-3}M_0$, получавших лечение в клиниках ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 и 1983 гг.), получено разрешение локального этического комитета НИИ онкологии СО РАМН и информированное согласие пациентов. Пациенты получали комбинированное лечение: 2 курса НАХТ по схеме винорельбин (35 мг/м²) / карбоплатин (AUC 6), радикальное хирургическое вмешательство и 3 курса химиотерапии в адьювантном режиме по той же схеме.

Распределение больных по полу: мужчин – 23 (85,2 %), женщин – 4 (14,8 %). Медиана возраста – 57,8 года (диапазон 46–67 лет). Центральный рак выявлен у 15 (55,5 %) больных, периферический рак – у 12 (44,5 %). По морфологии плоскоклеточный рак выявлен у 18 (66,7 %) больных, реже встречалась аденокарцинома – у 7 (25,9 %), на долю карциносаркомы и крупноклеточного рака пришлось по 1 случаю (3,7 %). Стадии заболевания: IIA стадия была диагностирована у 3 (11,1 %) больных, IIB стадия – у 6 (22,2 %), IIIA стадия – у 15 (55,5 %) и IIIB стадия зафиксирована у 3 (11,1 %) пациентов. Объем выполненных операций: реконструктивно-пластические – 4 (14,8 %) вмешательства, комбинированные операции – 6 (22,2 %), лобэктомии – 10 (37 %) и пневмонэктомии – 7 (25,9 %) случаев. Всем пациентам выполнялась медиастинальная лимфодиссекция.

Материалом для исследования служила нормальная ткань бронхов, нормальная ткань легких и опухолевая ткань, которые забирались во время оперативного вмешательства после курсов НАХТ. Образцы ткани (~60–70 мм³) помещали в раствор

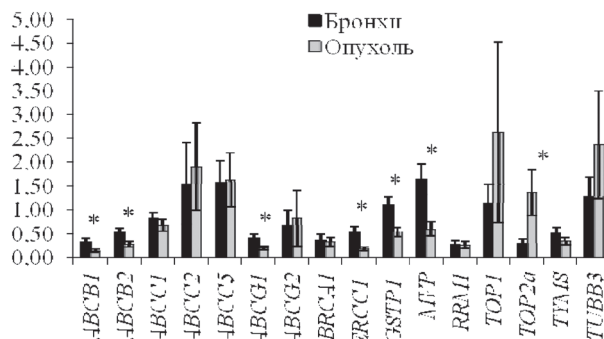


Рис. 1. Экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого и нормальных бронхах после проведения НАХТ.

Примечание: * – различия между выборками статистически значимы

RNAlater (Ambion, USA) и сохраняли при температуре -80°C (после 24-часовой инкубации при $+4^{\circ}\text{C}$) для дальнейшего выделения РНК. Тотальную РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini kit Plus, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany) с добавлением в раствор РНК ингибитора РНК-аз RiboLock™ (Fermentas, Lithuania). RIN составил 6,6–8,0, определялся при помощи системы капиллярного электрофореза TapeStation (Agilent Technologies, USA). Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) (концентрация РНК составила 75–210 нг/мкл, $A_{260}/A_{280}=1,85\text{--}2,15$; $A_{260}/A_{230}=1,80\text{--}2,22$). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Fermentas, Lithuania) со случайными гексануклеотидами. Уровень экспрессии генов 9 МЛУ: *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTR1*, *MVP*, и 7 генов монорезистентности: *BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3*, *TYMS* оценивали при помощи обратнотранскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Australia). ПЦР ставили в объеме 15 мкл с 2,5 ед HotStart Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) с соответствующим буфером и 50 нг кДНК. Последовательность праймеров представлена в табл. 1, методика оценки относительной экспрессии генов МЛУ описана ранее [9]. Для калибратора использовали РНК здоровой легочной ткани 10 больных НМРЛ. В качестве результата использовался уровень экспрессии указанных

генов относительно *GAPDH* и нормальной ткани бронхов, вычисляемый по методу Pfaffl [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA). Для проверки гипотезы о значимости различий признака использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

После проведенного лечения эффективность НАХТ была оценена с помощью шкалы RECIST у 27 пациентов. Полная регрессия была достигнута в 1 (3,7 %), частичная регрессия – в 4 (14,8 %) случаях, а наиболее часто встречался эффект стабилизации процесса – в 22 (81,5 %) наблюдениях.

Было установлено, что в нормальных бронхах экспрессия генов: *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCG1*, *ERCC1*, *GSTR1* и *MVP* после проведения НАХТ значительно выше, чем в опухолевой ткани, за исключением гена *TOP2a*, экспрессия которого в опухоли выше, чем в бронхах (рис. 1), т. е. противоопухолевые химиопрепараты накапливаются больше в опухолевой ткани легких, а не в бронхах.

На следующем этапе оценили связь экспрессии генов МЛУ и монорезистентности с основными клинико-морфологическими параметрами. Не было установлено связи экспрессии изучаемых генов в опухоли с возрастом пациентов (данные не представлены) и лимфогенным метастазированием (табл. 2).

У больных с опухолью, соответствующей T_{3-4} , отмечалась сниженная по сравнению с T_{1-2} экспрессия генов *ABCG1*, *ABCG2* и *ERCC1* после НАХТ, что может обуславливать более высокую чувствительность опухоли больных с T_{3-4} к химиотерапии и карбоплатину, в частности, поскольку известно, что высокая экспрессия генов репарации и *ERCC1* определяет устойчивость опухоли легкого к препаратам платины (табл. 2) [16].

При периферической локализации опухоли экспрессия генов *MVP* и *TOP1* выше, чем при центральной локализации, в 2–3 раза (табл. 3). Аденокарцинома, по сравнению с плоскоклеточным раком, отличалась высокой экспрессией *BRCA1*, определяющего резистентность к карбоплатину, и генов *MVP* и *ABCB1*, которые отвечают за устойчивость к винорельбину [18]. Это может явиться одной из важных причин известной в литературе низкой чувствительности аденокарциномы (по

Таблица 1

Последовательность праймеров и проб исследованных генов

Гены	Ампликон	Последовательность	Дизайн
<i>ABCB1</i> NM_000927.4	93 bp	F 5'-gattgacagctacagcacgg-3'	ОД
		R 5'-ggtcgggtgggatagtga-3'	
		Probe 5'-tgccgaacacattggaaggaaa-3'	
<i>ABCB2</i> NM_018833.2 NM_000544.3	153 bp	F 5'-ctggctgtgtgattgacatcct-3'	[10]
		R 5'-gcaagttgattcgagacatggt-3'	
		Probe 5'-aggtagtttgacccccatgccttt-3'	
<i>ABCC1</i> NM_004996.3	87 bp	F 5'-aggtaggtgctgcggaag-3'	ОД
		R 5'-cggagcccttgatagcca-3'	
		Probe 5'-tggtctgagatggacaagtggag-3'	
<i>ABCC2</i> NM_000392.3	85 bp	F 5'-cctgtcggctctggga-3'	ОД
		R 5'-tgccctgatgtgatgtg-3'	
		Probe 5'-ggactgctgtgggacatagg-3'	
<i>ABCC5</i> NM_005688.2	76 bp	F 5'-caagagggtaaaactggttga-3'	ОД
		R 5'-ctaaaatggctgaaatgagagag-3'	
		Probe 5'-ggcagtggtgggaagtggaaaa-3'	
<i>ABCG1</i> NM_004915.3	78 bp	F 5'-cctactacctggccaagaccat-3'	[10]
		R 5'-agtacacgatgctgcagtaggc-3'	
		Probe 5'-acgtgcccttcagatcatgttccagt-3'	
<i>ABCG2</i> NM_004827.2	97 bp	F 5'-aaaggatgtctaagcaggga-3'	ОД
		R 5'-tgaggccaataaggtgagg-3'	
		Probe 5'-tcgaggctgatgaatggagaag-3'	
<i>BRCA1</i> NM_007294.3 NM_007298.3 NM_007297.3 NM_007300.3	107 bp	F 5'-acagctgtgtgtgcttctgtg-3'	ОД
		R 5'-cattgtcctctgtccaggcatc-3'	
		Probe 5'-catcattcaccttggcacaggtgt-3'	
<i>ERCC1</i> XM_005258638.1 Все транскрипты	121 bp	F 5'-ggcgacgtaattcccgacta-3'	ОД
		R 5'-agttcttccccaggctctgc-3'	
		Probe 5'-accacaacctgcaccagactacatcca-3'	
<i>GAPDH</i> NM_002046.3	124 bp	F 5'-gccagccgagccacatc-3'	ОД
		R 5'-ggcaacaatatccactttaccaga-3'	
		Probe 5'-cgccaatacagcaaatccg-3'	
<i>GSTP1</i> NM_000852.3	84 bp	F 5'-ctggtggacatggtgaatgac-3'	ОД
		R 5'-cttggccgctcatagtgtg-3'	
		Probe 5'-aggacctcgctgcaaatacatctc-3'	
<i>MVP</i> NM_017458.3	87 bp	F 5'-ggaggtgctggaaaaggac-3'	ОД
		R 5'-tcctcaaaatcaagcagcg-3'	
		Probe 5'-ctgcccaacactgcctccat-3'	
<i>RRM1</i> NM_001033.3	94 bp	F 5'-actaagcacctgactatgctatcc-3'	ОД
		R 5'-cttccatcacatcactgaacacttt-3'	
		Probe 5'-cagccagatcgctgtcttaacttgca-3'	

Продолжение таблицы 1

TOP1 NM_003286.2	97 bp	F 5'-ggcgagtgaatctaaggataatgaa -3'	ОД
		R 5'- tggatattcttaaaagggtacagcgaa -3'	
		Probe 5'-accattttcccatcatcctttgttctgagc -3'	
TOP2A NM_001067.3	75 bp	F 5'-agtcgctttcagggttcttgag-3'	ОД
		R 5'-tttcatttacaggctgcaatgg-3'	
		Probe 5'-cccttcacgaccgtcaccatgga-3'	
TUBB3 NM_006086.3	71 bp	F 5'-gggccaagttctgggaagtc-3'	ОД
		R 5'-cgagtcgccacgtagttg-3'	
		Probe 5'-atgagcatggcatcgacccagc-3'	
TYMS NM_001071.2	91 bp	F 5'-tctggaagggtgttttga-3'	ОД
		R 5'-tccagattttcactccctt-3'	
		Probe 5'-tccttagcattgtggatcccttga-3'	

Примечание: все пробы – FAM →BHQ1; NM – номер последовательности РНК в NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>); bp – пары оснований; F – прямой праймер; R – обратный праймер; ОД – оригинальный дизайн.

Таблица 2

Связь экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого с размером опухоли и лимфогенным метастазированием

Гены	Размер опухоли		Лимфогенное метастазирование	
	T ₁₋₂	T ₃₋₄	N ₀	N ₁₋₃
ABCB1	0,40 ± 0,22	0,13 ± 0,05	0,25 ± 0,16	0,16 ± 0,06
ABCB2	0,33 ± 0,15	0,28 ± 0,07	0,30 ± 0,10	0,28 ± 0,08
ABCC1	0,98 ± 0,78	0,56 ± 0,15	0,80 ± 0,50	0,58 ± 0,17
ABCC2	0,07 ± 0,05	0,21 ± 0,06	0,26 ± 0,11	0,14 ± 0,06
ABCC5	0,65 ± 0,24	0,52 ± 0,11	0,59 ± 0,18	0,53 ± 0,12
ABCG1	0,42 ± 0,17*	0,17 ± 0,05	0,23 ± 0,13	0,23 ± 0,06
ABCG2	0,58 ± 0,36*	0,16 ± 0,06	0,24 ± 0,12	0,27 ± 0,13
BRCA1	0,10 ± 0,07	0,37 ± 0,13	0,46 ± 0,23	0,23 ± 0,11
ERCC1	0,37 ± 0,09*	0,13 ± 0,03	0,19 ± 0,08	0,18 ± 0,05
GSTP1	0,40 ± 0,20	0,40 ± 0,16	0,24 ± 0,16	0,49 ± 0,17
MVP	0,63 ± 0,21	0,42 ± 0,11	0,50 ± 0,17	0,45 ± 0,12
RRM1	0,17 ± 0,01	0,32 ± 0,11	0,14 ± 0,02	0,36 ± 0,12
TOP1	0,33 ± 0,19	0,21 ± 0,07	0,25 ± 0,13	0,23 ± 0,08
TOP2a	0,76 ± 0,25	2,46 ± 1,12	1,02 ± 0,63	2,61 ± 1,28
TYMS	0,25 ± 0,12	0,31 ± 0,08	0,38 ± 0,10	0,26 ± 0,08
TUBB3	0,51 ± 0,07	1,21 ± 0,43	1,27 ± 0,59	0,95 ± 0,43

Примечание: * – различия между выборками статистически значимы.

сравнению с плоскоклеточным раком) к химиотерапии [5].

После проведения НАХТ была оценена экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани у больных с частичной регрессией и стабилизацией. Статистически значимых различий не установлено, что связано с небольшой частотой больных с частичной регрессией ($n=4$). Однако на рис. 2 хорошо виден низкий уровень экспрессии большинства генов МЛУ и монорезистентности в опухоли легкого больных с частичной регрессией (для генов *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC2*, *ABCG1*, *TYMS* снижение на уровне тенденции, $0,05 < p < 0,01$) по сравнению с опухолью больных со стабилизацией. Ранее на опухоли молочной железы были установлены аналогичные результаты. Показано, что для достижения эффекта НАХТ важным является направление изменения экспрессии, а не исходный уровень экспрессии генов МЛУ до лечения. Уменьшение экспрессии генов МЛУ в опухоли молочной железы после проведения

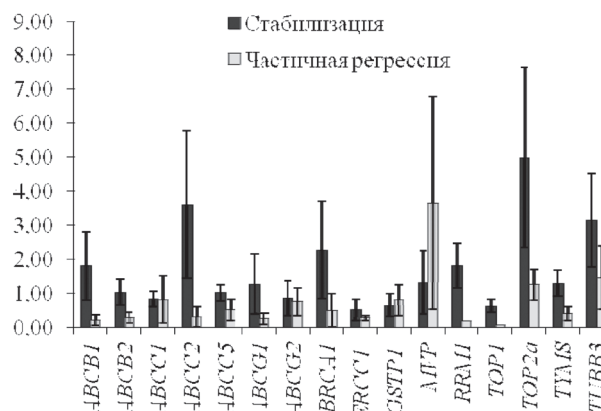


Рис. 2. Экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого у больных с различным ответом на НАХТ

НАХТ сочеталось с хорошим ответом на лечение. Повышение экспрессии этих генов было связано с отсутствием непосредственного эффекта НАХТ [3, 4, 9]. Динамический процесс формирования

Таблица 3

Связь экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого с гистотипом и локализацией опухоли

Гены	Гистотип		Локализация	
	Аденокарцинома	Плоскоклеточный	Периферическая	Центральная
ABCB1	0,24 ± 0,09*	0,10 ± 0,03	0,26 ± 0,11	0,13 ± 0,05
ABCB2	0,33 ± 0,18	0,22 ± 0,06	0,36 ± 0,10	0,21 ± 0,07
ABCC1	0,12 ± 0,06	0,76 ± 0,31	0,54 ± 0,22	0,76 ± 0,33
ABCC2	0,25 ± 0,07	0,15 ± 0,07	0,12 ± 0,04	0,23 ± 0,09
ABCC5	0,25 ± 0,05	0,66 ± 0,15	0,39 ± 0,09	0,71 ± 0,16
ABCG1	0,17 ± 0,05	0,22 ± 0,07	0,25 ± 0,09	0,21 ± 0,07
ABCG2	0,13 ± 0,04	0,34 ± 0,17	0,31 ± 0,17	0,20 ± 0,08
BRCA1	0,64 ± 0,33*	0,17 ± 0,05	0,51 ± 0,23	0,16 ± 0,04
RRM1	0,28 ± 0,15	0,29 ± 0,13	0,28 ± 0,12	0,28 ± 0,13
GSTP1	0,13 ± 0,11	0,42 ± 0,19	0,29 ± 0,11	0,52 ± 0,23
MVP	1,09 ± 0,62*	0,30 ± 0,08	0,64 ± 0,12*	0,30 ± 0,13
ERCC1	0,13 ± 0,05	0,15 ± 0,05	0,25 ± 0,07	0,13 ± 0,04
TOP1	0,25 ± 0,22	0,14 ± 0,05	0,38 ± 0,12*	0,10 ± 0,04
TOP2a	0,38 ± 0,28*	3,28 ± 1,50	0,83 ± 0,21	3,34 ± 1,69
TYMS	0,37 ± 0,17	0,27 ± 0,09	0,34 ± 0,10	0,25 ± 0,09
TUBB3	2,21 ± 1,08*	0,87 ± 0,39	1,52 ± 0,58	0,59 ± 0,31

Примечание: * – различия между выборками статистически значимы.

МЛУ, о котором свидетельствует повышенный или сниженный уровень экспрессии генов МЛУ после химиотерапии, может являться универсальным механизмом лекарственной устойчивости опухолей многих локализаций в клинических условиях.

Заключение

Была изучена экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в нормальной ткани бронхов и опухолевой ткани НМРЛ после проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин. Показан высокий уровень экспрессии некоторых генов МЛУ и монорезистентности в бронхах, по сравнению с опухолевой тканью, у больных Т₁₋₂ при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным раком. Установлена тенденция к снижению уровня экспрессии генов МЛУ в опухоли больных с частичной регрессией по сравнению с опухолью больных со стабилизацией процесса, что соответствует нашим данным, полученным на опухоли молочной железы [3, 4, 9].

Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» соглашение № 8291 от 27 августа 2012 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А.И. Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака лёгкого // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 154–160.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 232 с.
3. Литвяков Н.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М. и др. Связь безметастатической выживаемости больных раком молочной железы и вектора изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли при проведении неоадьювантной химиотерапии // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 3. С. 334–340.
4. Литвяков Н.В. Градиентный феномен экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неоадьювантной химиотерапии: связь с прогрессированием заболевания // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 4 (58). С. 5–11.
5. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е. и др. Неоадьювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 4–8.
6. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.
7. Butts C.A., Ding K., Seymour L. et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10 // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 28. P. 29–34.
8. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
9. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M. et al. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 71 (1). P. 153–163.
10. Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P. et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 355 (10). P. 983–991.
11. Porhanov V.A., Poliakov I.S., Kononenko V.B. et al. Surgery for Stage III A-B NSCLC (with mediastinal lymph nodes involvement) // J. Thorac. Oncol. 2007. Vol. 2 (8). S. 787.
12. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR // Nucleic Acids Res. 2001. Vol. 29. e. 45.
13. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview // Adv. Drug Deliv. Rev. 2003. Vol. 55 (1). P. 3–29.
14. Schettino C., Bareschino M.A., Maione P. et al. The potential role of pharmacogenomic and genomic in the adjuvant treatment of early stage non small cell lung cancer // Current genomics. 2008. Vol. 9 (4). P. 252–262.
15. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2012. // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. P. 10–29.
16. Simon G.R., Ismail-Khan R., Bepler G. Nuclear excision repair-based personalized therapy for non-small cell lung cancer: from hypothesis to reality // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. P. 1318–1328.
17. Song W.A., Zhou N.K., Wang W. et al. Survival benefit of neo-adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials // J. Thorac. Oncol. 2010. Vol. 5 (4). P. 510–516.
18. Su C., Zhou S., Zhang L. et al. ERCC1, RRM1 and BRCA1 mRNA expression levels and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer // Med. Oncol. 2011. Vol. 28 (4). P. 1411–1417.

Поступила 7.10.13

ВЛИЯНИЕ НУКЛЕОСПЕРМАТА НАТРИЯ НА ХАРАКТЕР ИНТЕГРАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова, А.И. Шихлярова, Г.Я. Марьяновская,
Л.П. Барсукова**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, e-mail: protasovap@yandex.ru*

Проведено изучение развития общих адаптационных реакций у 20 больных с опухолями органов головы и шеи III–IV стадий в ответ на воздействие нуклеоспермата натрия при проведении послеоперационной химиотерапии. После введения препарата наблюдался однонаправленный переход спектра различных фоновых реакций в стрессорный тип острой и хронической формы с уровнем лейкоцитоза $14,0 \times 10^9/\text{л}$. Этот эффект имел краткосрочный и обратимый характер. На 6-е сут регистрировали развитие антистрессорных реакций тренировки и активации с повышением уровня лимфоцитов и содержанием лейкоцитов на верхних границах нормы, что имело позитивный биологический и клинический смысл.

Ключевые слова: опухоли органов головы и шеи, нуклеоспермат натрия, адаптационные реакции.

INFLUENCE OF SODIUM NUCLEOSPERMATE ON THE NATURE OF THE BODY'S INTEGRATED REACTIONS IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR HEAD AND NECK CANCER

*M.A. Yengibaryan, Yu.V. Ulyanova, A.I. Shikhliarova, G.Ya. Maryanovskaya, L.P. Barsukova
Rostov Research Oncologic Institute of Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don
63, 14 line, 344037-Rostov-on-Don, Russia, e-mail: protasovap@yandex.ru*

The development of adaptation responses to sodium nucleospermate during postoperative chemotherapy was studied in 20 patients with stage III–IV head and neck cancer. Unidirectional transition of different background reactions to acute and chronic stress with leucocytosis level of $14,0 \times 10^9/\text{L}$ was observed after injecting the agent. This effect was short-term and reversible. On day 6, the development of anti-stress reactions of training and activation with increase in the level of lymphocytes and upper normal limits of leukocyte count was registered, thus showing positive biological and clinical effect.

Key words: head and neck tumors, sodium nucleospermate, adaptation reactions.

Проблема совершенствования лечения больных с местнораспространенными опухолями головы и шеи остается актуальной. С каждым годом увеличивается количество пациентов с распространенностью опухолевого процесса, соответствующей III и IV стадиям. Как правило, у таких больных на момент поступления в стационар наблюдается снижение общей реактивности организма, угнетение иммунных реакций, что неблагоприятно сказывается на течении послеоперационного периода.

Отечественный стимулятор кроветворения – нуклеоспермат натрия (Полидан) – нашел широкое применение как самостоятельный вирусоподавляющий, иммуномодулирующий и антитоксический препарат, а также как сопроводительное средство

противоопухолевой цитотоксической терапии для предупреждения развития лейкопении. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, у больных с опухолями органов головы и шеи и у больных мелкоклочным раком легкого, получающих интенсивную химиотерапию по схеме САМ, препарат позволяет уменьшить глубину лейкопении, сократить ее длительность, предотвратить инфекционные осложнения и продолжать повторные курсы лечения через 14–17 дней [1, 2].

Положительный клинический эффект Полидана сопровождается повышением антиоксидантной активности, что расширяет патогенетические аспекты его влияния и указывает на необходимость терапии и профилактики отставленной нейроэндокринной

токсичности [8, 10, 12]. С этих позиций выявляется возможность корректирующего влияния препарата на глубинные патологические сдвиги гипоталамической интеграции диэнцефальной области головного мозга, которая, как известно, включает триггерные механизмы формирования интегральных реакций организма.

Стресс как адекватная форма ответа на разные по природе, но значительные по силе патогенные воздействия, включая опухолевую болезнь, иллюстрирует основную закономерность между величиной воздействия и качеством реакции [6, 11]. Однако это не единственная форма приспособительной реакции организма как целого. В 70-е годы прошлого столетия стали известны еще три архетипа общих адаптационных реакций с характерными для них симптомокомплексами изменений, альтернативными стрессу [5]. Это антистрессорные реакции физиологического типа, возникающие в ответ на воздействия «слабой» и «средней» силы, – тренировка и активация соответственно. Реакцию активации принято разделять на спокойную и повышенную, в зависимости от степени повышения резистентности организма.

Открытие закономерности развития различных реакций в зависимости от силы раздражителя легло в основу теории адаптационной деятельности организма. Эта теория была дополнена установлением периодической системы повторения тетрады адаптационных реакций и характеризовала сложившуюся многоуровневую систему адаптивного реагирования [3, 4]. Периодическая повторяемость одноименных адаптационных реакций на разных уровнях реактивности позволяет организму гибко приспосабливаться к широчайшему диапазону воздействий окружающей среды и обеспечивать поддержание гомеостаза и повышение резистентности.

Представляет интерес оценка влияния нуклеоспермата натрия с позиций теории неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) в патологических условиях опухолевого процесса у людей. Поскольку процессы развития опухолевой болезни включают нарушение деятельности нейроэндокринной системы и разрегулированность гомеостаза, наш подход имел общую основу – динамическое адаптивное реагирование организма, оцениваемое по критериям ОНАР и уровням реактивности.

Цель исследования – определение изменений характера интегральных адаптационных реакций организма по сигнальным критериям крови под влиянием нуклеоспермата натрия у пациентов при комбинированной терапии опухолей органов головы и шеи.

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных с опухолями головы и шеи III и IV стадии, перенесших обширные хирургические вмешательства и получающих адъювантную полихимиотерапию (ПХТ). В схему адъювантной ПХТ были включены препараты: блеомицин, цисплатин, метотрексат. Сопроводительная терапия проводилась больным основной группы (20 человек) и включала введение нуклеоспермата натрия по 5 мл внутримышечно ежедневно в течение 5 дней, начиная с первого дня послеоперационного химиотерапевтического лечения. Контрольную группу (20 человек) составили аналогичные больные, которым сопроводительная терапия нуклеосперматом натрия не проводилась. На проведение исследования было получено разрешение локального комитета по биоэтике ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ.

Изучение структуры общих адаптационных реакций у больных основной группы проводилось в три этапа: 1 – до введения нуклеоспермата натрия (фон); 2 – через сутки после первого введения нуклеоспермата натрия (2-е сут); 3 – после окончания введения препарата (6-е сут). В контрольной группе сроки точек исследования совпадали с основной группой.

На каждом этапе исследования определяли характер адаптационной реакции по сигнальным параметрам лейкограммы в соответствии с принципом индивидуализации, т.е. у каждого пациента без усреднения данных. После идентификации типа реакции на каждом этапе определяли частоту выявления однотипных реакций в каждой группе, что позволило установить кластеры доминирующих состояний и оценить действие препарата на интегральные процессы адаптации. Завершающим этапом оценки адаптационных реакций организма было определение коэффициента соотношения общего числа типов антистрессорных реакций и стресса ($K^{AC/C}$), величина которого отражала динамику переходов на всем периоде наблюдения [7]. Решение этих задач осуществлялось после анализа сигнальных показателей реакций, полученных при

микроскопировании мазков крови, окрашенных по Романовскому–Гимза, и подсчета форменных элементов крови у пациентов не менее чем на 200 клеток, что повышало прогностическую значимость показателей [9]. Согласно принятой классификации, при содержании в формуле у людей менее 20 % лимфоцитов идентифицировали реакцию стресс, при 21–27 % лимфоцитов – реакцию тренировки, при 28–33 % – спокойную активацию, при 34–40 % – повышенную активацию, а выше 40 % – переактивацию [3, 4]. Об уровне реактивности и напряженности реакций судили по числу лимфоцитов и выраженности элементов напряженности, в первую очередь, эозинофилов и моноцитов, а также абсолютному числу лейкоцитов.

Для определения степени стресса использовалась шкала оценки уровней реактивности по Л.Х. Гаркави с дифференцированным подходом, так как при стрессе относительное число лимфоцитов мало: до 10 % – стресс очень тяжелый (очень низкие уровни реактивности), 11–15 % – стресс менее тяжелый (низкие уровни реактивности), 16–17 % – стресс средней тяжести (средние уровни реактивности) и, наконец, 18–19 % – стресс высоких уровней реактивности.

Результаты и обсуждение

Клиническая оценка показала, что основными осложнениями после обширных хирургических вмешательств по поводу местнораспространенных опухолей органов головы и шеи являлись: нагноения, формирование плоточных свищей (после рас-

ширенных ларинго-фарингэктомий), длительная эпителизация послеоперационных полостей (после резекций верхней челюсти).

При анализе показателей крови при введении нуклеоспермата натрия больным с опухолями органов головы и шеи, начиная с первого дня послеоперационной ПХТ, установлено, что до ее начала у всех больных обеих групп идентифицировались разные типы адаптационных реакций, структура которых в сравниваемых группах была сопоставима. При этом напряженные антистрессорные реакции составляли 80 % всей выборки (по группам – 38 и 42 %), преобладающим типом была реакция тренировки, которая в 2,5 раза встречалась чаще, чем реакция спокойной активации, и в 5 раз чаще, чем повышенная. Уровень лейкоцитов соответствовал норме (табл. 1, 2). Реакция «стресс» отмечена у 20 % пациентов только в острой форме с характерной для нее лимфопенией, нейтрофилизом, анэозинофилией, с повышением абсолютного числа лейкоцитов в 1,5–1,7 раза относительно антистрессорных адаптационных реакций.

На 2-е сут после начала лечения, т.е. после первого введения нуклеоспермата натрия, картина адаптивных состояний в основной группе значительно изменилась (табл. 1). Основным событием явилось то, что у всех пациентов было зарегистрировано развитие стресса в острой и хронической форме. В исходном состоянии хронический стресс отсутствовал. Общее число лейкоцитов достигло уровня $14,0 \times 10^9/\text{л}$, а относительное содержание

Таблица 1

Клеточный состав крови и структура адаптационных реакций у больных со злокачественными опухолями органов головы и шеи при комбинированной терапии с использованием нуклеоспермата натрия (основная группа, n=20)

Тип адаптационной реакции	До начала лечения нуклеосперматом натрия				В ходе лечения с введением нуклеоспермата натрия							
					2-е сут				6-е сут			
	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %
Острый стресс	11,45	79,5	12,5	20,0	14,0	77,3	16,3	30,0	11,4	81,0	14,0	20,0
Хронический стресс	–	–	–	0	10,1	75,1	16,0	70,0**	7,6	72,0*	14,0	10,0
Тренировка	7,8*	66,0	24,0*	50,0	–	–	–	0	9,1	66,6*	23,8*	50,0
Спокойная активация	6,8*	58,0*	34,5*	20,0	–	–	–	0	10,1	57,0*	31,5*	20,0
Повышенная активация	7,74*	53,0*	38,0*	10,0	–	–	–	0	–	–	–	0
K^{AC}/C	–	–	–	4,0	–	–	–	0	–	–	–	2,3**

Примечания: * – различия содержания элементов крови между острым стрессом и антистрессорными реакциями статистически значимы ($p < 0,05$);

** – различия частоты развития адаптационных реакций (AP) до и на этапах введения нуклеоспермата натрия статистически значимы ($p < 0,01$).

нейтрофилов увеличилось относительно исходного состояния в среднем до 76 %. Очевидно, в связи со спецификой действия Полидана (стимуляция нейтрофильного роста и созревания нейтрофилов) закономерно проявился ожидаемый результат – значительное увеличение сегментоядерных нейтрофилов. Однако был выявлен новый аспект неспецифического влияния препарата: полное отсутствие в структуре адаптационных реакций физиологического типа, что подтверждало дискретный переход этих реакций в состояние стресса и свидетельствовало об очевидном напряжении адаптационных систем организма. Как оказалось, наблюдаемые изменения были кратковременны и обратимы.

На 6-е сут исследования наблюдалось восстановление утраченных ранее типов антистрессорных реакций, за исключением повышенной активации. Хотя оставшаяся небольшая доля острого стресса в 2 раза превышала долю хронического, их общая суммарная частота встречаемости была на 40 % ниже, чем частота выявления нормотипов адаптационных реакций (тренировки и активации).

В этот период важным фактором формирования физиологических типов неспецифических адаптационных реакций спокойной активации и, особенно, тренировки явилось стабильное поддержание высокого уровня общего содержания лейкоцитов в крови до $9\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$, что обеспечивало двойственный защитный эффект при проведении комбинированного противоопухолевого лечения. Во-первых, количественный уровень лейкоци-

тарных клеток позволял осуществлять в полной мере адъювантную терапию больным с опухолями органов головы и шеи. Во-вторых, качественно иной характер симптомокомплекса изменений в организме, свойственный реакциям тренировки и активации, обеспечивал на уровне организма повышение неспецифической резистентности, что способствовало улучшению клинического эффекта и качества жизни.

При оценке клинического эффекта в результате применения нуклеоспермата натрия у всех больных основной группы, получавших адъювантную химиотерапию, не было отмечено рвоты, лейко- и тромбоцитопении, эпителиита, тошноты, снижение артериального давления проявлялось незначительно и не требовало медикаментозной коррекции. При проведении больным контрольной группы адъювантной ПХТ наблюдались общие и местные побочные реакции (тошнота и рвота – у 100 % больных, гемодинамические нарушения, лейкопения – у 95 %, тромбоцитопения – у 5 %, явления эпителиита – у 30 %). У больных основной группы в послеоперационном периоде глоточный свищ сформировался лишь в 2 случаях, это осложнение консервативно купировалось к 21-м сут, нагноения послеоперационных ран не наблюдалось. Однако при введении нуклеоспермата натрия у 1/3 больных отмечался кратковременный подъем температуры тела до 38°C (что является побочным действием этого препарата) при отсутствии каких-либо воспалительных изменений со стороны послеоперационной раны. В контрольной группе глоточный

Таблица 2

Клеточный состав крови и структура адаптационных реакций у больных со злокачественными опухолями органов головы и шеи при комбинированной терапии (контрольная группа, n=20)

Тип адаптационной реакции	До начала лечения				В ходе комбинированного лечения							
					2-е сут				6-е сут			
	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %
Острый стресс	10,8	73,5	13,5	30,0	8,4	74,2	18,3	40,0	3,5	76,5	12,5	30,0
Хронический стресс	—	—	—	0	9,5	76,8	17,6	10,0	2,5	74,5	16,5	30,0
Тренировка	8,1	67,0	23,0*	40,0	7,2*	69,5	20,5	30,0	3,7	67,5*	21,3*	20,0**
Спокойная активация	5,9	59,0*	32,5*	30,0	5,4*	61,2*	27,0*	10,0	2,9	63,0*	26,0*	10,0**
Повышенная активация	7,5	56,0*	36,0*	00,0	—	—	—	10,0	—	—	—	0
K^{AC}/C	—	—	—	2,5	—	—	—	1,0	—	—	—	0,5**

Примечания: * – различия содержания элементов крови между острым стрессом и антистрессорными реакциями статистически значимы ($p < 0,05$); ** – различия частоты развития адаптационных реакций (AP) в исходном состоянии и на этапах лечения статистически значимы ($p < 0,01$).

свищ сформировался у 5 пациентов, нагноения послеоперационных ран отмечались в 10 случаях.

Динамические переходы адаптивных состояний в процессе курсового применения нуклеоспермата натрия можно продемонстрировать кривой, образованной значениями коэффициента соотношения антистрессорных реакций и стресса (К АС/С). Величина этого коэффициента в исходном состоянии, соответствующая 4,0 ед., указывала на достаточно высокую позицию антистрессорного потенциала (4-кратное превышение уровня физиологических состояний над патологическими. Уже на 2-е сут К АС/С снижается до 0, демонстрируя, по словам Г. Селье, «защиту путем повреждения». Однако этот эффект кратковременный и обратимый – на 6-е сут у большинства пациентов структура реакций изменялась путем формирования антистрессорных реакций, что обуславливало увеличение К АС/С до 2,3 (табл. 1, рис. 1). Следовательно, структура адаптационных реакций при использовании нуклеоспермата натрия, с одной стороны, указывала на начальный стрессогенный механизм возникающего лейкоцитоза, с другой – определяла причину иммуностимулирующего эффекта, свойственного реакциям тренировки и, особенно, активации.

С позиций теории адаптивного реагирования важным результатом влияния препарата явилась возможность перевода реакций организма с очень низких на более высокие уровни реактивности. Эти уровни, как известно, отличаются меньшими энерготратами, сбалансированностью иммунного и эндокринного статуса, что способствует повышению неспецифической, в том числе противоопухолевой резистентности. Нами были оценены уровни реактивности по балльной шкале, разработанной Л.Х. Гаркави, учитывающей значения общего числа лейкоцитов, относительного числа лимфоцитов (лф), а также степени напряжения по вспомогательным критериям – числу эозинофилов (э) и моноцитов (м).

До начала лечения в обеих группах больных у 40 % пациентов с опухолями органов головы и шеи формирование интегративных адаптационных реакций происходило на очень низких уровнях реактивности (лф – 8–10 %, э – 0 %, м – 14–17 %). С такой же частотой отмечалось развитие реакций и на низких уровнях (лф – 13–15 %, э – 0,5–1 %, м – 11–13 %). Развитие адаптационных реакций на средних уровнях реактивности (лф – 16–17 %, э – 1–2 %, м – 8–10 %) было в 4 раза снижено, а на высоких уровнях (лф – 18–19 %, э – 1,5–3 %, м – 4–7 %) не наблюдалось. В основной группе на 2-е сут (после 1-го введения препарата) у 100 % пациентов отмечалось формирование стрессорных реакций на очень низких и низких уровнях реактивности. К 6-м сут ситуация в этой группе характеризовалась позитивной направленностью переходов не только к антистрессорным реакциям, но и переходов стресса с очень низких на низкие и даже средние уровни реактивности в 80 % случаев. Наблюдаемые переходы свидетельствовали о согласованности процессов адаптации как в отношении формирования интегральных реакций антистрессорного типа, так и в отношении их формирования на более энергетически выгодных уровнях реактивности, подтверждая роль абсолютной и относительной значимости величины воздействия на организм.

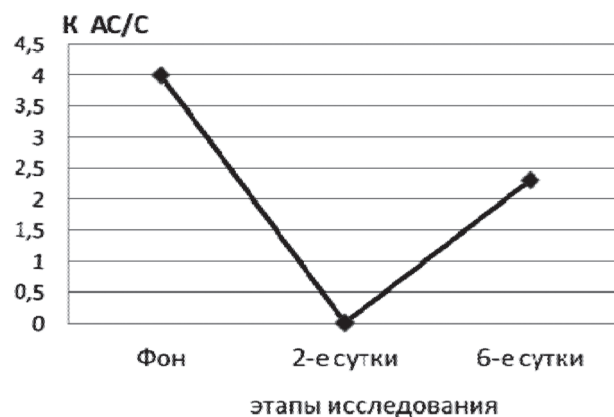


Рис. 1. Динамика соотношения антистрессорных реакций и стресса после введения нуклеоспермата натрия при комбинированном лечении больных с опухолями органов головы и шеи

э – 1–2 %, м – 8–10 %) было в 4 раза снижено, а на высоких уровнях (лф – 18–19 %, э – 1,5–3 %, м – 4–7 %) не наблюдалось. В основной группе на 2-е сут (после 1-го введения препарата) у 100 % пациентов отмечалось формирование стрессорных реакций на очень низких и низких уровнях реактивности. К 6-м сут ситуация в этой группе характеризовалась позитивной направленностью переходов не только к антистрессорным реакциям, но и переходов стресса с очень низких на низкие и даже средние уровни реактивности в 80 % случаев. Наблюдаемые переходы свидетельствовали о согласованности процессов адаптации как в отношении формирования интегральных реакций антистрессорного типа, так и в отношении их формирования на более энергетически выгодных уровнях реактивности, подтверждая роль абсолютной и относительной значимости величины воздействия на организм.

В контрольной группе у всех больных на фоне проведения адъювантной химиотерапии показатели адаптационных реакций существенно ухудшились. Исходные реакции, тестированные до лечения как антистрессорные, напряженные и как реакции низких уровней реактивности, перешли в стрессорные еще более низких уровней реактивности и к 6-м сут в 100 % случаев тестировались как напряженные, а К АС/С снизился в 5 раз. Эти изменения соответствовали тяжести состояния больных, подвергшихся курсовому химиотерапевтическому лечению и расширенным операциям.

Заключение

Проведенный анализ адаптационных реакций больных с опухолями головы и шеи III–IV стадий, тестируемых в обеих группах до начала лечения, свидетельствовал о формировании напряженных антистрессорных реакций на низких энергозатратных уровнях реактивности, что определило целесообразность терапевтического сопровождения противоопухолевого лечения. При комбинированном лечении онкологических больных впервые показан интегральный механизм влияния нуклеоспермата натрия, который демонстрирует количественно-качественный принцип адаптивного реагирования на фоне повышения числа лейкоцитов до уровня, позволяющего осуществлять полноценную противоопухолевую терапию на фоне развития гармоничных антистрессорных реакций высоких, метаболически выгодных уровней реактивности.

В результате проведенного исследования можно сделать вывод о целесообразности идентификации типов адаптационных реакций и уровней реактивности как объективного критерия состояния организма и достижения контролируемой физиологической нагрузки при использовании нуклеоспермата натрия в плане послеоперационной и сопроводительной терапии при хирургическом и химиотерапевтическом лечении злокачественных опухолей органов головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б., Бодягин Д.А., Борисов В.И. и др. Нуклеоспермат натрия – новый стимулятор лейкопоэза у онкологических больных // Клинический вестник. 1997. № 1. С. 85–86.
2. Бычков М.Б., Горбунова В.А., Трещалина Е.М. Дозоинтенсивная химиотерапия мелкоклеточного рака легкого по схеме САМ с нуклеосперматом натрия // Тезисы докл. конф. «Актуальные вопросы онкологии». СПб., 1996. С. 47.
3. Гаркави Л.Х. Об общей неспецифической адаптационной «реакции активации», способствующей борьбе организма с опухолью // Вопросы клинической онкологии и нейроэндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Ростов н/Д, 1968. С. 341–348.
4. Гаркави Л.Х. Адаптационная «реакция активации» и ее роль в механизме противоопухолевого влияния раздражений гипоталамуса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Донецк, 1969. 30 с.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург: РИА «Филантроп», 2002. Ч. I. 196 с.
6. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург: РИА «Филантроп», 2003. Ч. II. 336 с.
7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д, 1990. 223 с.
8. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма // Открытия в СССР. М., 1975. № 3. С. 56–61.
9. Квакина Е.Б., Уколова М.А. О различных адаптационных реакциях в зависимости от силы воздействия магнитного поля // Материалы II Всесоюз. совещания по изучению влияния магнитных полей на биологические объекты. М., 1969. С. 107–110.
10. Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Шимина Г.Г. и др. Изучение гемостимулирующей активности нуклеопротеидного комплекса, выделенного из плаценты человека // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5 (53). С. 34–38.
11. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука, 1972. 118 с.
12. Шульга В.Я. Клиника и патогенез отставленной нейроэндокринной токсичности ФОС. Доклад на I съезде токсикологов России. М., 1998. С. 231.

Поступила 19.04.13

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ КАНЦЕРОЛИЗА ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО СКРИНИНГА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ

А.А. Орловский, О.А. Кленов, С.П. Залеток, В.Ф. Чехун

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев, Украина
03022, ул. Васильковская, 45, г. Киев, Украина, e-mail: orlovaleks1955@mail.ru*

Представлены данные расширенной апробации запатентованного ранее метода преддоклинического скрининга противоопухолевой активности продуктов, которые предполагается применять в лечебном питании онкологических больных. Метод основан на оригинальной модификации реакции канцеролиза. На ряде перевивных опухолевых моделей показано, что повышение или снижение (относительно интактного контроля) канцеролитической активности сыворотки крови здоровых животных при потреблении ими испытуемых продуктов однозначно соответствует торможению или ускорению роста экспериментальных опухолей у животных-опухоленосителей.

Ключевые слова: скрининг противоопухолевой активности продуктов питания, реакция канцеролиза, экспериментальные опухоли.

APPLICATION OF CANCEROLYSIS REACTION TO PRIMARY SCREENING OF CLINICAL FOOD'S ACTIVITY

A.A. Orlovsky, O.A. Klenov, S.P. Zaletok, V.F. Chekhun
*R.E. Kavetsky institute of experimental pathology, oncology and radiobiology of NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine
45, Vasilevskaya Street, 03022-Kiev, Ukraine, e-mail: orlovaleks1955@mail.ru*

There are presented the data of an extended trial of a previously patented method for pre-non-clinical screening of foods being suggested for clinical nutrition of the cancer patients. The method is based on an original modification of cancerolysis reaction. In a series of different transplantable tumor models, it is shown that increase or decrease (versus the intact animals) of the blood serum cancerolysis activity in the healthy animals fed with the tested foods is in univocal correspondence with retardation or acceleration of tumor growth in tumor-bearing animals.

Key words: screening of clinical food's activity, cancerolysis reaction, experimental tumors.

В настоящее время доклинические испытания потенциальных противоопухолевых агентов представляют собой длительный и высокзатратный процесс. С целью сокращения времени и средств применяются различные методы преддоклинического отбора (скрининга) потенциальных противоопухолевых агентов, чтобы в последующих полномасштабных онкологических экспериментах исследовать лишь наиболее действенные агенты. Однако в отличие от собственно доклинических испытаний преддоклинические исследования не стандартизированы, и разные лаборатории используют для этого различные подходы, вследствие чего данные исследований не всегда сопоставимы между собой. Кроме того, большинство таких методов предусматривает испытания *in vitro* (в культурах клеток и др.), что не всегда дает адекватную

информацию о действии тех же веществ *in vivo* и, во всяком случае, не дает возможности предсказать их оптимальные дозы и схемы применения *in vivo*.

В связи с этим в нашем институте проводятся исследования, направленные на создание комплекса методов ускоренного скрининга, которые дают возможность быстро и при сравнительно небольших затратах оценить широкий спектр веществ, доз и схем их применения. В частности, для скрининга потенциальных лечебных агентов, для которых не предусматривается прямое цитотоксическое действие на клетки опухолей, а также для скрининга пищевых продуктов, потенциально предназначенных для лечебного и повседневного питания онкологических больных, нами применяются методы согласно патентам [4–6]. В основе методов [4–6] лежит оригинальная модификация

[4] известной реакции канцеролиза (неиммунного цитолиза опухолевых клеток сывороткой или плазмой крови) [2], которая многократно повышает точность, воспроизводимость, диагностическую и прогностическую ценность этой реакции.

Целью исследования является оценка информативности предлагаемого метода скрининга путем анализа соотношений между изменениями канцеролитического индекса сыворотки крови здоровых животных и изменениями скорости роста трансплантированных животным опухолей.

Материалы и методы

Канцеролитическую реакцию (КЛ-реакцию) проводили в соответствии с патентом [1], учитывая следующие ее особенности, выявленные в наших предшествующих исследованиях: 1) КЛ-реакцию, обусловленную главным образом не экзогенной перфорацией клеточной мембраны, а программированной смертью клеток (аутофагией или апоптозом), индуцируемой цитокинами сыворотки; 2) необходимость сохранения интактного экстрацеллюлярного матрикса для адекватного реагирования клеток на цитокины; 3) концентрацию клеток-мишеней в реакционной смеси, которая формируется как результирующая процессов собственно цитолиза и деления клеток, в связи с чем в динамике она изменяется квазипериодически, причем величина периода зависит от спектра цитокинов в реакционной смеси и в реальных опытах не может быть предсказана заранее для каждого образца.

Реакцию проводили в 96-луночных круглодонных серологических планшетах (в отличие от классической методики [2], использующей гематологические меланжеры, что исключало последующее внесение останавливающего раствора). Рабочие разведения (1:100) сыворотки крови интактных животных (нелинейных мышей или крыс) или здоровых животных того же вида, пола и возраста, получавших на протяжении 7 сут испытываемый пищевой продукт (в соответствии с патентом [5]), а также рабочую суспензию (2 млн клеток/мл) клеток-мишеней – клеток асцитного рака Эрлиха готовили на изотоническом растворе натрия хлорида. В отличие от классической методики [2], клетки-мишени не отмывали от асцитной жидкости центрифугированием, во избежание утраты нативного экстрацеллюлярного матрикса. В каждую рабочую лунку вносили сначала 100 мкл

рабочего разведения сыворотки, а затем 100 мкл рабочей суспензии клеток-мишеней. В каждом рабочем ряду лунок для каждого образца сыворотки формировали таким способом (в отличие от классической методики) 4 лунки с идентичной реакционной смесью. После этого планшеты инкубировали в термостате при 37°C. После окончания времени инкубации (30 мин – для первой лунки каждого ряда, 60 мин – для второй, 90 мин – для третьей, 120 мин – для четвертой) реакцию останавливали (в отличие от классической методики), внося в лунки по 10 мкл насыщенного раствора бихромата калия, после чего содержимое лунки тщательно пипетировали и подсчитывали концентрацию клеток в нем с помощью камеры Горяева. По окончании подсчета клеток в четвертых лунках всех рядов эти показатели суммировали для каждого ряда в отдельности и на основании полученных сумм вычисляли канцеролитический индекс (КИ) каждого опытного образца относительно интактного контроля по формуле: (сигма контроля – сигма опыта) / (сигма контроля). В случае снижения концентрации суспензии (преобладание цитолиза) КИ положителен, при преобладании деления клеток (увеличение концентрации суспензии) – отрицателен.

Экспериментальные опухоли. Агенты, вызывавшие у здоровых животных повышение канцеролитической активности сыворотки более чем на 10 %, а также агенты, вызывавшие снижение канцеролитической активности, испытывали в полномасштабных онкологических экспериментах, проводимых по общепринятому стандарту. При подборе штаммов экспериментальных (перевиваемых) опухолей и методов их трансплантации руководствовались методическими рекомендациями [1, 8], определяющими стандарты проведения доклинических испытаний противоопухолевых агентов. В табл. 1 для каждого рассмотренного опыта указан использованный в нем штамм. Результаты оценивали: для солидных опухолей – по массе опухолей на момент забоя животных; для асцитных опухолей – по количеству опухолевых клеток на 1 животное на момент забоя.

Животные. Выбор вида, линии, пола и возраста подопытных животных для экспериментов с перевиваемыми опухолями осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями [1, 8]. Скрининг (в соответствии с патентом [5]) испытываемых продуктов по их влиянию на КЛ-активность

сыворотки крови осуществляли на здоровых нелинейных мышах и/или крысах приблизительно 2-месячного возраста.

Испытуемые агенты. В настоящем сообщении представлены данные об испытаниях следующих пищевых продуктов: экстракта зеленого чая, приготовленного в соответствии с международным стандартом ISO 6079 (ЗЧ); его наномодификации, полученной путем повторного растворения стандартного экстракта ЗЧ в воде и последующей распылительной сушки при пропускании через особо тонкие форсунки (Нано-ЗЧ); наномодификаций композита из экстрактов зеленого чая и компонентов красного вина (Нано-ЗЧВ) [9], а также нанокompозита из зеленого чая, компонентов красного вина и цедры лимона (Нано-ЗЧВЛ) [10], полученных аналогичным способом; сыроподобного соевого продукта, полученного из цельных соевых бобов и подвергнутого термообработке текучим водяным паром в течение 40 мин (СПТ); аналогичного соевого продукта, подвергнутого термообработке

в течение 3 мин (СПС); черничной пасты, полученной по технологии С.Б. Осипенко [7]. Все продукты были предоставлены нам для биологических испытаний разработчиками-изготовителями: продукты на основе зеленого чая – Институтом биохимии и биотехнологии им. С. Дурмишидзе ААН Грузии; СПТ и СПС – Институтом пищевой химии и технологии НАН Украины; черничная паста – Научно-производственным частным предприятием «Институт «ТЕКМАШ», Украина.

Продукты на основе зеленого чая животные получали в виде 0,1 % раствора в питьевой воде; соевые продукты – в виде смеси со стандартным комбикормом для грызунов из расчета 25 % соевого белка в общем белке кормовой смеси; черничную пасту – в виде смеси 1,7 г пасты на 80 г стандартного комбикорма.

Статистическая обработка данных. Статистическую значимость различий между группами животных определяли с помощью точного метода Фишера в интерпретации [3], т. е. относя все инди-

Таблица 1

Противоопухолевый эффект испытуемых агентов

Испытуемый агент	Вид и линия животных, штамм опухоли	Индекс торможения опухолевого роста, %
ЗЧ	Крысы нелинейные, карцинома Герена, резистентная к цисплатину	22 %*
Нано-ЗЧ	Мыши нелинейные, саркома 180 солидная	23 %*
Нано-ЗЧ	Мыши нелинейные, карцинома Эрлиха солидная	21 %*
Нано-ЗЧ	Мыши CDF1, P388 асцитный	9 %
Нано-ЗЧ	Мыши CDF1, L1210 асцитный	10 %
Нано-ЗЧ	Мыши C57Bl/6 самцы, LLC (объем метастатических поражений)	54 %*
Нано-ЗЧ	Крысы нелинейные, карцинома Герена	28 %*
Нано-ЗЧ	Крысы нелинейные, карцинома Герена, резистентная к цисплатину	34 %*
Нано-ЗЧВ	Мыши CDF1, P388 асцитный	29 %*
Нано-ЗЧВ	Крысы нелинейные, карцинома Герена	26 %*
Нано-ЗЧВ	Мыши C57Bl/6, Ca755	28 %*
Нано-ЗЧВ	Мыши C57Bl/6 самцы, LLC (объем метастатических поражений)	67 %*
Нано-ЗЧВ	Мыши C57Bl/6 самки, LLC (объем метастатических поражений)	100 %*
Нано-ЗЧВЛ	Мыши C57Bl/6, Ca755	27 %*
СПТ	Крысы нелинейные, карциносаркома Уокер	48 %*
СПТ	Крысы нелинейные, карцинома Герена	21 %*
СПС	Крысы нелинейные, карциносаркома Уокер	-26 %*
СПС	Крысы нелинейные, карцинома Герена	-2 %
Черничная паста	Крысы нелинейные, карцинома Герена	49 %*
Черничная паста	Мыши нелинейные, карцинома Эрлиха асцитная	13 %**
Черничная паста	Мыши C57Bl/6, LLC (первичная опухоль)	49 %*

Примечания: * – отличия от контроля статистически значимы ($p < 0,05$); ** – отличия от контроля статистически значимы ($0,05 < p < 0,1$).

Таблица 2

Влияние испытуемых агентов на канцеролитическую активность крови интактных животных

Испытуемый агент	Вид и линия животных	Канцеролитический индекс относительно интактных животных
ЗЧ	Мыши нелинейные	28 %*
Нано-ЗЧ	Мыши нелинейные	20 %*
Нано-ЗЧВ	Мыши нелинейные	21 %*
ЗЧЛ	Мыши нелинейные	10 %*
Нано-ЗЧЛ	Мыши нелинейные	9 %*
Нано-ЗЧВЛ	Мыши нелинейные	16 %*
СПТ	Крысы нелинейные	31 %*
СПС	Крысы нелинейные	-9 %*
Черничная паста	Крысы нелинейные	19 %*
Черничная паста	Мыши C57Bl/6	55 %*

Примечание: * – отличия от контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

видуальные значения варианта в опытной группе, равные или превышающие среднее арифметическое по контрольной группе, к категории (+), а все значения, меньшие среднего арифметического по контрольной группе, к категории (–). Абсолютные значения канцеролитического индекса и индекса торможения опухолевого роста вычисляли, исходя из средних арифметических значений для контрольной и опытной групп.

Результаты и обсуждение

Данные скрининга продуктов по их влиянию на канцеролитическую активность здоровых животных представлены в табл. 2; данные о торможении опухолевого роста у животных с экспериментальными опухолями – в табл. 1. Однозначное соответствие результатов скрининга на здоровых животных и результатов полномасштабного онкологического эксперимента имеет место лишь по знаку эффекта (положительное значение КИ соответствует торможению опухолевого роста, отрицательное — его ускорению), но не по абсолютной величине эффекта. Абсолютная величина эффекта торможения опухолевого роста имеет ярко выраженную зависимость от штамма опухоли и от ее формы (солидной или асцитной, см. данные по карциноме Эрлиха в табл. 1).

Таким образом, запатентованный метод [1–3], в полном соответствии с его оценкой в описаниях соответствующих патентов, хорошо подходит для

первичного скрининга потенциальных противоопухолевых агентов, но ни в коем случае не для замены полномасштабного онкологического эксперимента в стандартизированном доклиническом испытании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / ред О.В.Стефанов. Київ: Авіценна, 2001. С. 361–370.
2. Кавецкий Р.Е. Опухоль и организм. Киев: Госмедиздат, 1962. 301 с.
3. Орловский А.А. Несколько удобных практических приемов для статистической обработки данных в медико-биологических исследованиях // Профілактична медицина. 2012. № 3–4. С. 86–90.
4. Орловський О.А., Чехун В.Ф. Спосіб інтегральної оцінки неспецифічної резистентності організму щодо злоякісних пухлин за допомогою реакції канцеролізу. Патент України № 45097. (Опис). Бюл. № 20/2009.
5. Орловський О.А., Залетов С.П., Кленов О.О., Самоїленко О.А., Чехун В.Ф. Спосіб тестування харчових продуктів на протипухлинну активність. Патент України № 49686. (Опис). Бюл. № 9/2010.
6. Орловський О.А., Залетов С.П., Чехун В.Ф. Спосіб тестування нецитотоксичних лікарських препаратів на протипухлинну активність. Патент України № 51141. (Опис). Бюл. № 13/2010.
7. Осипенко С.Б. Спосіб диспергування соковитих плодів і пристрій для його здійснення. Патент України № 76420. (Опис). Бюл. № 8/2006.
8. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / ред. З.П. Софьина, А.Б. Сыркин (СССР), А. Голдин, А. Кляйн (США). М.: Медицина, 1980.
9. Gulua L., Kvesitadze G., Mchedishvili N. et al. Medical-prophylactic plant means and method for its production. Georgian patent GE P 2009 4610 B. Publ. 2009-02-10.
10. Gulua L., Kvesitadze G., Mchedishvili N. et al. Medical-prophylactic plant means and method for its production. Georgian patent GE P 2009 4609 B. Publ. 2009-02-10.

Поступила 15.10.13

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616.329-006.6-036.22(571.16)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ПИЩЕВОДА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

**Л.Ф. Писарева, И.Н. Одинцова, О.А. Ананина, С.Г. Афанасьев,
М.Ю. Волков, Н.П. Ляхова**

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: epidem@oncology.tomsk.ru*

В 2008–2011 гг. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Томской области удельный вес рака пищевода составил у мужчин $2,5 \pm 0,2$ % (12-е место), у женщин – $0,5 \pm 0,1$ % (20-е место). Несмотря на мировую тенденцию по снижению заболеваемости РП, в регионе за период с 2000 по 2011 г. отмечается рост стандартизованных показателей заболеваемости на оба пола. При этом в мужской популяции наблюдается увеличение как интенсивных, так и стандартизованных показателей. Среди женщин аналогичная тенденция зафиксирована у лиц в возрасте от 50 до 64 лет.

Ключевые слова: рак пищевода, Томская область, эпидемиология.

ESOPHAGEAL CANCER INCIDENCE IN TOMSK REGION

L.F. Pisareva, I.N. Odintsova, O.A. Ananina, S.G. Afanasyev, M.Yu. Volkov, N.P. Lyakhova
*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
5, Kooperativny Street, 63405-Tomsk, e-mail: epidem@oncology.tomsk.ru*

During the period 2008–2011, esophageal cancer comprised $2,5 \pm 0,2$ % of all cases for males and $0,5 \pm 0,1$ % for females. Despite worldwide tendency towards decreased incidence of esophageal cancer, the rise in the age-standardized incidence rate was observed for both males and females of Tomsk region from 2000 to 2011. For males, the increase in both crude and age-standardized rates was registered. For females, the same tendency was observed in patients in the 50 to 64 age group.

Key words: esophageal cancer, Tomsk region, epidemiology.

Злокачественные опухоли пищевода относятся к наиболее прогностически неблагоприятным онкологическим заболеваниям, для них характерно скрытое агрессивное течение, большая распространенность опухолевого процесса к моменту установления диагноза, раннее и обширное лимфогенное метастазирование, высокая летальность, даже после радикального оперативного вмешательства. Заболевание проявляется рано, тем не менее результаты ранней диагностики нельзя считать удовлетворительными [4, 5, 7, 8, 15].

В структуре онкологической заболеваемости мужской популяции мира рак пищевода (РП) занимает 6-е, женской – 11-е место [14]. По материалам Международного агентства по изучению рака в 2008 г. заболеваемость РП мужского населения мира составила 10,1, женского – 4,2 случая на 100 тыс. населения.

Ни для одной опухоли не характерна такая географическая зависимость распространенности, что

явно указывает на влияние средовых факторов в качестве причины заболевания [12, 13, 17]. Более 80 % всех случаев рака данной локализации диагностируется в развивающихся странах [3]. Наибольшее распространение РП имеет в Азии, Африке и Южной Америке (область «пищеводного пояса»), при этом следует отметить, что максимальная средняя заболеваемость ($8,1\text{--}23,6$ ‰) мужского населения наблюдается преимущественно в странах, расположенных в восточных, юго-восточных частях этих трех континентов. Данная локализация широко распространена в ряде районов Китая ($22,9$ ‰ – мужчины) и в Монголии ($16,1$ ‰ – женщины) [2, 3]. В странах Евросоюза заболеваемость РП в среднем составляет $5,9$ ‰ и колеблется от $1,4$ ‰ в Греции до $9,5$ ‰ в Великобритании [14].

Россия по заболеваемости раком пищевода относится к странам со сравнительно низкими показателями. В 2011 г. был выявлен 7 391 случай

заболевания. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин, из числа заболевших мужчины составляли 78,7 %, женщины – 21,3 %. По сравнению с 2001 г. в 2011 г. число вновь выявленных случаев РП у мужчин увеличилось на 3,3 %, у женщин снизилось на 14,7 %. В структуре онкологической заболеваемости у мужчин РП находится на 12-м (удельный вес – 2,4 %), у женщин – на 15-м месте (0,6 %) [10]. Стандартизованный показатель заболеваемости мужского населения ($6,6 \text{ ‰}_{0000}$) ниже максимального мирового показателя (ЮАР – $23,6 \text{ ‰}_{0000}$) – в 3,6 раза, женского населения ($0,9 \text{ ‰}_{0000}$) – в 17,9 раза (Монголия – $16,1 \text{ ‰}_{0000}$). Наиболее высокие показатели заболеваемости мужчин наблюдались в Чеченской Республике (25,6), Республике Саха (19,4), Чукотском АО (15,4), Камчатском крае (15,3), Сахалинской области (14,9), низкие – в республиках Ингушетия (2,8), Дагестан (3,6), Сев. Осетия (3,0), Карачаево-Черкесия (3,0) [10].

За последнее десятилетие в мире отмечено снижение заболеваемости раком пищевода с 3,4 до 2,8 на 100 000 населения. Подобная тенденция зарегистрирована также и в России. Однако в ряде развитых стран за последние годы наметился рост заболеваемости аденокарциномой нижнегрудного отдела пищевода, которая, по данным части регистров, составляет более 40 % всех случаев рака пищевода [14, 16].

Отношение числа умерших от злокачественных новообразований к числу заболевших является индикатором (показателем) тяжести заболевания, чем ближе его значение к единице, тем хуже его прогноз [1]. По данным МАИР, рак пищевода относится к группе локализаций, имеющих индикатор «тяжести» заболевания, равный 0,8. В США заболеваемость РП не входит в десятку ведущих локализаций, однако в структуре смертности от ЗНО у мужчин он занимает 7-е место, его удельный вес составляет 4,0 %, а прогностический индекс равен 0,9. С 1990 по 2006 г. у мужчин наблюдалось повышение смертности от данного заболевания на 9,7 %, что, вероятно, связано с ростом встречаемости аденокарцином [16]. В Японии наблюдается противоположная ситуация, несмотря на высокую заболеваемость мужчин РП ($10,6 \text{ ‰}_{0000}$), смертность составляет $6,8 \text{ ‰}_{0000}$, индикатор «тяжести» равен 0,7. В России этот показатель в 2011 г. был равен 0,9.

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию по раку пищевода в Томской области.

Материал и методы

Информационной основой послужили данные официальной отчетной документации областного онкологического диспансера (форма № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2000–2011 гг.) и данным Федеральной службы государственной статистики РФ о численности населения области [9]. Так как абсолютные числа заболевших в течение года колебались, ситуация оценивалась по четырехлетним периодам: 2000–2003 гг., 2004–2007 гг., 2008–2011 гг. Рассчитывались экстенсивные, интенсивные, стандартизованные показатели заболеваемости [6]. Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных компьютерных программ.

Результаты и обсуждение

В 2011 г. в Томской области было выявлено 72 новых случая рака пищевода, из них 76,4 % – у мужчин, что в 1,8 раза больше по сравнению с 2000 г., когда было зарегистрировано 39 первичных случаев РП. На конец 2011 г. в областном онкологическом диспансере состоял на учете 91 больной, из них только 21 (23,1 %) пациент находился на учете 5 лет и более. Показатель распространенности составил 8,7 на 100 000 населения (РФ – 8,3 [11]). Среди территорий Сибирского федерального округа это третий показатель – после Республики Бурятия (12,4) и Забайкальского края (10,3). Выявляемость больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования пищевода I–II стадии составляет всего 21,6 % (РФ – 25,7 % [11]).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения области в 2008–2011 гг. удельный вес РП составил у мужчин $2,5 \pm 0,2 \text{ ‰}$ (12-е место), у женщин – $0,5 \pm 0,1 \text{ ‰}$ (20-е место). В по возрастной структуре максимальный удельный вес рака пищевода у мужчин отмечался в следующих возрастных группах: 50–54 года (3,4 %), 60–64 года (3,1 %) и 65–69 лет (3,5 %), у женщин – 35–39 лет (0,5 %), 60–64 года (0,5 %) и 65–69 лет (0,6 %). В течение времени доля данного заболевания в структуре онкопатологии населения области остается неизменной.

В мужской популяции области в течение времени отмечался рост как интенсивных, так и стандартизованных показателей заболеваемости раком пищевода, в женской популяции показатели были в пределах доверительных интервалов (табл. 1).

Рост интенсивных показателей заболеваемости у мужчин произошел за счет увеличения повозрастных показателей в возрасте 50–69 лет. Действительно, в регионе заболеваемость злокачественными опухолями пищевода растет с увеличением возраста (табл. 2). В женской популяции отмечалась тенденция снижения показателей заболеваемости в 70 лет и старше и их рост в 50–64 года.

Мужчины региона болеют РП чаще женщин, что отражает различную степень подверженности органоспецифическим канцерогенным факторам (курение, алкоголь). Соотношение уровней заболеваемости мужчин и женщин максимально в 60–69 лет, разница более чем 12-кратная. Средний возраст больных в 2008–2001 гг. снизился по сравнению с 2000–2003 гг. и у мужчин и у женщин, т.е. увеличилось число заболевших в более молодом возрасте:

разница составила 1,9 и 3,3 года соответственно. Медиана возрастного распределения соответственно также стала меньше. Различие среднего возраста между заболевшими мужчинами и женщинами сократилось с 8,3 до 6,9 года (табл. 3). Риск развития рака пищевода в течение жизни (0–85 лет) для мужчин Томской области составлял в среднем за 2000–2003 гг. – 1,80 %, в 2008–2001 гг. он стал несколько выше – 1,86 %, у женщин же, наоборот, он несколько снизился – с 0,39 до 0,30 %.

Важную роль в планировании профилактических мероприятий по борьбе с онкологической заболеваемостью играет прогнозирование ее на последующие после периода исследования годы. В течение времени стандартизованные показатели заболеваемости раком пищевода (на оба пола) в Томской области растут, их динамика описывается

Таблица 1

Динамика показателей заболеваемости раком пищевода населения Томской области

Период	Интенсивные показатели, ‰		Стандартизованные показатели, ‰	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
2000–2003 гг.	6,8 (5,6–8,1)	1,9 (1,3–2,5)	6,4 (5,3–7,6)	0,9 (0,6–1,2)
2004–2007 гг.	8,2 (6,9–9,2)	2,1 (1,5–2,8)	7,6 (6,3–8,8)	1,1 (0,7–1,4)
2008–2011 гг.	10,0 (8,6–11,6)	1,8 (1,3–2,5)	8,8 (7,5–10,1)	1,0 (0,6–1,3)
Темп прироста между 2000–2003 и 2008–2011 гг., %	47,9	–2,9	36,1	4,0

Таблица 2

Повозрастные показатели заболеваемости раком пищевода населения Томской области (на 100 тыс. соответствующего населения)

Лет	Мужчины		Женщины	
	2000–2003 гг.	2008–2011 гг.	2000–2003 гг.	2008–2011 гг.
25–29	0	0,9 (0–2,2)	0	0,5 (0–1,4)
30–34	0,7 (0–2,1)	0,6 (0–1,8)	0,7 (0–2,1)	0
35–39	0	1,4 (0–3,3)	0	0,7 (0–2,2)
40–44	1,7 (0–3,7)	2,5 (0–2,3)	0,5 (0–1,6)	0
45–49	8,0 (3,7–12,4)	5,7 (1,7–9,6)	0,5 (0–1,6)	0
50–54	9,7 (4,4–15,0)	17,3 (10,6–24,0)	0,6 (0–1,9)	1,8 (0–3,7)
55–59	18,1 (7,8–28,3)	25,9 (16,9–34,8)	0	3,1 (0,1–6,1)
60–64	20,9 (10,9–30,8)	46,1 (31,6–60,6)	0,9 (0–2,7)	4,3 (0,5–8,1)
65–69	45,8 (28,5–63,1)	75,9 (50,0–101,8)	4,3 (0,1–8,6)	6,0 (0,1–11,8)
70–74	48,3 (28,6–68,1)	52,2 (32,1–72,2)	13,6 (5,9–21,2)	4,3 (0,1–8,5)
75–79	74,4 (39,1–109,8)	56,6 (28,0–85,2)	15,1 (5,7–24,4)	9,9 (2,0–17,8)
80–84	64,2 (7,9–120,6)	36,5 (7,3–65,7)	17,1 (2,1–32,1)	18,2 (6,3–30,1)
85+	72,3 (0–154,2)	54,6 (0–116,4)	25,4 (3,1–47,7)	12,5 (0–26,6)

Таблица 3

**Средний возраст и медиана возрастного распределения
больных раком пищевода в Томской области, лет**

Пол	Средний возраст		Медиана	
	2000–2003 гг.	2008–2011 гг.	2000–2003 гг.	2008–2011 гг.
Мужчины	64,9 ± 1,9	63,0 ± 1,5	66,5	63,1
Женщины	73,2 ± 3,6	69,9 ± 4,3	74,8	72,5
Оба пола	66,8 ± 2,6	64,1 ± 2,6	68,8	64,0

уравнением линейной регрессии, коэффициент корреляции – 0,697. При условии сохранения этой тенденции уровень заболеваемости в 2017 г. может составить 5,3 (4,1–6,7) на 100 тыс. населения. И это произойдет в основном за счет роста показателя в мужской популяции. В 2017 г. он может вырасти до 11,2 (8,2–14,1) $\frac{‰}{0000}$, что в 1,8 раза выше показателя 2000 г. (рис. 1). В женской популяции уровень заболеваемости останется прежним – в пределах 1,1 $\frac{‰}{0000}$.

Таким образом, в популяции Томской области за последние 12 лет наметилась тенденция увеличения показателей заболеваемости раком пищевода, за счет роста заболеваемости среди мужчин, при этом как у мужчин, так и у женщин растут показатели в более молодом возрасте. Заболевание имеет неблагоприятный прогноз течения, так как выявляемость больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования на I–II стадиях составляет 21,6 %, что ограничивает возможности радикального лечения. Поэтому остро стоит вопрос ранней диагностики рака пищевода, в которой важная роль должна отводиться скринингу с регулярным эндоскопическим исследованием пациентов зрелого и пожилого возраста, особенно среди мужского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремчук Л.В., Кику П.Ф., Жерновой М.В., Юдин С.В. Экологическая зависимость распространения онкологических заболеваний в Приморском крае // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1 (49). С. 19–25.
2. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Издательская группа РОНЦ, 2007. 392 с.
3. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с.
4. Мамонтов А.С., Франк Г.А., Кузнецов В.В. Мелкоклеточный рак пищевода // Российский онкологический журнал. 2005. № 1. С. 52–54.
5. Мельников О.Р. Рак пищевода: клиническая картина и стадирование заболевания // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 2. С. 66–69.
6. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. 39 с.
7. Рудык Ю.В., Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. и др. Эффективность комбинированного лечения больных раком пищевода с применением неoadъювантной химиотерапии // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 4 (58). С. 17–22.
8. Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 2. С. 70–75.
9. Федеральная служба государственной статистики РФ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gks.ru>; <http://www.fedstat.ru/indicator/data>.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. 289 с.
11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
12. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуикова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3 (45). С. 29–34.
13. Янкин А.В. Рак пищевода: от статистики до диагностики // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 2. С. 61–65.
14. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. International Agency for Research on Cancer (IARC). [Электронный ресурс] / IARC 2010. – Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr/>.
15. Darnton S.J., Archer V.R., Stocken D.D. et al. Preoperative Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin Followed by Esophagectomy in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Pathologic Complete Response Induced by Chemotherapy Leads to Long-Term Survival // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 4009–4015.
16. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer Statistics, 2010 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2010. Vol. 60, Issue 5. P. 277–300.
17. Russo A., Franctsch S. The epidemiology of esophageal cancer // Ann Ist. Super Sanita. 1996. Vol. 32 (1). P. 65–72.

Поступила 15.09.13

ШКАЛА APACHE II И ЕЕ МОДИФИКАЦИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

А.В. Сотников, В.Г. Поляков, А.И. Салтанов

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: abcv@mail.ru*

Для адекватного выбора лечебной тактики на основании оценки тяжести состояния пациента с острой патологией следует учитывать ближайший прогноз развития заболевания. Адекватная оценка тяжести состояния и прогноза заболевания, основанного на динамике органических и функциональных нарушений, позволяет более точно определять показания к переводу больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В исследовании проведена оценка по формализованным шкалам тяжести состояния детей, перенесших полихимиотерапию.

Ключевые слова: оценка тяжести состояния, прогноз, шкала APACHE II, риск летального исхода.

APACHE II SCORING SYSTEM AND ITS MODIFICATION FOR THE ASSESSMENT OF DISEASE SEVERITY IN CHILDREN WHO UNDERWENT POLYCHEMOTHERAPY

A.V. Sotnikov, V.G. Polyakov, A.I. Saltanov

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: abcv@mail.ru*

Short-term disease prognosis should be considered for the appropriate treatment policy based on the assessment of disease severity in patients with acute disease. The adequate assessment of disease severity and prognosis allows the indications for transferring patients to the resuscitation and intensive care department to be defined more precisely. Disease severity of patients who underwent polychemotherapy was assessed using APACHE II scoring system.

Key words: assessment of disease severity, prognosis, APACHE II scale, risk factors for lethal outcome.

Для адекватного выбора лечебной тактики на основании оценки тяжести состояния пациента с острой патологией следует учитывать ближайший прогноз развития заболевания. Известно, что предполагаемое ятрогенное воздействие (полихимиотерапия, операция, наркоз и т. д.) и тяжелые осложнения заболевания (сепсис, полиорганная недостаточность, пневмония, панкреатит и др.) могут в течение нескольких часов привести к значительному ухудшению общего состояния. В этих условиях чрезвычайно важен прогноз дальнейшего течения заболевания на ближайший (до суток) период с указанием основного вектора процесса: ухудшение, улучшение или отсутствие динамики.

Адекватная оценка тяжести состояния и прогноза заболевания, основанного на динамике органических и функциональных нарушений, дает возможность более точно определять показания к переводу больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Уровень развития современной медицины, достижения интенсивной терапии позволяют проводить высокодозную полихимиотера-

пию (ПХТ), считавшуюся в прежние десятилетия несовместимой с жизнью [2].

Оценка тяжести состояния требует объективного подхода. Этому требованию в наибольшей степени отвечают формализованные («балльные») шкалы, наиболее популярной из которых стала APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [3–6]. По нашему мнению, онкохирургические больные должны делиться на отдельные группы как по причинам, связанным с соматическими расстройствами (нарушения питания, иммунного статуса и др.), так и по особенностям оперативных вмешательств (комбинированные и расширенные вмешательства с обширной лимфодиссекцией, не прогнозируемая кровопотеря и т. д.).

Разнообразие физиологических параметров функционирования систем и органов у детей различных возрастных групп и наличие специфических заболеваний и патологических состояний существенно ограничивают чувствительность систем оценки тяжести состояния, используемых у взрослых. Одно из первых исследований, посвя-

щенных оценке факторов риска при неотложных состояниях у детей, было осуществлено В. А. Михельсоном с соавт. в 1978 г. Первая педиатрическая шкала оценки тяжести состояния Physiological Stability Index (PSI) была разработана T.S. Yen et al. (1984). Она напоминала адаптированную применительно к детскому возрасту оценочную систему APACHE [3].

Однако изолированная оценка тяжести состояния онкологических больных не получила должного распространения, и в доступной литературе нами не обнаружена. Возможно, отсутствие литературных данных связано с тем, что формализованные шкалы широко используются в странах, где онкологических больных оперируют в общехирургических клиниках (США, Западная Европа). Количественное выражение тяжести состояния пациента позволяет прогнозировать исход заболевания, дать динамическую оценку эффективности проводимой терапии, выбрать новые методы и направления в тактике ведения больных, а также рационально использовать имеющиеся экономические ресурсы [7]. В настоящее время обсуждается вопрос о преимуществе той или иной системы оценки [1].

Основными задачами настоящей работы являлись раннее выявление пациентов с высоким риском летального исхода; объективная оценка состояния больных в ранний послеоперационный период на основании количественной оценки (модифицированная шкала APACHE II, разработанная А. И. Салтановым с соавт.); выявление прогностической значимости APACHE II после проведенной полихимиотерапии у детей.

Материал и методы

Работа основана на исследовании результатов лечения 77 детей с явлениями дыхательной недостаточности в период с 2006 по 2012 г. Состояние больных оценивали одновременно по шкале APACHE II и модифицированной шкале APACHE II с 1-х по 7-е сут после диагностики критических состояний.

Исследования биохимических показателей крови и мочи проводили на автоматических биохимических анализаторах «Hitachi 911E» или «Hitachi 717E» («Boehringer Mannheim», Германия). Показатели КЩС, газы крови и электролиты сыворотки определяли на газоанализаторе ABL-625 («Radiometer», Дания). Общий анализ крови про-

водили на аппарате «Hemalog 8/90» или «Technicon H*1 System».

Оценивали также длительность лечения и летальность. Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с помощью прикладных программ Excel 2003 и БИОСТАТ. В группах с распределением данных, отличных от нормального, использовали непараметрические тесты: критерий Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена и точный двусторонний критерий Фишера. Данные представлены в виде $M \pm m$ (M – выборочное среднее, m – ошибка средней). При расчетах статистической достоверности сравниваемых величин принимали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В период с 2006 по 2012 г. в НИИ ДОГ РОНЦ после полихимиотерапии диагностирована острая дыхательная недостаточность (ОДН) у 77 детей, которым потребовалась интенсивная терапия. Данные, необходимые для динамической оценки состояния больных в течение 1-й нед после 1-го курса ПХТ по системам APACHE II и модифицированной шкале APACHE II, получены у 77 пациентов. Для проведения анализа больные ретроспективно разделены на 2 группы. В первую группу вошло 50 человек, состояние которых удалось стабилизировать. Вторую группу составили 27 пациентов, умерших от различных осложнений на этапах лечения.

Наибольшее количество больных, у которых в период проводимого лечения возникла ОДН, было среди пациентов с гемобластозами – 42 (54,5 %), 35 (45,5 %) больных страдали солидными опухолями. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1. Больные обеих групп существенно не различались по возрасту. Преобладание мальчиков в группе 1 в сравнении с группой 2 (66 % против 51,9 % соответственно) статистически не значимо. Пациенты группы 2 достоверно чаще поступали в ОРИТ в связи с ухудшением состояния (сравнение по точному критерию Фишера, $p=0,004$), однако длительность лечения больных обеих групп достоверно не различалась (сравнение по критерию Манна – Уитни, $p=0,341$).

На рис. 1 и 2 представлены результаты распределения больных по количеству баллов APACHE II и модифицированной шкалы APACHE II соответственно в первые сутки после выявления первых признаков дыхательной недостаточности

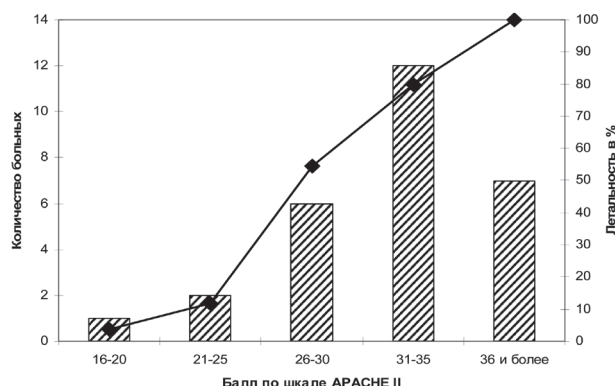


Рис. 1. Распределение больных по АРАСНЕ II в 1-е сутки и летальность

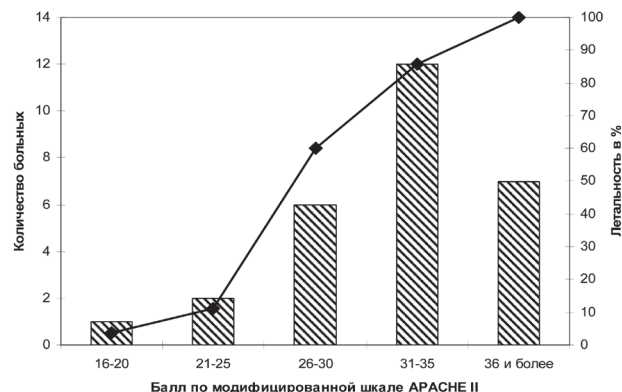


Рис. 2. Распределение больных по модифицированной шкале АРАСНЕ II в 1-е сутки и летальность

(77 пациентов). Там же приведены графики зависимости госпитальной летальности и общего балла в первые сутки. Значения общего балла по используемым шкалам соответствуют нормальному распределению с пиком значений в области 31–35 баллов по АРАСНЕ II (77 больных) и 31–35 баллов по модифицированной шкале АРАСНЕ II (77 больных). Связь между значениями общего балла по обоим сравниваемым шкалам и госпитальной летальностью статистически значима (U-критерия Манна – Уитни, $p < 0,05$).

Результаты, полученные при подсчете общего балла исследуемых шкал в сравниваемых группах, представлены в табл. 2 (модифицированная шкала АРАСНЕ II) и табл. 3 (АРАСНЕ II). Ни в первой, ни во второй группе нет достоверных различий значений среднего балла на всех этапах исследования (с 1-х по 7-е сут) как по шкале АРАСНЕ II, так и по модифицированной шкале АРАСНЕ II. Вместе с тем выявлено, что в группе 1 средний балл по обоим шкалам был выше на каждом этапе исследования.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=27)	Всего (n=77)
Возраст, лет	$5,7 \pm 0,7$	$7,1 \pm 0,9$	$6,2 \pm 0,6$
Медиана (ранг) возраста, лет	4 (от 9 мес до 17 лет)	5 (от 5 мес до 17 лет)	5 (от 2 мес до 17 лет)
Пол, м/ж	33/17	14/13	47/30
Всего умерших	0	100 %	35,1 %

Таблица 2

Средний балл по шкале АРАСНЕ II в течение первой недели обследования

Группы больных	1-е сут	3-и сут	5-е сут	7-е сут
1-я группа	$21,3 \pm 0,7$	$20,9 \pm 0,6$	$20,8 \pm 0,6$	$20,7 \pm 0,6$
2-я группа	$32,1 \pm 0,9$	$32 \pm 1,0$	$31,8 \pm 1,0$	$31,6 \pm 0,9$

Таблица 3

Средний балл по модифицированной шкале АРАСНЕ II в течение первой недели обследования

Группы больных	1-е сут	3-и сут	5-е сут	7-е сут
1-я группа	$21,4 \pm 0,7$	$21,1 \pm 0,6$	$21,1 \pm 0,6$	$20,2 \pm 0,4$
2-я группа	$32,1 \pm 1,0$	$32,1 \pm 0,9$	$32,1 \pm 0,9$	$31,7 \pm 1,0$

Заключение

Формализованная (балльная) оценка по АРАСНЕ II и модифицированной шкале АРАСНЕ II уже на первые сутки после появления первых признаков дыхательной недостаточности позволяет выявить пациентов с повышенным риском летального исхода. Если балл АРАСНЕ II и модифицированной шкалы АРАСНЕ II более 30 (в первые сутки), летальность превышает 50 %. Информативность систем АРАСНЕ II и модифицированной шкалы АРАСНЕ II примерно одинакова, однако модифицированная шкала АРАСНЕ II представляется более удобной в практическом применении, поскольку требует оценки меньшего количества физиологических параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В. Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. 1995. № 2. С.83–88.
2. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Не-антрациклиновая кардиотоксичность // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5 (35). С. 73–82.
3. Салтанов А. И., Сотников А. В. Проблема оценки тяжести состояния больных и органных нарушений // Вестник интенсивной терапии. 2008. № 2. С. 59–65.
4. Bertolini G., Amico R., Apolone G. et al. Predicting outcome in the intensive care unit using scoring systems: is new better? // Med-Care. 1998. Vol. 36 (9). P. 1371–1382.
5. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20. P. 864–874.
6. Castella X., Artigas A., Bion J., Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study // Crit-Care-Med. 1995. Vol. 23 (8). P. 1327–1335.
7. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on European/North American multicenter study // JAMA. 1993. Vol. 270. P. 2957–2963.

Поступила 28.10.13

ОБЗОРЫ

УДК: 618.14-006.6+616-008.9:577.121]-092-037

РЕЦЕПТОРЫ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И АДИПОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Н.В. Юнусова¹, И.В. Кондакова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.Л. Чернышова¹,
Е.В. Шаншашвили¹

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

В обзоре обсуждается роль рецепторов ростовых факторов (инсулиноподобного фактора роста и трансформирующего фактора роста beta) и адипокинов (лептина и адипонектина) в патогенезе рака эндометрия на фоне метаболического синдрома. Нижележащим эффектором активируемых ростовыми факторами и данными цитокинами сигнальных путей является циклооксигеназа-2. Представляется весьма перспективным изучение более детальных механизмов вовлеченности этих протеинов в патогенез рака эндометрия на фоне метаболического синдрома с поиском новых биологических прогностических биомаркеров у этой категории больных.

Ключевые слова: рецепторы ростовых факторов, рецепторы адипокинов, циклооксигеназа-2, рак эндометрия, метаболический синдром.

GROWTH FACTOR AND ADIPOKINE RECEPTORS IN PATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF ENDOMETRIAL CANCER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

N.V. Yunusova¹, I.V. Kondakova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, E.V. Shanshashvili¹
*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 63405-Tomsk, Russia,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

The role of growth factor receptors (insulin-like growth factor and transforming growth factor-beta) and adipokine receptors (leptin and adiponectin) in pathogenesis of endometrial cancer under conditions of metabolic syndrome is discussed. Cyclooxygenase-2 is an effector of signaling pathways activated by growth factors and cytokines. The detailed study of the mechanisms involving these proteins in pathogenesis of endometrial cancer in patients with metabolic syndrome and search for new biological prognostic markers appear to be promising.

Key words: growth factor receptors, adipokine receptors, cyclooxygenase-2, endometrial cancer, metabolic syndrome.

Метаболический синдром (МС) широко распространен среди населения развитых стран. Больные с МС в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований [1, 4]. В литературе в этом аспекте наиболее часто упоминаются рак эндометрия (РЭ), рак молочной железы (РМЖ) в постменопаузе, рак ободочной кишки как для мужчин, так и для женщин. Кроме того, данные эпидемиологических, экспериментальных, трансляционных и клиниче-

ских исследований поддерживают гипотезу о том, что метаболический синдром является не только важным фактором риска развития некоторых типов рака, но и вовлечен в процессы прогрессирования опухолей [10, 22, 30]. Большинство трансляционных и экспериментальных исследований о связи МС с молекулярными механизмами развития рака выполнены на клеточных линиях или на клиническом материале РМЖ, однако другие типы рака, ассоциированного с метаболическим синдромом,

в частности РЭ, изучены слабо. Рак эндометрия занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации и характеризуется высокими темпами прироста за последние 10 лет – 34,2 %. Это обуславливает актуальность проведения более детального изучения молекулярных механизмов вовлеченности метаболического синдрома в процессы опухолевого роста, которые исследованы недостаточно.

Рецепторы ростовых факторов и адипокинов в патогенезе злокачественных новообразований

Имеющиеся литературные данные позволяют полагать, что влияние МС на опухолевые клетки опосредуется через стимуляцию экспрессии ростовых и транскрипционных факторов, что в комплексе обуславливает активацию множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность и адгезию, формирование инвазивного потенциала и химиорезистентности [3]. Одним из путей влияния метаболического синдрома на опухолевые клетки может являться система инсулиноподобных факторов роста (ИФР-система), включающая инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), шесть связывающих инсулиноподобные факторы роста белков (IGFBPs), тирозинкиназный рецептор IGF-IR, а также протеазу, расщепляющую IGFBP-4 и IGFBP-5 – PAPPA, которая находится в тесной связи со всеми этими процессами [11, 20].

Для прогрессирования рака эндометрия важен также уровень экспрессии рецепторов трансформирующего фактора роста бета – TGFβ-1R, TGFβ-2R. Данные рецепторы активируются соответствующими лигандами – TGF-beta 3 типов. Тем или иным образом активированные TGF-beta димеризуются и в такой форме связываются с рецептором второго типа, который присоединяет и фосфорилирует рецептор первого типа. Рецептор первого типа впоследствии присоединяет и фосфорилирует R-SMAD рецептор. Один из R-SMAD, SMAD3, вовлекается в индуцирование апоптоза. R-SMAD далее связывается с SMAD4 и формирует гетеродимерный комплекс. Этот комплекс входит в клеточные ядра, где действует как транскрипционный фактор для разных генов, включая те гены, которые активируют митоген-активируемый протеинкиназный путь, который является пусковым механизмом апоптоза. В нор-

мальных клетках TGF-beta, действуя через свой рецептор, блокирует клеточный цикл на G1 стадии, останавливая пролиферацию, индуцирует апоптоз или дифференцировку. Однако в злокачественных клетках TGF-beta сигнальный путь существенно изменен [5]. В новообразованиях эпителиального происхождения как сами опухолевые клетки, так и опухолевое микроокружение секретируют значительные количества TGF-beta, которые через свои рецепторы ингибируют апоптоз, индуцируют ангиогенез, существенно модифицируют местный иммунный ответ на растущую опухоль. Для ряда новообразований показано, что TGF-beta индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход с формированием химио-радиорезистентных клеточных клонов мезенхимальноподобного и похожего на стволовые клетки фенотипа [8]. Таким образом, в опухолях TGF-beta действует преимущественно как опухолевый промотор.

При МС формируется комплекс гормонально-метаболических нарушений, включающий гипергликемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, гиперинсулинемию, гиперлептинемия, снижение уровня сывороточного адипонектина и другие нарушения. Причем в отношении влияния на экспрессию ростовых факторов, по-видимому, наиболее значимы изменения сывороточного и тканевого уровней важнейших адипокинов лептина и адипонектина и их рецепторов у больных с метаболическим синдромом. Рецептор лептина (Ob-R) относится к первому классу цитокиновых рецепторов. В результате альтернативного сплайсинга гена экспрессируются 6 изоформ рецептора. Длинная, полностью активная изоформа рецептора (Ob-Rb) экспрессируется, главным образом, в гипоталамусе и, как предполагают, регулирует энергетический гомеостаз, аппетит и т.д. Короткая форма рецептора (Ob-Ra) экспрессируется в различных тканях [13]. Как полагают, протеолиз преимущественно Ob-Rb приводит к появлению растворимой формы рецептора лептина (sOb-R), не содержащей трансмембранной части и состоящей исключительно из внеклеточного лиганд-связывающего домена рецептора. Данный вид рецептора выявлен в ряде биологических жидкостей, в том числе и в сыворотке крови, его уровень обратно пропорционален степени ожирения и уровню лептина в сыворотке крови [23]. Только длинная изоформа рецептора лептина

способна полностью трансдуцировать сигнал от лиганда (лептина) к клетке и включает активацию, главным образом, JAK/STAT сигнального пути. Показано, что эффекты лептина опосредуются через активацию 2 видов рецепторов с вовлечением множества сигнальных путей, ответственных в том числе за повышение экспрессии ряда ростовых факторов, а именно IGFs [12, 24, 27]. Данные литературы также свидетельствуют об активации, по крайней мере, 3 общих сигнальных путей (PI3K/Akt/mTOR путь, а также пути с вовлечением малых ГТФ-аз, ассоциированных с клеточной подвижностью – Rac1- и Cdc42-опосредованный) как через рецепторы лептина, так и через IGF-IR во многих опухолевых клеточных линиях. Принимая во внимание, что экспрессия IGFs может быть как NF-κappaB, так и HIF-1-зависимой, связь между метаболическим синдромом и ИФР-системой может быть опосредована через активацию лептином транскрипционных факторов, в частности HIF-1-альфа [6, 16, 25].

Функциональным антагонистом лептина является адипонектин, эффекты которого опосредуются через активацию 2 видов соответствующих рецепторов – AdipoR1 и AdipoR2. Содержание этих рецепторов в опухолях достаточно вариабельно. В гормонозависимых опухолях, патогенез которых ассоциирован с МС, рецепторы лептина и адипонектина рассматриваются как мишени для таргетной терапии и в качестве особых прогностических факторов у больных с метаболическими нарушениями [19, 28, 29].

Циклооксигеназа-2 в патогенезе злокачественных опухолей, ассоциированных с метаболическим синдромом

Рассмотрение такого фермента, как циклооксигеназа, в контексте патогенеза рака эндометрия на фоне МС и связи с рецепторами ростовых факторов и адипокинов (лептина и адипонектина) обусловлено тем, что индуцибельная форма этого фермента – циклооксигеназа-2 – является нижележащим эффектором вследствие лептин-индуцированной активации этого фермента посредством трех сигнальных путей: JAK/STAT3, MAPK-ERK и PI3K/AKT [12]. PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь, а также сигнальный путь с вовлечением митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK/ERK) также классически активируются через IGF-IR [3]. Показано, что в опухолевых клет-

ках TGF-beta-1R сигнальный путь значительно изменен, и, например, в клетках гепатоцеллюлярной карциномы гиперэкспрессия компонентов MAPK/ERK сигнального пути приводит к резистентности данного типа клеток к TGF-beta-индуцированному апоптозу [9]. Таким образом, циклооксигеназа-2 является эффектором от множества сигнальных путей, активируемых как через рецепторы лептина и адипонектина, так и через некоторые рецепторы ростовых факторов.

Экспрессия рецепторов ростовых факторов и адипокинов при раке эндометрия

Преимущественно длинная форма рецептора лептина (Ob-Rb) экспрессируется во многих клеточных линиях эндометриальной карциномы человека, а экспрессия обоих видов рецепторов выявлена на клиническом материале эндометриоидных карцином и четко коррелировала с индексом массы тела [17]. На различных клеточных линиях рака эндометрия получены данные об ингибировании адипонектином лептин-индуцированной пролиферации, инвазии, избыточной клеточной подвижности и индукции апоптоза. Показано, что в нормальном и малигнизированном эндометрии присутствуют 2 типа рецепторов к адипонектину, экспрессия их снижена в малигнизированном эндометрии и коррелирует с уровнем экспрессии рецепторов прогестерона, а сниженная экспрессия AdipoR1 ассоциировалась с миометриальной инвазией и метастатическим поражением лимфатических узлов [19, 28].

Mc Campbell et al. впервые была описана высокая экспрессия и активация IGF-1R, а также компонентов фосфатидилинозитол-3 фосфат киназного/Akt пути в образцах атипичного гиперплазированного эндометрия и аденокарциномах эндометрия [18]. Имеется лишь несколько публикаций, где компоненты TGFbeta сигнального пути исследовались в контексте клинических аспектов или прогноза при раке эндометрия. В исследовании D. Piestrzeniewicz-Ulanska et al. было показано, что в аденокарциномах со значительной миометриальной инвазией уровень TGF-beta-2R был значительно выше, а уровень SMAD2 и SMAD4 – значительно ниже по сравнению с неинфильтрирующими миометрий карциномами [21]. Однако до настоящего времени в литературе не обсуждалась прогностическая значимость IGF-IR, TGF-beta-1R и -2R при раке эндометрия, а также у больных с метаболическим синдромом.

Экспрессия циклооксигеназы-2 при предраковых заболеваниях и раке эндометрия: молекулярные маркеры прогрессирования эндометриальной гиперплазии и рака эндометрия

Имеется несколько работ, где экспрессия циклооксигеназы-2 (иммуногистохимические исследования) изучалась как при предраковых заболеваниях, так и при раке эндометрия. Показано, что у больных в постменопаузе как эпителиальная, так и стромальная экспрессия циклооксигеназы-2 была значительно выше в малигнизированных полипах по сравнению с доброкачественными [7]. В работе A. Steinbakk et al. было показано, что в комбинации с морфометрическими параметрами экспрессия циклооксигеназы-2 в гиперплазированном эндометрии обладает хорошей прогностической значимостью [26]. При исследовании экспрессии циклооксигеназы-2 в карциномах эндометрия получены достаточно разноречивые данные. Так, по данным V.H. Jongen et al., данный фермент экспрессировался в 34 % случаев [14], однако, по мнению других авторов, — значительно чаще — в 72–97 % [2, 15]. Причем в исследовании Н.А. Болдарян с соавт. выявлено более яркое мембранное окрашивание в инвазивных структурах опухоли [2]. В серозно-папиллярных, светлоклеточных карциномах отмечалось более интенсивное мембранное окрашивание, чем в эндометриоидных карциномах. При проведении анализа по Каплан — Майеру выявлена связь между экспрессией циклооксигеназы-2 в опухоли и выживаемостью больных: при отсутствии экспрессии общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость была значительно выше, по сравнению с больными с отчетливой экспрессией фермента (более 2 баллов по 5-балльной шкале) [2]. Однако в других исследованиях прогностической значимости фермента и связи его экспрессии с другими параметрами не выявлено [14, 15]. Кроме того, связь с метаболическим синдромом не была проанализирована ни в одном исследовании. Полученные данные, безусловно, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований по выяснению роли циклооксигеназы-2 в патогенезе рака эндометрия с выявлением, возможно, новых прогностических факторов у больных раком эндометрия.

Проведенный анализ современного состояния проблемы показал, что вопросы патогенеза рака эндометрия обсуждаются во взаимосвязи с ме-

таболическим синдромом, однако молекулярные механизмы развития этой патологии не изучены. Широко обсуждается также роль компонентов ИФР-системы, рецепторов TGF-beta в патогенезе и прогнозе данных новообразований. Литературные данные свидетельствуют об активации одних и тех же сигнальных молекул как через рецепторы ростовых факторов, так и через рецепторы лептина на клетках опухоли и микроокружения и об ингибировании этой активации полностью или частично через рецепторы адипонектина. Ниже лежащим эффектором активируемых ростовыми факторами и данными цитокинами сигнальных путей является циклооксигеназа-2. Таким образом, представляется весьма перспективным изучение более детальных механизмов вовлеченности этих протеинов в патогенез рака эндометрия на фоне метаболического синдрома с поиском новых биологических прогностических биомаркеров у этой категории больных.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-91150 ГФЕН_а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность, перспективы. СПб.: Наука, 2004. 150 с.
2. Болдарян Н.А., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л. и др. Прогностическое значение уровня экспрессии циклооксигеназы (COX-1, COX-2) при раке эндометрия // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 1. С. 40–46.
3. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3 (45). С. 74–81.
4. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. Томск: Иван Федоров, 2010. 228 с.
5. Коннин Б.П. Компоненты сигнальных путей TGFβ-Smad // Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 147–148.
6. Спирина Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Регуляция инсулиноподобных факторов роста и NF-κappaB протеасомной системой при раке эндометрия // Мол. биология. 2012. Т. 46, № 3. С. 453–460.
7. Antunes A.J., Andrade L.A., Pinto G.A. et al. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? // Anal. Quant. Cytol. Histo. 2012. Vol. 34 (5). P. 264–272.
8. Asiedu M. K., Ingle J.N., Behrens M.D. et al. TGFβ/TNFα-mediated epithelial-mesenchymal transition generates breast cancer stem cells with a claudin-low phenotype // Cancer Res. 2011. Vol. 71 (13). P. 4707–4719.
9. Caja L., Sancho P., Bertran E. et al. Overactivation of the MEK/ERK pathway in liver tumor cells confer resistance to TGF-beta-induced cell death through up-regulation of the NADH oxidase NOX4 // Cancer Res. 2009. Vol. 69 (19). P. 7595–7602.
10. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 2402–2411.

11. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular action of the insuline-like growth factor binding proteins // *Endocrine reviews*. 2002. Vol. 23 (6). P. 824–854.
12. Gao J., Tian J., Lu Y. et al. Leptin induced functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells // *Cancer Sci*. 2009. Vol. 100 (3). P. 389–395.
13. Gorska E., Popko K., Stelmaszczyk-Emmel A. et al. Leptin receptors // *Eur. J. Med. Res*. 2010. Vol. 15. Suppl. 2. P. 50–54.
14. Jongen V.H., Briet J.M., de Jong R.A. et al. Aromatase, cyclooxygenase-2, HER-2/neu and p53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. Vol. 19 (4). P. 670–676.
15. Kesser S.H., Gul A.E., Barisik N.O. et al. The relationship of COX-2 expression with estrogen receptor, progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2010. Vol. 36 (3). P. 560–566.
16. Koda M., Sulkowska M., Wincewicz A. et al. Expression of leptin, leptin receptor, and hypoxia-inducible factor 1 alpha in human endometrial cancer // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2007. Vol. 1095. P. 90–98.
17. Mantzos F., Vanakara P., Samara S. et al. Leptin receptor expression in neoplastic and normal ovarian and endometrial tissue // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2011. Vol. 32 (1). P. 84–86.
18. McCambell A.S., Broaddus R.R., Loose D.S. et al. Overexpression of the insuline-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium // *Clin. Cancer Res*. 2006. Vol. 12. P. 6373–6378.
19. Moon H.S., Shamberland J.P., Aronis K. et al. Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: in vitro and ex vivo studies in humans // *Mol. Cancer Ther*. 2011. Vol. 10 (12). P. 2234–2243.
20. Pennisi A.P., Barr V., Nunez N.P. et al. Reduced expression of insuline-like growth factor I receptors in MCF breast cancer cells leads to a more metastatic phenotype // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62. P. 6529–6537.
21. Piestrzeniewicz-Ulanska D., Brys M., Semczuk A. et al. TGF-beta signaling is disrupted in endometrial-type endometrial carcinomas // *Gynecol. Oncol*. 2004. Vol. 95 (1). P. 173–180.
22. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C. et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk // *Ann. Oncol*. 2011. Vol. 22. P. 882–889.
23. Schaab M., Kausch H., Klammt J. et al. Novel regulatory mechanism for generation of the soluble leotin receptor: implications for leptin action // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (4). E. 34787.
24. Sharma D., Saxena N.K., Vertino P.M. et al. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways // *Endocr. Relat. Cancer*. 2006. Vol. 13 (2). P. 629–640.
25. Seeber L. M., Zweemer R.P., Verheijen R.H. et al. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in endometrial cancer management // *Obstet. Gynecol. Int*. 2010; 2010: 580971. doi: 10.1155/2010/580971.
26. Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O.Y. et al. Molecular biomarkers of endometrial hyperplasias predict cancer progression // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2011. Vol. 204 (4). P. 357. e. 1–12.
27. Wu X., Yan Q., Zhang Z. et al. Acpr30 inhibits leptin-induced metastasis by downregulating the JAK/STAT3 pathway via AMPK activation in aggressive SPEC-2 endometrial cancer cells // *Oncol. Rep*. 2012. Vol. 27 (5). P. 1488–1496.
28. Yamauchi N., Takazawa Y., Maeda D. et al. Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues // *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2012. Vol. 31 (4). P. 352–357.
29. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H. et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue // *Oncol. Rep*. 2008. Vol. 20 (3). P. 479–483.
30. Zhou J-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // *Am. J. Clin. Nutr*. 2007. Vol. 86 (3). P. 817S–819S.

Поступила 12.11.13

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.В. Дмитриева, И.А. Ключникова, И.И. Шильникова

*Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru*

В обзоре литературы по антибиотикоассоциированной диарее показана значимость *C. difficile* и вырабатываемых ею токсинов А и В. Рассмотрены вопросы, касающиеся эпидемиологии, клинической симптоматики, возможных осложнений этого заболевания, диагностики, а также рациональные подходы к терапии. Антибиотикоассоциированная диарея является серьезным заболеванием и требует тщательных и взвешенных подходов к назначению лечения. Опасность внутрибольничных вспышек этого заболевания с учетом старения населения и массивного использования антибактериальных препаратов в России и других странах делает эту проблему более актуальной.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, токсины А и В *C. difficile*, антибиотикоассоциированная диарея.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA (LITERATURE REVIEW)

N.V. Dmitrieva, I.A. Klyuchnikova, I.I. Shilnikova
*Laboratory of Microbiological diagnosis and treatment of infections,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia,
e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru*

Significance of *C. difficile* and A/B toxins produced by this bacteria was shown in the literature review on antibiotic-associated diarrhea. Problems concerning epidemiology, clinical symptomatology, complications from this disease, diagnostics as well as appropriate approaches to therapy were discussed. Antibiotic-associated diarrhea is a serious disease requiring careful and thoughtful approaches to antibiotic treatment. Risk of hospital-acquired antibiotic-associated diarrhea related to massive use of antimicrobial drugs in Russia and other countries makes this problem very important.

Key words: *costridium difficile*, A, B and C toxins, antibiotic-associated diarrhea.

C. difficile-токсигенный штамм, который продуцирует токсины А и/или В, является наиболее частой причиной антибиотикоассоциированной диареи. *C. difficile* – грамположительная спорообразующая облигатно анаэробная палочка, которая входит в состав нормальной микрофлоры толстой кишки. Частота бессимптомного носительства у здоровых взрослых составляет от 3 до 8 %, однако этот микроорганизм является ведущей причиной внутрибольничной антибиотикоассоциированной диареи и колита [2, 3].

Эпидемиология

Эпидемиология инфекций, вызванных *C. difficile* (КДИ), изменяется за счет увеличения частоты заболеваемости, тяжести течения и возникновения осложнений. Фекально-оральный путь передачи является основным для этого микроорганизма [15]. Среди госпитализированных пациентов частота но-

сительства колеблется от 15 до 25 %, а в лечебных учреждениях, где инфекции, вызванные *C. Difficile*, являются эндемичным заболеванием, частота носительства достигает 50 % [21, 25]. Эпидемиологическое значение имеют штаммы, продуцирующие токсины А и В, их синтез кодируется генами *tcdA* и *tcdB* соответственно, и расположены они в локусе патогенности *PaLoc*. Энтеротоксин А повреждает слизистую оболочку кишки, вызывает развитие воспалительного процесса и усиливает секрецию жидкости. Последние исследования показали, что токсин В в 10 раз более токсичен, чем токсин А, и является фактором вирулентности, необходимым для окончательного развития заболевания. Белковый экзотоксин В активирует гликозилирование цитоплазматических белков и тем самым изменяет актин цитоскелета энтероцита, что приводит к морфологическим нарушениям, изменению клеточного

давления, повышению проницаемости клеточной мембраны и гибели энтероцита [13, 14, 18]. Большинство токсигенных штаммов вырабатывают оба токсина (фенотип A^+B^+), но в последнее время увеличивается доля штаммов с фенотипом (A^-B^+), который ассоциируется с более высоким уровнем развития псевдомембранозного колита, чем (A^+B^+). Нетоксигенные штаммы (A^-B^-) не несут полный патогенный локус, не вырабатывают токсин и не ассоциируются с *C. difficile* диареей [12, 28].

Внекишечные штаммы *C. difficile* выделяются редко, поэтому данные фенотипов и их чувствительность к антибиотикам изучены недостаточно (в качестве источников исследовали кровь, жидкость из брюшной полости, мягкие ткани, абсцессы, спинномозговую жидкость). В большинстве этих образцов была выделена полимикробная инфекция, которая включала аэробы и анаэробы. Один штамм был выделен из перикардальной жидкости пациента с медиастенитом и перикардитом, имевшего в анамнезе *C. difficile*-ассоциированную диарею. Эпидемиологическое значение внекишечных штаммов не известно [28].

В Австралии описан редкий случай бактериемии, вызванной необычным штаммом *C. difficile*, который не продуцировал токсины A и B, но имел гены *tcd A* и *tcd B*. У пациента был отягощенный анамнез, и в последние месяцы он получил несколько курсов антибактериальной терапии, в частности цефалоспорины – одними из основных инициаторов инфекции *C. difficile*. В Калгари (Канада) 7 из 138 случаев бактериемии, связанной с *Clostridium* spp., были вызваны *C. difficile* [16].

КДИ может быть вызвана как эндогенными штаммами *C. difficile*, так и внутрибольничными. Споры *C. difficile* устойчивы ко всем химическим и физическим факторам, что и обеспечивает персистирование во внешней среде и передачу от больного к больному. Прорастание спор в вегетативные клетки является необходимым условием для развития заболевания [6, 10, 21].

В Бразилии во время вспышки КДИ при анализе смывов с предметов окружающей среды токсигенные штаммы *C. difficile* были выделены с поверхности ректальных термометров, раковины, судна и со стульев пациентов. С помощью метода ПЦР была показана идентичность штаммов, выделенных из кала пациента и с предметов окружающей среды. Во время вспышки заболевания в лечебном

учреждении чаще всего определяются одинаковые штаммы, а прекращение вспышки сопровождается снижением их родства [6]. *C. difficile*, как и золотистый стафилококк, является микроорганизмом, обитающим на руках медицинского персонала, может передаваться пациентам и контаминировать окружающие предметы при несоблюдении гигиенических правил. Обработка помещений клиники, медицинского оборудования и рук медицинского персонала – важное звено в предотвращении распространения *C. difficile* в лечебном учреждении [21]. В Бразилии для борьбы со вспышкой диареи, вызванной *C. difficile*, в отделении реанимации в качестве дезинфекции применяли обработку рук хлоргексидином, а для дезинфекции поверхностей – калий моноперсульфат (1 % активного хлора).

Спиртовые антисептики используются достаточно часто, так как они эффективны в отношении большинства вегетативных форм бактерий и вирусов и просты в применении. Тем не менее споры *C. difficile* устойчивы к действию спиртосодержащих препаратов. Поэтому при обработке рук спиртовыми антисептиками споры перемещаются по поверхности кожи, в то время как при использовании мыла и воды они удаляются механически. В проведенных исследованиях было показано, что использование стерильных перчаток значительно сокращает частоту заболеваемости КДИ [6]. Само заболевание не представляет большой опасности для сотрудников: при их обследовании носительство выявлено только у 1,5 % [3]. Перекрестная инфекция у пациентов и контаминация окружающей среды одинаковым типом *C. difficile* являются следствием нарушения правил дезинфекции предметов окружающей обстановки и рук медицинского персонала [6].

Частота заболеваемости в разных странах различна. В 1996 г. заболеваемость КДИ в больницах США составляла 31 случай на 100 000 пациентов. Это число увеличилось до 50 случаев на 100 000 пациентов в 2001 г. и в последнее время достигло 84 на 100 000. В Квебеке в начале 2000-х гг. во время вспышки заболеваемость возросла с 25 до 92 случаев на 100 000 пациентов [18]. В Тайване частота КДИ составила 42 случая на 100 000. Это близко к данным из Канады, где за 6 мес число случаев составило 65 на 100 000 пациентов. В отделении интенсивной терапии в Тайване заболеваемость составила 120 случаев на 100 000 пациентов, а в

Сингапуре – 53 на 100 000 пациентов за 5 мес [12]. В Англии за 3 мес появилось 8 947 сообщений о КДИ. После 2000 г. вспышки, зафиксированные в Северной Америке и Европе, в большинстве случаев были связаны с риботипом 027 *C. difficile*. В Великобритании он составляет 41 % от всех токсигенных типов, во время вспышки в Канаде его уровень достигал 75 % при типировании методом ПЦР. Этот штамм впервые появился в Северной Америке и оттуда распространился в страны Европы. В Азии риботип 027 был впервые обнаружен в Японии.

Для описания характеристики штамма использовали разные методы. Они показали равные возможности, определив одинаковую последовательность в ДНК. При определении эндонуклеаз рестрикцией – это токсинотип III (BI), при определении электрофорезом – это NAP1, методом ПЦР – риботип 027. Этот штамм продуцирует не только токсины А и В, но в 6 % случаев определяется третий токсин – бинарный, который обладает энтеротоксигенной активностью *in vitro*. Однако его роль в патогенезе диареи и колита неизвестна. У штамма имеется мутация в определенном участке гена, известном как *tcdC*, который регулирует транскрипцию токсина. Считается, что в данном случае происходит увеличение продукции токсина А в 16 раз, токсина В – в 23 раза, и параллельно увеличивается их вирулентность. Данный риботип обладает устойчивостью к новым фторхинолонам (моксифлоксацину и гатифлоксацину) [8, 11, 14, 15, 18, 21, 23, 27]. В отличие от внутрибольничных КДИ, внебольничная заболеваемость низка: примерно 7–8 человек на 100 000 пациентов в год [18].

Факторы риска

Наибольший риск развития заболевания отмечен у госпитализированных пожилых пациентов после антибактериальной терапии. Большинство исследований показало, что подавляющее количество пациентов до развития диареи принимали антибиотики. Практически каждый антибактериальный препарат может быть ассоциирован с возникновением КДИ, так как он подавляет развитие нормальной микрофлоры кишечника. Дать точную оценку риска возникновения КДИ как в отношении конкретного препарата, так и их комбинации сложно, так как необходимо учитывать тип штамма, распространенного в медицинском учреждении, его устойчивость к антибиотикам. Считается, что

цефалоспорины и фторхинолоны являются антибиотиками высокого риска. В Тайване заболеваемость КДИ при назначении цефалоспоринов 3-го поколения составила 40 %, цефалоспоринов 4-го поколения – 33,8 %, пенициллинов в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз – 32,5 %, фторхинолонов – 32,5 %, карбапенемов – 26,3 %. В одном из исследований цефалоспорины заменили на пиперациллин/тазобактам, и уровень заболевания снизился на 52 %. Схожее исследование показало, что при замене пиперациллина/тазобаكتама на цефалоспорины, в частности на цефтриаксон и цефотетан, увеличилось число случаев КДИ. Существуют исследования с противоположными результатами, где использование пиперациллина/тазобаكتама не было связано со значительным сокращением заболеваемости. В больнице Рио-де-Жанейро (Бразилия) при ретроспективном анализе пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), выяснилось, что развитию антибиотикоассоциированной диареи в 81 % предшествовало введение пиперациллина/тазобаكتама, в 59 % – карбапенемов, в 56 % – фторхинолоны, в 50 % – цефалоспоринов. Таким образом, в данном случае антибиотиками высокого риска развития КДИ были пиперациллин/тазобактама и карбапенемы, в частности меропенем [6, 9, 17].

При изучении инфекции *C. difficile* выявлены и другие факторы риска: возраст старше 65 лет, длительная госпитализация (особенно пребывание в ОРИТ), степень тяжести сопутствующих заболеваний, оперативные вмешательства, наличие злокачественных опухолей, почечной недостаточности, воспалительные заболевания толстой кишки, химиотерапия, пониженная кислотность в желудке, прием ингибиторов протонной помпы, гипоальбуминемия, энтеральное питание, ишемия кишки [1, 18, 21].

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития этого заболевания, так как противоопухолевые препараты, с одной стороны, обладают некоторой антимикробной активностью, а, с другой стороны, повреждают слизистую кишки. При этом нарушается не только секреция и всасывание, что обуславливает развитие диареи, но и повреждается кишечный барьер. После интенсивных курсов химиотерапии появление колита обычно совпадает по времени с развитием нейтропении. Об этом нужно помнить при поиске очага инфекции

у больных с лихорадкой на фоне нейтропении, а также при выборе препаратов для лечения больных с фебрильной нейтропенией и сопутствующей диареей, часто связанной с *C. difficile* [1].

Клинические проявления

Клинически КДИ может проявляться от слабой, умеренной диареи до фульминантных и фатальных форм с повторяющимися рецидивами. Инкубационный период не известен, но, как показали исследования, в среднем он составляет 2–3 дня. Его следует отличать от увеличения риска развития КДИ, который может сохраняться в течение многих недель после прекращения антибактериальной терапии. При этом инфекция может развиваться и после выписки из стационара [13].

Симптомом КДИ служит появление жидкого стула с частотой от 3 и более раз в сутки. Лихорадка, кишечные боли спастического характера, дискомфорт в животе и лейкоцитоз являются общими проявлениями, однако обнаруживаются менее чем у половины больных. При диарее могут выявляться слизь и скрытая кровь в кале, но мелена и стул с явной примесью крови бывают редко. Такие клинические симптомы, как отсутствие диареи, вздутие живота и кишечная непроходимость, являются редкостью. Следует также заподозрить КДИ у госпитализированных пациентов с неясным лейкоцитозом. Согласно критериям NCIC CTC, I степень диареи – это 2–3 эпизода стула в сутки, II степень – 4–6 эпизодов или стул несколько раз ночью, III степень – более 10 эпизодов в сутки.

Если симптомы разрешаются в течение нескольких дней после отмены «причинного» антибиотика, такой вариант течения болезни классифицируют как антибиотикоассоциированную диарею, легкая степень (ААД). В ряде случаев к диарее присоединяются симптомы общей интоксикации: слабость, вялость, тошнота, снижение аппетита, колит. Наблюдаются такие симптомы, как лихорадка (30–50 %), боли в животе (20–30 %) и лейкоцитоз (50 %). В тех случаях, когда наряду с диареей появляются признаки интоксикации и колита, принято говорить об антибиотикоассоциированном колите средней степени тяжести (ААК). Наиболее тяжелое проявление инфекции – развитие псевдомембранозного колита, сопровождающегося тяжелым течением заболевания (ПМК). Его начало характеризуется развитием обильной водянистой диареи (с частотой стула до 15–30 раз в сутки), не-

редко с примесью крови, слизи, гноя. Как правило, наблюдается фебрильная лихорадка до 38,5–40°C, умеренные или интенсивные боли в животе схваткообразного или постоянного характера. В крови наблюдается лейкоцитоз ($10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), иногда достигающий уровня лейкомоидной реакции (более $50 \times 10^9/\text{л}$) [2]. Осложнениями *C. difficile*-ассоциированного колита являются дегидратация, электролитные нарушения, гипоальбуминемия, токсический мегаколон, перфорация кишки, кишечное кровотечение, синдром системного воспалительного ответа, сепсис и, в конечном итоге, гибель больного. Летальность при отсутствии лечения может достигать 30 % [6, 7, 13].

Серьезную проблему представляет рецидивирующее течение инфекции, вызванной *C. difficile*. Частота ее колеблется от 5 до 35 % [2]. Бактериальная микрофлора толстой кишки на 90 % состоит из строгих анаэробов. Микрофлора – это комплекс взаимосвязанных и взаимозависимых экосистем, которые выполняют одновременно множество биологических задач. Одной из наиболее важных ее задач является защита от чужеродных видов бактерий. Этот механизм защиты получил название «колонизационная резистентность». Тем не менее количество и разнообразие видов резидентной бактериальной флоры меняются с возрастом. Изучение стула пациентов пожилого возраста с *C. difficile*-ассоциированной инфекцией продемонстрировало заметное снижение количества и разнообразия видов бактероидов, превотелл и бифидобактерий в кале, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц соответствующей возрастной группы. Кроме того, рецидивирующие эпизоды КДИ постепенно уменьшают разнообразие микроорганизмов в кале [5]. Пациенты, страдающие острой инфекцией, выделяют *C. difficile* в количестве от 1×10^7 до 1×10^9 КОЕ/мл фекалий. Превышение уровня 1×10^7 КОЕ/мл свидетельствует о его клинической значимости [23].

Диагностика

В связи с увеличением клинической значимости *C. difficile* в медицинских учреждениях необходимо использовать оптимальные методы лабораторной диагностики. В последнее время широкое распространение получило определение токсинов *C. difficile* в образцах кала с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). К преимуществам метода относятся: относительно невысо-

кая стоимость, простота использования, скорость получения результатов в течение 2–3 ч. Однако он обладает низкой чувствительностью (63–94 %), возможны ложноотрицательные результаты, специфичность составляет 75–100 %. Получение отрицательного результата недостаточно для исключения *C. difficile*-ассоциированной диареи или колита, так как необходимо принимать во внимание клиническую картину и анамнез пациента. В целом этот метод приемлем для определения токсинов А и В *C. difficile* в рутинной работе лабораторий [2, 3, 13, 18].

Для эффективного контроля за инфекцией в последние 10 лет используют метод ПЦР в реальном времени. Время, необходимое для проведения анализа, в целом сопоставимо с ИФА, имеет значительно большую чувствительность – 90 % и специфичность – 96%, а также позволяет определить тип *C. difficile*, что очень важно для эпидемиологического контроля над инфекцией. Недостаток метода, по сравнению с ИФА, заключается в его высокой стоимости и необходимости иметь специально обученный персонал [13, 18, 19].

Другим методом диагностики является колоноскопия, при которой можно выявить достаточно специфичные макроскопические изменения толстой кишки (в первую очередь прямой и сигмовидной): наличие псевдомембран, состоящих из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином, и имеющих вид желтовато-зеленоватых бляшек, мягких, но плотно связанных с подлежащими тканями, диаметром от нескольких мм до нескольких см, на слегка приподнятом основании. На месте отторгающихся мембран могут обнаруживаться язвы. Слизистая оболочка между мембранами выглядит неизменной. Образование подобных псевдомембран служит достаточно специфичным признаком псевдомембранозного колита и может быть дифференциально-диагностическим отличием от неспецифического язвенного колита, болезни Крона или ишемического колита. При более легких формах заболевания изменения слизистой могут ограничиваться лишь развитием катаральных изменений в виде полнокровия и отека слизистой оболочки, ее зернистости [4].

Лечение

Согласно рекомендациям Европейского Общества по Клинической Микробиологии и Инфекционным Болезням (ESCMID) [13], в случае легкого

течения КДИ необходимо прекратить прием антибиотиков, но при первых признаках ухудшения состояния снова начать лечение.

При впервые появившихся симптомах КДИ легкой и средней степени тяжести назначают метронидазол внутрь по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней; при тяжелой степени – ванкомицин внутрь по 250–500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. Когда прием препаратов внутрь невозможен, при легкой и средней тяжести назначают метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в в течение 10 дней; при тяжелой степени – метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в 10 дней, и добавляют ванкомицин по 500 мг на 100 мл физиологического раствора в виде клизмы каждые 4–12 ч или через назогастральный зонд ванкомицин по 500 мг 4 раза в день.

Для лечения повторного случая КДИ назначают ванкомицин внутрь по 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней; при невозможности приема препаратов внутрь – метронидазол по 500 мг 3 раза в день в/в 10–14 дней, и добавляют ванкомицин по 500 мг на 100 мл физиологического раствора в виде клизмы каждые 4–12 ч или через назогастральный зонд – ванкомицин по 500 мг 4 раза в день [8].

В мае 2011 г. для лечения КДИ был одобрен новый макроциклический антибиотик фидаксомицин с узким спектром антибактериального действия. Он обладает бактерицидной активностью в отношении *C. difficile* путем ингибирования синтеза РНК, при этом не оказывает значительного влияния на облигатную кишечную микрофлору. После перорального приема фидаксомицин превращается путем гидролиза в его активный метаболит, ОР-1118. Имеет низкую абсорбцию в кишечнике и поэтому сохраняет высокую концентрацию в кале и низкую в плазме. Клинически значимых взаимодействий с другими препаратами выявлено не было. Рекомендован для начального лечения легкой и средней степени тяжести КДИ – по 200 мг 2 раза в день внутрь в течение 10 дней [18, 21, 24].

Альтернативные препараты и терапия

Моноклональные антитела против токсина А и В *C. difficile* направлены на нейтрализацию токсинов и усиление иммунного ответа. Способ введения: в/в 10 мг/кг массы тела. Они создавались для пациентов с тяжелой или рецидивирующей инфекцией в сочетании с основной терапией ванкомицином или метронидазолом. Антитела нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Вакцинация

инактивированными токсинами А и В *C. difficile* создает пассивный иммунитет, и за счет увеличения титра циркулирующих антител уменьшается вероятность рецидива КДИ [21, 24].

Ионообменные смолы (холестирамин и холестипол) способны обменивать ионы хлора на токсин *C. difficile*, чтобы сформировать невсасывающийся в кишечнике комплекс токсинов. Холестирамин был впервые использован при ПМК в конце 1970-х гг., еще до того как был определен в качестве возбудителя *C. difficile*. Ионообменные смолы уменьшают концентрацию ванкомицина в кале до 80 %, и на 20 % уменьшается доступность метронидазола. Рекомендуются режимы лечения: холестипол в дозе 5 г каждые 12 ч или холестирамин в дозе 4 г 3–4 раза в день от одной до двух недель в сочетании с метронидазолом или ванкомицином, но не менее чем через 2–3 ч после перорального приема препарата [21, 22, 24].

Толевамер является токсинсвязывающим полимером, связывает токсины *C. difficile* в ЖКТ и вводится в дозе 3–6 г в сут. Он не оказывает влияния на содержание ванкомицина и метронидазола в кале. Его используют в качестве дополнительной терапии к стандартному лечению [21, 24].

Рифаксимин в 3 проведенных исследованиях на 20 пациентах показал эффективность в дозе от 400 до 1200 мг/сут в течение 2–4 нед с частотой 88, 83 и 67 %. Этот антибиотик активен в отношении *C. difficile* *in vitro*, не абсорбируется из ЖКТ, не инактивируется желудочным соком и оказывает свое действие только в кишечнике. Рекомендован для пациентов с рефрактерной и рецидивирующей КДИ. В качестве предостережения указано, что препарат требует дальнейшего изучения [20].

Нитазоксанид является старым препаратом, который использовался при лечении паразитарных инфекций в ЖКТ, особенно у лиц с иммунодефицитом. Он блокирует анаэробный гликолиз и ингибирует *C. difficile* *in vitro* в низких концентрациях. Рекомендован для начального лечения высокой степени тяжести КДИ, в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней. В исследованиях была установлена сопоставимая эффективность с метронидазолом. В качестве предостережения указано, что препарат требует дальнейшего изучения [21, 24].

Также существует несколько вариантов биотерапии, которые направлены на профилактику инфекции и восстановление микробного пейзажа

[5]. К числу предлагаемых вариантов относятся: фекальная бактериотерапия, использование бактериофага и пробиотиков.

В странах Северной Европы и США имеется ограниченный опыт использования фекальной бактериотерапии при рецидивирующей *C. difficile*-инфекции. Данный вид лечения относится к процессу прививания кишечной флоры от здорового донора реципиенту. Эту бактериальную суспензию называют также синтетическим калом. Потенциальными донорами могут быть супруг или близкий партнер, член семьи или любой другой здоровый человек. Сама процедура может быть выполнена в амбулаторных условиях. Существует 2 способа введения кала: один с помощью назоудоденального зонда, второй – через прямую кишку в виде клизмы. Успешность лечения, по опубликованным данным, составляет от 81 до 100 %. Фекальная бактериотерапия является низкотехнологичной (low tech) процедурой и может выполняться в большинстве медицинских учреждений [5, 7].

Другой метод, которому в последние годы вновь начали уделять внимание как потенциальному подходу к проблеме антибиотикоустойчивости бактериальных инфекций, – это лечение бактериофагом. Исследования показали, что использование бактериофага значительно сокращает жизнеспособность *C. difficile* и предотвращает образование токсина в условиях *in vitro*. К преимуществу метода можно отнести тот факт, что он не оказывает влияния на другие микроорганизмы, не вызывает побочных реакций и его можно использовать с другими методами для лечения [6].

В проведенных во многих странах исследованиях пробиотических продуктов показано их перспективное применение для профилактики и лечения *C. difficile*-ассоциированной диареи. Частота возникновения КДИ во время лечения антибиотиками на фоне приема пробиотиков составила 6,2 %, в контрольной группе с плацебо – 8,1 %. Но частота возникновения КДИ после лечения в группе, принимавшей пробиотики, составила 5,3 %, по сравнению с 27,5 % контрольной группы. Считается, что только 2 пробиотических штамма имеют достаточное доказательство того, что они эффективны для профилактики КДИ: *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG; при этом сообщений о бактериемии, ассоциированной с их приемом, не зарегистрировано. Транслокация

C. difficile из кишки может наблюдаться у иммунокомпрометированных больных. Фармакокинетические исследования показали, что пробиотики проходят желудочный барьер и обнаруживаются в фекалиях. Хотя большая часть их разрушается в желудке, эффективное содержание их в кале составляет более 10^8 микроорганизмов в грамме [26].

На сегодняшний день существует несколько нерешенных вопросов. Важным моментом является эффективная суточная доза. Пробиотики, используемые для профилактики в дозе более 10^{10} в день, обладали большей эффективностью, чем в меньшей дозе. Другая проблема заключается в том, что доза, которая эффективна для одного пробиотика, не может быть эффективна для другого. Также не существует строгих правил контроля качества пищевых продуктов и добавок, содержащих пробиотики. В Америке из 14 пробиотических продуктов только в одном содержались бактерии, указанные на этикетке. В крупном исследовании были проанализированы 58 пробиотических продуктов из Европы, Великобритании, Азии и Канады и в 30 % продуктов пробиотики обнаружены не были, а в 60 % содержалось меньше (менее 10^6 /г) микроорганизмов, чем было указано на этикетке. В работе других авторов описана способность внеклеточных факторов бифидобактерий препятствовать адгезии *C. difficile* к энтероцитам. Эти вещества могут либо модифицировать, либо маскировать клостридиальные токсины, или приводить к изменению рецепторов на поверхности энтероцитов. Данное исследование показало способность бифидобактерий ингибировать ключевые звенья в патогенезе *C. difficile* инфекции. Предложенные варианты терапии были рассмотрены как перспективные методы решения проблемы [26].

Необходимо еще раз отметить тот факт, что *C. difficile*-ассоциированная диарея является серьезным заболеванием и требует тщательных и взвешенных подходов к назначению лечения. Создание единых рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике этой инфекции и тщательный контроль за антибиотикотерапией могли бы решить эту проблему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков Н.В. Диарея у пациентов, получающих цитостатическую терапию // Сопроводительная терапия в онкологии. 2005. № 3. С. 2–10.
2. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клин. микроб. и антимикроб. тер. 2002. № 3 (4). С. 200–232.
3. Шевола Д., Дмитриева Н.В. Осложнения антибактериальной терапии: дисбактериоз кишечника и псевдомембранозный колит // Послеоперационные инфекционные осложнения / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. М.: Практическая медицина, 2013. С. 363–378.
4. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // Русский медицинский журнал. 2007. № 6 (15). С. 1–6.
5. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 285–289.
6. Balassiano I.T., Santos-Filho J., Barros de Oliveira M.P. et al. An outbreak case of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among elderly inpatients of an intensive care unit of a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brasil // J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2010. Vol. 68. P. 449–455.
7. Bauer M.P., Kuijper E.J., Van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) // J. Clin. Microbiol. Infect. 2009. Vol. 15 (12). P. 1067–1079.
8. Bauer M.P., Van Dissel J.T. Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection // J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33 (1). P. 51–56.
9. Bishara J., Bloch Y., Garty M. et al. Antimicrobial resistance of *Clostridium difficile* isolates in a tertiary medical center, Israel // J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2006. Vol. 54. P. 141–144.
10. Burns D.A., Heap J.T., Minton N.P. The diverse sporulation characteristics of *Clostridium difficile* clinical isolates are not associated with type // J. Anaerobe. 2010. Vol. 16. P. 618–622.
11. Carman R.J., Genheimer C.W., Rafii F. et al. Diversity of moxifloxacin resistance during a nosocomial outbreak of a predominantly ribotype ARU 027 *Clostridium difficile* diarrhea // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 244–248.
12. Chung Chih-Huan, Wu Chi-Jung, Lee Hsin-Chun et al. *Clostridium difficile* infection at a medical center in Southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2010. Vol. 43 (2). P. 119–125.
13. Cohen S.H., Peroling D.N., Johnson S. et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2010. Vol. 31 (5). P. 431–455.
14. Dawson L.F., Valiente E., Wren B.W. *Clostridium difficile* – a continually evolving and problematic pathogen // Infect. Genet. Evolut. 2009. Vol. 9. P. 1410–1417.
15. Deneve C., Janoir C., Poilane I. et al. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis // J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33 (1). P. 24–28.
16. Elliott B., Reed R., Chang B.J., Riley T.V. Bacteremia with a large clostridial toxin-negative, binary toxin-positive strain of *Clostridium difficile* // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 249–251.
17. Garey K.W., Dao-Tran T.K., Jiang Z.D. et al. A clinical risk index for *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients receiving broad-spectrum antibiotics // J. Hosp. Infect. 2008. Vol. 70. P. 142–147.
18. Germansky K.A., Kelly C.P. *Clostridium difficile* infection // Hosp. Med. Clin. 2012. Vol. 1. Issue 1. P. e69–e86.
19. Goldenberg S.D., Dieringer T., French G.L. Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in diarrheal stool by rapid real-time polymerase chain reaction // J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2010. Vol. 67. P. 304–307.
20. Goldstein E.J.C., Citron D.M., Tyrrell K.L., Warren Y.A. Bactericidal activity of televancin, vancomycin and metronidazole against *Clostridium difficile* // J. Anaerobe. 2010. Vol. 16. P. 220–222.
21. Kee V.R. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management // American J. Geriatric. Pharmacotherapy. 2012. Vol. 10 (1). P. 14–24.
22. McFarland L.V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections // J. Anaerobe. 2009. Vol. 15. P. 274–280.
23. Meader E., Mayer M.M., Gasson M.J. et al. Bacteriophage treatment significantly reduces viable *Clostridium difficile* and prevents toxin production in an in vitro model system // J. Anaerobe. 2010. Vol. 16. P. 549–554.

24. Musgrave C.R., Bookstaver P.B., Sutton S.S., Miller A.D. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection // *Int. J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 15. P. 438–448.

25. Raveh D., Rabinowitz B., Breuer G.S. et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhea // *J. Antimicrob. Agents.* 2006. Vol. 28. P. 231–237.

26. Trejo F.M., Minnaard J., Perez P.F., De Antoni G.L. Inhibition of *Clostridium difficile* growth and adhesion to by *Bifidobacterium supernatants* // *J. Anaerobe.* 2006. Vol. 12. P. 186–193.

27. Verdoorn B.P., Orenstein R., Rosenblatt J.E. et al. High prevalence of *tcdC* deletion-carrying *Clostridium difficile* and lack of association with disease a severity // *J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010. Vol. 66. P. 24–28.

28. Zheng L., Citron D.M., Genheimer C.W. et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibilities of extraintestinal *Clostridium difficile* isolates // *J. Clin. Microbiol.* 2007. Vol. 13. P. 114–120.

Поступила 24.10.13

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 618.19+618.11]-006.6-056.7

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.В. Панферова¹, Л.Ф. Писарева², И.Н. Одинцова²,
Л.В. Хышиктеув¹, Д.М. Пономаренко¹, Н.В. Чердынцева²

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования», г. Иркутск¹
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск²
664079, г. Иркутск, м/р. Юбилейный, 100, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com¹

Представлен клинический случай BRCA1-ассоциированного наследственного первично-многожественного рака молочной железы и яичников, при лечении которого соединениями платины удается достигнуть положительного клинического ответа.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, BRCA1-ассоциированный, лечение.

HEREDITARY MULTIPLE PRIMARY BREAST AND OVARIAN CANCER (CASE REPORT)
E. V. Panferova¹, L. F. Pisareva², I. N. Odintsova², L. V. Khyshiktuev¹, D. M. Ponomarenko¹, N. V. Cherdyntseva²
*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk¹
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²
100, m/r Yubeleynyi, 664079-Irkutsk, Russia, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com¹*

A case report on BRCA1-associated hereditary multiple primary breast and ovarian cancer has been presented. Platinum-containing chemotherapy resulted in favorable treatment outcomes.

Key words: hereditary breast cancer, BRCA1-associated cancer, treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) является чрезвычайно частой патологией, в развитых странах он поражает каждую десятую женщину, характеризуется относительно высокой эффективностью ранней диагностики и, как следствие, относительно неплохим прогнозом [5]. Большинство случаев рака молочной железы и рака яичников (РЯ) не являются наследственными. Частота наследственной предрасположенности РМЖ составляет около 25 % всех случаев заболевания [8]. Примерно 5–10 % рака молочной железы и яичников вызваны мутациями генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53* и *PTEN* [1, 6, 9]. Распространенность мутаций генов *BRCA1/2* в популяции в целом составляет от 1/500 до 1/1000 женщин, она значительно выше в некоторых этнических популяциях, например среди лиц с родословной евреев Ашкенази. Женщины с установленными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* имеют пожизненный риск рака молочной железы от 50 до 80%, в то время как в общей популяции – около 13,0 %; пожизненный риск рака яичников от 16 до 65 %, в общей популяции – 1,5 % [2, 7].

Мутации в гене *BRCA2* значительно повышают вероятность РМЖ как у мужчин [3], так и у женщин, но не связаны с риском развития рака яичников [1, 4]. Повреждения в гене *BRCA1* не являются строго специфичными для РМЖ, при его врожденном дефекте увеличивается риск возникновения рака шейки и тела матки, поджелудочной железы, толстой кишки и, возможно, предстательной железы [11, 13].

Для опухолей, возникновение которых связано с носительством мутаций генов *BRCA1/2*, характерен агрессивный быстрый рост и низкий уровень дифференцировки опухолевых клеток. Рак молочной железы и рак яичников у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* часто выявляется в очень раннем возрасте. Существуют медицинские стандарты для снижения риска развития РМЖ у здоровых

женщин с наследуемыми мутациями. Вопрос же об особенностях лечения BRCA1/2-ассоциированного РМЖ и РЯ обсуждается в научной литературе относительно недавно. Согласно рекомендациям ESMO необходимо отказаться от органосохраняющих операций, решение о хирургическом лечении должно основываться на тех же параметрах, как и при спорадическом раке, принимая во внимание более высокую степень риска двухстороннего рака и ипсилатерального рецидива [8].

В последние годы стали накапливаться убедительные данные, свидетельствующие об особом спектре химиочувствительности наследственных РМЖ. Предполагается, что BRCA1-ассоциированные РМЖ характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» терапии РМЖ – препаратам из группы таксанов [10]. При этом они демонстрируют исключительно выраженную регрессию при лечении цисплатином, который широко используется для лечения других опухолей, но пока не входит в стандарты терапии карцином молочной железы [10, 12]. Помимо цисплатина, перспективным направлением лечения наследственных раков, ассоциированных с мутациями в гене *BRCA1*, является применение ингибиторов поли(АДФ-рибоза-)полимеразы (PARP), проводятся клинические исследования, в которых ожидается увеличение продолжительности периода безрецидивной выживаемости. Однако пока не существует стандартов для режимов химиотерапии у пациенток с BRCA-ассоциированным раком молочной железы [8].

Таким образом, для достижения хороших результатов при лечении больных РМЖ необходимы более тщательный сбор анамнеза и проведение генетического обследования (на мутации *BRCA1/2*) при отягощенной наследственности, а также у лиц молодого возраста. Данное условие часто не соблюдается из-за отсутствия соответствующих стандартов.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная А., 1974 года рождения, обратилась 06.07.09 в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска с жалобами на узловое образование в правой молочной железе и боли ноющего характера внизу живота. Пациентка была в хорошем соматическом состоянии, без сопутствующей патологии и семейного онкоанамнеза. В анамнезе у больной отсутствие абортов

и выкидышей, 2 родов путем кесарева сечения (обе дочери – здоровы), первые роды – в возрасте 24 лет, кесарево сечение выполнено по поводу полного предлежания плаценты; стимуляция овуляции и ЭКО – в 2002 г. В апреле 2008 г. пациентке выполнялась диагностическая лапароскопия по поводу болевого синдрома, установлен диагноз: Спаечная болезнь малого таза.

По результатам проведенного клинико-инструментального и лабораторного обследования у пациентки был выявлен ряд патологических изменений. Обнаружена опухоль в правой молочной железе, диаметром до 2 см, при гистологическом и иммуноморфологическом исследовании трукт-биоптата которой выявлен инфильтративный протоковый рак G2, с позитивной экспрессией рецепторов эстрогенов и отрицательной экспрессией рецепторов прогестерона. Исследование срезов для определения HER2 статуса оказалось неинформативным из-за недостаточного количества полученного опухолевого материала, повторная биопсия не выполнялась. По данным УЗИ выявлено увеличение правых подмышечных лимфатических узлов до 2 см, цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной пункции под УЗИ наведением, подтвердило метастаз аденокарциномы. При УЗИ и КТ исследования органов брюшной полости обнаружен одиночный очаг в 8-м сегменте печени, размером до 22 мм, подозрительный в отношении метастаза. По данным трансабдоминального и интравагинального УЗИ органов малого таза выявлены опухоли яичников с обеих сторон, признаки канцероматоза малого таза и небольшой асцит. При цитологическом исследовании асцитической жидкости, полученной при пункции заднего свода, выявлены клетки аденокарциномы. Раздельное диагностическое выскабливание матки дополнительной информации не принесло. Результаты исследования опухолевых маркеров в сыворотке крови показали более чем 10-кратное увеличение CA125 (764 МЕ/мл), при практически нормальном показателе CA153 (28 МЕ/мл).

По результатам представленного исследования был установлен следующий диагноз: Первично-множественный синхронный рак: рак правой молочной железы IIa стадии ($T_1N_1M_0$), рак яичников IIIc стадии ($T_3N_0M_0$).

С июля 2009 г. начата химиотерапия (ХТ) в неoadъювантном режиме комбинацией препара-

тов: цисплатин 75 мг/м^2 и доксорубицин 50 мг/м^2 1 раз в 3 нед. Было проведено 3 курса лечения с положительным эффектом в виде полной регрессии опухоли в молочной железе, частичной регрессии опухоли в яичниках со снижением уровня СА125 более чем в 4 раза (до 178 МЕ/мл). Через 4 нед после окончания последнего курса ХТ пациентка взята на операцию, 22.09.09 выполнена экстирпация матки с придатками и оментэктомия, при интраоперационной ревизии – придатки с обеих сторон визуально не изменены, брюшина малого таза с просовидными опухолевыми разрастаниями, большой сальник содержит очаговые уплотнения, взяты мазки-отпечатки с поверхности печени, брюшины среднего этажа брюшной полости и малого таза. При морфологическом исследовании: в цитологических мазках-отпечатках элементов опухоли не найдено, в гистологических препаратах в яичниках на фоне сохраненной ткани – очаги роста опухоли с формированием железисто-подобных структур, опухолевые клетки с выраженными дистрофическими изменениями. В большом сальнике опухолевые узлы аналогичного морфологического строения. Заключение: по гистологической структуре метастазы опухоли молочной железы в яичники и сальник, с лечебным патоморфозом II–III степени.

По результатам морфологического исследования операционного материала диагноз первично-множественного синхронного рака был изменен на следующий: Диссеминированный рак молочной железы с метастазами в яичники и канцероматозом брюшины, по поводу чего была назначена химиотерапия комбинацией FАС (фторурацил 500 мг/м^2 , доксорубицин 50 мг/м^2 , циклофосфан 500 мг/м^2), с 07.10.09 по 28.12.09 было выполнено 5 курсов ХТ по этой схеме. По данным контрольного УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографии грудной клетки признаков прогрессирования опухоли не выявлено, пациентка переведена на гормонотерапию тамоксифеном. Уровень опухолевых маркеров в это время не исследовался.

В мае 2013 г. при УЗИ вновь выявлены признаки канцероматоза малого таза, повышение уровня опухолевых маркеров (СА153 – $33,2 \text{ МЕ/мл}$, СА125 – $240,8 \text{ МЕ/мл}$), состояние очага в печени по данным КТ сохранялось без динамики. В связи с прогрессированием заболевания пациентке назначена химиотерапия паклитакселом – 175 мг/м^2 1 раз в

3 нед, с мая 2010 г. по 23.07.10 проведено 4 курса ХТ. На фоне терапии паклитакселом наблюдалось увеличение размеров опухоли, подтвержденное клиническими и инструментальными данными (УЗИ), а также повышение уровня маркеров (исследование крови от 04.08.10: СА153 – $50,2 \text{ МЕ/мл}$; СА125 – 678 МЕ/мл).

В связи с прогрессированием заболевания пациентке была вновь произведена смена схемы химиотерапии и с 09.08.10 назначена комбинация цисплатина 75 мг/м^2 в 1-й день и гемцитабина 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни курса. Однако отмечена тяжелая переносимость химиотерапии с развитием тяжелых эметогенных осложнений, фебрильной нейтропении и эпизодов инфекции. Несмотря на превентивное назначение ГКСФ и другой профилактической и корректирующей терапии, после 2 курсов ХТ цисплатином и гемцитабином пациентка переведена на монотерапию карбоплатином АUC5.

Одновременно с проводимым лечением в феврале 2011 г. выполнен пересмотр и дополнительное исследование морфологических препаратов, что потребовало повторного изменения диагноза: Первично-множественный синхронный рак: рак правой молочной железы IIA стадии ($T_2N_1M_0$) ER+, ER-; рак яичников $T_2cN_0M_0$ стадии, рецидив.

Кроме того, 6.05.11 морфологический материал направлен на пересмотр и дополнительные исследования в Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, где сделано следующее заключение: наследственные BRCA-I-ассоциированные первично-множественные злокачественные новообразования: рак молочной железы и рак яичников. Риск развития рака контрлатеральной молочной железы превышает 60 %, риск наследования герминальной мутации в следующем поколении – 50 %.

Химиотерапия на основе препаратов платины 1-го и 2-го поколений продолжена до явного прогрессирования заболевания, диагностированного в июне 2011 г., было выявлено увеличение метастазов в печени, поражение подвздошных лимфоузлов, увеличение канцероматозных перитонимальных очагов. С июля 2011 г. по ноябрь 2011 г. назначена химиотерапия комбинацией оксалиплатина 100 мг/м^2 в 1-й день и капецитабина 2000 мг/м^2 в сутки, в 1–14-й дни с повторением курса каждые 3–4 нед. Таким образом, терапия на основе препаратов платины (цисплатин, карбоплатин и

оксалиплатин) по поводу прогрессирования рака яичников проведена с августа 2010 г. по ноябрь 2011 г., ее продолжительность составила 16 мес. Показатели CA125 в этот период колебались в пределах 534–696 МЕ/мл.

В течение 2012 г. проводились многочисленные попытки последовательного назначения различных химиопрепаратов, включая трабектидин, липосомальный доксорубицин, возобновление терапии препаратами платины с неуклонным прогрессированием рака яичников – увеличение размеров очагов в печени, подвздошных лимфоузлах, появление множественных опухолевых очагов по брюшине, между петлями кишечника. По мере увеличения опухолевой массы отмечалось повышение уровня CA125 (анализ от 22.02.13, CA125 – 2340 МЕ/мл). При этом не наблюдалось появления метастазов в кости, легкие, подмышечные, медиастинальные, над- и подключичные лимфатические узлы, это позволяет сделать вывод, что прогрессирования рака молочной железы не происходило. В декабре 2013 г. пациентка скончалась от прогрессирования рака яичников.

Таким образом, поражение яичников при раке молочной железы требует тщательной дифференциальной диагностики, в том числе и иммуноморфологической, между первичным РЯ и метастатическим поражением. Исследование опухолевых маркеров является ценным диагностическим методом для мониторинга эффективности терапии. Пациентке на первом этапе лечения была назначена неoadъювантная химиотерапия комбинацией цисплатина и доксорубицина. Данная комбинация не является стандартной как для рака молочной железы, так и для рака яичников, однако антрациклины являются препаратами выбора для лечения РМЖ, а цисплатин – для РЯ. В результате проведенные первые 3 курса химиотерапии привели к значительному клиническому эффекту в отношении обеих опухолей. Морфологическая ошибка после проведенного оперативного вмешательства привела к ошибочной смене диагноза и изменению тактики лечения. Из схемы химиотерапии были изъяты препараты платины и назначена стандартная для РМЖ терапия FAC.

Своевременная идентификация мутации *BRCA1* позволила бы обосновать правильную лечебную тактику, поскольку платиносодержащие схемы ХТ являются оптимальными при лечении подобных опухолей. Представленный материал свидетельствует о настоятельной необходимости развития службы медико-генетического консультирования на территории Сибири, что позволит обеспечить адекватную специализированную помощь больным из онкологически отягощенных семей. При этом своевременное выявление здоровых женщин с мутациями в гене *BRCA*, ассоциированными с РМЖ/РЯ, позволит пациенткам принять обоснованное решение в плане снижения онкологического риска (превентивные хирургические методы, нехирургические профилактические меры).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. 2004. № 6. С. 20–27.
2. Бит-Сава Е.М., Белогузова М.Б. Наследственный рак молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1 (55). С. 75–81.
3. Быкова А.В., Воротников И.К., Вишневская Я.В. и др. Проблема рака молочной железы у мужчин // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4 (46). С. 67–70.
4. Иванова О.С., Сельчук В.Ю., Иванова Л.Ф. и др. Сравнительный анализ морфологических особенностей *BRCA1*-ассоциированного, семейного (без герминальных мутаций генов *BRCA1/2*) и спорадического рака молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 4. С. 50–53.
5. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. № 4. С. 258–266.
6. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Изд-во «Дом СПбМАПО», 2007. 211 с.
7. Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности *BRCA*-позитивного рака яичников // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6 (60). С. 14–19.
8. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). М., 2010. 436 с.
9. Сытенкова, К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П. и др. Аллельные варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, ассоциированные с развитием рака молочной железы // Современная онкология. 2011. № 3. С. 22–26.
10. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. P. 375–379.
11. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the *BRCA1/2* Ashkenazi founder mutations // J. Med. Genet. 2007. Vol. 44. P. 467–471.
12. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V. et al. High sensitivity of *BRCA1*-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // Cancer Genet. Cytogenet. 2010. Vol. 197. P. 91–94.
13. Rosen, E.M., Fan S., Postell R.G., Goldberg I.D. *BRCA1* gene in breast cancer // J. Cell Physiol. 2003. Vol. 196 (1). P. 19–41.

Поступила 12.12.13

ЮБИЛЕЙ



К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Е.И. БЕХТЕРЕВОЙ

7 декабря 2013 г. основателю кафедры онкологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, доктору медицинских наук, профессору Е.И. Бехтеревой исполнилось 90 лет.

Екатерина Ивановна Бехтерева родилась в 1923 г. в Кировской области. В 1942 г. поступила в медицинский институт г. Перми, который успешно окончила в 1947 г., от предложенной аспирантуры по анатомии и психиатрии отказалась, так как всегда мечтала стать хирургом и уехала на самый отдалённый участок, в Кич-Городецкий район, где была единственным врачом. В 1951 г. поступила в клиническую ординатуру кафедры общей и госпитальной хирургии I Московского медицинского института. После окончания клинической ординатуры кафедра рекомендовала Е.И. Бехтереву для учёбы в аспирантуре, после которой в 1955 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Гемодинамические сдвиги при больших оперативных вмешательствах».

Е.И. Бехтерева была направлена на работу на кафедру госпитальной хирургии в г. Челябинск. Заведующий кафедрой, профессор Г.Д. Образцов был рад видеть на своей кафедре молодую учёную из Москвы. Через 6 лет Е.И. Бехтерева стала доцентом, окончила докторантуру и защитила докторскую диссертацию на тему: «Состояние

сердечно-сосудистой системы и печени при тяжёлом тиреотоксикозе». С 1973 по 1975 г. работала профессором на кафедре факультетской хирургии, руководимой профессором В.И. Кузнецовым.

За годы работы Е.И. Бехтерева стала высококвалифицированным специалистом, пройдя все ступени профессионального роста – от сельского врача до профессора кафедры факультетской хирургии. В 1975 г. в Челябинском медицинском институте она организовала кафедру онкологии на базе Челябинского областного онкологического диспансера, которой заведовала 17 лет. Сфера научных интересов Екатерины Ивановны включала различные аспекты комбинированного и комплексного лечения новообразований различных локализаций, особенно опухолей головы и шеи и первично-множественных опухолей. В 1990 г. кафедра онкологии была объединена с кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии.

Все годы работы на кафедре онкологии Е.И. Бехтерева вела студенческий научный кружок, участвовала как председатель и сопредседатель во всех онкологических съездах, конференциях. Проводила заседания научного общества онкологов на базе Челябинского областного онкологического диспансера. Под руководством Е.И. Бехтеревой защищено 9 кандидатских и 1 докторская дис-

сертация. Опубликовано 178 научных работ. Она является соавтором 3 монографий. Бывшие клинические ординаторы, ученики Екатерины Ивановны, добились больших успехов в работе. Среди них главный врач Челябинского областного онкологического диспансера член-корреспондент РАМН, профессор А.В. Важенин, врачи-онкологи Р.Э. Раск, И.С. Анищенко, А.А. Гюлов, Б.А. Жевлаков, Е.В. Котляров, Г.А. Крохалёв, Э.Г. Цейликман и другие, успешно защитившие кандидатские и докторские диссертации под руководством Е.И. Бехтеревой.

В 1987 г. Министерство здравоохранения СССР наградило профессора Е.И. Бехтереву значком «Отличник здравоохранения»

Е.И. Бехтерева воспитала двух детей, которые окончили медицинский институт. Дочь Е.И. Бехтеревой, кандидат медицинских наук, продолжает её дело, работает врачом-радиологом, ассистентом кафедры онкологии Южно-Уральского государственного медицинского университета на базе Челябинского областного онкологического диспансера.

Ассоциация онкологов России, коллектив Челябинского областного клинического онкологического диспансера, сотрудники Южно-Уральского государственного медицинского университета желают Екатерине Ивановне Бехтеревой здоровья и долголетия.

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации подготовлены на основании материалов научной конференции от 25 апреля 2013 года (г. Санкт-Петербург), представленных в Проблемную комиссию «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям Российской академии медицинских наук и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Разработчики: Р.И. Вагнер, С.О. Подвязников, Е.Л. Чойнзонов, М.А. Кропотов, И.Г. Комаров, А.И. Пачес, А.М. Мудунов, А.Е. Михнин, В.О. Ольшанский, Л.Г. Кожанов, И.Н. Пустынский, О.А. Саприна.

Введение

Представленные рекомендации отражают мнение членов Проблемной комиссии по актуальным вопросам диагностики и лечения метастазов рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Рекомендации включают анализ состояния диагностики и лечения данной патологии ведущими специалистами научно-исследовательских институтов и крупных онкологических учреждений Российской Федерации. Рекомендации разработаны с учетом применения в онкологических лечебных учреждениях нашей страны, имеющих различный уровень технической оснащенности и лечебных возможностей, и предназначены для онкологов, занимающихся лечением опухолей головы и шеи, и специалистов общей лечебной сети, к которым, как правило, на первом этапе обращаются больные. В то же время представленные рекомендации не претендуют на полное изложение всех аспектов проблемы, не заменяют руководства для практических врачей, учебные пособия и научно-исследовательские работы в этой области. Основной целью рекомендаций является улучшение диагностики и результатов лечения больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага.

Лимфатические коллекторы шеи являются зоной типичной локализации метастазов опухолей скрытой первичной локализации. У большинства больных с метастазами в шейных лимфатических узлах бессимптомно протекающая первичная опухоль также располагается в области головы и шеи. Несмотря на постоянное совершенствование диагностических технологий, среди пациентов с опухолями головы и шеи частота опухолей скры-

той первичной локализации многие годы остается стабильной и составляет около 3 %, поскольку большинство таких новообразований представлено метастазирующими микрокарциномами, размеры которых находятся за пределами разрешения современной аппаратуры. Некоторая часть «скрытых» опухолей находится в труднодоступных для осмотра зонах, но все же может быть обнаружена при целенаправленном обследовании. Возможен также и вариант спонтанной регрессии первичной опухоли, чаще наблюдающийся при меланоме. Преобладающей морфологической формой среди опухолей скрытой первичной локализации является плоскоклеточный рак, доля которого достигает 45–60 %. На втором месте находится недифференцированный рак (12–14 %), далее следуют аденокарцинома (8–9 %), меланомы (5–6 %), и различные опухоли другого строения (18 %).

Метастазы могут наблюдаться во всех шейных лимфатических коллекторах, однако при опухолях головы и шеи чаще всего поражаются лимфоузлы I, II, III уровней. При первичных опухолях, локализованных ниже уровня ключиц, обычно вовлекаются лимфатические узлы IV–V уровней.

Больные с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага представляют собой чрезвычайно разнообразную группу как по локализации и распространенности опухолевого процесса, так и по морфологическому строению метастатической опухоли. Для всех злокачественных опухолей, за исключением метастазов без выявленного первичного очага, характерны: терминологическая определенность, наличие общепризнанных классификаций, как отечественных, так и по системе TNM. При метастазах без первичного очага

аналогичных классификаций нет, как нет и общепринятого алгоритма обследования пациентов.

Невозможность выявления первичного очага не позволяет выработать оптимальную лечебную тактику на основе стереотипных решений, где во главу угла ставится локализация первичной опухоли. Внедрение в клиническую практику ультразвуковой, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, широкое применение иммунодиагностики, успехи эндоскопии улучшили показатели выявляемости первичной опухоли, но решить задачу полностью пока не удалось. Проблема метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага до настоящего времени остается нерешенной, несмотря на ее серьезное изучение и поиск закономерностей метастазирования.

Диагностика

При обращении больного по поводу увеличения шейных лимфатических узлов на диагностическом этапе перед специалистом встают две основные задачи: установить природу заболевания и выявить первичный очаг при наличии метастазов. Предлагается разработанный алгоритм диагностического поиска для пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага, отличающийся тем, что определена статистическая связь между локализацией метастатического поражения и результатами инструментальных, биохимических, морфологических методов диагностики, используемых для выявления первичного очага, с учетом их диагностической значимости.

Алгоритм диагностического поиска включает четыре основных этапа:

1. Предварительный отбор и оценка общего состояния.
2. Оценка распространенности опухолевого поражения.
3. Морфологическая верификация диагноза.
4. Поиск первичного очага.

Диагностика должна начинаться с тщательного сбора анамнеза и клинического обследования пациента с оценкой вероятности расположения первичной опухоли ниже уровня ключиц. На первом этапе обследования следует исключить неопухолевый характер заболевания. При обращении в поликлинику изучается документация, гистологические и цитологические препараты, а также снимки, имеющиеся на руках у больного, проводится общий осмотр, выполняется УЗИ мягких тканей шеи и

щитовидной железы. При неопухолевом поражении лимфатических узлов больного следует направить в специализированное лечебное учреждение соответствующего профиля. Пациенты, у которых отсутствует информативная документация, снимки и морфологические препараты, позволяющие оценить истинный характер поражения, расцениваются как больные с неисклеченным опухолевым процессом и подлежат дальнейшему обследованию. Углубленное обследование также проводится, если у больного были выявлены признаки опухолевого поражения или сохраняется подозрение на их наличие (за исключением инкурабельных пациентов в тяжелом состоянии).

К числу мероприятий базового обследования при метастатическом поражении лимфатических узлов шеи без выявленного первичного очага следует также отнести рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Если имеются основания подозревать первичную опухоль ниже уровня ключиц, выполняют соответствующие рентгенологические и эндоскопические исследования: КТ грудной клетки, брюшной полости, гастроскопию, бронхоскопию, колоноскопию и др.

При подозрении на локализацию первичной опухоли в области головы и шеи дальнейшее обследование включает осмотр всех органов головы и шеи, включая полость рта, глотку, верхние дыхательные пути, щитовидную и слюнные железы, кожные покровы, что позволяет выявить до 53 % первичных опухолей. Также всем больным выполняется фиброскопия верхних дыхательных путей, которая дает возможность дополнительно обнаружить ещё около 18 % опухолей. По показаниям выполняется МРТ головы и мягких тканей шеи с контрастным усилением. Если после осмотра органов головы и шеи и фиброскопии верхних дыхательных путей опухоль не найдена, МРТ позволяет обнаружить до 13 % опухолей. Особое значение имеет МРТ для диагностики назофарингеального рака, при котором удается дополнительно обнаружить до 27 % «скрытых» опухолей. При наличии противопоказаний к МРТ (металлоконструкции, кардиостимулятор) можно выполнить КТ головы и шеи, которая, однако, в данном случае обладает заметно меньшей чувствительностью по сравнению с МРТ.

Одновременно осуществляются мероприятия по получению материала для морфологического

исследования из наиболее доступной пораженной области (периферические лимфоузлы, мягкие ткани). Выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) увеличенного лимфатического узла с цитологическим исследованием полученного материала. По результатам пункционной биопсии с большой вероятностью может быть установлен характер опухолевого процесса: плоскоклеточный или низкодифференцированный рак, «скрытый» рак щитовидной железы, аденокарцинома, меланома и ряд других опухолей, что правильно ориентирует врача в направлении поиска первичного очага.

Предваряющая биопсию пункция позволяет исключить получение неинформативной для дальнейшего исследования ткани. В ряде случаев, когда нет уверенности в получении опухолевой ткани, целесообразно выполнение срочного гистологического исследования во время биопсии. Материал для морфологического исследования берется как из метастатического узла, так и из предполагаемой первичной опухоли в случае её выявления. Если признаки злокачественного роста не обнаружены, следует дополнительно взять материал в том же месте или произвести биопсию другого подозрительного патологического участка. В результате проведенных диагностических мероприятий опухоль идентифицируется по морфологическому строению, в соответствии с которым пациенты подразделяются на следующие группы:

1. Больные, у которых не выявлено признаков злокачественного роста. В этой группе могут оказаться пациенты с заболеваниями, симулировавшими опухолевое поражение (направляются для лечения в специализированные лечебные учреждения).

2. Больные, у которых выявлена лимфома (подлежат дальнейшему обследованию, лечению и наблюдению у гематолога).

3. Больные, у которых обнаружены метастазы меланомы (подлежат обследованию на очередном этапе для выявления первичного очага).

4. Больные, у которых обнаружены метастазы рака или злокачественной опухоли без уточнения гистогенеза (подлежат дальнейшему обследованию на очередном этапе для определения первичного очага).

Для составления плана обследования при метастазах меланомы важна их локализация. Следует подробно опросить пациента на предмет появления

или исчезновения пигментных образований на коже, иссечения либо другого воздействия на кожные образования, после чего необходимо провести тщательный осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Если удалось установить локализацию первичной опухоли, проводится соответствующее лечение. При невозможности выявления первичной опухоли проводится лечение по поводу метастатического процесса, в зависимости от распространенности и локализации метастазов.

В группе больных раком поиск первичного очага осуществляется с учетом морфологической формы новообразования и локализации метастазов. Результаты морфологического исследования, включая иммуногистохимическое исследование, часто позволяют предположить локализацию первичной опухоли, однако далеко не всегда удается ее обнаружить. При изолированном поражении метастазами шейных лимфатических узлов проводятся следующие исследования: эпифарингоскопия, осмотр органов головы и шеи, включая риноскопию и ларингоскопию, КТ головы и шеи, обследование щитовидной железы, бронхоскопия, эзофагогастроскопия, маммография. При поражении медиастинальных лимфатических узлов в план обследования включают КТ грудной клетки, радиоизотопное исследование щитовидной железы, бронхоскопию, эзофагогастроскопию, маммографию, а также исследование тех органов, где, по данным морфологов, может располагаться первичная опухоль.

В группе больных с морфологическим диагнозом «злокачественная опухоль» (без уточнения гистологической структуры) диагностическая тактика совпадает с таковой в предыдущей группе. Однако для уточнения тканевой принадлежности опухоли следует акцентировать внимание на иммунофенотипировании и иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани, иммунологическом исследовании крови, определении уровней АФП, СА-125, PSA, ХГ. Стернальная пункция и трепанобиопсия костного мозга могут оказаться полезными, если невозможно исключить лимфому. При выявлении первичного очага проводится соответствующее диагнозу специальное лечение.

Если при проведенном обследовании не выявлена первичная опухоль, показано выполнение ПЭТ, которая на сегодняшний день не является доступной процедурой и не может быть рекомендована в качестве стандарта обследования. По данным

литературы, ПЭТ, выполняемая после фиброскопии верхних дыхательных путей и МРТ, выявляет дополнительно 10–17 % первичных опухолей. Характерным для этого вида исследования является большое количество ложноположительных результатов, связанных с физиологической асимметрией метаболизма трейсера в области головы и шеи. Все обнаруженные зоны повышенного метаболизма должны быть повторно осмотрены эндоскопически с биопсией подозрительных участков.

Если весь комплекс проведенных исследований не привел к выявлению первичной опухоли, больному устанавливается диагноз: «метастазы рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага». В этом случае показана шейная лимфаденэктомия с синхронной тонзиллэктомией на стороне поражения в качестве лечебной и завершающей диагностической процедуры. Некоторые авторы считают показанным выполнение билатеральной тонзиллэктомии в связи с частым контралатеральным метастазированием. Если при плановом гистологическом исследовании серийных срезов миндалин первичная опухоль обнаружена, дальнейшее лечение, включая лучевую терапию, осуществляется в соответствии с рекомендациями по лечению тонзиллярного рака. Если опухоль не обнаружена, рекомендуется провести ИГХ исследование опухолевой ткани лимфатических узлов на экспрессию вирусного протеина p16, белок p53 и присутствие вируса Эпштейна – Барр (EBV). Высокая экспрессия p16 и p53 указывает на инфицированность онкогенными штаммами вируса папилломы человека (HPV) и наиболее вероятную локализацию скрытой первичной опухоли в ротоглотке. Выявление вируса Эпштейна – Барр свидетельствует о вероятной локализации первичного очага в носоглотке.

Стратегия лечения больных с метастазами в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага

В случае выявления первичной опухоли проводится соответствующее лечение, успех которого в значительной степени определяется возможностью радикального воздействия на область первичного очага и вовлеченные в процесс лимфатические коллекторы. Это положение остается справедливым и для опухолей скрытой первичной локализации.

При метастатическом поражении лимфатических узлов шеи опухолью скрытой первичной

локализации лечебное воздействие на область первичного очага осуществляется путем облучения всех отделов слизистых оболочек носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки. При наличии операбельных метастазов плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи с локализацией в верхней и/или средней трети шеи рекомендовано проведение комбинированного лечения: операция на шее с пред- или послеоперационной лучевой терапией в СОД 50 Гр. При наличии метастазов в верхней и средней трети шеи низкодифференцированного или недифференцированного рака больному показано химиолучевое лечение с последующим решением вопроса о целесообразности выполнения операции по удалению остаточной опухоли.

Лечебные воздействия на область регионарного лимфатического коллектора при метастазах из невыявленного первичного очага осуществляются по тем же стандартам, что и при известной локализации опухоли. При $T_0N_1M_0$ выполняется фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи с последующей лучевой терапией. При $T_0N_2M_0$ вначале проводится лучевое или химиолучевое лечение, после чего выполняется шейная лимфодиссекция. При выполнении операции на первом этапе мы рекомендуем дополнять операцию односторонней (на стороне поражения) или билатеральной тонзиллэктомией с целью выявления возможной скрытой первичной опухоли миндалин. Если на первом этапе проведено лучевое или химиолучевое лечение, тонзиллэктомию выполнять не следует, поскольку высока вероятность полной регрессии скрытой первичной опухоли.

Прогноз

После проведения лечебных мероприятий в полном объеме пациент подлежит динамическому наблюдению, в процессе которого возможно выявление первичной опухоли. В большинстве публикаций отмечается отсутствие различий в выживаемости у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи из невыявленного первичного очага по сравнению с пациентами при установленной локализации первичной опухоли. Однако в исследованиях, опубликованных в последние годы, ряд авторов указывают на лучшую выживаемость больных с метастазами опухолей скрытой первичной локализации, в особенности вирусиндуцированных карцином, при их радикальном удалении.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ «ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ» НАУЧНОГО СОВЕТА ПО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ОПУХОЛЯМ РАМН И МЗ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (25 апреля 2013 г., г. Санкт-Петербург)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ МЕТАСТАЗАХ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

Е.Г. Ахтырская, Е.Н. Новожилова, А.П. Федотов, И.Ф. Чумаков

Московская городская онкологическая больница № 62

Метастазы из невыявленного первичного очага имеют 3–5 % больных с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли. Эта гетерогенная группа заболеваний, впервые проявляющаяся метастазами, в большинстве случаев имеет плохой прогноз. Диагностический алгоритм у больных с метастазами без выявленного первичного очага (БВПО) включает общую оценку состояния пациента, морфологическую верификацию, оценку распространенности процесса и поиск первичного очага. Несмотря на появление новой диагностической аппаратуры (КТ, МРТ и ПЭТ), у части больных выявить первичный очаг в результате диагностического поиска не удается. Важным условием для адекватного планирования лечения является морфологическое исследование лимфатического узла, а при необходимости и иммуногистохимическое, что в ряде случаев позволяет предположить первичный очаг и определить направление клинического поиска.

Цель исследования – выработать наиболее рациональную диагностическую и лечебную тактику для больных без ВПО.

Материал и методы

В отделении опухолей головы и шеи МГОВ № 62 с 2006 по 2011 г. с диагнозом метастазы в лимфатические узлы шеи без ВПО проходили лечение 54 пациента.

Выполнение диагностической пункции в настоящее время не может заменить гистологическое исследование. Так, из 24 пациентов, которым амбулаторно была выполнена пункция лимфатического узла, в стационаре 21 больному произведена биопсия. У 17 (85 %) выявлено несовпадение цитологического и гистологического заключения. У 12 больных проблемы возникли при дифференциальной диагностике плоскоклеточного и железистого рака, у 7 – при диагностике анапла-

зированного рака, лимфомы и меланомы, у 2 – при раке щитовидной железы.

Подавляющее число пациентов – 32 (59,3 %) – имели метастазы плоскоклеточного рака. Однако, несмотря на использование современных методов исследований, первичный очаг сразу удалось выявить лишь у 8 (12 %). Еще у 5 (9,3 %) пациентов первичный очаг был обнаружен в течение 4 мес, пока они получали лечение, у 2 (3,7 %) больных – через 3 года, у 1 (1,9 %) – через 4 года после окончания первичного лечения.

Результаты

При выявлении метастазов плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи необходимо тщательное обследование верхних дыхательных путей, поскольку у 2–5 % больных с опухолями этой локализации заболевание проявляется таким образом. Мы считаем целесообразной активную диагностическую тактику. У 2 пациентов без каких-либо жалоб и визуальных проявлений первичный очаг нам удалось выявить в небной миндалине (после тонзиллэктомии на стороне поражения).

До сих пор при выборе тактики лечения больных БВПО нет стандартного подхода: 10 больных получили только полихимиотерапию (ПХТ), полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) проведена 11 больным, ПХТ с последующей шейной лимфодиссекцией – 4, только шейная лимфодиссекция – 4, шейная лимфодиссекция с последующей ПХТ – 9, шейная лимфодиссекция с последующей лучевой терапией – 1 пациенту. Комплексное лечение, включающее химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое вмешательство (шейная лимфодиссекция), проведено 8 больным, из них: хирургическое лечение на первом этапе выполнено – 3, полихимиотерапия – 4, лучевая терапия – 1 пациенту.

При оценке выживаемости было установлено, что средняя продолжительность жизни при плоскоклеточном раке 20,4 мес, тогда как при других морфологических типах – от 12 до 16 мес. Наиболее благоприятным был прогноз в группе больных с изолированными метастазами плоскоклеточного рака с одной стороны шеи.

У 9 больных, которым на первом этапе было проведено ХЛ лечение, а затем выполнена операция на лимфатической системе шеи, мы выявили патоморфоз в лимфатических узлах. Патоморфоз 4 ст. был выявлен у 1 больного, 3 ст. – у 2 больных, у остальных – патоморфоз 1–2 ст.

Выводы

Результаты выживаемости и степень патоморфоза в удаленных лимфатических узлах свидетель-

ствуют о том, что всем пациентам целесообразно проводить шейную лимфодиссекцию (до или после проведения ХТ, ЛТ). Если первичный очаг остается невыявленным, целесообразно проведение ЛТ по радикальной программе на область от основания черепа до ключиц. ЛТ необходима для воздействия на возможные скрытые опухолевые очаги в области головы и шеи. Отдаленные результаты выживаемости при плоскоклеточном раке (и моностеральном поражении узлов) значительно лучше, чем при аденокарциноме и низкодифференцированных раках. Учитывая, что в 40 % случаев очаг локализуется в небной миндалине или корне языка, целесообразно выполнять тонзиллэктомию на стороне поражения и биопсию корня языка при поиске первичного очага.

МЕТАСТАЗЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

И.Г. Комаров, С.О. Подвязников

ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага – заболевание, проявляющееся метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании. По данным различных авторов, такие пациенты составляют от 3 до 5 % онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью. По распространенности опухоль без выявленного первичного очага занимает 7–8-е место среди всех злокачественных новообразований и 4-е место в структуре смертности от злокачественных опухолей.

Больные с метастазами без выявленного первичного очага представляют чрезвычайно «пеструю» группу как по локализации и распространенности опухолевого процесса, так и по морфологическому строению метастазов. И хотя метастазы без установленной первичной опухоли отличаются по происхождению, биологическое поведение их приблизительно одинаково. Это наиболее агрессивный тип злокачественных опухолей, метастазирование которых непредсказуемо по локализации и возникает на самых ранних этапах развития.

Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса. Алгоритм диагностического поиска у больных с метастатическим поражением без выявленного первичного очага включает оценку общего состояния, оценку распространенности опухолевого поражения, получение материала для морфологического исследования и поиск первичного очага.

Морфологическое исследование является наиболее значимым и должно выполняться как можно раньше. Полученные данные позволяют подтвердить злокачественность процесса, определить гистогенез опухоли, степень дифференцировки клеток, а иногда и предположительную локализацию первичной опухоли, что значительно облегчает поиск первичного очага и сокращает количество диагностических манипуляций.

Иммуногистохимический метод повышает точность патологоанатомического исследования за счет более корректного определения или уточнения гистогенеза, направления клеточной дифференцировки и органной принадлежности первичной

опухоли. Иммуногистохимическое исследование является обязательным в случаях низкодифференцированного рака и недифференцированных опухолей для диагностики химиочувствительных потенциально курабельных новообразований (лимфомы, герминогенные опухоли).

Поиск первичной опухоли осуществляется в соответствии с гистологической структурой метастазов и распространенностью поражения. Эти два фактора существенно влияют на индивидуальную программу обследования конкретного пациента. Учитывая тот факт, что все больные в группе с синхронным поражением органов и/или систем расцениваются как пациенты с диссеминированным процессом, можно сказать, что выявление первичного очага, за редким исключением, не позволяет надеяться на существенное улучшение результатов специального лечения. Поэтому диагностические мероприятия, направленные на выявление первичного очага в этой группе, не должны

превращаться в самоцель. Поскольку первичный очаг остается неизвестным, любое проведенное лечение называть «радикальным» можно только условно. Поэтому выбор лечебной тактики у данной категории больных представляет собой проблему, разрешаемую в каждом конкретном случае в индивидуальном порядке.

Лечебная тактика определяется с учетом общего состояния больного, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, морфологического строения метастатической опухоли, предполагаемой локализации первичного очага. Доказано, что средняя продолжительность жизни пациентов, получавших специальное лечение, достоверно выше, чем у лиц, лечение которых ограничилось симптоматической терапией. Лучшие результаты пятилетней выживаемости отмечены у больных с изолированными метастазами в паховых, подмышечных, шейных лимфатических узлах, получавших специальное лечение.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

А.У. Минкин, М.Ю. Верещагин

*ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск
ГБУ АО АКОД «Архангельский областной клинический онкологический диспансер»*

Метастазы (МТС) злокачественной опухоли (ЗО) из невыявленного первичного очага (НПО) – понятие, включающее в себя случаи онкологического заболевания, проявляющегося МТС опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании. МТС в лимфоузлы шеи являются наиболее частой локализацией среди всех МТС поражений периферических лимфоузлов и составляют от 0,25 до 8 %. Среди всех опухолей головы и шеи данная патология занимает 1–2 %. Несмотря на наличие значительного спектра диагностического оборудования, в большинстве случаев при жизни пациента первичная опухоль не верифицируется. Частота выявления первичного очага колеблется от 9,7 до 20 %. Примерно у 15–25 % пациентов первичный очаг не может быть идентифицирован даже при вскрытии. Наиболее трудными для выяв-

ления первичной опухоли считаются локализации ее в области небной миндалины и корня языка. По гистологическому строению 65–70 % пациентов имели МТС плоскоклеточного рака, реже – аденокарциномы. Наиболее часто источниками МТС плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи являются невыявленные опухоли легких (34,6 %) и глотки (46 %). Средняя совокупная пятилетняя выживаемость у пациентов с МТС в лимфоузлы шеи плоскоклеточного рака из НПО составляет 50–55 %, при «неплоскоклеточном раке» с такой же локализацией продолжительность жизни колеблется от 10 до 25 мес.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов с МТС из НПО, проходивших обследование и лечение на базе ГБУ АО АКОД в период с 2002 по 2012 г.

Результаты

Общее количество пациентов, наблюдавшихся по поводу МТС- поражения из НПО, – 907. Чаще болеют мужчины – 53,0 % (женщины – 47,0 %). Преобладает городское население – 58,7 % (сельское население – 41,3 %). Пациенты были разделены на следующие возрастные группы: 20–29 лет – 2,2 %; 30–39 лет – 3,8 %; 40–49 лет – 16,7 %; 50–59 лет – 22,7 %; 60–69 лет – 29,5 %; 70–79 лет – 21,5 %; 80–89 лет – 2,6 %. Заболеваемость варьировала от 4,4 до 8,2 на 100 тыс. населения. По локализации МТС распределились: печень – 32,6 %; легкие/плевра – 11,9 %; кости – 10,8 %; лимфоузлы – 9,4 %; головной мозг – 4,9 %; брюшина – 4,8 %; яичники – 0,55 %; кожа – 0,12 %; множественные – 15,6 %; другие органы – 8,43 %. Выживаемость составила: до 1 года – 59,8 %; 1 год – 17,2 %; 2 года – 3,6 %; 3 года – 0,44 %; 4 года – 0,66 %; 5 лет – 0,22 %; 6 лет – 0,33 %; 7 лет – 0,33 %; 8 лет – 0,11 %; живы – 17,4 %.

Нами был проведен анализ группы пациентов с диагнозом МТС из НПО в лимфатические узлы шеи. Пациенты с этой патологией составили 27,9 % в группе «МТС из НПО в лимфатические узлы» и 2,09 % от всех пациентов с МТС из НПО. Такое малое количество пациентов указывает на тщательное обследование с целью выявления первичного очага. Пациенты с НПО, по-видимому, имели микрокарциномы с инфильтративным ростом. В данной группе преобладали мужчины – 78,9 % (женщины – 21,1 %), проживающие в селе – 52,6 % (городские жители – 47,4 %). Выживаемость составила: менее 6 мес – 10,5 %; от 6 до 12 мес – 31,6 %; от 1 года до 3 лет – 31,6 %; от 3 до 5 лет – 5,3 % и более 5 лет – 21,0 %. В группе умерших пациентов 44,4 % имели МТС плоскоклеточного рака. По морфологическому типу преобладал плоскоклеточный рак – 31,57 %; в 15,78 % диагноз был верифицирован как рак без указания точной дифференцировки; МТС железистого и мелкоклеточного рака составили по 5,26 %. В 36,84 % случаев морфологический тип злокачественной опухоли не был установлен.

ОПУХОЛИ СКРЫТОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

А.Е. Михнин, Р.И. Вагнер

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Исследования последних лет показывают, что большинство опухолей скрытой первичной локализации (ОСПЛ) с изолированными метастазами в лимфатических узлах шеи являются вирусиндуцированными микрокарциномами рото- и носоглотки, имеющими существенные особенности патогенеза, клинического течения и прогноза. Орофарингеальный рак тесно ассоциирован с инфекцией, вызванной онкогенными штаммами вируса папилломы человека (HPV), значительная часть случаев назофарингеального рака обусловлена вирусом Эпштейна – Барр (EBV). Пациенты с HPV-ассоциированным раком головы и шеи характеризуются молодым возрастом, более высоким социальным статусом, частой сменой половых партнеров, меньшей экспозицией к канцерогенам табачного дыма, лучшей выживаемостью. Выяв-

ление HPV и EBV в метастатических узлах может указывать на вероятную локализацию скрытой первичной опухоли и сузить зону планируемой лучевой абляции.

К числу современных технологий обнаружения небольших первичных опухолей, не определяемых при обычном эндоскопическом исследовании, следует отнести узкодиапазонную эндоскопию с использованием специальных источников света (например, видеоэндоскоп Q240Z с RGB-осветителем CLV-Q260SL, Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan).

Высокая информативность МРТ как метода визуализации первичных опухолей головы и шеи, разрешающая способность которого возрастает по мере совершенствования аппаратуры, в настоящее время не подвергается сомнению. В развитых

странах МРТ включена в стандарты обследования больных с ОСПЛ.

Эффективным методом метаболической визуализации скрытых первичных опухолей является ПЭТ-КТ с 18F-дезоксиглюкозой (18F-FDG). В настоящее время разрешающая способность позитронно-эмиссионных томографов достигает 4 мм, и данный метод исследования постепенно входит в диагностические стандарты многих стран. По мнению ряда исследователей, выполнение ПЭТ-КТ у больных с ОСПЛ, прошедших панэндоскопию и МРТ, позволяет дополнительно выявить до 5–7 % первичных опухолей.

Сейчас обсуждается вопрос о целесообразности выполнения тонзиллэктомии в качестве диагностической, а при выявлении опухоли – и в качестве лечебной процедуры.

Стандарты лечения ОСПЛ с метастазами в шейных лимфатических узлах до настоящего времени не разработаны. Объем ЛТ и шейных лимфатических диссекций при ОСПЛ принципиально остается тем же, что и при опухолях установленной локализации. Большой практический интерес представляет возможность перехода от тотального облучения слизистых рото- и носоглотки к зональному, что позволит существенно улучшить качество жизни пациентов.

МЕТАСТАЗЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

В.И. Письменный, И.В. Письменный

*Самарский областной клинический онкологический диспансер,
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара*

Рак из невыявленного первичного очага представляет собой нерешенную и сложную проблему клинической онкологии. Какой метод ставить во главу угла при поиске первичной опухоли, когда нужно приостановить методы диагностики или определить цикличность использования диагностических действий и приступить к специальному лечению опухоли, поражающей лимфатические узлы шеи? Как сформулировать рабочий и основной диагнозы, какой диагноз будет основным? Вот только часть нерешенных вопросов при этой патологии.

За период 2008–2012 гг. в отделении опухолей головы и шеи находилось на лечении 87 больных с невыявленным первичным опухолевым процессом и поражением лимфатических узлов шеи. Возраст пациентов – от 43 до 65 лет, 74 мужчины и 13 женщин. Результаты цитологического исследования метастатически измененных лимфатических узлов шеи: гиперплазия лимфоидных элементов – 13, плоскоклеточный рак – 29, меланома – 7, фолликулярный эпителий – 9, метастаз аденокарциномы – 8, лимфоидные элементы – 7, нейроэндокринная опухоль – 9, бесструктурное вещество,

эпителиальные клетки с признаками дистрофии – 5. Больным был проведен следующий комплекс обследования: рентгенография грудной клетки и костей лицевого скелета, КТ, МРТ, сканирование костей скелета, ультразвуковое исследование органов шеи, брюшной полости, таза, ФБС, ФЛС, ФТС, ФЭС, ФГС, ПЭТ.

Поиск первичного очага у пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи после общеклинического и локального обследования прекращали. Выбирали оптимальную тактику для специального лечения больного с диагнозом метастатическое поражение лимфатических узлов шеи из невыявленного первичного очага. Биопсия была выполнена больным, у которых полное удаление метастатического узла на шее было технически невозможно из-за объема поражения, но была необходимость детальной морфологической диагностики. Радикальная шейная диссекция выполнялась при одностороннем поражении лимфатических узлов шеи с подтвержденным цитологическим или морфологическим анализом. Хирургическое лечение в объеме радикальной операции на лимфатическом коллекторе шеи вы-

полнили 51 больному, эксцизионную биопсию лимфоузла шеи – 17, инцизионную биопсию опухоли шеи – 19 пациентам. На первичном этапе лечения лекарственная терапия (2 и более курсов) проведена 59 больным. Лучевое лечение назначено после морфологического подтверждения диагноза – 16 пациентам, 12 больным специальное лечение не проводилось по состоянию регионального опухолевого процесса (распад метастатического конгломерата, воспаление).

Первичный опухолевый процесс был выявлен у 21 больного в течение 3 мес, у 6 – в течение 6 мес, у 7 пациентов – в течение 12 мес. Наиболее перспективной оказалась группа больных с плоскоклеточным раком при невыявленной первичной опухоли, при условии, если на первичном этапе была возможность провести радикальное лечение на лимфатическом коллекторе шеи, а общее со-

стояние пациента позволяло перенести дальнейшее специальное лечение. Продолжительность жизни составляла более 36 мес у 75 больных (из 12 больных 9 прожили более 3 лет).

Таким образом, при постановке диагноза у больного с опухолевым заболеванием даже при наличии всего арсенала диагностической аппаратуры не исключается ситуация, что первичная опухоль не будет определена. Безусловно, необходимо с учетом гистогенеза опухоли сосредоточить диагностический процесс на поиске опухоли, но он не должен быть затянутым по времени. Наиболее правильным путем воздействия считаем специальное лечение метастатической опухоли, ориентируясь на патоморфологию опухоли. При повторении циклов специальных методов лечения 1 раз в 3 мес целесообразно проводить повторное исследование и поиск первичного очага.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

О.А. Саприна, М.А. Кропотов, А.И. Пачес, Т.Т. Кондратьева,
В.Ж. Бржезовский, Р.И. Азизян, А.М. Мудунов, Г.В. Унгиадзе, Г.О. Агабекян

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Цель исследования. Определить наиболее адекватную тактику лечения больных с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, получившие лечение в РОНЦ РАМН за период с 1990 по 2011 г. В зависимости от тактики лечения пациенты были разделены на три группы. Во всех группах пациентам выполнялись операции на регионарных зонах в различных объемах. Первая группа включала 13 пациентов, которым было проведено только хирургическое лечение с последующим динамическим наблюдением. Во вторую группу входили 9 больных, которым после операций была проведена послеоперационная дистанционная лучевая терапия на регионарные зоны с двух сторон и область глотки, части больных проводилась послеоперационная химиолучевая терапия. В третьей

группе было 15 больных, которым в плане комплексного или комбинированного лечения до или после шейных диссекций проводилось облучение регионарной зоны на стороне поражения без превентивного облучения глотки.

Результаты

В группе хирургического лечения при динамическом наблюдении первичный очаг выявлен в 31 % случаев, рецидивы и реализация метастазов отмечены у 46 % пациентов и 23 % больных умерли в течение первых 5 лет. Во второй группе первичный очаг не был выявлен ни в одном случае в сроки от 1 года до 10 лет; у одного пациента отмечен продолженный рост метастазов на шее, и один пациент умер спустя год после проведенного лечения. В третьей группе первичный очаг диагностирован у 20 % больных, в 13,3 % случаев реализовались метастазы, и 33,3 % пациентов умерли в течение 5 лет.

Таким образом, наиболее адекватной тактикой лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного

первичного очага является включение в поля облучения регионарных лимфоколлекторов с двух сторон и области глотки.

ШЕЙНЫЕ МЕТАСТАЗЫ БЕЗ ПЕРВИЧНО ВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА ПО МАТЕРИАЛАМ РОСТОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА

П.В. Светицкий, В.Л. Волкова

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону*

Метастазы в области шеи при злокачественных опухолях встречаются в 40–70 % случаев. При этом у больных с невыявленным первичным очагом они наблюдаются в 8 % случаев. Данная категория больных представляет сложную группу, входящую в раздел внеорганных опухолей шеи. При отсутствии выявленного первичного очага эта нозологическая форма опухолей проявляет выраженный агрессивный характер в процессе генерализации. Поиск первичного очага предусматривает оценку общего состояния и распространенности опухолевого процесса. Выявление первичного очага или иногда хотя бы предположительной его локализации позволяет выбрать наиболее адекватный вид лечения.

Под нашим наблюдением находилось 38 больных, обратившихся в РНИОИ за период с 2007 по 2010 г., из них 31 (81,6 %) мужчина и 7 (18,4 %) женщины. Возраст пациентов – от 40 до 70 лет. Первым симптомом, который заставил пациента обратиться к врачу, было увеличение шейных лимфатических узлов (у 3 пациентов – двустороннее). Время от появления первых признаков болезни до установления диагноза составляло 3–12 мес.

Основные жалобы были следующие: наличие опухоли на шее, общая слабость, потеря в весе, повышение температуры тела, одышка, кашель. Всем больным на поликлиническом этапе обследования проводили ультразвуковое исследование шеи, рентгенографию органов грудной клетки, эпифарингоскопию, ларинго-трахео-бронхоскопию, эзофагогастроскопию, сцинтиграфию щитовидной железы, у женщин – маммографию, и в конце – пункционную биопсию опухоли на шее.

Результаты цитологического исследования пункционной биопсии выявили метастазы аде-

нокарциномы – у 16 (42 %), плоскоклеточного рака – у 7 (18 %), недифференцированного рака – у 2 (5 %) больных. В 13 (34 %) наблюдениях цитологическое исследование было неинформативно. В сомнительных случаях (17 пациентов) для определения характера опухоли и уточнения ее гистогенеза проводились иммуногистохимические исследования. Полученные результаты цитологического исследования позволили подтвердить злокачественность процесса, выяснить дифференцировку злокачественных опухолей, а также заподозрить нахождение первичной опухоли. В случаях, когда локализация первичного очага не была определена, а имелась клиника изолированного поражения шейных лимфатических узлов, проводилась лимфодиссекция. Больным предлагалась операция на шейных лимфатических узлах, от которой отказались 2 пациента. Лимфодиссекция по уровням (мануально и визуально), обеспечивающим радикализм операции, осуществлена 27 (71 %) больным, у 9 (24 %) больных удален изолированный измененный лимфатический узел. Результаты морфологического исследования были следующими: метастаз плоскоклеточного рака – 16 (42 %), аденокарциномы – 8 (21 %), недифференцированного рака – 8 (21 %), беспигментной меланомы, рака околоушной слюнной железы, рака из потовых желез, неходжкинская лимфома – по 1 (14,8 %) больному. В среднем для уточнения диагноза требовалось 4–6 мес. У 82 % больных раком щитовидной железы и носоглотки малые размеры опухолей и бессимптомная клиника затрудняли диагностику первичного процесса.

При выявлении первичного очага проводилось соответствующее диагнозу лечение. При невоз-

возможности выявить первичный очаг лечение заключалось в химиотерапии, иногда в сочетании с

лучевой терапией, с последующим наблюдением за больными.

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

А.М. Сдвижков, Л.Г. Кожанов, С.А. Кравцов, Е.С. Романова, Н.Х. Шацкая, О.А. Ядыков

ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 департамента здравоохранения города Москвы»

Диагностика и лечение больных с метастазами в лимфоузлы шеи из невыявленного первичного очага является сложной и недостаточно изученной проблемой.

В ОКД № 1 за последние 10 лет обследовано 59 больных с метастазами в лимфоузлы шеи из невыявленного первичного очага. Возраст больных колебался от 38 до 74 лет (в среднем – 57,8 года). Мужчин – 43, женщин – 16.

Этой группе больных проводилось общеклиническое обследование, рентгенологическое исследование легких, МСКТ, эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, УЗИ шеи, брюшной полости и малого таза. Кроме того, проводилось эндоскопическое и рентгенологическое исследование носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, гортани, трахеи и бронхов, а также осмотр кожных покровов и волосистой части головы, обследование молочных желез, консультация гинеколога и уролога, морфологическое исследование метастазов (или первичной опухоли при ее выявлении) с цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Наиболее частой локализацией метастатического поражения лимфоузлов шеи являлась верхняя треть сосудисто-нервного пучка – 19 больных, средняя и нижняя треть – 15, надключичная область – 13 пациентов. Множественные метастазы вдоль сосудисто-нервного пучка выявлены в 12 случаях. Единичные метастазы на шее с одной стороны наблюдались у 25 человек, множественные – у 27, поражение лимфоузлов шеи с обеих сторон – у 3 больных. Вовлечение в опухолевый процесс нескольких групп лимфоузлов (подмышечных, паховых, забрюшинных) и

других органов (печень, легкие) диагностировано в 4 случаях.

При гистологическом исследовании наиболее часто выявлялись метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи – 30 больных. Эти метастазы, в основном единичные, локализовались в верхней и средней трети шеи – у 20 человек, в надключичной области – у 4, множественные метастазы с обеих сторон установлены у 6 больных. Метастазы аденокарциномы в лимфоузлы шеи диагностированы в 5 наблюдениях. При этом у 4 больных измененные лимфоузлы локализовались в нижней трети шеи и в надключичной области. Поражение лимфоузлов шеи с обеих сторон выявлено у 1 человека. Метастазы низкодифференцированного рака наблюдались у 13 пациентов, чаще в нижней трети шеи и в надключичной области – у 8, реже в средней и верхней трети – у 3 больных. Метастазы в лимфоузлы шеи с обеих сторон выявлены в 2 наблюдениях. Метастазы меланомы диагностированы у 2 больных, при этом первичный очаг не был выявлен. У 2 больных установлен лимфогранулематоз с поражением лимфоузлов шеи, метастаз мелкоклеточного рака из невыявленного первичного очага обнаружен у 1 больного.

После дообследования, планового гистологического и иммуногистохимического исследования у 5 человек выявлена органная принадлежность метастазов: метастазы рака легкого в 2 случаях, злокачественной мезотелиомы плевры – в 1, рака яичников – в 1, рака предстательной железы – в 1 наблюдении.

После дообследования 43 из 59 больных проведено специальное лечение: химиотерапию получили 16 пациентов, лучевую

терапию – 5, химиолучевое лечение – 6, химиотерапию + операцию – 7, предоперационную лучевую терапию + операцию – 6, комплексное лечение проведено 3 больным. От лечения отказались 2 больных, симптоматическое лечение рекомендовано 4 пациентам, не явились на лечение 10 человек.

В течение первого года после лечения у 5 больных выявлены первичные опухоли: рак ротоглотки – у 2, рак гортани и гортаноглотки – у 2, рак

кожи волосистой части головы на фоне длительно существующей доброкачественной опухоли – у 1 пациента.

После проведенного лечения прослежено 36 больных. Из них первичный очаг установлен в 10 (27,8 %) случаях. В этой группе больных выживаемость составила 50 % (5 из 10) в сроки от 0,5 до 11 лет. В группе больных с метастазами в лимфоузлы шеи из невыявленного очага в аналогичные сроки живы 10 из 26 человек, что составило 38,4 %.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОСТИ НРV И EBV В ШЕЙНЫХ МЕТАСТАЗАХ РАКА

О.С. Фролова, В.Н. Эллиниди, А.Е. Михнин, З.А. Раджабова

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

В последние десятилетия отмечен существенный рост частоты вирус-ассоциированных опухолей головы и шеи, что объясняет неослабевающий интерес к изучению онкогенных вирусов у пациентов этой группы. Орофарингеальный рак ассоциирован с инфекцией, вызванной онкогенными штаммами вируса папилломы человека (НРV), тогда как большинство случаев назофарингеального рака связано с инфицированием вирусом Эпштейна – Барр (EBV). Присутствие НРV и EBV в метастазах рака головы и шеи может являться ориентиром, указывающим на вероятную зональную локализацию первичной опухоли, что играет важную роль при планировании лечения у больных с невыявленным первичным очагом.

Материалом для исследования послужили образцы опухолевой ткани, полученной от 56 больных (42 мужчины и 14 женщин). Орофарингеальным раком (ОФР) страдал 21 пациент, назофарингеальным (НФР) – 9, раком гортани и гортаноглотки (РГ) – 7. В 30 образцах при гистологическом исследовании выявлен плоскоклеточный рак, в 5 – лимфоэпителиальный, в 2 случаях – низкодифференцированный и нейроэндокринный рак. У 19 больных при тщательном обследовании локализация первичной опухоли не была установлена. При изучении материала из метастатических узлов у 11 пациентов этой группы диагностирован плоскоклеточный рак, у 5 – низкодифференцированный, у 2 – аденокарцинома, у 1 – лимфоэпителиальный рак. Плоскоклеточный рак

наблюдался достоверно чаще в случаях установленной локализации первичной опухоли ($p=0,048$), в то время как низкодифференцированные карциномы преобладали среди больных с невыявленным первичным очагом ($p=0,013$).

В качестве маркера инфицированности онкогенными штаммами НРV использовали уровень экспрессии вирусного онкопротеина p16. Экспрессию p16, EBV, протеина p53 и маркера пролиферативной активности Ki-67 определяли иммуногистохимическим методом в фиксированной формалином опухолевой ткани с помощью моноклональных мышиных антител. Пероксидазную активность проявляли с помощью 3,3-диаминобензидина. Результат оценивали с использованием световой микроскопии полуколичественным методом.

В 90 % ОФР и в 86 % случаев РГ была выявлена экспрессия p16. Достоверно реже этот маркер наблюдался при НФР (44 %; $p=0,015$). EBV определялся в 66 % случаев НФР, в 47 % ОФР и в 17 % – при РГ. Экспрессия p53 и Ki-67 находилась в диапазоне от 57 до 100 % в различных группах, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности в большей части опухолевых образцов. При скрытой первичной опухоли вирусный онкопротеин p16 определялся в 50 % случаев, EBV был выявлен только в 5 %. Экспрессия p53 и Ki-67, как и в случаях с установленной первичной локализацией, была высокой (58 % и 100 % соответственно). В зависимости от гистологической

структуры опухоли наиболее часто маркер p16 встречался при низкодифференцированном (83 %) и плоскоклеточном (74 %) раке, реже в случаях лимфоэпителиального рака (33 %). Наличие EBV было определено в 60 % образцов лимфоэпителиального рака и 35 % плоскоклеточного. При низкодифференцированном, плоскоклеточном и лимфоэпителиальном раке была высокой экспрессия p53 (67, 84 и 100 % соответственно) и Ki-67 (100, 93 и 100 % соответственно).

При орофарингеальном раке и раке гортани и гортаноглотки экспрессия вирусного онкопротеина p16 у большинства больных указывает на высокую частоту инфицированности онкогенными штаммами вируса папилломы человека. При назофарингеальном раке вирус Эпштейна – Барр выявляется более чем у половины пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможности использования данных маркеров для определения зон вероятной локализации скрытых опухолей головы и шеи.

ИНФОРМАЦИЯ О РАБОТЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.032.01 ПРИ ФГБУ «НИИ ОНКОЛОГИИ» СО РАМН В 2013 ГОДУ

Диссертационный совет Д 001.032.01 создан при ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г. Томск (утвержденный приказом ВАК Минобрнауки России от 09.02.01 № 448-в), полномочия которого были продлены на период действия новой Номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки № 59 от 25.02.09 (приказ № 2059–2004 от 05.10.09) и приказом № 105н/к от 11.04.12. Диссертационному совету разрешено принимать к защите диссертации по специальности 14.01.12 – онкология по медицинским наукам.

В 2013 г. было проведено 37 заседаний диссертационного совета, из них 16 с защитой диссертаций (4 докторские диссертации и 12 кандидатских диссертаций), в том числе из г. Томска – 13 и по одной из Новосибирска, Читы, Северска. В диссертациях были рассмотрены следующие научные направления:

- эпидемиология и факторы риска злокачественных заболеваний – 1;
- вопросы лечения и реабилитации онкологических больных – 9;
- изучение молекулярных механизмов патогенеза злокачественных новообразований – 2;
- вопросы лучевой диагностики опухолевой патологии – 3;
- вопросы обеспечения анестезиологического пособия – 1.

Докторская диссертация С.Ю. Чижевской (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена разработке новых высокоэффективных методов комбинированного лечения с использованием современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии, а также оценке качества жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах лечения.

Докторская диссертация О.Н. Чуруксаевой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена разработке новой научной концепции, заключающейся в комплексном подходе к лечению и прогнозированию течения местнораспространенного рака шейки матки с применением клинических, вирусологических и иммуногистохимических методов.

Докторская диссертация Л.В. Спириной (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена

разработке новой научной концепции о механизмах развития рака почки, мочевого пузыря, эндометрия и плоскоклеточных карцином головы и шеи с участием внутриклеточных протеиназ; новых закономерностях о различиях в связи внутриклеточных протеиназ с экспрессией транскрипционных и ростовых факторов в тканях опухолей различных локализаций, что определяет прогноз заболевания.

Докторская диссертация С.П. Шевченко (Городской онкологический диспансер г. Новосибирска) посвящена разработке комплексного подхода к диагностике и лечению рака щитовидной железы с применением клинических и молекулярно-генетических методов. Проведен анализ этиологических факторов возникновения рака щитовидной железы. Изучена эффективность основных методов диагностики новообразований щитовидной железы с акцентом на ультразвуковую сонографию и внедрением в клиническую практику нового метода лучевой визуализации – соноэластографии.

Кандидатская диссертация О.Н. Асадчиковой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена разработке новых данных фундаментального характера, расширяющих представления о некоторых аспектах патогенеза рака эндометрия на фоне метаболического синдрома.

Кандидатская диссертация Е.Е. Боберъ (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена изучению магнитно-резонансной семиотики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы. Проведен сравнительный анализ комплекса признаков, отражающих изменения структуры и васкуляризации, полученных при МРТ с динамическим контрастированием и морфологическом исследовании.

Кандидатская диссертация К.В. Федотушкиной (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена оценке эффективности методики анестезиологического обеспечения хирургического лечения онкогинекологических больных с метаболическим синдромом, включающей сочетанную ксеноновую и продленную эпидуральную анестезию с инфузией трехкомпонентной смеси (наропин, фентанил, адреналин).

Кандидатская диссертация Д.Г. Бухарина (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена

разработке новых методов диагностики «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. Определен комплекс наиболее информативных рентгенологических симптомов, на основании которых разработана математическая модель прогноза «малого» рака молочной железы.

Кандидатская диссертация В.А. Воробьева (ФГУЗ КБ № 81 ФМБА России, г. Северск, Томская обл.) посвящена комплексной оценке пространственных и временных закономерностей распространения рака легкого в Томской области за 2001–2010 гг., с наличием зон повышенного риска развития на территории области.

Кандидатская диссертация Р.В. Зельчана (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена использованию однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ на этапах неoadьювантной химиотерапии рака гортани и гортаноглотки для оценки изменений, происходящих в опухолевой ткани в процессе лечения.

Кандидатская диссертация В.Д. Коваль (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена изучению механизмов онкогенеза эндометрия, особенностям функционирования внутриклеточных специфических протеиназ при гиперплазии и раке эндометрия. Выявлены значительные отличия активности кальпаинов в гиперплазированном и злокачественном эндометрии, а также изменения субъединичного состава протеасом, что вызывает нарушения их активности в процессе развития опухоли.

Кандидатская диссертация Е.С. Королевой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск) посвящена изучению теоретической значимости паранеопластической природы поражения периферической нервной системы, с оценкой вклада химиотерапии в патогенез поражения нервных волокон, до клинической манифестации полиневропатии.

Кандидатская диссертация Т.Л. Кравчук (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена комплексной оценке антрациклиновой кардиотоксичности с помощью радионуклидных методов исследования сердца: равновесной радионуклидной вентрикулографии и ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда. Изучено влияние противоопухолевых препаратов на перфузию и функцию миокарда при назначении разных схем химиотерапии с включением доксорубицина.

Кандидатская диссертация Д.Е. Кульбакина (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена оценке эффективности методик органосохраняющих операций с реконструкцией гортани имплантатом на основе сверхэластичной ткани из никелида титана у пациентов с рецидивами рака гортани после лучевой терапии.

Кандидатская диссертация А.С. Тарасовой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена изучению эффективности оригинальной методики предоперационной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки II–III стадии, основанной на проведении расщепленного курса лучевой терапии, с использованием дистанционной и внутриволостной гамма-терапии с пероральным приемом капецитабина в качестве радиосенсибилизатора в дни облучения.

Кандидатская диссертация С.А. Партса (Читинский областной онкологический диспансер) посвящена разработке и клинической оценке оригинального способа комбинированного лечения кардиального рака желудка тип III AEG по классификации J.R. Siewert (1996), основанного на применении предоперационной лучевой терапии в режиме крупных фракций и компрессионных пищеводно-кишечных анастомозов с использованием имплантатов из никелида титана.

*Ученый секретарь диссертационного совета,
проф. И.Г. Фролова*

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Дополнения и изменения внесены 17.01.2014 г.

1. Общие положения

1.1. Сибирский онкологический журнал» издается на русском языке с периодичностью 6 номеров в год.

1.2. Журнал публикует обзоры, лекции, оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики по клинической и экспериментальной онкологии.

1.3. Структура журнала: клинические исследования, лабораторные и экспериментальные исследования, опыт работы онкологических учреждений, обзоры, случаи из клинической практики, юбилей

1.4. Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (решение ВАК РФ №6/6 от 19.02.10)

1.5. Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

1.6. Журнал имеет сайт в интернете: www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/, на котором представлено содержание всех выпусков журнала и полные тексты статей. Журнал также представлен на сайте: www.gosoncweb.ru

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Условия опубликования статьи

2.1. Представляемая для публикации статья должна быть актуальной, обладать новизной, выполнена на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации»; все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские

проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

2.2. Научные результаты в статьях должны быть обработаны корректными статистическими методами.

2.3. Статья должна соответствовать правилам оформления.

2.4. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, с подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения.

Текст сопроводительного письма:

Настоящим письмом гарантируем, что научная статья «НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам научных исследований.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией «Сибирского онкологического журнала».

2.5. Все авторы должны подписать Лицензионный договор в 2 экземплярах

3. Общие правила оформления текста

3.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата А4

– шрифт основного текста «Times New Roman»

– размер шрифта основного текста 14 пунктов

– межстрочный интервал – 1,5

– поля сверху и снизу – 20 мм, слева-30 мм, справа – 1,5 мм

– выравнивание по ширине

– без абзацных отступов

– без переносов

– начало первого абзаца – пропуск строки.

3.2. Статьи принимаются в 2 экземплярах с электронной копией данного материала в текстовом редакторе.

3.3. Резюме, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, перечень сокращений печатаются на отдельных листах.

3.4. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, отделяется пустыми строками, между которыми указывается номер рисунка или таблицы. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

3.5. В конце статьи приводятся сведения обо всех авторах, необходимые для обработки журнала в Базе данных «Российский индекс научного цитирования»: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, место работы, должность, телефоны, e-mail, SPIN-код автора в РИНЦ. Все авторы напротив своей фамилии ставят подпись, тем самым подтверждая соблюдение всех требований, утвержденных редакцией «Сибирского онкологического журнала».

Пример:

Иванова Ольга Петровна, ПОДПИСЬ
кандидат медицинских наук,
научный сотрудник лаборатории ...
НИИ...

Телефон: 8 (3822) 61-42-85.

E-mail:

SPIN-код автора в РИНЦ: 7699-1520

Петрова Ирина Ивановна, ПОДПИСЬ
кандидат медицинских наук, ...

3.6. Все страницы должны быть пронумерованы.

3.7. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в аннотации, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении, типа ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное написание и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

3.8. Все электронные документы именуются следующим образом: фамилия первого автора с инициалами, потом краткое описание: «ИвановИИ.Письмо», «ИвановИИ.Титульный лист»,

«ИвановИИ.Текст статьи», «ИвановИИ.Рисунок1», «ИвановИИ.Авторы» и т.д.

Объем и структура статьи

4.1. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с. (до 30 ссылок), заметок из практики – 3–4 с. Большой объем (до 12 с.) возможен для обзоров и лекций (до 60 ссылок)

4.2. Структура статьи:

4.2.1. Титульный лист:

– индекс УДК

– название статьи – все прописные буквы

– инициалы и фамилии авторов

– официальные названия учреждений, где выполнена работа – курсив

– фамилия, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, его точный почтовый и электронный адрес, контактный телефон – курсив

Данный блок информации должен быть представлен на русском и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), сайт <http://www.translit.ru>. Технологию транслитерации см. ниже. Необходимо указать официально принятый английский вариант наименования организации.

Образец:

УДК: 618.146-006.6-08:615.28

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ...

В.И.Иванова¹, Л.А. Петрова^{1,2}

НИИ, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный»,
г. Томск²

634050, г.Томск, пер. e-mail:¹

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

V.I. Ivanova¹, L.A. Petrova^{1,2}

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk

e-mail:¹

4.2.2. Резюме и ключевые слова.

Рекомендуемый объем текста резюме должен

быть до 300 слов, ключевых слов или фраз – от 6 до 10 на русском и английском языках. Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных базах данных. Резюме должно излагать только существенные факты работы. Структура резюме должна включать разделы: «Введение», в котором содержится обоснование актуальности и цель исследования; «Методы», «Результаты» и «Заключение».

4.3.3. Текст статьи:

Введение (суть, современное состояние, цель и задачи исследования)

Материал и методы (описывается положенный в основу статьи материал, методы постановки эксперимента, в клинических и лабораторных статьях должно быть указано, что соблюдены все этические нормы; указаны методы статистической обработки материала)

Результаты и обсуждение (излагаются полученные научные результаты и проводится их обсуждение)

Заключение (подводится итог полученных результатов и делаются выводы)

4.3.4. Список литературы на языке оригинала: русскоязычные источники кириллицей, англоязычные – латиницей, составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы. Библиографические ссылки в тексте даются цифрой в квадратных скобках, например [12]. Ссылка на несколько источников оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую, например [2,7,8]. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Примеры оформления списка литературы

Монография: Автор(ы) (фамилии, инициалы. Перечисляются все авторы через запятую). Название. Город: Издательство. Год. Общее количество страниц (234 с.).

Глава из книги: Автор(ы) (фамилии, инициалы. Перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. А.Б. Иванова. Город: Издательство. Год. С.1–5.

Статья из сборника: Автор(ы) (фамилии, инициалы. Перечисляются все авторы через запятую). Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. Город: Издательство. Год. С.1–5.

Тезисы конференции: Автор(ы) (фамилии, инициалы. Перечисляются все авторы через запятую). Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. А.Б. Иванова. Город: Издательство. Год. С.1–5.

Статья в журнале: Автор(ы). Название статьи // Журнал (возможно принятое сокращенное название). Год. Т.1, № 1. С. 15–20.

Автореферат: Автор. Название: автореф. дис. ... канд. (докт.) биол. наук. Город. Год. 24 с.

Диссертация: Автор. Название: дис. ... канд. (докт.) биол. наук. Город. Год. 100 с.

Патент: Пат.4050234 РФ. Название / Автор(ы). Оpubл. 10.09.2012. Бюл. изобр. № 4

Электронный ресурс: например: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009) (дата последнего посещения)

4.3.5. Список литературы для международных баз цитирования (Web of Science и Scopus)

Полностью повторяет структуру и содержание первого варианта. Иностранные источники повторяются полностью.

Русскоязычные источники представляются следующим образом:

Автор(ы) – транслитерация

Название книги или статьи – перевод на английский язык

Источник – транслитерация

Выходные данные в цифровом формате

Язык публикации указать в скобках (in Russian)

Технология подготовки ссылок с использованием системы транслитерации:

Сайт: <http://translit.ru>

Выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names)

Вставляем в специальное поле текст для транслитерации и нажимаем кнопку «в транслит».

Пример:

Статья на русском языке:

Иванова А.А., Петрова В.В. Онкотропная папилломавирусная инфекция ... // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1 (55). С. 50–55.

Статья с транслитерацией авторов, источника и переводом на английский язык названия:

Ivanova A.A., Petrova V.V. Oncotropic papilloma-

virus infection...//Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2012. № 1 (55). С. 50–55 (in Russian).

4.3.6. Таблицы

Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

4.3.7. Рисунки

Файлы с иллюстрациями в формате tif или jpg с разрешением не менее 300 dpi.

4.3.8. Подписи к рисункам и фотографиям

Даются на отдельном листе. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

5. Комплектность рукописи

Сопроводительное письмо.

Рукопись:

Титульный лист.

Резюме и ключевые слова.

Текст.

Список литературы.

Список литературы для международных баз цитирования.

Подписи к рисункам и фотографиям.

Рисунки, таблицы, схемы.

Перечень сокращений.

Информация об авторах.

Информация о конфликте интересов/финансировании.

Благодарности.

Лицензионный договор, подписанный всеми авторами, в 2 экземплярах

6. Рецензирование и редактирование

6.1. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят независимое рецензирование. Авторам высылаются копии рецензий; оригиналы хранятся в редакции журнала и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.2. Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору на доработку. В этом случае датой поступления в редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

6.3. Статья, направленная автору на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье.

6.4. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.5. В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала. По решению редколлегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другому специалисту.

6.6. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в рукопись, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой статьи.

7. Адрес редакции:

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Редакция «Сибирского онкологического журнала»

E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Тел.: (3822) 418089, 513269

Факс: (3822) 511039

Сайт журнала: <http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/>