

**Креативная  
хирургия  
и онкология**  
научно-практический журнал

**Creative  
surgery and  
oncology**  
scientific journal

+18

ISSN 2076-3093  
2013/3

Издание входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук в соответствии с Положением о Высшей аттестационной комиссии

**Редакция**

**Зав. редакцией**

Т.В. Ахметова

**Ответственный за выпуск**

Н.А. Калашникова

**Перевод**

Н.И. Салимгареева

Д. Киреева

**Секретарь**

О.В. Корзик

**Дизайн и верстка**

А.В. Калашников

**Учредители:**

Академия Наук Республики Башкортостан,  
Медиа Группа «Здоровье»

**Адрес редакции, издателя:**

450059, Республика Башкортостан, г. Уфа,  
ул. Рихарда Зорге, д. 9, оф. 513,  
тел./факс (347) 292-98-65,  
www.oncosurg.ru  
e-mail: oncosurg@yandex.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной  
службе по надзору за соблюдением  
законодательства в сфере  
массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия.  
Регистрационный номер  
ПИ № ФС 77-36508 от 03.06.09.

Перепечатка статей возможна только с  
письменного разрешения издательства,  
ссылка на источник обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за достоверность данных,  
представленных в статьях.

Ответственность за рекламные материалы  
несет рекламодатель.

© Академия наук РБ  
© Медиа Группа «Здоровье»  
г. Уфа, 2009

**Главный редактор**

**Ганцев Шамиль Ханяфиевич,**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент АН РБ, заслуженный деятель науки РФ

**Заместитель главного редактора**

**Плечев Владимир Вячеславович,**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент АН РБ, заслуженный деятель науки РФ

**Ответственный секретарь**

**Фролова Вероника Юрьевна,**

кандидат медицинских наук

**Состав редакционной коллегии:**

Э.А. Галлямов – д.м.н. (Москва);

О.В. Галимов – д.м.н., профессор (Уфа);

К.Ш. Ганцев – д.м.н. (Уфа);

С.М. Демидов – д.м.н., профессор (Екатеринбург);

О.Н. Липатов – д.м.н., профессор (Уфа);

М.А. Нартайлаков – д.м.н., профессор (Уфа);

В.А. Пушкарев – д.м.н. (Уфа);

А.Г. Пухов – д.м.н., профессор (Челябинск);

И.Р. Рахматуллина – д.м.н., профессор (Уфа);

В.Н. Ручкин – к.м.н., доцент (Уфа);

М.В. Тимербулатов – д.м.н., профессор (Уфа);

А.М. Ханов – д.м.н., профессор (Уфа);

А.Г. Хасанов – д.м.н., профессор (Уфа);

П.В. Царьков – д.м.н., профессор (Москва).

**Состав редакционного совета :**

М.Т. Азнабаев – академик АН РБ (Уфа);

А.Б. Бакиров – академик АН РБ (Уфа);

А.В. Важенин – член-корреспондент РАМН (Челябинск);

Л.З. Вельшер – д.м.н., профессор (Москва);

Н.Г. Гатауллин – академик АН РБ (Уфа);

М.И. Давыдов – академик РАН и РАМН (Москва);

А.И. Кириенко – академик РАМН (Москва);

Е.Н. Кондаков – д.м.н., профессор (С.-Петербург);

Д.М. Красильников – д.м.н., профессор (Казань);

А.Г. Мустафин – академик АН РБ (Уфа);

И.Г. Русаков – д.м.н., профессор (Москва);

В.Г. Сахаутдинов – член-корреспондент АН РБ (Уфа);

Ю.С. Сидоренко – академик РАН и РАМН (Ростов-на-Дону);

В.М. Тимербулатов – член-корреспондент РАМН,  
академик АН РБ (Уфа);

А.М. Шаммазов – академик АН РБ (Уфа).

**Иностранные члены:**

П. Баргава (P. Barghava) – профессор (США);

А.А. Люлько – д.м.н., профессор (Украина);

П.М. Перехрестенко – д.м.н., профессор (Украина);

Д. Султаналиев – д.м.н., профессор (Казахстан);

К. Умегава (K. Umezawa) – профессор (Япония);

Р. Хорстман (R. Horstmann) – профессор (Германия).

## СОДЕРЖАНИЕ

### **ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО ОРГАНИЗАТОРА ЕВРАЗИЙСКОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПРЕДИКЦИЯ И ПРЕВЕНЦИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ»**

4

### **ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

#### **ИНГИБИРОВАНИЕ ИНВАЗИИ РАКОВЫХ КЛЕТОК И МЕТАСТАЗОВ ПРИ ПОМОЩИ ИНГИБИТОРОВ NF-КАППА-B**

Т. Укаджи, Ш.Х. Ганцев, К. Умезава

#### **INHIBITION OF CANCER CELL INVASION AND METASTASIS BY NF-KAPPA-B INHIBITORS**

T. Ukaji, Sh.Kh. Gantsev, K. Umezawa

6

#### **ВОЗМОЖНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ШЕГРЕНА КАК ПРЕДШЕСТВЕННИКА ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ АУТОАНТИТЕЛ**

А. Бредберг

#### **DIAGNOSTIC AUTO-ANTIBODIES APPEAR MANY YEARS BEFORE SYMPTOM ONSET IN LYMPHOMA-PRONE SJOGREN'S SYNDROME**

A. Bredberg

13

#### **НАСТОРОЖЕННОСТЬ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ОБУЧЕНИЕ: БИОПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД**

С. Уэллс

#### **BREAST CANCER AWARENESS, PROMOTION AND EDUCATION: A BIOPSYCHOSOCIAL APPROACH**

S. Wells

16

### **ОПЫТ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ**

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЖЕЛУДКА В ПЕЧЕНЬ**

Д.Т. Арыбжанов

#### **RESULTS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION OF STOMACH CANCER METASTASES IN THE LIVER**

D.T. Arybzhonov

21

#### **ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ**

Ч.Х. Валиахметова, А.А. Гарайшина, Д.Д. Сакаева

#### **STUDY OF THE ROLE OF MOLECULAR BIOLOGICAL MARKER FOR CLINICAL APPLICATION IN ONCOLOGY**

Ch.Kh. Valiakhmetova, A.A. Garaishina, D.D. Sakaeva

24

#### **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ПСА КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

А.А. Грицкевич, В.Л. Медведев, С.В. Мишугин, Н.А. Апольская, И.Г. Русаков

#### **THE PROGNOSTIC VALUE OF BASELINE PSA BLOOD IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER**

A.A. Gritskevich, V.L. Medvedev, S.V. Mishugin, N.A. Apolskaya, I.G. Rusakov

28

#### **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОГО ОКРУГА ГОРОД УФА ЗА 2012 ГОД**

Л.Н. Кудряшова, Р.З. Султанов, А.В. Султанбаев

#### **INCIDENCE OF MALIGNANT NEW GROWTHS OF THE POPULATION IN UFA CITY DISTRICT FOR 2012**

L.N. Kudryashova, R.Z. Sultanov, A.V. Sultanbayev

34

#### **ПЛАНАРНАЯ МАММОСЦИНТИГРАФИЯ ПО МЕТОДУ BSGI В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Е.Л. Мальчугина, В.Н. Диомидова, Т.В. Агафонкина

#### **PLANAR MAMMOSCINTIGRAPHY BY USING BSGI IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER**

E. L. Malchugina, V.N. Diomidova, T.V. Agafonkina

43

#### **СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ И ВЫБОРОЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОДИСЕКЦИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО IIIA(N2) СТАДИИ**

Е.О. Манцырев, А.В. Важенин, О.А. Гладков, А.А. Лукин,

М.Н. Миронченко, Я.А. Гнатюк, С.Н. Тимофеев

**SYSTEMATIC AND SAMPLING MEDIASTINAL LYMPH NODE DISSECTION OF COMBINED TREATMENT OF NON-SMALL CELLS LUNG CANCER IIIA(N2) STAGE**

E.O. Mantsyrev, A.V. Vazhenin, O.A. Gladkov, A.A. Lukin,  
M.N. Mironchenko, Ya.A. Gnatiuk, S.N. Timofeev

49

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ СКЕЛЕТА**

Н.В. Расулова, Д.Т. Арыбжанов, Ф.З. Джалалов, Кьенг Хван Ким

**THE POSSIBILITY OF TREATING PATIENTS WITH GASTRIC CANCER WITH METASTASES TO THE BONES OF THE SKELETON**

N.V. Rasulova, D.T. Arybzhonov, F.Z. Dzhalalov, Kyeong Hwan Kim

52

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ОСНОВЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА**

И.Р. Рахматуллина, А.М. Ханов, О.Н. Липатов, К.Ш. Ганцев, Г.Х. Ахмадуллина, Ш.Р. Кзыргалин

**SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL BACKGROUND OF ANTI-CANCER ACTIVITIES ON THE BASIS OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES IN LARGE INDUSTRIAL REGION**

I.R. Rakhmatullina, A.M. Khanov, O.N. Lipatov, K.Sh. Gantsev, G.Kh. Akhmadullina, Sh.R. Kzyrgalin

57

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА, ПЕРЕНЕСШИХ ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

А.Р. Трубин

**ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH INJURIES AND DISEASES OF THE HIP AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY**

A.R. Trubin

68

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВАЯ ТЕОРИЯ – ИНТЕГРАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

А.С. Дзасохов

**MICROCIRCULATORY AND TISSUE THEORY: INTEGRAL VISION OF CARCINOGENESIS**

A.S. Dzasokhov

70

**АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ**

Р.Ш. Ишмуратова, Ш.Р. Кзыргалин, К.Ш. Ганцев, Р.С. Минигазимов, С.В. Соломенный, Л.В. Халикова

**BACKGROUND OF THE ANATOMY OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS.**

**ANALYSIS OF LITERATURE AND SHAREHOLDERS DATA**

R.Sh. Ishmuratova, Sh.R. Kzyrgalin, K.Sh. Gantsev, R.S. Minigazimov, S.V. Solomenny, L.V. Khalikova

79

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭКСПРЕССИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И АМПЛИФИКАЦИЕЙ HER2**

Ф.В. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, А.А. Богданов,

И.Е. Елисеев, А.О. Иванцов, Н.А. Князев, И.Н. Тертеров, А.А. Корнев, М.В. Дубина

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER WITH STEROID RECEPTORS**

**EXPRESSION AND HER2 AMPLIFICATION**

F.V. Moiseenko, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova, A.A. Bogdanov,

I.E. Eliseev, A.O. Ivantsov, N.A. Knyasev, I.N. Terterov, A.A. Kornev, M.V. Dubina

84

**НОВОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ**

**ВИРОТЕРАПИЯ - СЕГОДНЯШНЯЯ РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ БУДУЩЕГО**

93

**РЕЗОЛЮЦИЯ VIII ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ**

94

**ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**

М.А. Галеев. К 85-летию со дня рождения

96

Н.Г. Гатауллин. К 85-летию со дня рождения

97



## ЕВРАЗИЙСКАЯ ПРОТИВОРАКОВАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ: предикция и превенция в современной онкологии

Уфа, 21 - 22 ноября 2013

### **ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО ОРГАНИЗАТОРА ЕВРАЗИЙСКОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПРЕДИКЦИЯ И ПРЕВЕНЦИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ»**

*Профессиональное сообщество практик «Превентивная медицина» создано при участии Агентства стратегических инициатив при Президенте РФ и Российской венчурной компании и в настоящий момент объединяет значительное количество зарубежных и российских участников и экспертов: представителей фундаментальной науки, частной и государственной практической медицины, образовательных учреждений, научно-исследовательских и внедренческих предприятий, органов государственной власти, инвестиционных компаний и фондов.*

*Крайне важно, что на конференции собирается Opinion Leaders - экспертное сообщество ученых и практиков здравоохранения - настоящих лидеров, находящихся на передовой линии парадигмы здоровья, которой сегодня является концепция превентивной медицины.*

*Вдохновляет то, что тематика конференции собрала не только специалистов – онкологов, а экспертов смежных областей медицинской науки, что позволяет организовать активный диалог и внести значительный вклад в развитие превентивной онкологии. Конференция в полной мере соответствует актуальным мировым тенденциям здравоохранения, консолидации передовых идей превенции и предикции в онкологии и, конечно, служит одной из важных основ становления современной российской медицины.*

*Отметим, что в повестке конференции – актуальные проблемы сложившейся ситуации в диагностике и лечении онкологических заболеваний в мире, позиция Российской науки и вклад российских ученых в развитие мирового тренда предиктивно-превентивной медицины.*

*Безусловно, конструктивная и содержательная работа конференции приведет к дальнейшему развитию популяризации ранней массовой диагностики в онкологии. У нас есть хорошая основа для того, чтобы полноценно внедрять новые технологии и методы в клиническую практику. В рамках конференции пройдут круглые столы и секционные заседания, основной задачей которых является развитие стратегических контактов и новых перспективных совместных проектов. Это позволит сделать конференцию максимально практической, а наше взаимодействие - наиболее эффективным, придав республике Башкортостан статус Федеральной экспертной площадки «превентивная онкология».*

**Лидеры Профессионального сообщества практик  
«Превентивная медицина»**

**О.В. Гринько  
А.Б. Полетаев  
О.В. Крылов**

# Стратегический партнер Евразийской противораковой конференции «Предикция и превенция в современной онкологии» - Российская венчурная компания (ОАО «РВК»)

Основные цели деятельности ОАО «РВК» — стимулирование создания в России собственной индустрии венчурного инвестирования и значительное увеличение финансовых ресурсов венчурных фондов. Компания исполняет роль государственного фонда венчурных фондов, через который осуществляется государственное стимулирование венчурных инвестиций и финансовая поддержка высокотехнологического сектора в целом, а также роль государственного института развития отрасли венчурного инвестирования в Российской Федерации.

## **Миссия ОАО «РВК»:**

Обеспечить ускоренное формирование эффективной и конкурентоспособной в глобальном масштабе национальной инновационной системы путем создания саморазвивающейся венчурной отрасли во взаимодействии с другими институтами развития с помощью вовлечения частного венчурного капитала, развития инновационного предпринимательства и технологической бизнес-экспертизы, мобилизуя человеческий потенциал России.

**Важные направления работы ОАО «РВК»** — создание и поддержка специализированной сервисной инфраструктуры для игроков венчурного рынка, повышение прозрачности инвестируемых фондов и компаний, обеспечение комфортных условий в России для деятельности международных инвесторов и предпринимателей, оптимизация законодательства, влияющего на развитие инновационного бизнеса. ОАО «РВК» развивает инвестиционные механизмы для укрепления различных отраслевых технологических кластеров в России.

РВК развивает свою международную деятельность с целью импорта современных технологий, приобретения знаний и ноу-хау технологического предпринимательства, а также с целью поддержки выхода российских высокотехнологических компаний на глобальные рынки.

Ожидается, что в ближайшие годы ОАО «РВК» сыграет определяющую роль в развитии венчурного рынка и инновационной экосистемы в Российской Федерации.



**ОАО «РВК» — государственный фонд фондов и институт развития Российской Федерации, один из ключевых инструментов государства в деле построения национальной инновационной системы**

## ИНГИБИРОВАНИЕ ИНВАЗИИ РАКОВЫХ КЛЕТОК И МЕТАСТАЗОВ ПРИ ПОМОЩИ ИНГИБИТОРОВ NF-КАППА-B

**Т. Укаджи, Ш.Х. Ганцев, К. Умезава**

Медицинский университет Айчи, факультет скрининга молекулярной таргетной медицины,  
Школа Медицины, Нагакутэ, Япония  
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет  
Научно-исследовательский институт онкологии, г. Уфа, Россия

**Укаджи Тамами,**

исследователь лаборатории таргетной медицины,  
Отделение прикладной химии, Факультет Науки и технологии,  
Университет Кейо, Йокохама,  
Нагойя, 480-1195, Япония,  
тел. 0561-62-3311

**Ганцев Шамиль Ханафиевич,** зав. кафедрой онкологии

с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ,  
д-р мед.наук, профессор,  
450079, Россия, Респ.Башкортостан, г.Уфа, Пр.Октября, д. 73/1,  
тел. 8 (347) 248-40-58,  
e-mail: prfg@mail.ru

**Казуо Умезава,** профессор факультет скрининга молекулярной  
таргетной медицины Медицинского университета Айчи,  
Нагакутэ, Нагойя 480-1195, Япония,  
тел./факс 81-561-61-1959,  
e-mail: umezawa@aichi-med-u.ac.jp

Разработан высокопотентный и специфичный ингибитор NF-каппа-B под названием дегидроксиметилэпоксихиномицин (DHMEQ), основанный на структуре эпоксихиномицинов, которые являются антибиотиками со слабой противовоспалительной активностью, полученными из *Amiclatopsis*. Можно полагать, что ингибирование активности NF-каппа-B может играть существенную роль в контроле процесса метастазирования.

Поэтому нами были синтезированы около 20 производных, среди которых - DTCM-глутаримид (DTCM-G). Нами была произведена оценка противометастатической активности этого препарата с использованием клеток мышиной меланомы B16-F10. Было обнаружено, что DTCM-G ингибирует клеточную инвазию и индуцирует аноикоз в клетках B16-F10. Данный препарат нетоксичен и прост в изготовлении. Таким образом, он может считаться новым кандидатом на роль противометастатического препарата.

**Ключевые слова:** NF-каппа-B, DHMEQ, метастазирование, противометастатическая активность, аноикоз, DTCM-глутаримид.

## INHIBITION OF CANCER CELL INVASION AND METASTASIS BY NF-KAPPA-B INHIBITORS

**T. Ukaji, Sh.Kh. Gantsev, K. Umezawa**

Department of Molecular Target Medicine Screening,  
Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan  
Scientific Research Institute of Oncology  
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

We designed a potent and specific NF-kappa-B inhibitor called dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), based on the structure of epoxyquinomicins, which are weak antibiotics isolated from *Amiclatopsis*. It is believed that inhibition of NF-kappa-B may play a significant role in controlling the process of metastasis. We have therefore synthesized derivatives of about 20, of which DTCM-glutarimide (DTCM-G). We have evaluated the antimetastatic activity of the preparation using murine melanoma B16-F10. It was found that DTCM-G inhibits cell invasion and induces anoikosis in cells B16-F10. This preparation is non-toxic and easy to manufacture. Thus, it can be considered as a new candidate for the antimetastatic drug.

**Keywords:** NF-kappa-B, DHMEQ, metastasis, antimetastatic activity, anoikosis, DTCM-glutarimide.

## Введение

Процесс метастазирования регулируется множеством генов, связанных с отъединением, миграцией, проникновением, адгезией и ростом раковых клеток. Он также регулируется факторами микросреды, такими как ангиогенез, аноксия и воспалительные цитокины. В данном исследовании мы сосредоточили свое внимание на клеточном ядерном факторе каппа-В (NF-каппа-В). NF-каппа-В – это транскрипционный фактор, состоящий из белков семейства Rel, включая p65, cRel, RelB, p50 и p52. NF-каппа-В способствует экспрессии воспалительных цитокинов, противоапоптозных белков, связанных с метастазированием, в том числе матриксных металлопротеиназ (ММР), хемокинов и рецепторов хемокинов, каждый из которых усиливает злокачественность опухоли. Можно полагать, что ингибирование активности NF-каппа-В может играть существенную роль в контроле процесса метастазирования.

## Ингибиторы NF-каппа-В

Нами (К. Умегава и соавт.) разработан высокопотентный и специфичный ингибитор NF-каппа-В под названием дегидроксиметилэпоксихиномицин (DHMEQ), основанный на структуре эпоксихиномицинов, которые являются антибиотиками со слабой противовоспалительной активностью, полученными из *Amiclatopsis* (5). DHMEQ синтезируется в виде рацемической формы из 2,5-диметоксианилина в 5 этапов [11]. Затем, после хирального разделения с использованием липазы [4], получается (-)-DHMEQ, который примерно в 10 раз сильнее ингибирует NF-каппа-В по сравнению с (+)-DHMEQ. В настоящее время (-)-DHMEQ используется в основном в лабораторных пробирочных экспериментах, в то время как рацемический DHMEQ – в экспериментах на животных. DHMEQ показал способность ингибировать ядерную транслокацию NF-каппа-В [2]. После этого было обнаружено, что (-)-DHMEQ ингибировал присоединение NF-каппа-В к ДНК [16]. Так как DHMEQ ковалентно связывается со специфическим цистеиновым остатком p65, p50, cRel и RelB, то его ингибирование NF-каппа-В является необратимым [9]. Являясь специфичным ингибитором, DHMEQ не влияет на деятельность других транскрипционных факторов, включая AP-1, NFAT и STAT1. (-)-DHMEQ ингибировал секрецию воспалительных цитокинов в культурах макрофагов и раковых клеток. Кроме того, DHMEQ продемонстрировал высокую противовоспалительную и противоопухолевую активность, не показав при этом токсичности в различных моделях заболеваний [14].

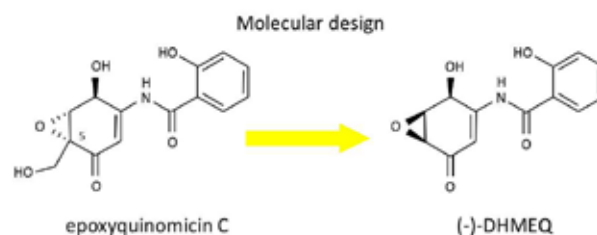
В ходе скрининга ингибиторов NF-каппа-В нами изолирован известный антибиотик – 9-метилстрептимидон – из фильтрата культуры микроорганизмов [15]. 9-метилстрептимидон ингибировал активность NF-каппа-В в анализе по гену-репортеру в течение 24 часов, и он показал селективную цитотоксичность на клетки ATL, в которых NF-каппа-В конститутивно активирован. Затем нами осуществлена попытка получить большее количество этого при-

## Introduction

Cancer metastasis is regulated by a lot of genes related with detachment, migration, invasion, adhesion, and growth. It is also regulated by micro-environmental factors such as angiogenesis, anoxia, and inflammatory cytokines. Among them, we focused on cellular nuclear factor-kappa-B (NF-kappa-B), which is a transcription factor consisting of Rel family proteins including p65, cRel, RelB, p50, and p52. NF-kappa B promotes the expression of inflammatory cytokines, anti-apoptosis proteins, metastasis-related proteins including matrix metallo-proteases (MMP), chemokines, and chemokine receptors, all of which enhance cancer malignancy. Thus, inhibition of NF-kappa-B activity may be useful for the control of metastasis.

## NF-kappa-B inhibitors

We designed a potent and specific NF-kappa-B inhibitor called dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), based on the structure of epoxyquinomicins (Fig. 1), which are weak antibiotics isolated from *Amiclatopsis* (5). DHMEQ is synthesized as a racemic form from 2,5-dimethoxy aniline in 5 steps (11). Then, after the chiral separation using lipase (4), (-)-DHMEQ is about 10 times stronger to inhibit NF-kappa-B than (+)-DHMEQ. Currently (-)-DHMEQ is mainly used for the cellular experiments, while racemic DHMEQ for the animal experiments. DHMEQ was shown to inhibit nuclear translocation of NF-kappa-B (2), thereafter, we showed that (-)-DHMEQ inhibited NF-kappa-B binding to DNA (16). Since it covalently binds to the specific cysteine residue of p65, p50, cRel, and RelB, its inhibition of NF-kappa-B is irreversible (9). Being a specific inhibitor, it does not affect activities of other transcription factors including AP-1, NFAT, and STAT1. (-)-DHMEQ inhibited secretion of inflammatory cytokines in cultured macrophages and cancer cells. Moreover, DHMEQ showed potent anti-inflammatory activity and anticancer activity in various disease models without any toxicity in mice (14).



**Рис. 1. Молекулярный дизайн: (-)-DHMEQ, получаемый из эпоксихиномицина C**  
**Fig. 1. Molecular design of (-)-DHMEQ from epoxyquinomicin C**

In the course of our screening of NF-kappa-B inhibitors, we isolated a known antibiotic, 9-methylstreptimidone, from the culture filtrate of microorganism (15). 9-methylstreptimidone inhibited the NF-kappa-B activity in the promoter reporter assay in 24 h, and it showed selective cytotoxicity on adult T-cell leukemia cells in which NF-kappa-B is constitutively activated.

родного соединения, но его производство микроорганизмами было скудным, а химический синтез был неэффективным. Поэтому, нами были синтезированы около 20 производных, среди которых DTCM-глутаримид (DTCM-G), который, как было установлено, ингибирует ЛПС-индуцированное производство NO в макрофагах линии RAW264.7 [3]. DTCM-глутаримид не ингибирует ЛПС-индуцированную активацию NF-каппа-B в течение 30 минут, однако недавно нами было обнаружено, что он ингибирует NF-каппа-B в течение 24 часов [12]. Его противовоспалительное действие было продемонстрировано *in vivo* при ингибировании отторжения трансплантата у мышей после операции по трансплантации сердца [13]. Недавно стало известно, что он ингибирует нисходящий сигнальный путь mTOR, проявляющий иммуносупрессивную активность [8].

#### **Участие аутокринной системы CXCL12/CXCR4 в регуляции инвазии клеток при карциноме яичников**

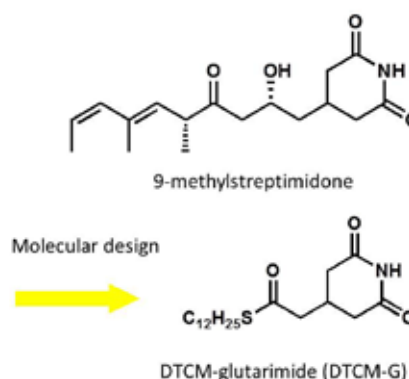
Рак яичников занимает первые места среди онкогинекологических заболеваний по частоте встречаемости и смертности. Как правило, основной причиной неэффективности лечения и смерти больных являются ранние метастазы. Рак яичников способен активно метастазировать, включая отдаленные метастазы, в печень и легкие. Кроме того, одной из характеристик рака яичников является то, что он быстро метастазирует по брюшине и органам брюшной полости. Таким образом, при лечении рака яичников внутрибрюшинное введение противораковых препаратов считается более эффективным, чем внутривенное, поэтому такой способ введения лекарства используется часто. При проведении экспериментов на животных DHMEQ в основном вводился внутрибрюшинно, и хотелось бы отметить, что данный способ дал успешные результаты [14].

Нами была изучена роль NF-каппа-B в инвазивности клеток RMG1 при раке яичников с помощью (-)-DHMEQ. (-)-DHMEQ ингибировал инвазию *in vitro* и экспрессию CXCL12 и CXCR4. Система CXCL12/CXCR4 считается важным фактором (как система хемокин/рецептор) для вторичного формирования опухолей. Однако в настоящем исследовании нами было обнаружено, что нейтрализация антителами CXCR4 или снижение CXCR4 подавляют клеточную инвазию. Протеомный анализ показал, что лечение CXCR4-siRNA снизило секрецию нескольких белков, связанных с инвазией, таких как MMP-9 и uPA. Из этих данных следует, что при помощи (-)-DHMEQ была подавлена инвазия клеток рака яичников путем ингибирования аутокринной системы CXCL12/CXCR4, которая регулируется NF-каппа-B [6].

#### **Ингибирование (-)-DHMEQ клеточной адгезии рака молочной железы при медиации галектин-3-связывающего белка**

Галектин-3-связывающий белок (G3BP) представляет собой секреторный гликопротеин 90K, который первоначально был идентифицирован как

Then, we tried to obtain larger amount of this natural compound, but its production by the microorganism was poor, and its chemical synthesis was not efficient. Therefore, we synthesized about 20 derivatives, among which DTCM-glutarimide (DTCM-G, Fig. 2) was found to inhibit the LPS-induced NO production in a macrophage cell line RAW264.7 (3). DTCM-glutarimide did not inhibit lipopolysaccharide (LPS)-induced NF-kappa-B activation in 30 min, but recently, we have found it inhibits NF-kappa-B in 24 h (12). It showed anti-inflammatory activity *in vivo* inhibiting the graft rejection in mouse heart transplantation (13). It was recently reported to inhibit the mTOR downstream signaling pathway to show immunosuppressive activity (8).



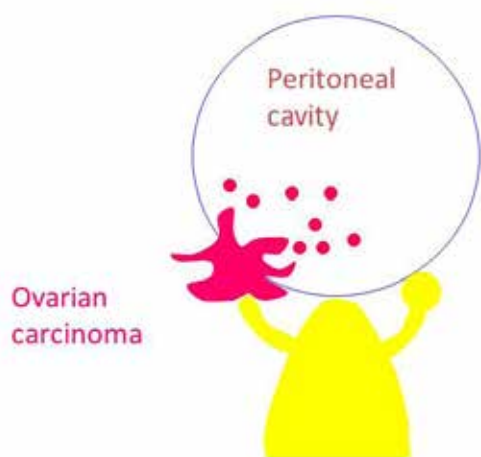
**Рис. 2. Молекулярный дизайн: DTCM-G, полученный из 9-метилстрептимидона, и ингибирующий NF-каппа-B**

**Fig. 2. Molecular design of NF-kappa-B inhibitor DTCM-G from 9-methylstreptimidone**

#### **Involvement of autocrine CXCL12/CXCR4 system in the regulation of ovarian carcinoma cell invasion**

Ovarian cancer is the second most common gynecological cancer. Generally, the main cause of treatment failure and death is metastasis. Ovarian cancer can metastasize to neighboring tissues including the liver and lungs. Moreover, one of the characteristics of ovarian cancer is that it easily metastasizes into the peritoneal cavity, as shown in Fig. 3. Therefore, in the case of ovarian cancer, the intraperitoneal (IP) administration of anticancer drugs is considered to be more effective than intravenous (IV) administration; and, therefore, this administration route is often employed clinically in this field. DHMEQ has been mainly administered by IP route in animal experiments with many successful results (14).

We studied the role of NF-kappa-B in the invasiveness of ovarian carcinoma RMG1 cells by using (-)-DHMEQ. (-)-DHMEQ inhibited invasion *in vitro* and the expression of CXCL12 and CXCR4. CXCL12/CXCR4 system is usually considered important as chemokine/receptor system for the secondary tumor formation. But in the present research, we found that neutralizing antibody against CXCR4 or knockdown of CXCR4 suppressed the cellular invasion. Proteomic analysis revealed that CXCR4-siRNA treatment lowered the secretion of several invasion-related proteins, such as MMP-9 and uPA.



**Рис. 3. Карцинома яичника «агрессивна», происходит вторжение в брюшную полость**

**Fig. 3. Ovarian carcinoma is aggressive and invades into the peritoneal cavity**

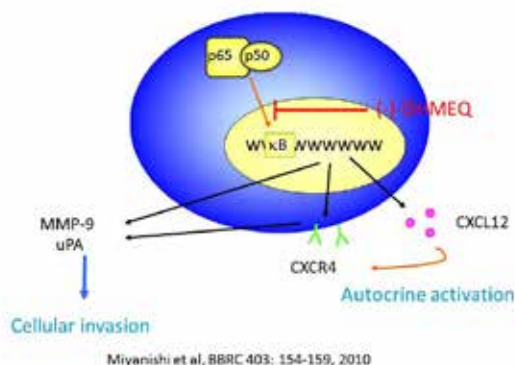
антиген, ассоциированный с опухолью в клетках рака молочной железы. G3BP присутствует во внеклеточном матриксе нескольких тканей, в клеточной среде опухоли, в молоке и сыворотке. Было показано, что это олигомер с молекулярной массой > 1000 кДа G3BP. Как ранее указывалось, его экспрессия происходит при раке поджелудочной и молочной железы, а также при раке легких. Повышенный уровень G3BP связан с плохой выживаемостью и метастазированием в печень. Кроме того, при I стадии немелкоклеточного рака легких экспрессия G3BP составляет примерно 30%, и она означает значительно худший прогноз. Поэтому G3BP считается опухолевым маркером для данных видов рака, однако его функции еще до конца не изучены. G3BP высоко гликозилирован и взаимодействует с компонентами внеклеточного матрикса, такими как фибронектин и бета-1-интегрин, но не с коллагеном I. Соответственно, мы предположили, что G3BP является посредником клеточной фибронектин-адгезии, взаимодействуя с бета-1-интегрином и фибронектином.

(-)-DHMEQ ингибирует как TNF-альфа-индуцированную экспрессию G3BP, так и клеточную адгезию в линии T47D человеческих клеток рака молочной железы. Нами было обнаружено, что снижение G3BP подавляло адгезию, а его избыточная экспрессия адгезию увеличивала. Таким образом, NF-каппа-B увеличивает экспрессию G3BP, а G3BP увеличивает адгезию клеток карциномы молочной железы T47D с фибронектином [7]. Повышенная адгезия с фибронектином усиливает активность метастатических раковых клеток.

#### **Ингибирование метастатических очагов при помощи DHMEQ in vivo**

Недавно исследовательская группа Ю. Сузуки сообщила, что DHMEQ ингибирует метастазы у животных, при этом используется только DHMEQ или DHMEQ в комбинации с известным противоопухолевым средством [10]. Известно, что активация

These data imply that (-)-DHMEQ suppressed ovarian cell invasion via inhibition of the NF-kappa B-regulated autocrine system of CXCL12/CXCR4 (6, Fig. 4).



**Рис. 4. Инвазия клеток карциномы яичника RMG1 (CXCL12/CXCR4 выступает в качестве медиатора) и ингибирование при помощи (-)-DHMEQ**

**Fig. 4. CXCL12/CXCR4-mediated ovarian carcinoma RMG1 cell invasion and inhibition by (-)-DHMEQ**

#### **Inhibition of breast cancer cell adhesion by (-)-DHMEQ mediated by galectin-3-binding protein**

Galectin-3-binding protein (G3BP) is a secretory glycoprotein of 90K, which was originally identified as a tumor-associated antigen in breast cancer cells. G3BP is present in the extracellular matrix of several tissues, tumor cell medium, milk, and serum; and it was shown to be an oligomer with a molecular mass of >1000 kDa. G3BP was reported to be expressed in pancreatic, breast, and lung cancers. Elevated levels of G3BP are associated with a poor survival and metastatic spread to the liver. Also, G3BP is expressed in about 30% of stage 1 non-small cell lung cancers; and its expression is associated with a significantly worse outcome. Therefore, G3BP is considered to be a tumor marker for these cancers; but its functions are not yet well understood. G3BP is extensively glycosylated and interacts with extracellular matrix components such as fibronectin and beta 1-integrin, but not with collagen I. Accordingly, we hypothesized that G3BP mediates cell-fibronectin adhesion by interacting with beta 1-integrin and fibronectin.

(-)-DHMEQ inhibited both TNF-alpha-induced G3BP expression and cell adhesion in T47D human breast cancer cell line. We also found that knockdown of G3BP suppressed the adhesion and that overexpression of it increased the adhesion. In conclusion, NF-kappa-B increases the expression of G3BP and G3BP increases the adhesion of breast carcinoma T47D cells to fibronectin (7, Fig. 5). Increased adhesion to fibronectin should enhance the metastatic activity of cancer cells.

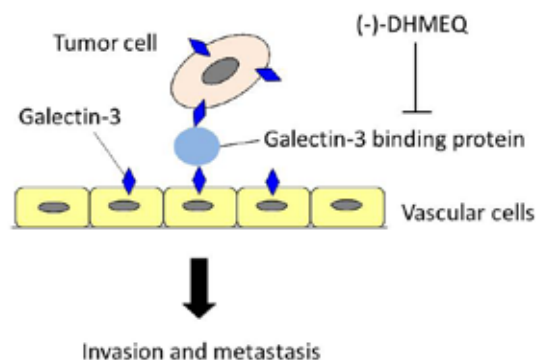
#### **Inhibition of metastasis in vivo by DHMEQ**

Recently, Suzuki and co-workers has reported that DHMEQ inhibits a metastasis model in animals, by DHMEQ alone or combination with a known anticancer agent (10, Fig. 6). Activation of NF-kappa-B is known to be implicated in metastasis of pancreatic cancer.

NF-каппа-B вовлечена в процесс метастазирования рака поджелудочной железы. Ученые группы Ю.Сузуки исследовали влияние DHMEQ на ингибирование метастазов в печень при раке поджелудочной железы в мышинной модели клинических метастазов печени. На «голых» мышах при помощи минилапаротомии была произведена ксенотрансплантация путем введения в воротную вену инъекции клеточной линии AsPC-1 аденокарциномы поджелудочной железы человека. Лечение мышей проводилось DHMEQ и гемцитабином, по отдельности или в комбинации. Комбинация гемцитабина и DHMEQ показала более сильное противоопухолевое действие, чем использование препаратов по отдельности. Индукция апоптоза в метастатических очагах была больше в группе DHMEQ + гемцитабин. Значительное сокращение численности новых сосудов было также отмечено в группе DHMEQ и/или гемцитабин. Анализы ингибирования клеточного роста не выявили синергетический эффект комбинированной терапии, хотя каждая монотерапия дала индивидуальный цитотоксический эффект. Как показал анализ, комбинированная терапия произвела наибольшее ингибирование инвазивности раковых клеток. Кроме того, комбинированная терапия значительно понизила и отрегулировала уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP) -9 mRNA в AsPC-1 клетках. DHMEQ также заметно подавил IL-8 и ММП-9, в то время как гемцитабин вызвал умеренное снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов в метастатических очагах, о чем свидетельствует проведенный количественный ПЦР с обратной транскрипцией. Эти результаты показывают, что DHMEQ может оказывать противоопухолевое действие как ингибируя ангиогенез и инвазию клеток опухоли, так и путем индукции апоптоза. Комбинированная терапия DHMEQ + гемцитабин также показала потенциальную эффективность. Таким образом, DHMEQ может являться перспективным препаратом для лечения рака поджелудочной железы.

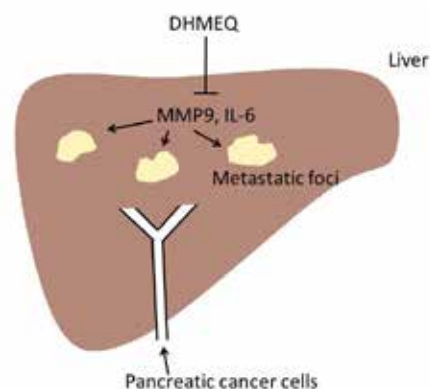
**Ингибирование клеточной инвазии и индукция апоптоза в мышинных клетках меланомы при помощи препарата DTCM-G**

Метастатическая активность раковых клеток часто коррелирует с активностью клеточной инвазии. Меланома кожи является одной из наиболее злокачественных опухолей человека и обладает высокой метастатической способностью. Мышинные клетки меланомы B16 часто используются для анализа метастазирования и инвазии, так как обладают высокой инвазивной активностью *in vivo* и *in vitro*. Путем ряда последовательных экспериментов на животных нами была выбрана клеточная линия B16-F10 в качестве высоко метастатической клеточной линии. С одной стороны, апоптоз является одной из форм апоптоза, вызванного недостаточной или ненадлежащей связью клеточного матрикса. Апоптоз имеет важное значение для регулирования тканевого гомеостаза в ремоделировании ткани, развития, а также для процесса



**Рис. 5. Галектин-3 связывающий белок (G3BP) объединяет опухолевые клетки и клетки сосудов для повышения метастазирования опухоли. (-)-DHMEQ снижает экспрессию G3BP**

**Fig. 5. Galectin-3 binding protein (G3BP) combines tumor cells and vascular cells to enhance tumor metastasis. (-)-DHMEQ lowers G3BP expression**



**Рис. 6. Ингибирование метастазов в печень клеток AsPC-1 карциномы поджелудочной железы у крыс при помощи DHMEQ путем уменьшения экспрессии MMP-9 и IL-6**

**Fig. 6. Inhibition of liver metastasis of pancreatic carcinoma AsPC-1 cells by DHMEQ decreasing MMP-9 and IL-6 expressions in rats**

They investigated the effects of DHMEQ on the inhibition of liver metastasis of pancreatic cancer in a mouse model of clinical liver metastasis. Nude mice were xenografted by intra-portal vein injection with the human pancreatic adenocarcinomas cell line AsPC-1 via small laparotomy. Mice were treated with DHMEQ and gemcitabine, alone or in combination. The combination of gemcitabine and DHMEQ showed a stronger antitumor effect than either monotherapy. Apoptosis induction in the metastatic foci was greatest in the DHMEQ + gemcitabine group. Significant reductions in the numbers of neovessels were also seen in the DHMEQ and/or gemcitabine groups. Cell growth inhibition assays revealed no synergistic effect of combination therapy, although each monotherapy had an individual cytotoxic effect. Combination therapy produced the greatest inhibition of tumor cell invasiveness in chemoinvasion assay. In addition, combination therapy significantly down-regulated the expression level of matrix metal-

метастазирования. Поэтому принято считать, что приобретение резистентности к апоптозу является важным фактором для «успешного» метастазирования раковых клеток. Поэтому препараты, индуцирующие апоптоз, могут стать новым противометастатическим средством. Как и при обычном апоптозе, апоптоз усиливается Вах, а тормозится Bcl-X L и другими белками, ингибирующими апоптоз. p53 особенно важен для индукции апоптоза. Деятельность p53 регулируется ингибирующим его белком MDM2. Нами была изучена антиметастатическая активность DTCM-G, при этом обнаружено, что он ингибирует инвазию клеток B16-F10 и индуцирует апоптоз в клетках B16-F10 [16].

Нами была произведена оценка противометастатической активности этого препарата с использованием клеток мышиной меланомы B16-F10. При анализе в камере Matrigel DTCM-G ингибировал клеточную инвазию путем снижения экспрессии матричной металлопротеиназы 9 (MMP9). Он также индуцировал апоптоз, а не апоптоз в пластинах с покрытием polyHEMA. Он увеличил Вах и снизил экспрессию Bcl-X L. DTCM-G также активировал p53, снизив экспрессию MDM2. Таким образом, нами было обнаружено, что DTCM-G ингибирует клеточную инвазию и индуцирует апоптоз в клетках B16-F10 [1]. Данный препарат нетоксичен и прост в изготовлении. Таким образом, он может считаться новым кандидатом на роль противометастатического препарата.

### Благодарности

Работа, описанная выше, была частично поддержана грантами, полученными по программе «Grants-in-Aids in Scientific Research (B)» Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологии Японии (MEXT), а также средствами из Фонда Стратегических Исследований в частных университетах при поддержке MEXT, которые были выделены Медицинским университетом города Аичи на 2011-2015 годы (S1101027).

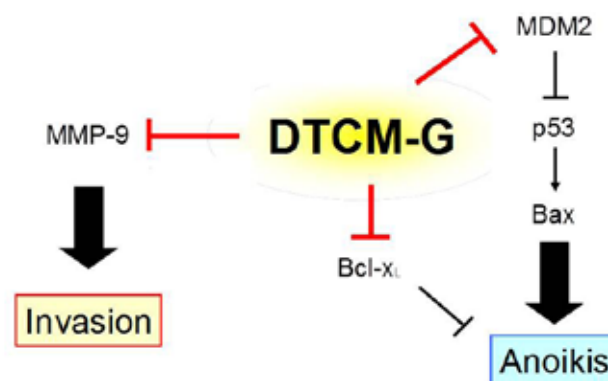
### Список литературы

1. Канада А., Ганцев Ш.Х., Умезава К.. Ингибирование клеточной инвазии и индуцирование апоптоза в клетках меланомы у мышей при помощи противовоспалительного препарата DTCM-глутарамида // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – №3. – С. 4-9.
2. Ariga A., Namekawa J., Matsumoto N. et al. Inhibition of TNF-induced nuclear translocation and activation of NF- $\kappa$ B by dehydroxymethyl-epoxyquinomicin // J. Biol. Chem. - 2002. – Vol. 277. – P. 27625-27630.
3. Ishikawa Y., Tachibana M., Matsui C., et al. Synthesis and biological evaluation on novel analogs of 9-methyl-streptimidone, an inhibitor of NF- $\kappa$ B. Bioorg // Med. Chem. Lett. - 2009. – Vol. 19. – P. 1726-1728.
4. Hamada M., Niitsu Y., Hiraoka C., et al. Chemo-enzymatic synthesis of (2S,3S,4S)-form, the physiologically active stereoisomer of dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), a potent inhibitor on NF- $\kappa$ B // Tetrahedron. - 2010. – Vol. 66. – P. 7083-7087.

loproteinase (MMP)-9 mRNA in AsPC-1 cells. DHMEQ also markedly down-regulated IL-8 and MMP-9, while gemcitabine caused moderate down-regulation of vascular endothelial growth factor in metastatic foci, demonstrated by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. These results demonstrate that DHMEQ can exert anti-tumor effects by inhibiting angiogenesis and tumor cell invasion, and by inducing apoptosis. Combination therapy with DHMEQ and gemcitabine also showed potential efficacy. Thus, DHMEQ may be a promising drug for the treatment of advanced pancreatic cancer.

### Inhibition of cellular invasion and induction of anoikis in mouse melanoma cells by DTCM-G

Metastatic activity of cancer cells often correlates with the activity of cellular invasion. Melanoma, a common skin cancer, is one of the most malignant cancers with the high metastatic ability. Mouse melanoma B16 cells are often used for the metastasis and invasion analysis because of potent invasion activity in vitro and in vivo. The B16-F10 cell line has been selected as the highly metastatic cell line by successive animal experiments. In one hand, anoikis is the subset of apoptosis triggered by inadequate or inappropriate cell-matrix contacts. Anoikis is essential for the regulation of tissue homeostasis in tissue remodeling, development, and also tumor metastasis, so that the acquisition of anoikis resistance is considered to be important for achieving the successful metastasis for cancer cells. Therefore, anoikis inducing agents may become new anti-metastasis agents. Similar to common apoptosis, anoikis is enhanced by Bax and inhibited by Bcl-XL and other apoptosis inhibitory proteins. Especially, p53 was shown to be an important factor to induce anoikis. The p53 activity is regulated by its inhibitory protein MDM2. We studied the anti-metastatic activity of DTCM-G, and found that it inhibited B16-F10 cell invasion and induced anoikis in B16-F10 cells (1, Fig. 7).



**Рис. 7. Сигнальный путь для ингибирования клеточной инвазии и индукции апоптоза при помощи DTCM-G в клетках B16-F10 мышиной меланомы**

**Fig. 7. Signaling pathway for inhibition of cellular invasion and induction of anoikis by DTCM-G in mouse melanoma B16-F10 cells**

5. Matsumoto N., Ariga A., To-e S., et al. Synthesis of NF-KB activation inhibitors derived from epoxyquinomicin C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10. – P. 865-869.

6. Miyanishi N., Suzuki Y., Simizu S., et al. Involvement of autocrine CXCL12/CXCR4 system in the regulation of ovarian carcinoma cell invasion // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 403. – P. 154-159.

7. Noma N., Simizu S., Kambayashi Y., et al. Involvement of NF-KB-mediated expression of galectin-3-binding protein in tumor necrosis factor-induced breast cancer cell adhesion // *Oncology Reports.* – 2012. – Vol. 27. – P. 2080-2084.

8. Shibasaki S., Yamashita K., Goto R., et al. Immunosuppressive effects of DTCM-G, a novel inhibitor of the mTOR downstream signaling pathway // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95. – P. 542-550.

9. Shimada C., Ninomiya Y., Suzuki E., Umezawa K. Efficient cellular uptake of the novel NF-KB inhibitor (-)-DHMEQ and irreversible inhibition of NF-KB in neoplastic cells // *Oncology Research.* – 2010. – Vol. 18. – P. 529-535.

10. Suzuki K., Aiura K., Matsuda S., et al. Combined effect of dehydroxymethylepoxyquinomicin and gemcitabine in a mouse model of liver metastasis of pancreatic cancer // *Clinical & Experimental Metastasis.* – 2013. – Vol. 30. – P. 381-392.

11. Suzuki Y., Sugiyama C., Ohno O. and Umezawa K. Preparation and biological activities of optically active dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel NF-KB inhibitor // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60. – P. 7061-7066.

12. Takeiri M., Ota E., Nishiyama S., et al. Structure-activity relationship of 9-methylstreptimidone that induces selective apoptosis in adult T-cell leukemia cells // *Oncology Res.* – 2012. – Vol. 20. – P. 7-14.

13. Takeiri M., Tachibana M., Kaneda A., et al. Todo and K. Umezawa: Inhibition of macrophage activation and suppression of graft rejection by DTCM-glutarimide, a novel piperidine derived from the antibiotic 9-methylstreptimidone. // *Inflammation Research.* – 2011. – Vol. 60. – P. 879-888.

14. Umezawa K. Possible role of peritoneal NF-KB in peripheral inflammation and cancer: Lessons from the inhibitor DHMEQ // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2011. – Vol. 65. – P. 252-259.

15. Wang Z., Igarashi M., Ikeda Y., et al. Inhibition of NF-kappaB activation by 9-methylstreptimidone isolated from *Streptomyces* // *Heterocycles.* – 2006. – Vol. 69. – P. 377-383.

16. Yamamoto M., Horie R., Takeiri M., et al. Inactivation of nuclear factor kappa B components by covalent binding of (-)-dehydroxymethylepoxyquinomicin to specific cysteine residues // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 5780-5788.

We evaluated the anti-metastatic activity of this agent using mouse melanoma B16-F10 cells. DTCM-G inhibited the cellular invasion in the Matrigel chamber assay, lowering the matrix metalloproteinase 9 (MMP9) expression. It also induced anoikis rather than apoptosis in polyHEMA-coated plates. It increased Bax and decreased Bcl-XL expressions, and activated p53 lowering the MDM2 expression. Thus, DTCM-G was found to inhibit cellular invasion and to induce anoikis in B16-F10 cells (1). It is non-toxic, and easily prepared, therefore, is considered to be a new candidate of anti-metastasis agent.

### **Acknowledgments**

This work was supported in part by grants from the programs Grants-in-Aids in Scientific Research (B) of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan, and from the MEXT-supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, which is for Aichi Medical University 2011-2015 (S1101027).

## ВОЗМОЖНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ШЕГРЕНА КАК ПРЕДШЕСТВЕННИКА ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ АУТОАНТИТЕЛ

**А. Бредберг**

Университетский госпиталь Скейн Лундского Университета,  
отделение лабораторной медицины, г. Мальмо, Швеция

**Андерс Бредберг,**

врач отделения клинической микробиологии  
Университетского Госпиталя Скейн,  
Jan Waldenströms gata 59, plan 2,  
Clinical Microbiology,  
Skane University Hospital,  
20502, Malmö, Sweden,  
tel. +46-40-331350 or +46-40-337203,  
e-mail: anders.bredberg@med.lu.se

Синдром Шегрена (СШ) не является наследственным заболеванием и относительно распространен во взрослом возрасте. Для него характерны повышенная утомляемость, снижение экзокринной железистой функции, продуцирование специфических аутоантител и фокальная инфильтрация В- и Т-лимфоцитов. Болезнь может осложняться также злокачественной лимфомой. Большинство пациентов с СШ имеют высокие сывороточные уровни антиядерных антител (АЯА), а АЯА подтипы SS-A и SS-B (аутоантитела к РНК-модифицирующим сплайсеомным компонентам) используются в качестве диагностических маркеров СШ. Антитела к хроматину делают раковые клетки более чувствительными к ДНК-связывающим цитостатическим лекарствам. Это позволяет предположить, что действительно АЯА при СШ может иметь некоторое влияние на клеточные функции, и, возможно, способствовать возникновению симптомов СШ у пациентов.

Самый последний доклад нашего отдела показал, что АЯА, включая SS-A и SS-B, присутствуют в высоких титрах в сыворотках, полученных от больных СШ, за много лет до появления симптомов задолго до того, как был поставлен диагноз.

**Ключевые слова:** синдром Шегрена, злокачественная лимфома, антиядерные антитела, ДНК.

## DIAGNOSTIC AUTO-ANTIBODIES APPEAR MANY YEARS BEFORE SYMPTOM ONSET IN LYMPHOMA-PRONE SJOGREN'S SYNDROME

**A. Bredberg**

Department of Laboratory Medicine, Lund University, Skane University Hospital, Malmö, Sweden

Sjögren's syndrome (SS) is a non-hereditary and relatively common disease with adult onset. It is characterized by extreme tiredness, diminished exocrine glandular function, specific auto-antibody production and focal infiltration of B and T lymphocytes. The disease may be also complicated by malignant lymphoma. Most SS patients have high serum levels of anti-nuclear antibodies (ANA), and the ANA subtypes SS-A and SS-B (autoantibodies to RNA-modifying spliceosome components) are used as diagnostic markers of SS. Antibodies to chromatin make cancer cells more sensitive to DNA-binding cytostatic drugs suggests that indeed the ANA in SS may have some influence on cellular functions, and perhaps contribute to SS patients' symptoms.

A most recent report from our department has demonstrated that ANA including SS-A and SS-B are present at high titres in sera obtained from SS patients many years before the onset of symptoms, and even longer times before the diagnosis was established

**Keywords:** Sjögren's syndrome, malignant lymphoma, anti-nuclear antibodies, DNA.

Синдром Шегрена (СШ) не является наследственным заболеванием и относительно распространен во взрослом возрасте. Распространенность составляет 0,2-0,6%, что составляет 0,5 млн. пациентов в России, из них 90% - у женщин. Для него характерны повышенная утомляемость, снижение экзокринной железистой функции, продуцирование специфических аутоантител и фокальная инфильтрация В- и Т-лимфоцитов. Помимо основных симптомов в виде сухости глаз и сухости во рту, болезнь может быть осложнена системными проявлениями со стороны легких, почек и нервной системы, а также злокачественной лимфомой. Также, как и при других аутоиммунных заболеваниях, этиология неизвестна.

Клетки человека проявляют широкий ряд защитных функций в ситуациях, угрожающих клеточному гомеостазу, включая репарацию ДНК, изменения клеточного цикла и апоптоз. Мы обнаружили изменения в такого рода «стрессовых» функциях в лимфоцитах при синдроме Шегрена (СШ); касательно репарации ДНК, белков, связывающихся с ДНК и ареста клеточного цикла в Т-клетках [1,2]. Это привело к гипотезе об усиленной ответной реакции на стресс, работающей как патогенетический механизм, при СШ.

Основным клеточным компонентом противодействия повреждению, вызванному гамма-излучением и кислородом, является ДНК-зависимая протеинкиназа (ДНК-ПК). Она связывается с разрывами двухцепочечной ДНК и инициирует каскад событий, в том числе конечное присоединение разрывов цепочек ДНК и накопление p53. Эти сигналы служат как для ареста клеточного цикла (чтобы дать время клеткам для репарации повреждений ДНК), так и для апоптоза, при наличии слишком большого количества повреждений ДНК для успешной репарации.

Интересно, что ДНК – протеинкиназа (ДНК-ПК), в дополнение к своей роли в репарации ДНК, является частью V(D)J рекомбиназы, выполняя посредническую роль в перестройке иммуноглобулинов и генов Т-клеточных рецепторов. Соответственно, информация об активности ДНК-ПК в клетках будет представлять особый интерес при аутоиммунных заболеваниях, таких, как СШ. В В-лимфоцитах у пациентов с СШ нами была обнаружена сильная киназная активность ДНК-ПК, в том числе фосфорилирование p53 и увеличенный арест клеточного цикла в ответ на гамма-излучение.

Пациенты с СШ имеют сильный риск развития неходжкинской лимфомы (НХЛ). При исследовании 256 пациентов с СШ было обнаружено 16-кратное увеличение в 11 случаях по сравнению с ожидаемым значением 0,7 [3]. Общее количество злокачественных опухолей составило 33 (ожидаемое 23). Интересно, что касается женских гормонозависимых форм рака, то уровень был относительно низким: 3 случая, в то время как ожидалось 8, однако никакой статистической значимости не было.

Фолликулярная В-клеточная форма НХЛ в значительной степени связана с хромосомной трансло-

Sjogren's syndrome (SS) is a non-hereditary and relatively common disease with adult onset. Prevalence is 0.2-0.6% in most populations, corresponding to approximately 0.5 million patients within Russia, and with at least 90% women. It is characterized by extreme tiredness, diminished exocrine glandular function, specific auto-antibody production and focal infiltration of B and T lymphocytes. Besides the cardinal symptoms of dry eyes and dry mouth, the disease may be complicated by systemic manifestations from the lungs, kidneys and nervous system, as well as by malignant lymphoma. As for many other autoimmune diseases, the aetiology is unknown.

Human cells can elicit a large set of defence functions in situations threatening cellular homeostasis, including DNA repair, cell cycle alterations and apoptosis. We have found alterations in such stress functions in SS lymphocytes; concerning DNA repair, DNA-binding proteins and cell cycle arrest in T cells (1-2). This has led to the hypothesis of an enhanced stress response as a pathogenetic mechanism in SS.

A major cellular component counteracting damage caused by gamma radiation and oxygen is DNA-dependent protein kinase (DNA-PK). It binds to double-stranded DNA breaks, and initiates a cascade of events, including end-joining of DNA strand breaks and accumulation of p53. This signals for both cell cycle arrest (in order to allow time for the cell to repair DNA damage), and apoptosis if there is too much of DNA damage to be successfully repaired.

Interestingly, DNA-PK, in addition to its role in DNA repair, is part of V(D)J recombinase, mediating the rearrangement of immunoglobulin and T cell receptor genes. Accordingly, information on DNA-PK activity in B cells would be of special interest in an autoimmune disease like SS. We have shown in B lymphocytes from SS patients: a strong DNA-PK kinase activity, including p53 phosphorylation and increased cell cycle arrest in response to gamma radiation.

SS patients have a strong risk to develop non-Hodgkin lymphoma (NHL). In a study on 256 SS patients there was a 16-fold increase, with 11 observed cases as compared with the expected value of 0.7 (3). The total number of malignancies was 33 (expected 23). Interestingly, for female hormone-dependent cancer types there was a relatively low incidence: 3 cases while 8 were expected; however, there was no statistical significance.

The follicular B cell type of NHL is strongly associated with the chromosome translocation t(14;18). This rearrangement is produced by illegitimate (i.e. outside immune genes) V(D)J recombination. It produces bcl-2 and inhibits apoptosis, and can be detected at a low level (one in a million B cells, corresponding to a total of >104 B lymphocytes in a human individual) in normal lymphocytes of healthy control subjects (4).

Our paradoxical observation of a strongly reduced frequency in SS of this bcl-2-activating translocation (Fig. 1) may seem to be in conflict with the finding of increased DNA-PKs activity in SS, since DNA-PK is a component of the V(D)J complex. However, highly efficient recognition and processing of DNA base

кацией [14,18]. Эта перестановка производится «незаконной» (т.е. вне иммунных генов) V (D) J рекомбинацией. Она производит Bcl-2 и ингибирует апоптоз и может быть обнаружена на очень низком уровне (одна на миллион В-клеток, соответствующих общему количеству  $> 10^4$  В-лимфоцитов в человеческом индивидууме) в нормальных лимфоцитах здоровых контрольных субъектов [4].

Наше наблюдение выявило парадокс: сильно сократившаяся частота при СШ этой bcl-2-активирующей транслокации (рис. 1), и может показаться, что она находится в конфликте с находкой о повышенной ДНК-ПК активности при СШ, так как ДНК-ПК является компонентом V(D)J комплекса. Однако высокоэффективное распознавание и процессинг повреждения базовой ДНК вместе с пролонгированным арестом фазы G1 клеточного цикла, скорее всего, снизит присутствие одностранных повреждений в клетках, входящих в фазу синтеза ДНК. Таким образом, клетки СШ устранят важный источник разрывов двойной нити ДНК и предотвратят любые рекомбинации двух сломанных хромосом, генерирующих транслокацию. На рис.1 показана частота t-хромосомной транслокации, определенная с помощью ПЦР, в лимфоцитах периферической крови здоровых контрольных субъектов и подгруппы пациентов с СШ в соответствии со статусом SS-A/SS-B. Каждая точка обозначает результаты, полученные от 9 до 38 отдельных ПЦР от одного индивидуума с, по крайней мере, одним положительным ПЦР.

Большинство пациентов с СШ имеют высокие сыровоточные уровни антиядерных антител (АЯА), а АЯА подтипы SS-A и SS-B (аутоантитела к РНК-модифицирующим сплайсеомным компонентам) используются в качестве диагностических маркеров СШ. Эти АЯА, как правило, не считаются реактивными *in vivo* с соответствующими внутриклеточными ДНК- и РНК-антигенами. Тем не менее, недавно опубликован отчет [5] о том, что антитела к хроматину делают раковые клетки более чувствительными к ДНК-связывающим цитостатическим лекарствам. Это позволяет предположить, что действительно АЯА при СШ могут иметь некоторое влияние на клеточные функции, и, возможно, способствовать возникновению симптомов СШ у пациентов.

Самый последний доклад нашего отдела показал, что АЯА, включая SS-A и SS-B, присутствуют в высоких титрах в сыворотках, полученных от больных СШ за много лет до появления симптомов, и даже очень задолго до того, как был поставлен диагноз [6]. Таким образом, патологические активности, модифицирующие ДНК, и выработка специфических аутоантител задолго до начала заболевания являются характеристикой распространенных заболеваний с измененным образцом заболеваемости раком.

Потенциал для превентивных измерений, использующих АЯА скрининг, должен быть исследован.

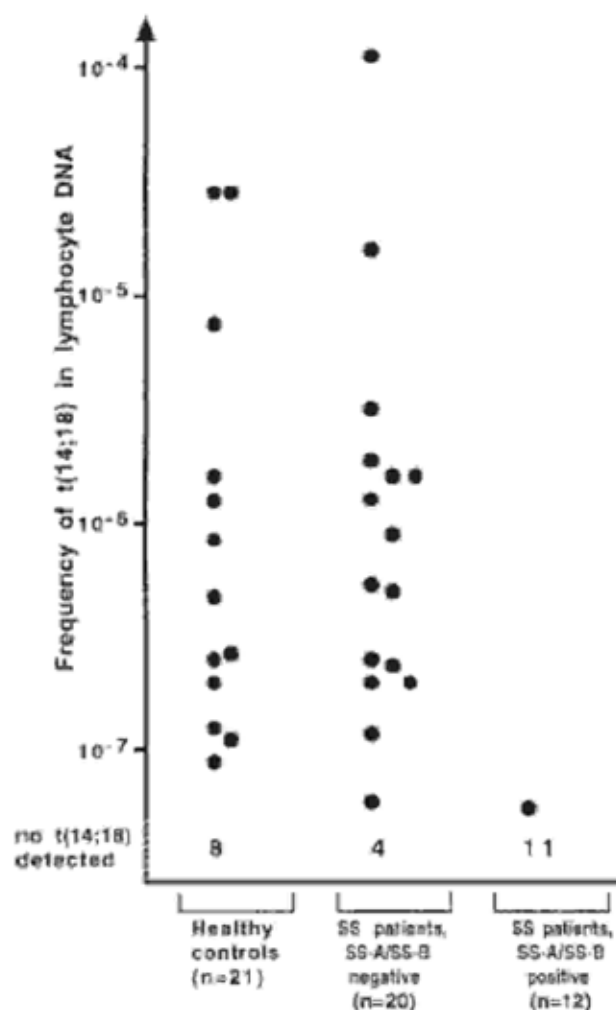


Рис. 1. Частота t-хромосомной транслокации  
Fig. 1. Frequency of t-chromosomal translocation

damage, together with a prolonged G1 cell cycle phase arrest, will most probably lower the presence of single-strand lesions in cells entering the DNA synthesis phase. In this way, SS cells will eliminate an important source of DNA double-strand-breaks, and prevent any recombination of two broken chromosomes generating a translocation.

Most SS patients have high serum levels of anti-nuclear antibodies (ANA), and the ANA subtypes SS-A and SS-B (autoantibodies to RNA-modifying spliceosome components) are used as diagnostic markers of SS. These ANA are generally considered not to be reactive *in vivo* with the corresponding intra-cellular DNA- and RNA-associated antigens. However, a recent report (5) that antibodies to chromatin make cancer cells more sensitive to DNA-binding cytostatic drugs suggests that indeed the ANA in SS may have some influence on cellular functions, and perhaps contribute to SS patients' symptoms.

A most recent report from our department has demonstrated that ANA including SS-A and SS-B are present at high titres in sera obtained from SS patients many years before the onset of symptoms, and even longer times before the diagnosis was established (6).

**Список литературы**

1. Bredberg A. et al. Review. Sjogren's syndrome and the danger model // Rheumatology. – 2005. - Vol. 44. – P. 965–970.
2. Hansen et al. Targeting Cancer with a Lupus Autoantibody // Sci Transl Med. - 2012. - Vol. - 4. – P. 142-157.
3. Henriksson et al. Enhanced DNA-dependent protein kinase activity in Sjogren's syndrome B cells // Rheumatology. - 2004. - Vol. 43. – P. 1109–1115.
4. Henriksson et al. Sjogren's Syndrome: Lymphoma Predisposition Coupled with a Reduced Frequency of t-translocations in Blood Lymphocytes // Mol Carcinogenesis. - (1999). - Vol. 24. - P. 226–231.
5. Jonsson et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren's syndrome // JAMA in press. - 2013.
6. Theander et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors // Ann Rheum Dis. - 2006. – Vol. 65. – P. 796-803.

In summary, pathological DNA-modifying activities and the development of specific auto-antibodies long before disease onset, are features of a common disease with an altered cancer incidence pattern.

The potential for preventive measures using ANA screening needs to be investigated.

## **НАСТОРОЖЕННОСТЬ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ОБУЧЕНИЕ: БИОПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД**

**С. Уэллс**

**Государственный колледж Эдисон, США**

**Сьюзан Уэллс,**  
профессор,  
8099 College Parkway,  
Fort Meyers, Florida 33919, USA,  
tel. 239-489-9462  
e-mail: suzanne.wells@edison.edu

Рак молочной железы до сих пор остается одной из главных проблем здоровья женщин. Во всем мире это самая распространенная форма рака среди женщин и является второй по значимости причиной смерти. Однако, рак молочной железы является одной из тех форм рака, которые имеют благоприятное течение при раннем выявлении.

Диагноз рака молочной железы часто может создавать страх и беспокойство для самой женщины, а также для тех людей, которых она знает и любит и в результате может предрасполагать психосоциальные реакции, ухудшающие результаты лечения. Как следствие, врачи не могут концентрироваться только на физических аспектах, связанных с лечением рака молочной железы, но должны также признать и рассмотреть психосоциальные последствия диагностики и улучшения лечения для того, чтобы достичь лучших результатов.

Реализация психосоциальной модели оказания помощи должна включать такие аспекты ухода за пациентками как семейные заботы, финансовые последствия болезни и вопросы профессионально-трудовой занятости, а также учитывать длительность лечения и могут и должны рассматриваться как часть лечения.

Нет лучшего времени, чем сейчас для того, чтобы улучшить наши навыки для лучшего лечения и ухода за нашими матерями, женами, сестрами, тетями, племянницами, дочерьми и внуками, которые могут когда-нибудь столкнуться с диагнозом рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, психосоциальная модель, уход, лечение, профилактика.

## BREAST CANCER AWARENESS, PROMOTION AND EDUCATION: A BIOPSYCHOSOCIAL APPROACH

**S. Wells**

Edison State College, USA

*Breast cancer continues as a major health problem among women. Globally, it is the most common cancer of women and represents the second leading cause of death. Breast cancer continues however, to be one of those cancers that prove the greatest benefit when detected early.*

*The diagnosis of breast cancer can often generate fear and anxiety for the woman and the people she know and loves and as a result may predispose the woman to psychosocial reactions, resulting in poorer health outcomes. As a consequence, clinicians can no longer focus specifically on the physical aspects related to the treatment of breast cancer, but must also recognize and consider the psychosocial implications of the diagnosis and enhance their treatment to gain better outcomes.*

*Implementing a psychosocial model of care and incorporating aspects of the patient's care to include family concerns, financial implications of illness and employment issues related to prolonged treatment can and should be considered as part of treatment.*

*There is no better time than today to enhance our skills for the better treatment and care of our mothers, wives, sisters, aunts, nieces, daughters and granddaughters who may someday face a diagnosis of breast cancer.*

**Keywords:** breast cancer, psychosocial model, care, treatment, health prevention.

Нет лучшего времени, чем сейчас, для того чтобы углубить наши знания и умения, которые позволят нам сохранить здоровье наших матерей, жен, сестер, тетей, племянниц, дочерей и внуков, которые могут однажды столкнуться с диагнозом «рак молочной железы».

Рак молочной железы продолжает оставаться главной проблемой здоровья женщин. Это самая распространенная форма рака среди женщин во всем мире, и она занимает второе место в структуре общей онкологической смертности (Ферранте Дж.М., Чэнь П.Х. и Ким, С., 2008).

Раннее выявление рака не всегда означает успешное исцеление, однако зачастую польза раннего лечения и ведения этой болезни, что также включает в себя и психологическую поддержку, могут существенно повлиять на качество чьей-либо жизни. Рак молочной железы является одной из тех форм рака, для которых, как было доказано, наилучшим (для успешного лечения) будет его раннее выявление.

Сам по себе диагноз «рак молочной железы» может вызвать страх и беспокойство у женщины и у многих людей, которых она знает и любит. Такого рода страх и беспокойство, вызванные поставленным диагнозом, могут вызвать у женщины различные психосоциальные реакции, приводя в конечном счете к ухудшению показателей здоровья (Охаери Б., Афи А.Б., Кемпбел О.Б. (2012)). В дополнение к страху и беспокойству, у многих женщин может развиться чувство уязвимости, ощущение того, что тело стало «хуже», печаль, чувство одиночества и депрессия, связанные с диагнозом. Переживание такого рода чувств из-за диагноза «рак молочной железы» в одиночестве и изоляции может стать разрушительным.

Слишком часто клинический подход направлен на диагностирование и лечение болезни, без пол-

There is no better time than today to enhance our skills for the better treatment and care of our mothers, wives, sisters, aunts, nieces, daughters and granddaughters who may someday face a diagnosis of breast cancer.

Breast cancer continues as a major health problem among women. Globally, it is the most common cancer of women and represents the second leading cause of death (Ferrante, J.M, Chen, P.H. & Kim, S., (2008).

Although early detection of cancer may not always bring forth a cure, often the benefit of early treatment and management of the disease which includes psychosocial support can influence one's quality of life. Breast cancer is also one of those cancers that prove the greatest benefit when detected early.

The diagnosis of breast cancer alone can often generate fear and anxiety for a woman and the many people she knows and loves. Such fear and anxiety as a result of this diagnosis may predispose the woman to various psychosocial reactions, ultimately resulting in poorer health outcomes (Ohaeri, B., Ofi, A.B., Campbell, O.B., (2012)). In addition to fear and anxiety, many women can develop feelings of vulnerability, impaired body image, sadness, loneliness, and depression associated with the diagnosis. To experience these types of feelings in isolation as a result of the diagnosis of breast cancer could be devastating.

Too often, the clinical approach has been to address the diagnosis and treatment of a disease without fully understanding or appreciating how the diagnosis and treatment may affect the patient, her family, her friends, her employer, or even her community. How would you feel if you or your wife were diagnosed with breast cancer today? Would this diagnosis and treatment likely have an impact on the relationships you have with your spouse, family, friends, or employer? More than likely the answer is yes.

In a study conducted by Ohaeri, Ofi and Campbell in 2012, the authors found that the participating wom-

ного понимания или оценивания того, как диагноз и лечение могут повлиять на пациента, ее семью, ее друзей, ее работодателя или даже на круг ее общения. Как бы вы себя почувствовали, если вы или ваша жена были диагностированы раком молочной железы? Окажут ли влияние эти диагноз и лечение на ваши отношения с супругом, семьей, друзьями или работодателем? Скорее всего, да.

В исследовании, проведенном Охаэри, Офи и Кэмпбелл в 2012 году, было обнаружено, что у исследуемых женщин был дефицит знаний о раке молочной железы и их особенно беспокоил "страх смерти". Они также воспринимали других людей, связанных с диагнозом, как живущих неполной жизнью. Что особенно важно, эти женщины считали самым важным предиктором психического недомогания страх того, как другие люди будут реагировать на них, имеющих такой диагноз.

Как полагают Монтгомери и МакГроун (2010), для женщин с диагнозом «рак молочной железы» повышенное психологическое недомогание влияет на результаты лечения, увеличивая операционный риск и снижая удовлетворенность работой медицинских работников и медицинскими услугами.

С другой стороны, когда клиницисты проявляют психосоциальную озабоченность через подход «пациент в центре внимания», это приводит к повышению удовлетворенности пациента и часто сопровождается увеличением воспринимаемой поддержки пациентом (Монтгомери М. и МакГроун, 2010).

Бидерман, Ехескел и Герман (2005) предложили, что подход «пациент в центре внимания» является аспектом биопсихосоциальной модели, которая показана для улучшения здоровья пациента. Они продолжают утверждать, что если состояние здоровья является важным, то профилактика здоровья не менее важна.

Термин «биопсихосоциальная модель», определенный Боррелл - Каррио, Сачменом и Эпштейном (2004) трактуется следующим образом: «Модель является одновременно и философией медицинской помощи, и практическим руководством. Философское значение проявляется в понимании того, как страдание, болезнь и недомогания зависят от многоуровневой организации: от социальной до молекулярной. На практическом уровне, это способ понимания субъективного опыта пациента как существенного вклада в точный диагноз, состояние здоровья и гуманной помощи».

Сулс, Кранц и Уильямс (2013) отмечают, что создание углубленных связей между биологическим, социальным и структурным уровнями анализа необходимы для лучшего понимания сложного устройства наших пациентов и их заболеваний. Успешная реализация такой модели в повседневной клинической практике обычно требует многопрофессиональной команды людей, готовых к обсуждению всех аспектов ухода за пациентом. Эти аспекты могут включать такие темы как: болезнь и курс лечения, пациент и проблемы его семьи, финансовые последствия болезни, вопросы занятости, связанные с возможным длительным лечением и

en had a knowledge deficit regarding breast cancer and were particularly concerned about the "fear of death". They also perceived others significantly associated with the diagnosis as adjusting poorly. Most specifically, these women considered the most important predictor of psychic distress and adjustment as their fear of how other people would react to them with such a diagnosis.

For women diagnosed with breast cancer, Montgomery and McGrone, (2010) point out that increased psychological distress is believed to influence treatment outcomes through increasing the surgical risk and lessening satisfaction with health care providers and healthcare services.

On the other hand, when clinicians address psychosocial concerns through a patient centered approach in treatment, increased patient satisfaction is often reflected along with increased perceived support by the patient (Montgomery, M. and McGrone 2010).

Biderman, Yeheskel and Herman (2005) have proposed patient centeredness is an aspect of the biopsychosocial model that has been shown to improve health outcomes. They go on to say that if health outcomes are important, then health prevention can be no less so.

The biopsychosocial model defined by Borrell-Carrio, Suchman & Epstein (2004, p. 576) says

The model is both a philosophy of clinical care and a practical guide. Philosophically, it is a way of understanding how suffering, disease and illness are affected by multiple levels of organization for the societal to the molecular. At the practical level, it is a way of understanding the patient's subjective experience as an essential contributor to accurate diagnosis, health outcomes, and humane care.

Suls, Krantz & Williams (2013) point out that the creating of in-depth connections between biological, social and structural levels of analysis are necessary to best understand the complexity of our patients and their disease. The successful implementation of such a model in everyday clinical practice typically requires an interprofessional team prepared to address all aspects of the patient's care. These aspects may include but are not limited to, the illness and course of treatment, patient and family concerns, financial implications of the illness, employment issues related to possible prolonged treatment, etc. The interprofessional team should conduct meetings to discuss the patient's status, hold patient conferences that frequently include family members, and be made up of various disciplines including doctors, social workers, psychologists, nurses, community volunteers, and others.

Engel in 1977, proposed that the biological, psychological, social and structural processes of a person operate in a matrix connected inextricably influencing all aspects of our mental and physical health. As a result, there has been much discussion and even agreement from scholars and clinicians alike, on the need for and application of the psychosocial model. In reality however, the model still remains mostly undetectable in the practice of mainstream medicine.

How could there be a more fitting approach than this model when treating a woman with a diagnosis of breast cancer? To incorporate basic concepts like the inclusion of a spouse, parent or friend into the diagnosis and treat-

т.д. Многопрофессиональная команда должна проводить встречи для обсуждения состояния пациента, организовывать беседы с пациентом, на которых смогут присутствовать и их члены семьи. Такая команда должна состоять из различных специалистов, в том числе врачей, социальных работников, психологов, медсестер, волонтеров и других.

Энгел в 1977 году предположил, что биологические, психологические, социальные и структурные процессы человека работают в единой матрице, неразрывно соединенные, влияя на все аспекты нашего психического и физического здоровья. В результате была развернута большая дискуссия и даже достигнуто соглашение между учеными и клиницистами о необходимости применения психосоциальной модели. Однако в действительности модель по-прежнему остается неиспользуемой в основной медицине.

Неужели может существовать более подходящий подход, чем такая модель при лечении женщины с диагнозом «рак молочной железы»? Включение базовых концепций, таких, как участие супруга, родителя или друга в диагнозе и лечении фазы болезни женщины с раком молочной железы может сильно повлиять на ее устойчивость и сопротивляемость шокирующему диагнозу. Включение детей женщины (если это позволяет их возраст) в режим ее лечения может повлиять на ее согласие принятия лечения. Помощь в виде поддержки работодателя или удовлетворение запроса на инвалидность, связанного с раком молочной железы и лечением, может в значительной степени помочь женщине и ее семье выдержать чрезмерный стресс и беспокойство.

Хотя ни одно из этих действий не является лечебным подходом, они альтернативно могут улучшить качество жизни женщины, и, возможно, ее семьи, когда они сталкиваются с диагнозом «рак молочной железы».

Концептуально, биопсихосоциальная модель не ограничивается в применении уходом и лечением, эти принципы могут быть легко включены в укрепление здоровья, профилактику и образовательные программы. Женщины с факторами риска, связанными с потенциальным диагнозом онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, могут быть исследованы и обучены посредством таких активных междисциплинарных совместных усилий, как предупреждающие общественные мероприятия, обучение для самопроверки, а также инициативы по профилактике.

Для того, чтобы стимулировать использование таких моделей, как биопсихосоциальный подход на практике и в научных исследованиях, Сульс, Кранц и Уильямс (2013) порекомендовали стратегии, включающие продвижение сотрудничества в кросс-дисциплинарных исследовательских работах и междисциплинарном обучении студентов. Их предложения направлены на решение сложных проблем со здоровьем, включающих процессы и механизмы, которые зачастую выходят за рамки какой-либо одной дисциплины и могли бы стать

ment phase of a woman's illness with breast cancer could make a tremendous difference in her response and resilience to a shocking diagnosis. The inclusion of a woman's children (age appropriate) in her treatment regime could make the difference in her compliance and acceptance of treatment. The assistance with support for employer or disability requirements related to breast cancer and treatment could greatly relieve the woman and her family of undue stress and worry.

While none of these actions are curative in approach, they alternatively can enhance the woman's quality of life, and potentially her family's when facing a diagnosis of breast cancer.

Conceptually, the biopsychosocial model is not limited in application to care and treatment and these principals can be incorporated easily into health promotion, prevention and education. Women with risk factors associated with the potential diagnosis of cancers such as breast cancer can be screened, and educated through proactive interdisciplinary collaborative efforts like community awareness events, training for self-examination, and prevention initiatives.

To encourage the bridging of such models as the biopsychosocial approach in practice and research, Suls, Krantz and Williams (2013) have recommend strategies to include the promotion of more cross-disciplinary research collaborations and cross-disciplinary student education. Their suggestions focus on the prevalence of complex health problems involving processes and mechanisms that are often beyond the scope of any one single discipline and could be better addressed by two or more.

Additionally, training models in education and research that foster a multidisciplinary mindset are becoming more established globally. As an example, the provision of essential cross-disciplinary education and research is promoted by the National Institutes of Health (NIH) in the United States of America in its training portfolio and is represented in their own training programs (Suls, Krantz and Williams, 2013).

For women with a confirmed cancer diagnosis like breast cancer, the psychological issues that often accompany the diagnosis may interfere with a woman's ability to obtain and accept necessary treatment in a traditional health care model, ultimately resulting in a higher mortality (Allen, J.D. Shelton, R.C., Harden E., and Goldman, R.E., 2008).

Today, clinicians can equip themselves with not only clinical knowledge but also the recognition to provide the lacking emotional support that is necessary to implement the biopsychosocial treatment model. Acknowledging and attending to a woman's psychosocial concerns or poor adjustment with breast cancer is essential for any clinician working in oncology today. Furthermore, the need for us to better understand the factors influencing psychosocial distress in our clinical practice and their impact on health is something that could and should be further developed by research (Montgomery, M., and McGrone, 2010).

There is no better time than today to enhance our skills for the better treatment and care to our mothers, wives, sisters, aunts, nieces, daughters and granddaughters who may someday face a diagnosis of breast cancer including their psychosocial adjustment to clinical treatment.

более адресными, за счет включения 2-х и более дисциплин.

Кроме того, модели обучения в образовании и исследованиях, направленных на формирование междисциплинарного мышления, все чаще применяются по всему миру. Например, предоставление основного междисциплинарного образования и научных исследований имеется в программном портфолио Национального института здоровья (NIH) в Соединенных Штатах Америки и представлена специально разработанными программами обучения (Сульс, Кранц и Уильямс, 2013).

Для женщин с подтвержденным диагнозом рака молочной железы психологические проблемы, часто сопровождающие диагноз, могут повлиять на способность женщины к получению и принятию необходимого лечения в традиционной модели здравоохранения, что в конечном итоге приводит к более высокой смертности (Аллен Дж.Д. Шелтон, Р.С., Харден Е., и Голдмен Р.Е., 2008).

Сегодня врачи могут вооружиться не только клиническими знаниями, но и признанием предоставления недостающей эмоциональной поддержки, необходимой для реализации биопсихосоциальной модели лечения. Признание и внимание к психосоциальным проблемам женщины или недостаточный настрой на восприятие диагноза «рак молочной железы» имеют важное значение для любого врача, работающего в области онкологии. Кроме того, для нас необходимо более глубокое понимание и дальнейшее исследование факторов, влияющих на психосоциальные расстройства в нашей клинической практике и их отражение на состоянии здоровья пациента (Монтгомери М. и МакГроун, 2010).

Нет лучшего времени, чем сейчас для того, чтобы улучшить нашу способность лечить и хранить здоровье наших матерей, жен, сестер, тетей, племянниц, дочерей и внуков, которые могут когда-нибудь столкнуться с диагнозом «рак молочной железы», в том числе проявив заботу об их психосоциальной адаптации к клиническому лечению.

### **Список литературы**

1. Allen J.D., Shelton R.C., Harden E. and Goldman, R.E. Follow-up of Abnormal Screening Mammograms among Low-Income Ethnically Diverse Women: Findings from a Qualitative Study, Patient Education and Counseling. – 2008. – Vol. 72 (2). – P. 283-292.
2. Biderman L., Yeheskel A., Herman J. (The Biopsychosocial Model-Have We Made Any Progress Since 1977 // Families, Systems, & Health. - 2005. – Vol. 23 (4). – P. 379-386.
3. Borrell-Carrio F. Suchman A.L., Epstein R.M. The Biopsychosocial Model 25 Years Later: Principals, Practice and Scientific Inquiry // Annals of Family Medicine. - 2004. – Vol. 2. – P. 576-582.
4. Engel G.L. The Need for a New Medical Model // A Challenge for Biomedicine. Science. – 1977. – Vol. 196. – P. 129-136.
5. Ferrante J.M., Chen P.H., Kim, S. The effect of patient navigation on time to diagnosis, anxiety, and satisfaction in urban minority women with abnormal mammograms: a randomized controlled trial // Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine. - 2008. – Vol. 85 (1). – P. 114-124.
6. Montgomery M. and McGrone S.H. Psychological distress associated with the diagnostic phase for suspected breast cancer: Systematic Review // Journal of Advanced Nursing. – 2010. – Vol. 66 (11). – P. 2372-2390.
7. Ohaeri B.M., Afi A.B. Campbell O.B. Relationship of knowledge of psychosocial issues about cancer with psychic distress and adjustment among breast cancer clinic attendees in a Nigerian teaching hospital // Psycho-Oncology. - 2012. – Vol. 21. – P. 419-426.
8. Suls J., Krantz D.S., Williams G.C. Here Strategies for Bridging Different Levels of Analysis and Embracing the Biopsychosocial Model // Health Psychology. - 2013. – Vol. 32. - №5. – P. 597-601.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЖЕЛУДКА В ПЕЧЕНЬ

**Д.Т. Арыбжанов**

ГККП Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан

**Арыбжанов Дауранбек Турсункулович,**

зав. отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии,

канд. мед. наук,

160021, Казахстан, г. Шымкент, ул. А. Байтурсынова, б/н,

тел. 8 (7252) 22-19-54,

e-mail: davran\_a@mail.ru

Анализированы результаты лечения 60 больных раком желудка с метастазами в печень. Непосредственные результаты показали эффективность лечения после 2 курсов TACE у 49 (81,7%) больных: частичная регрессия отмечена у 36 (60%) больных и значительная регрессия процесса отмечена у 13 (21,6%) больных, стабилизация процесса отмечена у 11 (18,3%) больных. Последующие результаты оценки эффективности лечения больных после 4-х и 6 курсов TACE оказались идентичными. Частичная регрессия процесса отмечена у 18 (30%) больных, стабилизация сохранялась у 12 (20%) больных. Прогрессирование на 8-9 месяце лечения отмечено у 30 (50%) больных. При оценке общего состояния больных особое внимание уделялось качеству жизни пациентов. У всех пациентов, имевших положительный результат лечения, общее состояние по Карновскому сохранялось на уровне 75-80% (ECOG 1-2), что практически не ограничивало пациентов и не требовало длительной госпитализации. Среднее время госпитализации больных при каждом курсе (цикле) TACE в среднем составило  $5 \pm 2$  дня. При динамическом отслеживании пациентов в сроки 12, 18, 24 мес. более 12 мес. живут 24 (40%) больных, 18 мес. живут 11 (18,3%) больных, 24 мес. живут 8 (13,3%) больных. Медиана выживаемости составила  $15,5 \pm 1,2$  мес.

Таким образом, в настоящее время методику TACE при метастазах рака желудка в печень можно рассматривать как эффективную малотоксичную методику лечения, и она может быть методом выбора для повышения процента выживаемости и качества жизни этой сложной категории больных.

**Ключевые слова:** рак, желудок, метастазы, химиоэмболизация, лечение.

## RESULTS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION OF STOMACH CANCER METASTASES IN THE LIVER

**D.T. Arybzhhanov**

South Kazakhstan Regional Oncology Dispensary, Shymkent, Kazakhstan

Results of treatment of 60 patients with gastric cancer with liver metastases are analyzed. Immediate results have shown the effectiveness of treatment after 2 cycles of TACE in 49 (81,7%) patients: partial response was observed in 36 (60%) patients and a significant regression of the process was observed in 13 (21,6%) patients, the process of stabilization was observed in 11 (18,3%) patients. Subsequent evaluation of the effectiveness of the results of treatment of patients after 4 and 6 courses of TACE were identical. Partial response was observed in the process of 18 (30%) patients, stabilization persisted in 12 (20%) patients. The progression by 8-9 months of treatment was seen in 30 (50%) patients. In assessing the general condition of patients focused on the quality of life for patients. All patients had a positive treatment outcome overall by Karnovsky remained at the level of 75-80% (ECOG 1-2), which does not limit the patients and did not require prolonged hospitalization. The average time of hospitalization of patients with each course (cycle) TACE averaged  $5 \pm 2$  day. In the dynamic tracking of patients in terms of 12, 18, 24 months more than 12 months 24 (40%) patients are alive, 11 (18,3%) patients are alive during 18 months. 8 (13,3%) patients are alive during 24 months. Median survival was  $15,5 \pm 1,2$  months.

*Thus, in the present the TACE method in stomach cancer metastasis treatment can be considered like an effective, low toxicity method of treatment and may be a method of choice for improving survival and quality of life of the difficult category of patients.*

**Keywords:** cancer, stomach, metastases, chemoembolization, treatment.

## Введение

Несмотря на динамическое улучшение состояния онкологической помощи при раке желудка, отмечается рост числа больных с IV стадией заболевания (свыше 40%) и летальности на 1-м году с момента установления диагноза (до 52,5%). В Республике Казахстан (РК) заболеваемость раком желудка составляет 20 чел. на 100000 населения, в структуре онкопатологии рак желудка занимает третье место и составляет 10,3%. По уровню заболеваемости раком желудка Южно-Казахстанская область (ЮКО) занимает последнее место в РК и приближается к среднеазиатским республикам. За 2003-2007 гг. заболеваемость раком желудка в ЮКО снизилась с 14,5 до 12,4%, причем темпы снижения показателей были ниже в старших возрастных группах и последнем временном периоде [1].

При первичном обращении в областной онкологический диспансер ЮКО в 2010 г. рак желудка диагностирован у 269 больных, I-II стадия процесса выявлена у 44 (16,3%) больных, III стадия - у 157 (58,3%), IV стадия - у 68 (25,4%) больных. Лечение больных раком желудка всегда остается актуальной задачей для онкологов. Успех лечения рака желудка оценивается ее результатами. Результаты лечения больных раком желудка остаются неудовлетворительными и колеблются в значительных пределах - от 11% до 42% случаев [2, 3]. С развитием интервенционной радиологии появилась возможность лечения больных раком желудка с метастазами в печень, как первичных больных, так и вновь выявленных, когда метастазы в печени являются следствием ранее перенесенного опухолевого процесса желудка [4,5]. Отдаленные результаты лечения больных с метастазами в печень во многом противоречивы. S. Schulze и соавт. (1986) отметили, что средняя продолжительность жизни таких пациентов после эмболизации печеночной артерии (ЭПА) составляет 6-8 мес. [6,7,8,9]. По данным Российского научного центра радиологии и хирургических технологий, ЭПА вызывала положительный эффект у большинства больных с метастатическим поражением печени опухолями желудочно-кишечного тракта, однако выживаемость пациентов редко превышала 12 мес. [2,3,4].

## Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком желудка с метастазами в печень путем применения чрескатетерной трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

## Материалы и методы

Нами проанализированы непосредственные результаты комплексного лечения 60 больных раком желудка, прошедших лечение в Южно-Казах-

станском областном онкологическом диспансере за период 2008-2012 гг. Все 60 больных поступили с изолированными множественными метастазами в печень, ранее они состояли на диспансерном учете и получали в различные сроки комбинированное лечение по поводу рака желудка.

По возрасту больные распределились следующим образом: от 41-50 лет - 44% больных, 51-60 лет - 26% и старше 60 лет - 30% больных, средний возраст составил  $58,1 \pm 0,8$  года. Продолжительность анамнеза колебалась от 1 месяца до 12 месяцев, в среднем составила 6,7 месяцев.

Степень распространенности опухолевого процесса по классификации TNM была следующей: T3N0M0 - 20 (33,3%) больных, T3N1M0 - 22 (36,6%) больных и T3N2M0 - 18 (30%) больных. Гистологически у всех 60 (100%) больных выявлены различные формы аденокарциномы. Ранее всем больным первым этапом была проведена радикальная операция - гастрэктомия в объеме R-0 с лимфодиссекцией D2. В послеоперационном периоде 40 больных (стадии процесса T3N1M0 - T3N2M0) получили по 4-6 курсов адъювантной системной химиотерапии по схеме PF (Цисплатин  $75\text{мг}/\text{м}^2$  + Фторурацил  $750\text{мг}/\text{м}^2$  в 1,2,3,4 дни) с интервалом 28 дней.

Всем пациентам после осмотра и объективной оценки общего состояния (у всех пациентов общее состояние оценивалось по шкале Карновского и составило свыше 80%, ECOG 1-2) была произведена трансартериальная химиоэмболизация (TACE) метастатических опухолей печени по схеме: Липиодол 6-8мл + Доксорубицин 50-100 мг. Интервал между циклами TACE составил 1,5-2 мес. Каждый пациент получил по 5-6 курсов TACE (рис. 1, 2).



**Рис. 1. Пациент А., 63 л., ангиограмма печеночной артерии до процедуры химиоэмболизации. Отмечается наличие патологического очага в 7-8 сегментах печени с зоной патологической васкуляризации метастатических очагов**



**Рис. 2. Пациент А., 63 л., ангиограмма печеночной артерии после процедуры химиоэмболизации. Отмечается симптом аптационной культи в зоне окклюзии артерии и стойкое накопление химиоэмболизата в метастатических очагах**

### Результаты и обсуждение

Оценка эффективности TACE проводилась после каждых 2-х курсов с применением клинических и лучевых методов исследования. Непосредственные результаты показали эффективность лечения после 2 курсов TACE у 49 (81,7%) больных: частичная регрессия отмечена у 36 (60%) больных и значительная регрессия процесса отмечена у 13 (21,6%) больных, стабилизация процесса отмечена у 11 (18,3%) больных.

Последующие результаты оценки эффективности лечения больных после 4-х и 6 курсов TACE оказались идентичными. Частичная регрессия процесса отмечена у 18 (30%) больных, стабилизация сохранялась у 12 (20%) больных. Прогрессирование на 8-9 месяце лечения отмечено у 30 (50%) больных. При оценке общего состояния больных особое внимание уделялось качеству жизни пациентов. У всех пациентов, имевших положительный результат лечения, общее состояние по Карновскому сохранялось на уровне 75-80% (ECOG 1-2), что практически не ограничивало пациентов и не требовало длительной госпитализации. Среднее время госпитализации больных при каждом курсе (цикле) TACE в среднем составило  $5 \pm 2$  дня. При динамическом отслеживании пациентов в сроки 12, 18, 24 мес. более 12 мес. живут 24 (40%) больных, 18 мес. живут 11 (18,3%) больных, 24 мес. живут 8 (13,3%) больных. Медиана выживаемости составила  $15,5 \pm 1,2$  мес.

### Заключение

Таким образом, как показали непосредственные и отдаленные результаты нашего исследования, проведение TACE у больных метастазами рака желудка в печень оказалась эффективной у 50% больных. Динамическое наблюдение за больными в течение 2-х лет показало, что более 12 мес. живут 24 (40%) больных, 18 мес. живут 11 (18,3%) больных, 24 мес. живут 8 (13,3%) больных. Медиана выживаемости составила  $15,5 \pm 1,2$  мес.

В настоящее время методику TACE при метастазах рака желудка в печень можно рассматривать как эффективную и малотоксичную, она может быть методом выбора для повышения выживаемости и качества жизни этой сложной категории больных.

### Список литературы

1. Арзыкулов Ж.А. Сейтказина Г.Д. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2006 г. (статистические материалы). - Алматы, 2005. - 66 с.
2. Гранов А.М., Давыдов М.И., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). - СПб: Фолиант, 2007. - С. 88-97.
3. Гранов Д. А., Таразов П. Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. - СПб: Фолиант, 2002.
4. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Попов В.В. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении больных с нерезектабельными метастазами неколоректального рака в печень // Анналы хирургической гепатологии. - № 4. - 2010. - С.33.
5. Inoue H., Kobayashi H., Itoh Y., Shinohara S. Treatment of liver metastases by arterial injection of adriamycin/mitomycin C lipiodol suspension // Acta Radiologica. - 1989. - Vol. 30. - № 6. - P. 603-608.
6. Kumada T., Aral Y., Itoh K. et. al. Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer // Oncology. - 1999. - Vol.57. - № 3. - P. 216-223.
7. Kuroda C., Sakurai M., Monden M. et al. Transcatheter arterial embolization for metastatic liver tumors: A study in resected cases // Cardiovasc. Intervent. Radio]. - 1989. - Vol. 12. - № 2. - P. 72-75.
8. Proye C. Natural history of liver metastases of gastroenteropancreatic tumors: Place for chemoembolization // World J. Surg. - 2001. - Vol. 25. - №6. - P. 685-688.
9. Vogl T. J., Mueller P. H., Mach M. G. et al. Liver metastases: Interventional therapeutic techniques and results, state of the art // Eur. Radiol. - 1999. - Vol. 9. - №4. - P. 675-684.

## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

**Ч.Х. Валиахметова, А.А. Гарайшина, Д.Д. Сакаева**

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

**Валиахметова Чулпан Хусаеновна**,  
зав. поликлиникой №2 ГБУЗ РКОД МЗ РБ,  
канд. мед. наук,  
450054, Россия, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, Проспект Октября, д. 73/1,  
тел. 8 (347) 232-94-57,  
e-mail: chulpanV@mail.ru

**Гарайшина Альбина Альфредовна**,  
биолог КДЛ поликлиники №2 ГБУЗ РКОД МЗ РБ,

**Сакаева Дина Дамировна**,  
зам. гл. врача РКОД по лекарственной  
терапии, д-р мед. наук

В статье проанализированы возможности практического применения наиболее изученных молекулярно-биологических маркеров в диагностике и лечении злокачественных опухолей. Изучены возможности применения генетических маркеров для превентивной диагностики наследственно обусловленных новообразований, для раннего выявления злокачественных опухолей, для подбора таргетной терапии, для мониторинга и прогнозирования течения заболевания. Предложен универсальный алгоритм исследования молекулярно-биологических маркеров. Рассмотрены возможности реализации внедрения молекулярно-биологических исследований в Республиканском клиническом онкологическом диспансере г.Уфы.

**Ключевые слова:** молекулярно-биологические маркеры, превентивная диагностика, таргетная терапия.

## STUDY OF THE ROLE OF MOLECULAR BIOLOGICAL MARKER FOR CLINICAL APPLICATION IN ONCOLOGY

**Ch.Kh. Valiakmetova, A.A. Garaishina, D.D. Sakaeva**

Clinical Oncology Dispensary, Ufa

This article analyzes the possibility of practical application of the most-studied molecular biological markers in the diagnosis and treatment of cancer. The possibilities of the use of genetic markers for the diagnosis of hereditary preventive caused tumors, for the early detection of cancer, targeted therapy for the selection, monitoring and prognosis of the disease. We proposed the universal algorithm for the study of molecular biological markers. The feasibility of the introduction of molecular biological research in laboratory of Clinical Oncology Dispensary of the Republic of Bashkortostan has examined.

**Keywords:** molecular biological markers, preventive diagnosis, targeted therapy.

### Введение

В формировании общественного здоровья роль генетического фактора, по данным различных авторов, составляет от 20 до 40%. Генетическая предрасположенность является одним из важных факторов риска развития злокачественных новообразований. Поиск молекулярно-биологических причин возникновения и ранних маркеров злокачественных новообразований является наиболее изучаемой областью фундаментальной и прикладной онкологии [7].

Под влиянием неблагоприятных факторов – внешних и внутренних – происходит повреждение нормальных тканей организма на клеточном уровне. Нарастает число мутационных повреждений в генах, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, происходит аномальная активация и выключение ответственных генов. Система регулирования жизненного цикла клетки (пролиферация, дифференцировка, морфогенетические реакции и апоптоз), становится неэффективной и приводит к стойкому повреждению геномного аппарата клетки. След-

ствием этого является то, что в клетках опухолевой ткани обнаруживается большое количество структурных перестроек, прежде всего транслокаций и делеций, количество которых нарастает по мере прогрессирования злокачественного роста [2,12,13].

### Материалы и методы

Современные методы молекулярной биологии позволяют проводить комплексный анализ определенного типа опухоли и ДНК-диагностику для каждого конкретного пациента. Определенные молекулярные маркеры или их сочетание позволяют определить наследственную предрасположенность, гистогенез опухоли, чувствительность к современным химиопрепаратам, прогноз заболевания [1]. Биологическим материалом может служить перифе-

рическая кровь, пунктат опухоли, биоптат опухоли. На рис.1 схематично сформулирован алгоритм исследования маркеров для создания молекулярно-генетического портрета злокачественной опухоли.

На сегодняшний момент в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» предложено лаборатории ГБУЗ РКОД МЗ РБ проводить исследования для определения статуса мутации генов EGFR для больных раком легкого. Предложены методики, протоколы, наборы реагентов, обучающие программы и даже оборудование. Ещё несколько молекулярных тестов находятся на пороге к внедрению в нашей стране и уже внедрены в мировую онкологическую практику. Это позволи-



Рис. 1. Алгоритм исследования молекулярно-генетических маркеров

ло увеличить клиническую эффективность применяемой терапии, а также снизить себестоимость лечения за счет сознательного отказа от неэффективных вмешательств [11].

В проекте участвуют 9 лабораторий, которые проводят необходимые молекулярно-генетические исследования злокачественных новообразований. Среди них НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) - лаборатория онкогеномики, ФГБУ "МНИОИ им. П.А. Герцена" Минздравсоцразвития России - патологоанатомическое отделение, Московская городская онкологическая больница №62 (МГОБ№62) - лаборатория молекулярной биологии, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова - отдел биологии опухолевого роста, Республиканский Клинический Онкологический Диспансер республики Татарстан - молекулярно-диагностическая лаборатория, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Краснодар - генетическая лаборатория, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (ИХБФМ СО РАН) - группа фармакогеномики, Учреждение Российской академии наук НИИ онкологии Сибирского отделения РАМН - лаборатория иммунологии с группой молекулярной онкологии г. Томска, Учреждение Российской академии наук НИИ онкологии Сибирского отделения РАМН, лаборатория патологической анатомии с группой иммуногистохимии. Лаборатория ГБУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Башкортостан находится в тестовом режиме.

В лабораториях проводятся тесты на определение статуса мутации генов EGFR и KRAS для больных колоректальным раком и раком легкого.

Сегодня хорошо изученными являются мутации генов при немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, меланоме, колоректальном раке.

EGFR (epidermal growth factor receptor) является продуктом одного из онкогенов семейства erb - c-erbB1, часто называемым по аналогии с названием кодируемого белка - геном EGFR. Известно, что при активации EGFR запускаются внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к повышению пролиферации малигнизированных клеток, росту опухоли, стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования. Определение мутаций гена EGFR у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) является в настоящее время обязательной диагностической процедурой, клинически и экономически обоснованной. Проведение данного теста позволяет выделить группу пациентов, для которых наиболее вероятен выраженный клинический ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназы [15].

KRAS является геном, кодирующим один из белков, играющих важную роль в сигнальной системе рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) — сложного сигнального каскада, принимающего участие в развитии и прогрессировании рака. Белок KRAS регулирует другие белки, находящиеся далее в сигнальной системе EGFR, которые связаны с вы-

живаемостью опухоли, ангиогенезом, пролиферацией и метастазированием [15].

Обнаружение внутрихромосомной перестройки короткого плеча 2 хромосомы, ведущее к образованию химерного онкогена EML4-ALK при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома этого заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения [12].

BRCA – ген, кодирующий фермент, участвующий в репаративных процессах в клетке и в регуляции клеточного цикла. Этот ген являлся первым, для которого было показано явное участие в этиологии семейных форм рака молочной железы [4].

BRAF – протоонкоген, представитель семейства белков RAS. Ключевой элемент пути RAS-RAF, обеспечивающий рост и существование клеток. Мутации в гене BRAF вызывают гиперактивацию этого сигнального пути, что может привести к чрезмерной пролиферации и злокачественной трансформации клеток. Мутации BRAF V600 обнаруживают примерно у половины больных меланомой и предположительно у приблизительно 8% пациентов с различными солидными опухолями [9].

### **Методики исследования генома опухолевых клеток**

Спектр мутаций, выявляемых на сегодняшний день в геноме опухолевой клетки стандартными методами, ограничивается точечными заменами, делециями и инсерциями в участке ДНК. Разработано достаточно большое количество методов, позволяющих определять изменения в генах EGFR, KRAS, BRCA, BRAF, ALK с высокой точностью. Все они имеют как преимущества, так и недостатки, поэтому, выбирая метод для определения, необходимо ориентироваться на практические аспекты. Наиболее широко применяются методы полимеразной цепной реакции в различных вариантах и секвенирование [3,6,9].

Секвенирование и полимеразная цепная реакция позволяет найти, амплифицировать в исследуемом биологическом материале небольшой участок генетической информации (нуклеиновые кислоты) и идентифицировать их, определив положение нуклеотидов. Эффективность, простота исполнения, высокие показатели чувствительности и специфичность позволили ускорить процедуру анализа, сделав ее более надежной и воспроизводимой [5].

В ходе «Программы совершенствования молекулярно-биологической диагностики в РФ» предоставляется возможность выявления ALK-транслокации методом FISH-тестирования как единственного метода, одобренного FDA, Международной ассоциацией по изучению рака легкого (IASLC) и Ассоциацией молекулярных патологов (США).

FISH (Fluorescence in situ hybridization) - цитогенетический метод, который применяют для детекции и определения положения специфической последовательности ДНК. Метод позволяет установить пространственно-временные особенности экспрессии генов.

**Практическая значимость**

Обследование пациента на наличие уже изученных генетических мутаций и поиск новых имеет огромное значение для разработки мер профилактики наследственно обусловленных злокачественных опухолей. Наиболее хорошо изученные и часто встречающиеся наследственно обусловленные мутации в генах представлены в таблице 1.

**Таблица 1****Наследственно обусловленные злокачественные новообразования**

| Ген          | Тип опухоли                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------------------|
| RB1          | Предрасположенность к ретинобластомам                               |
| CDKN2A/p16   | Наследственные формы меланомы                                       |
| BRCA1, BRCA2 | Рак молочной железы, яичников, предстательной и поджелудочной желез |
| WT1          | Нефробластома                                                       |
| RET          | Семейная форма медуллярного рака щитовидной железы                  |

Примером практического применения молекулярно-биологических методик для уточнения гистологического диагноза является определение специфических транслокаций методом FISH:

- При саркомах мягких тканей (саркома Юинга, синовиальная саркома, альвеолярная рабдомиосаркома, миксоидная липосаркома).
- При лимфопролиферативных заболеваниях (любые В-клеточные лимфомы, анапластическая Т-клеточная лимфома).
- Определение множественных хромосомных перестроек методом FISH для дифференциальной диагностики диспластического невуса и меланомы.

Молекулярный фенотип опухоли позволяет определить прогноз заболевания и тактику лечения. Генетический полиморфизм опухолей определяет индивидуальные различия в фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных препаратов [6,14]. Для определения мутации и подбора таргетной терапии может быть рекомендована таблица 2.

**Таблица 2****Таргетная терапия некоторых злокачественных опухолей**

| Заболевание                      | Маркер            | Препарат (МНН)       |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|
| Немелкоклеточный рак легкого     | EGFR              | гефитиниб, эрлотиниб |
| Немелкоклеточный рак легкого     | ALK               | кризотиниб           |
| Колоректальный рак               | KRAS и BRAF       | цетуксимаб           |
| Меланома                         | BRAF              | вемурафениб          |
| Меланома                         | c-kit             | иматиниб, дазатиниб  |
| ГИСТ                             | c-kit, PDGFRA     | иматиниб             |
| Рак молочной железы, рак желудка | c-erbB-2 Her2/neu | трастузумаб          |

Примером практического применения определения мутации в целях уточнения тактики ведения больного и подбора оптимальной химиотерапии может служить исследование на наличие мутации генов BRCA1 и BRCA2 при наследственном раке молочной железы и яичников. Обнаружение данной мутации диктует необходимость назначения неоадьювантной терапии препаратами платины.

**Выводы**

1. Востребованность молекулярной диагностики в практической онкологии представляется достаточно очевидной. Не вызывает никаких сомнений, что потребность в соответствующих тестах будет нарастать с каждым годом.

2. Молекулярно-генетический отдел при КДЛ ГБУЗ РКОД МЗ РБ имеет оснащение, позволяющее выполнять вышеперечисленные исследования методом ПЦР. Для внедрения технологий FISH и секвенирования необходимы люминисцентный микроскоп и секвенатор.

3. Внедрение в практику обследования пациентов на маркеры генетической патологии позволит конкретизировать и персонализировать меры профилактики злокачественных новообразований.

4. Внедрение молекулярно-биологических исследований позволит улучшить результаты диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, подобрать адекватную лекарственную терапию, научно обосновать применение дорогостоящих лекарственных препаратов и, как следствие, получить положительный экономический эффект.

5. При соответствующем оснащении молекулярно-генетического отдела ГБУЗ РКОД МЗ РБ возможны поиск и открытие новых молекулярно-биологических маркеров опухолей, расширение спектра научно-исследовательской деятельности клиники.

**Список литературы**

1. Аляев Ю.Г., Курынин Р.В., Пальцева Е.М., Михайленко Д.С., Залетаев Д.В. Молекулярные маркеры в диагностике и лечении рака почки // Мол. мед. – 2008. - №4. – С. 24-28.
2. Ганцев Ш.Х. Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста: Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 208 с.
3. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. и др. Эпигенетическая регуляция экспрессии генов в процессах канцерогенеза // Мол. мед. – 2008. - №4. – С. 46-51.
4. Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Немцова М.В. и др. Маркеры метилирования в диагностике онкологических заболеваний. Медицинская генетика. – 2010. - Т. 9. - №1. - С. 15-21.
5. Калмыкова М.С., Калмыков М.В., Белоусова Р. Основы полимеразной цепной реакции с разными форматами детекции: Учебное пособие. - Спб.: Издательство «Лань», 2009. - 80 с.
6. Немцова М.В., Пальцева Е.М., Бабаян А.Ю. и др. Молекулярно-генетический анализ клональной внутриопухолевой гетерогенности в колоректаль-

ных карциномах // Мол. биол. – 2008. – Т. 42. – №6. – С. 1040-1047.

7. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / Под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2009. – 384 с.: ил.

8. Alexander S. Tanas, Viktoria V. Shkarupko et al. Novel tools for unbiased DNA differential methylation screening // Epigenomics. – 2010. – Vol. 2. – №2. – P. 325-333.

9. Anglim P.P., Galler J.S., Koss M.N., et. Al. Identification of a panel of sensitive and specific DNA methylation markers for squamous cell lung cancer // Mol Cancer. – 2008. – Vol.7. – P.62.

10. Belmar-Lopez C., Mancheno-Corvo P., Saornil M. A., et. al. Uveal vs. cutaneous melanoma. Origins and causes of the differences // Clin. Transl. Oncol. – 2008. – Vol.10. – P.137-142.

11. Blenkiron C., Miska E.A. miRNAs in cancer approaches, aetiology, diagnostics and therapy // Hum Mol Genet. – 2007. – Vol.16. – №1. – P.106-113.

12. Boikos S.A., Stratakis C.A. Molecular mechanism of medullary thyroid carcinoma current approaches in diagnosis and treatment // Histol Histopathol. – 2008. – Vol. 23(1). – P. 109-116.

13. Druker B.J. Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research // Nat Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 1149-1152.

14. Klein G. Toward a genetics of cancer resistance // Proc Natl Acad Sci USA. – 2009. – Vol. 106. – P. 859-863.

15. Maheswaran S., Sequist L.V., Nagrath S. et al. Detections in EGFR in circulating lung-cancer cells // New Engl J Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 366-377.

16. Stephens P.J., McBride D.J., Lin M-L. et al. Complex landscapes of somatic rearrangement in human breast cancer genomes // Nature. – 2009. – Vol. 462. – P. 1005-1010.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ПСА КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.А. Грицкевич, В.Л. Медведев, С.В. Мишугин, Н.А. Апольская, И.Г. Русаков**

**Клинический онкологический диспансер №1, г. Краснодар**  
**Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар**  
**Городская клиническая больница № 57, г. Москва**  
**Городская поликлиника № 218, г. Москва**

**Грицкевич Александр Анатольевич,**

врач-онколог 2 онкологического отделения Клинического онкологического отделения № 1, г. Краснодар, канд. мед. наук, 350040, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146, тел. 8 (8612) 33-68-18, e-mail: grekaa@mail.ru

**Медведев Владимир Леонидович,**

зав. кафедрой урологии КубГМУ, г. Краснодар, руководитель Краевого уронефрологического центра Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского, д-р мед. наук, профессор,

**Мишугин Сергей Владимирович,**

зав. отделением онкоурологии Городской клинической больницы №57, г. Москва, канд. мед. наук,

**Апольская Надежда Александровна,**

врач-онколог Городской поликлиники № 218, г. Москва,

**Русаков Игорь Георгиевич,**

зам. глав. врача по онкологии Городской клинической больницы №57, г. Москва, д-р мед. наук, профессор

В литературе, посвященной изучению факторов прогноза в лечении рака предстательной железы (РПЖ), значительное место отводится обсуждению роли уровня простатического специфического антигена (ПСА) до начала лечения. Несмотря на то, что многие вопросы о диагностической и прогностической ценности ПСА остаются нерешенными, а новые маркеры заболеваний предстательной железы внедряются с возрастающей частотой, мы предполагаем, что ПСА по-прежнему будет оставаться одним из основных методов скрининга и мониторинга больных РПЖ, ибо его высокая диагностическая ценность объясняется тканевой специфичностью.

Прогностическая ценность значительно возрастает при использовании исходного уровня ПСА и индекса Глисона. В данном материале приведены результаты ретроспективного анализа завершеного лечения 307 больных с РПЖ. Оценивалось влияние исходного уровня ПСА и уровня Глисона на выбор метода лечения, эффективность гормональной депривации и общую выживаемость.

**Ключевые слова:** простатический специфический антиген, показатель Глисона, рак предстательной железы.

## THE PROGNOSTIC VALUE OF BASELINE PSA BLOOD IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

**A.A. Gritskevich, V.L. Medvedev, S.V. Mishugin, N.A. Apolskaya, I.G. Rusakov**

Clinical Oncology Department №1, Krasnodar

Prof. S.V. Ochapovsky's Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar

City Clinical Hospital № 57, Moscow

City polyclinic № 218, Moscow

*The role of the level of prostate specific antigen ( PSA ) before initial therapy discusses widely as a prognostic factor in the treatment of prostate cancer ( PC ). Despite the fact that many of the questions on the diagnostic and prognostic value of PSA unclear, and new markers of prostate diseases are being introduced with increasing frequency , we assume that the PSA will continue to be one of the main methods of screening and monitoring of patients with prostate cancer, because of its high diagnostic value due to tissue specificity. Using the initial PSA level and Gleason score improves the predictive value significantly. This article presents the results of a retrospective analysis of 307 patients completed the treatment of PC. The effect of baseline PSA level and Gleason score on the choice of treatment , the effectiveness of hormone deprivation and overall survival are evaluated.*

**Keywords:** prostate-specific antigen, Gleason score, prostate cancer.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) - одно из самых распространенных заболеваний у мужчин, которому с каждым годом уделяется все большее внимание. Актуальность проблемы совершенствования средств диагностики и лечения РПЖ определяется постоянным ростом количества случаев РПЖ и его часто рецидивирующим характером. Отмечается неуклонный рост пациентов с данной патологией. В последнее время благодаря активному внедрению скрининговых программ растет раннее выявление рака предстательной железы, однако частота генерализованных форм остается по-прежнему высокой. Ежегодно в мире выявляется более 600 тысяч случаев РПЖ, что в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 9,2% (14,3% - в развитых странах и 4,3% - в развивающихся). К тому же, в настоящее время в Европе РПЖ занимает второе место среди основных причин смерти от рака мужчин [3,11].

В 2008 г. в России зарегистрировано 22 129 новых случаев рака простаты, а в 2011 г. уже - 28 268, 19% этих мужчин при первичном обращении уже имели отдаленные метастазы. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний отмечается увеличение смертности от рака простаты (в 1996 г. - 5 583, а в 2011 г. - уже 10555 случаев) [2].

Совершенствование методов диагностики РПЖ и, в частности, внедрение в повседневную практику метода определения уровня ПСА привело к выявлению большого количества бессимптомных и микроскопических форм РПЖ. Трудно представить какой-либо другой диагностический метод, который так бы изменил подход к скринингу и мониторингу этого заболевания. ПСА позволяет выявить РПЖ на ранних стадиях, а, следовательно, своевременно определить тактику лечения, результатом которого будет значительное улучшение качества и продолжительности жизни большинства мужчин, страдающих РПЖ [1,12].

История развития представлений о самом ПСА и его клинической значимости за последние годы разворачивается по закону «геометрической прогрессии», что подтверждается постоянными публикациями в отечественной и мировой литературе о новых результатах использования ПСА в диагностике и прогнозировании РПЖ. Это обстоятельство, на наш взгляд, в известной степени ограничивает написание научной работы о возможности использования значений ПСА в скрининге и мониторинге больных РПЖ с точки зрения ее полноты и завершенности, поскольку полученные нами данные постоянно обновляются [6,7].

Несмотря на то, что многие вопросы о диагностической и прогностической ценности ПСА остаются нерешенными, а новые маркеры заболеваний ПЖ внедряются с возрастающей частотой, мы предполагаем, что ПСА по-прежнему будет оставаться одним из основных методов скрининга и мониторинга больных РПЖ, ибо его высокая диагностическая ценность объясняется тканевой специфичностью и наличием концентрационной зависимости между уровнем ПСА в биологических жидкостях, активностью воспалительного процесса, объема доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ), а также неопластического перерождения ткани ПЖ [4,5,8].

В силу того, что ПСА является белком, вырабатываемым в нормальных здоровых клетках предстательной железы, он не является маркером, специфичным в отношении РПЖ. Несмотря на то, что применение ПСА, его вариантов и молекулярных форм приводит к уменьшению диагностических ошибок, еще достаточно часто встречаются клинические ситуации, когда РПЖ на ранних стадиях развития остается недиагностированным. С другой стороны, часто встречаются случаи ошибочной диагностики РПЖ, связанной с изменением динамики ПСА его вариантов и молекулярных

форм под влиянием ДГПЖ и воспаления в ткани ПЖ. Количественный мониторинг показателей ПСА после лечения РПЖ позволяет выявить местный рецидив или возможное метастазирование заболевания [9,10].

Накопленный собственный опыт использования ПСА в диагностике и дифференциальной диагностике РПЖ и его рецидивов у больных, перенесших те или иные виды лечения РПЖ, позволил нам выявить определенные прогностические закономерности в интерпретации показателей ПСА до начала проведения лечебных мероприятий.

### Цель исследования

Определить прогностическую ценность исходного уровня ПСА при различных методах лечения рака предстательной железы.

### Материалы и методы

Основой исследования стал ретроспективный анализ лечения больных с РПЖ. В него было включено 307 больных с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ, состоявших на учете в окружном онкоурологическом кабинете Городской поликлиники № 218 Северовосточного административного округа г. Москвы и Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодара с 1995 по 2013 гг. Пациенты наблюдались от момента обращения в онкологическую службу клиник и постановки на учет, и до их смерти.

На рис. 1 представлены группы больных в зависимости от уровня ПСА крови.

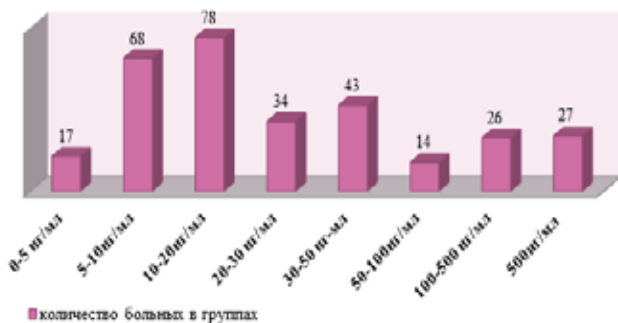


Рис. 1. Количество больных в группах

Больные были распределены на 8 групп в зависимости от уровня ПСА до начала проведения лечения, с исходными данными ПСА крови от 0 нг/мл до ПСА более 500 нг/мл, при этом можно отметить, что основная доля пациентов по численности состояла из двух групп с ПСА от 5 до 20 нг/мл. Это 146 больных т.е. 47,6% от общего числа исследуемых. Наибольшее количество больных ( $n=78$ ) было в группе с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл. Наименьшее количество больных ( $n=14$ ) - с уровнем ПСА 50-100 нг/мл.

Абсолютное преимущество в количестве больных с локализованным РПЖ принадлежало группам с ПСА от 5 до 20 нг/мл. В таблице 1 представлена характеристика 8 групп больных в зависимости от уровня ПСА крови.

Пациенты подразделялись по причине случайного обнаружения повышенного уровня ПСА крови и обращения за медицинской помощью по жалобам. Количество больных с выявленным повышенным уровнем ПСА во всех группах было меньше, чем с обращениями по жалобам. Коварный потенциал рака предстательной железы в его бессимптомности. На диаграмме 2 видно, что даже при уровне ПСА более 50 нг/мл значительная часть выявленных опухолей простаты выявлена при диспансеризации населения. Конечно, невозможно поставить диагноз на основании только повышенных титров ПСА, но этот анализ крови прост, доступен и позволяет на его основании заподозрить рак предстательной железы у пациента. На рис. 2 приведены количественные данные причин обращения за медицинской помощью.

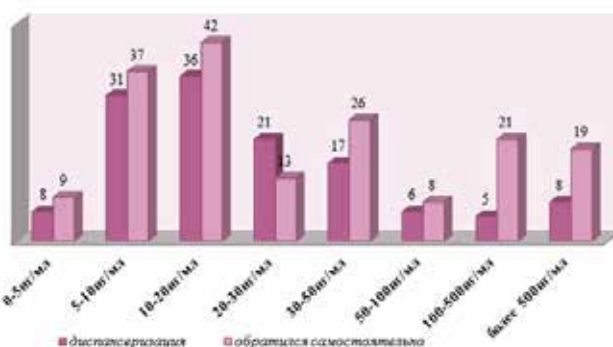


Рис. 2. Причины обращения больных до постановки диагноза РПЖ

Средний возраст больных составил 68,2 года, хотя как в первой группе, где ПСА от 0 до 5 нг/мл, так и в последней, где ПСА более 500 нг/мл определяется более молодой возраст (66 лет). При подсчете возраста в группе, где ПСА от 50 до 100 нг/мл, определяются выраженный разброс от 56 до 86 лет.

Определяется естественная зависимость клинической стадии рака простаты от исходного уровня ПСА. Как это представлено на диаграмме 3. Однако даже при низких титрах ПСА имеют место быть распространенные формы рака, как и при высоких показателях ПСА можно определить локализованные формы, которым может быть показано радикальное лечение, не взирая на исходно высокий уровень ПСА. На рис. 3 приведены данные по клиническим стадиям в группах больных.

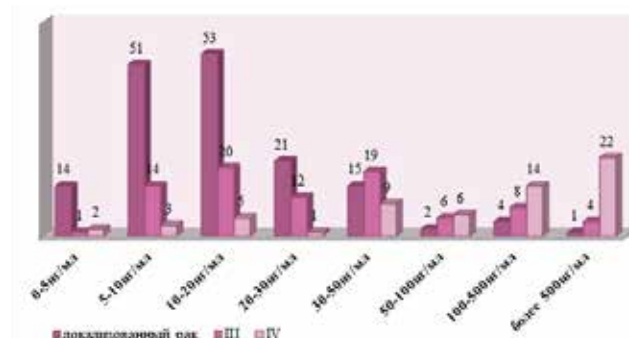


Рис. 3. Клинические стадии групп больных

Таблица 1

## Характеристика групп больных в зависимости от уровня ПСА крови

| Показатели                                      |                                         | ПСА от 0-5 нг/мл | ПСА от 5-10 нг/мл | ПСА от 10-20 нг/мл | ПСА от 20-30 нг/мл | ПСА от 30-50 нг/мл | ПСА от 50-100 нг/мл | ПСА от 100-500 нг/мл | ПСА более 500 нг/мл |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Количество человек в группе                     |                                         | 17               | 68                | 78                 | 34                 | 43                 | 14                  | 26                   | 27                  |
| Причина                                         | диспансеризация                         | 8                | 31                | 36                 | 21                 | 17                 | 6                   | 5                    | 8                   |
|                                                 | обратился самостоятельно                | 9                | 37                | 42                 | 13                 | 26                 | 8                   | 21                   | 19                  |
| Возраст                                         |                                         | 65               | 68,7              | 68,8               | 70,1               | 70,5               | 67                  | 68,4                 | 66,8                |
| Клиническая стадия                              | локализованная форма                    | 14               | 51                | 53                 | 21                 | 15                 | 2                   | 4                    | 1                   |
|                                                 | III                                     | 1                | 14                | 20                 | 12                 | 19                 | 6                   | 8                    | 4                   |
|                                                 | IV                                      | 2                | 3                 | 5                  | 1                  | 9                  | 6                   | 14                   | 22                  |
| Лечение                                         | паллиативное (ТУР ПЖ) или аденомэктомия | 7                | 10                | 7                  | 1                  | 7                  | 2                   | 1                    | -                   |
|                                                 | простатэктомия                          | 5                | 24                | 22                 | 11                 | 4                  | 1                   | -                    | -                   |
|                                                 | ДГТ (брахитерапия)                      | 1                | 8 (3)             | 12(2)              | 9                  | 8                  | 1                   | 2                    | -                   |
| Гистология                                      | аденокарцинома                          | 17               | 66                | 76                 | 34                 | 42                 | 14                  | 26                   | 25                  |
|                                                 | другая                                  |                  | 2                 | 2                  |                    | 1                  |                     |                      | 2                   |
| Количество больных с проводимой гормонотерапией |                                         | 13               | 39                | 52                 | 26                 | 38                 | 13                  | 26                   | 25                  |
| Количество курсов ГТ                            |                                         | 4,5              | 12                | 10,8               | 5,1                | 26                 | 25,5                | 27                   | 14,5                |
| Зафиксированное прогрессирование                |                                         | 4                | 7                 | 9                  | 7                  | 21                 | 9                   | 18                   | 6                   |
| Средняя продолжительность жизни в месяцах       |                                         | 50,5             | 47,5              | 54,2               | 43,6               | 27,8               | 27                  | 28,2                 | 36,6                |
| Причина смерти (известные)                      | онкопатология                           | 5                | 41                | 44                 | 14                 | 23                 | 11                  | 21                   | 24                  |
|                                                 | неонкопатология                         | 12               | 27                | 34                 | 20                 | 20                 | 3                   | 5                    | 3                   |

На рис. 4 рассмотрено наличие костных метастазов. 220 из 240 человек с ПСА менее 50 нг/мл не имели костных метастазов. У 20 больных с ПСА более 50 нг/мл из 64 тоже не было метастазирования в кости.

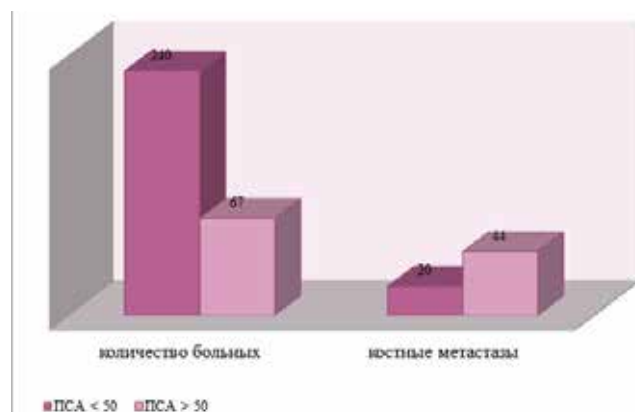


Рис. 4. Связь уровня ПСА с наличием костных метастазов

«Золотым стандартом», по мнению многих авторов, является радикальная простатэктомия (РПЭ).

При рассмотрении оказанного лечения (рис. 5), РПЭ была выполнена 67 больным, что соответствует 21,8 %. Отсутствие симптомов заболевания, при верифицированном раке простаты не является причиной отказа от выполнения радикальной простатэктомии, т.к. это благоприятно отражается на ретроспективном прогнозе наблюдения данного заболевания. Лучевая терапия проводилась 46 больным (15 %). Виды лечения представлены на рис. 5.

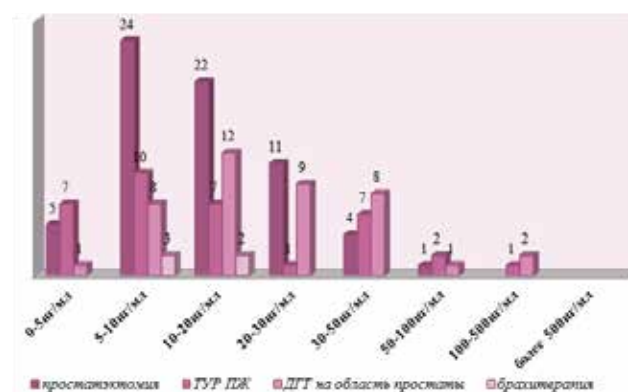


Рис. 5. Методы негормонального лечения больных

Рис. 6 указывает на наилучший клинический прогноз пациентам, перенесшим простатэктомию, как по средней продолжительности жизни, так и значительно меньший риск прогрессирования заболевания по сравнению с выполненной лучевой терапией.

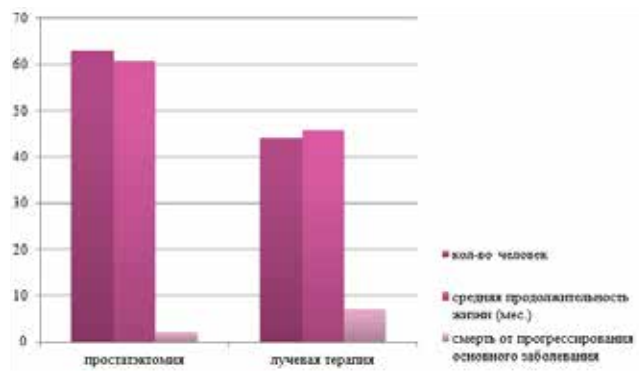


Рис. 6. Общая выживаемость больных после РПЭ и ЛТ

Далеко не последнее место в лечении рака предстательной железы занимает гормональная терапия. Как показано на рис. 7 232 больных (75,6%) получали гормональную терапию, причем можно отметить увеличение количества курсов гормональной терапии нуждающимся в ней пациентам с исходным ПСА более 30 нг/мл, связанного с резким спадом радикально проводимых методов лечения (рис. 5) и остающимся, по сути, единственным методом лечения таких больных.

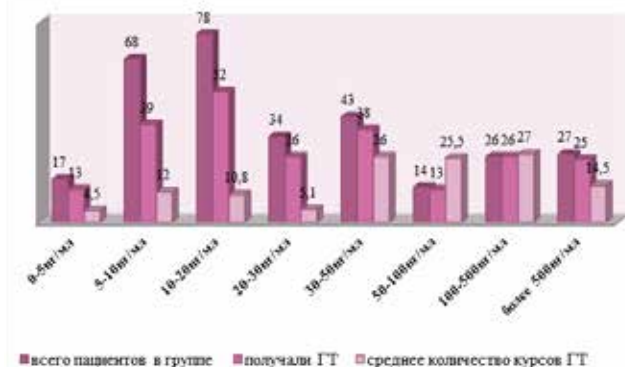


Рис. 7. Характеристика групп больных, получавших ГТ

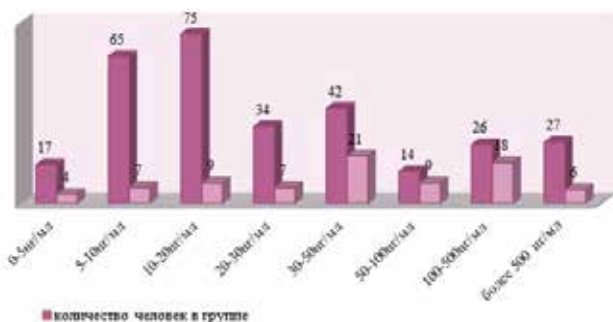


Рис. 8. Характеристика больных в группах с зафиксированным прогрессированием

Увеличение числа зафиксированного прогрессирования заболевания отмечается в группе, где ПСА более 30 нг/мл - 54 человека (49,5%). В группе с ПСА до 30 нг/мл 27 больных (14,1%).

При общем анализе снижения титров ПСА после трех месячного курса гормонотерапии определены следующие цифры: после проведения МАБ уровень ПСА снизился на 95,8%, - ЛГРГ 90,3%, антиандрогенной терапии на 82%. Данные по динамике снижения уровня ПСА при ГТ приведены на рисунке 9.

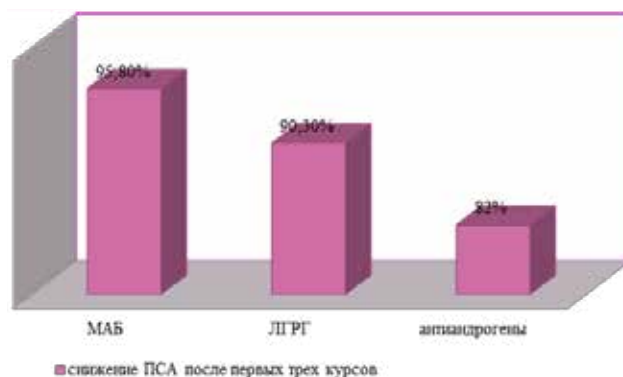


Рис. 9. Динамика снижения уровня ПСА после ГТ

Продолжительность жизни составляла в среднем 49 месяцев, если в зависимость брать исходный ПСА менее 30 нг/мл, при более высоких показателях ПСА продолжительность жизни уменьшалась до 30 месяцев, вне зависимости от проводимого лечения. Если рассмотреть продолжительность жизни исходя из возраста, при котором был верифицирован диагноз, то лица в возрастной категории до 68,8 лет жили на 7,7 месяцев меньше, чем больные более старшего возраста. Данные по общей выживаемости (ОВ) приведены на рис. 10.

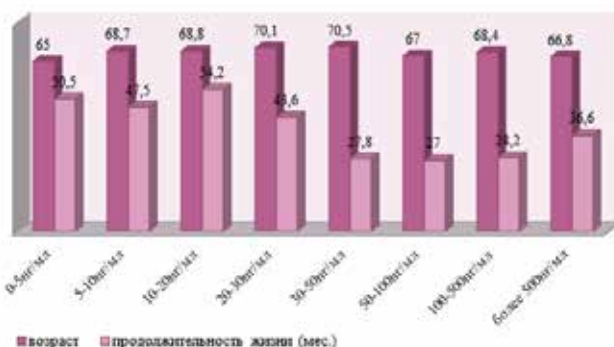


Рис. 10. Продолжительность жизни в группах

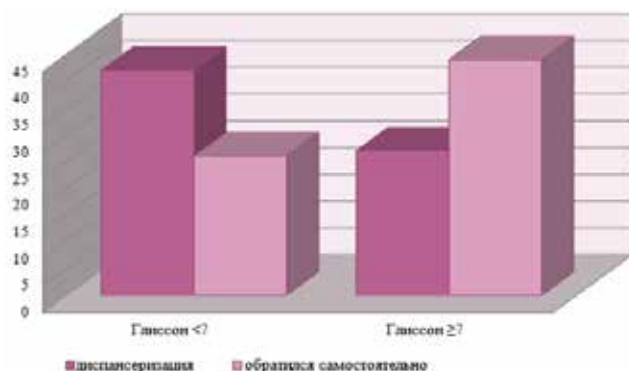
При анализе смертности больных раком предстательной железы можно отметить, что причиной смерти 93 (30,3%) пациентов с ПСА до 30 нг/мл являлась неонкологическая природа заболевания. Даже при исходном ПСА более 30 нг/мл 31 больной (11%) скончался от сопутствующей патологии. Характеристика смертности в группах представлена на рис. 11.



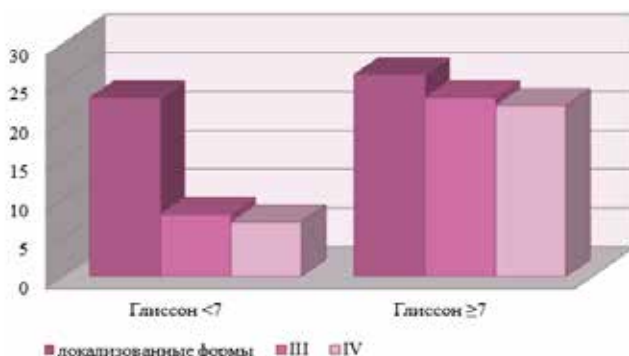
**Рис. 11. Показатели канцерспецифической смертности во всех группах**

Поскольку в исследовании использовались данные о лечении больных включительно с 1995 года, не у всех пациентов при верификации РПЖ использовался индекс Глисона.

Имеется определенная симптоматическая зависимость от степени дифференцировки опухоли, т.к. у пациентов с дифференцировкой более 7 баллов по Глиссону в 62% случаев чаще отмечались дизурические симптомы, и соответственно у 60 % больных с градацией аденокарциномы менее 7 по Глиссону РПЖ был случайной находкой. Можно с уверенностью отметить, что Глиссон более 7 неблагоприятно отражается и на определении стадии болезни. Так на долю III и IV стадии при Глиссон менее 7 приходится лишь 20%, при Глиссон более 7 баллов уже 63% больных с III – IV стадией. Зависимость клинической стадии и раннего выявления РПЖ от уровня Глисона отображены на рис. 12 и 13.

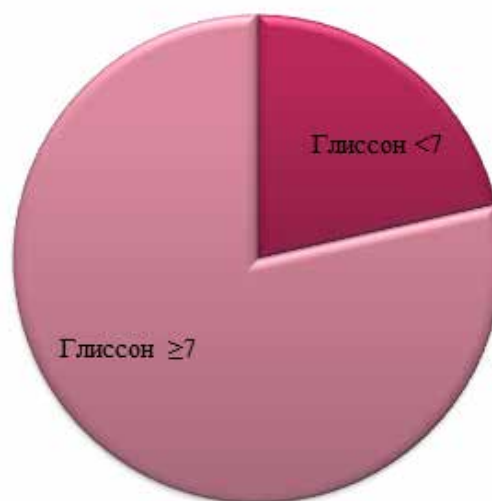


**Рис. 12. Причины выявления РПЖ в зависимости от уровня Глисона**



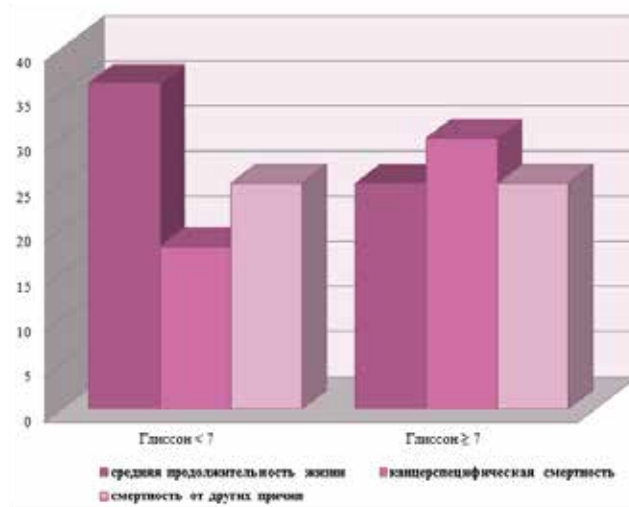
**Рис. 13. Характеристика стадийности РПЖ и уровня Глисона**

Наличие костных метастазов на 22% больше в группе с Глиссон более 7 баллов, чем показатель меньше 7.



**Рис. 14. Костные метастазы и уровень Глисона**

Подводя итог в определении продолжительности жизни, влияние на него суммы градации баллов по Глиссону, можно отметить, что продолжительность жизни при Глиссон менее 7 была на 11,1 месяцев больше, а гибель от онкопроцесса - на 15,7% меньше.



**Рис. 15. Характеристика выживаемости и смертности в зависимости от уровня Глисона**

### Выводы

1. Определение уровня ПСА играет ключевую роль в раннем выявлении рака предстательной железы. Исходно высокий уровень ПСА не является критерием в отказе от возможности радикального лечения.

2. ПСА более 30 нг/мл является показателем к неблагоприятному прогностическому признаку, что требует более агрессивного подхода к лечению данной группы пациентов.

3. Показатель Глисона более 7 баллов, помимо ухудшения прогноза продолжительности жизни, также весьма весомо ухудшает качество жизни.

**Список литературы**

1. Чехонин В.П., Григорьев М.Э., Жирков Ю.А. Простатический специфический мембранный антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы // Вопросы медицинской химии. – 2002. – № 48. – С. 31-43.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). – М., 2013.
3. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 // Ann Oncol. – 2005. – Mar. – Vol. 16(3). – P. 481-488.
4. Brawn P.N., Speights V.O., Kuhl D. et. al. Prostate specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates // Cancer. – 1991. – Vol. 68. – P. 1592-1599.
5. Breul J., Pickl U., Hartung Prostate-specific antigen in urine // Eur. Urol. – 1994. – Vol. 26. – Suppl. 1. – P. 18-21.
6. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // JAMA. – 1992ю - Vol. 267. – P. 2215-2220.
7. Catalona W.J., Smith D.S., Ornstein D.K. Prostate cancer detection in with serum PSA concentration

of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: Enhancement of specificity with free PSA measurements. J.A.M.A. – 1997. – Vol. 277. – P. 1452-1455.

8. Collette L., de Reijke T.M., Schroder F.H. Prostate Specific Antigen: A Prognostic Marker of Survival in Good Prognosis Metastatic Prostate Cancer? (EORTC 30892) // Eur Uro. – 2003. – Vol. 44. – P. 182-189.

9. Gleave M.E., Sato N., Goldenberg S.L., Stothers L. Neoadjuvant androgen withdrawal therapy decreases local recurrence rates following tumour excision in the shionogi tumour model. – J Urol. – 1997. – Vol. 157. – P. 1727-1730.

10. Goeman L., Joniau S., Ponette D. Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2003. – Vol. 6. – P.305-310.

11. Jemal A., Siegel R., Ward E. et. al. Cancer statistics, 2008 // CA Cancer J Clin. – 2008. – Mar. – Vol. 58(2). – P. 71-96.

12. Morote-Robles J., Ruibal-Morell A., Palou-Redorta J., et. al. Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study // Eur Urol. – 1988. – Vol. 14. – P. 360-366.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОГО ОКРУГА ГОРОД УФА ЗА 2012 ГОД

**Л.Н. Кудряшова, Р.З. Султанов, А.В. Султанбаев**

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО  
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа**

**Кудряшова Любовь Николаевна,**

зав. отделением паллиативной помощи РКОД,  
доцент кафедры онкологии с курсами онкологии  
и патологической анатомии ИПО, канд. мед. наук,  
главный внештатный онколог г.Уфы,  
450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,  
тел. 8 (3472) 48-53-03,  
email: kudryashova-lyubov-777@mail.ru

**Султанов Руслан Закирович,**

глав. врач РКОД, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии  
и патологической анатомии ИПО, канд. мед. наук,

**Султанбаев Александр Валерьевич,**

врач-онколог РКОД

В работе представлен статистический анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения города Уфы в 2012 г. Отражена динамика основных показателей по онкологической заболеваемости за 3 года и дано сравнение с 2002 г., подробно представлены структура и половозрастной анализ злокачественных новообразований. Рассчитаны индекс накопления контингента, показатели относительной смертности и годичной летальности.

**Ключевые слова:** заболеваемость, индекс накопления, смертность, относительная смертность, годичная летальность.

## INCIDENCE OF MALIGNANT NEW GROWTHS OF THE POPULATION IN UFA CITY DISTRICT FOR 2012

**L.N. Kudryashova, R.Z. Sultanov, A.V. Sultanbayev**

Bashkir State Medical University,  
Oncology Chair with Courses of Oncology and Pathological Anatomy  
Republican Clinical Oncology Dispensary

*In this work the statistical analysis of incidence and mortality from malignant new growths of the population of Ufa in 2012 is submitted. Dynamics of the main indicators on oncological incidence for 3 years is reflected and comparison since 2002 is given, the structure and the gender and age analysis of malignant new growths are presented in detail. The index of accumulation of the contingent, indicators of relative mortality and year lethality are calculated.*

**Keywords:** incidence, accumulation index, mortality, relative mortality, year lethality.

### Введение

В средствах массовой информации и специальной медицинской литературе утверждается мнение об увеличении заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗН). По данным В.В. Старинского с соавт., озвученных на VIII съезде онкологов, в структуре смертности ЗН в России в 2011 году занимали 2 место (15,0%), уступая лишь заболеваниям системы кровообращения (55,5%) [5]. Оценить реальную картину заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в г. Уфе позволяет ситуационный анализ фактических статистических данных.

### Материалы и методы

В основу статьи положена ситуация с уровнем онкологической заболеваемости за 2002 и 2010 – 2012 гг. в г. Уфе. При этом использовались официальные отчетные документы: формы 7 и 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» по г. Уфе. Из вышеперечисленных документов были получены показатели, позволяющие провести анализ заболеваемости и смертности населения г. Уфы. Статистическая обработка данных производилась средствами Microsoft Windows XP с помощью компьютерных программ Microsoft Word XP, Microsoft Excel XP. В процессе обработки и анализа материалов применялись аналитический, а также методы санитарной статистики (оценка достоверности различий средних и относительных величин) [6].

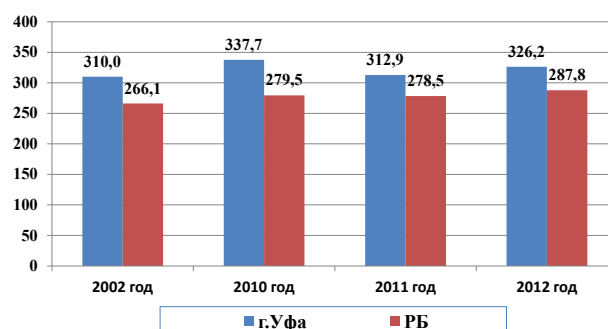
### Результаты и обсуждение

В г. Уфе за 2012 год взято на учет первичных больных со злокачественными новообразованиями (ЗН) 3436 человек, что на 153 случая больше, чем в 2011 и на 2 случая меньше по сравнению с 2010 г. (2011 г. – 3283 чел., 2010 г. – 3438 чел.).

Заболеваемость ЗН в г. Уфе за 2012 г. составила 326,2 на 100 тыс. населения. Как видно на рис.1, уровень заболеваемости ниже по сравнению с 2010 г. и выше по сравнению с 2011 г. Учитывая, что по-

казатель за три года изменялся неравномерно, с целью определения тенденции к снижению или увеличению проведен сравнительный анализ заболеваемости с 2002 годом, в результате которого установлено, что имеется рост на 5,1% ( $p=0,016$ ).

В РБ заболеваемость ЗН возросла с 279,5 до 287,8 на 100 тыс. населения, но тем не менее, вышеуказанный показатель ниже на 11,8% по сравнению с таковым в г. Уфе ( $p=0,054$ ).



**Рис.1. Динамика заболеваемости ЗН населения г. Уфы и РБ в 2002 г. и 2010–2012 гг.**

Анализируя статистические данные по г. Уфе за 2012г. установлено, что в структуре первичной заболеваемости ЗН по нозологии ранговые места занимают (рис.2): молочная железа – 14,8% (508 больных); кожи – 10,8% (372 больных); легкого – 9,2% (315 больных); желудка – 7,5% (259 больных); предстательная железа – 7,0% (242 больных).

За период 2010 – 2012 гг. отмечается рост заболеваемости по г. Уфе раком: предстательной железы – с 17,7 до 22,4; меланомой – с 4,2 до 4,7; прямой кишки – с 21,3 до 22,2; яичников – с 8,2 до 9,1 на 100 тыс. населения. В то же время наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком: полости рта – с 9,5 до 1,1; желудка – с 25,8 до 23,9; ободочной кишки – с 20,1 до 18,8; гортани – с 2,7 до 1,0; легких – с 36,0 до 29,1; шейки матки – с 7,2 до 5,5; тела матки – с 15,1 до 14,4 на 100 тыс. населения. Относительно стабильная заболеваемость ЗН за указанный пери-

од сохраняется: губы - 1,1; пищевода - 4,6; кожи - 34,4; молочной железы - 47,0 на 100 тыс. населения (таблица 1).

Из числа взятых на учет больных со ЗН в течение года лишь 9,6% (343 человека) выявлены активно при профилактических осмотрах и в смотровых ка-

Таблица 1

## Структура первичной заболеваемости ЗН г. Уфы за 2010 – 2012 гг.

| Локализация опухоли              | 2010 год  |        |         | 2011 год  |        |         | 2012 год  |        |         |
|----------------------------------|-----------|--------|---------|-----------|--------|---------|-----------|--------|---------|
|                                  | абс. чис. | заб-ть | уд. вес | абс. чис. | заб-ть | уд. вес | абс. чис. | заб-ть | уд. вес |
| Всего                            | 3438      | 337,7  | 100     | 3283      | 312,9  | 100     | 3436      | 326,2  | 100     |
| Губа                             | 10        | 1,0    | 0,3     | 11        | 1,0    | 0,3     | 12        | 1,1    | 0,3     |
| Полость рта                      | 99        | 9,5    | 2,9     | 45        | 8,3    | 2,6     | 12        | 1,1    | 0,3     |
| Пищевод                          | 48        | 4,6    | 1,4     | 50        | 4,8    | 15,2    | 49        | 4,5    | 1,4     |
| Желудок                          | 268       | 25,8   | 7,8     | 235       | 22,6   | 7,1     | 259       | 23,9   | 7,5     |
| Ободочная кишка                  | 209       | 20,1   | 6,1     | 196       | 18,9   | 6,0     | 203       | 18,8   | 5,9     |
| Прямая кишка                     | 221       | 21,3   | 6,4     | 201       | 19,4   | 6,1     | 240       | 22,2   | 7,0     |
| Гортань                          | 28        | 2,7    | 0,8     | 39        | 3,7    | 1,2     | 35        | 1,0    | 3,2     |
| Легкие                           | 374       | 36,0   | 10,9    | 338       | 32,5   | 10,3    | 315       | 29,1   | 9,2     |
| Кости                            | 26        | 2,5    | 0,8     | 5         | 3,0    | 0,9     | 16        | 1,5    | 0,5     |
| Меланома                         | 44        | 4,2    | 1,3     | 47        | 4,5    | 1,4     | 51        | 4,7    | 1,5     |
| Кожа                             | 366       | 35,2   | 10,6    | 358       | 34,5   | 10,9    | 372       | 34,4   | 10,8    |
| Молочная железа                  | 483       | 46,5   | 14,0    | 434       | 41,8   | 13,2    | 508       | 47,0   | 14,8    |
| Шейка матки                      | 75        | 7,2    | 2,2     | 50        | 4,8    | 1,5     | 59        | 5,5    | 1,7     |
| Тело матки                       | 157       | 15,1   | 4,6     | 148       | 14,2   | 4,5     | 156       | 14,4   | 4,5     |
| Яичники                          | 85        | 8,2    | 2,5     | 86        | 8,3    | 2,6     | 98        | 9,1    | 2,9     |
| Предстательная железа            | 184       | 17,7   | 5,3     | 194       | 18,7   | 5,9     | 242       | 22,4   | 7,0     |
| Мочевой пузырь                   | 92        | 8,9    | 2,7     | 75        | 7,2    | 2,3     | 100       | 9,2    | 2,9     |
| Щитовидная железа                | 36        | 3,5    | 1,0     | 31        | 3,0    | 0,9     | 33        | 3,1    | 1,0     |
| Злокачественная лимфома, лейкозы | 146       | 14,1   | 4,2     | 160       | 15,4   | 4,9     | 109       | 10,1   | 3,2     |
| Прочие                           | 487       | 46,9   | 14,2    | 580       | 54,0   | 2,2     | 567       | 52,4   | 14,4    |

бинетах. Из активно выявленных были пациенты со следующими локализациями злокачественной опухоли: рак молочной железы - 34,1% (117 человек); рак легких - 22,2% (76 человек); рак тела матки - 6,4% (22 человека); рак кожи - 6,1% (21 человек); рак желудка - 3,8% (13 человек); рак прямой кишки - 3,5% (12 человек); рак слизистой полости рта - 3,2% (11 человек).

Анализ заболеваемости ЗН по половому признаку позволил установить, что взятых на учет впервые больных раком среди женщин больше. Так, доля женщин, впервые взятых на учет в течение 2012 г. – 55,5% (1958 случаев), а мужчин - 44,5% (1570 случаев).

Злокачественные опухоли встречаются во всех без исключения возрастных группах. Максимальное число заболевших раком в г. Уфе в 2012 г. приходилось на возрастную группу от 70 до 79 лет, их доля в структуре по возрасту составила 27,3%. Высокий процент заболевших раком и в возрастных группах от 60 до 69 лет и от 50 до 59 лет - 25,2 и 22,6% соответственно (таблица 2).

Таблица 2

## Половозрастной анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения г. Уфы за 2012 г.

| Возрастная группа  | Мужчины    |      | Женщины    |      | Всего      |      |
|--------------------|------------|------|------------|------|------------|------|
|                    | абс. число | %    | абс. число | %    | абс. число | %    |
| До 19 лет          | 19         | 1,2  | 12         | 0,6  | 31         | 0,9  |
| От 20 до 29 лет    | 14         | 0,9  | 22         | 1,2  | 36         | 1,0  |
| От 30 до 39 лет    | 33         | 2,1  | 82         | 4,2  | 115        | 3,3  |
| От 40 до 49 лет    | 78         | 5,0  | 197        | 10,1 | 275        | 7,8  |
| От 50 до 59 лет    | 352        | 22,4 | 447        | 22,8 | 799        | 22,6 |
| От 60 до 69 лет    | 451        | 28,7 | 439        | 22,4 | 890        | 25,2 |
| От 70 до 79 лет    | 450        | 28,7 | 513        | 26,2 | 963        | 27,3 |
| От 80 лет и старше | 173        | 11,0 | 246        | 12,6 | 419        | 11,9 |
| Итого              | 1570       | 100  | 1958       | 100  | 3528       | 100  |

Анализ половозрастной структуры показал значительные отличия заболеваемости ЗН в г. Уфе среди мужчин и женщин. Так, у мужчин более чем в 80% случаев злокачественные опухоли диагностируются в возрасте от 50 лет и старше. Наибольшее число мужчин, заболевших ЗН в 2012 г. приходится на возрастные группы от 60 до 69 и от 70 до 79 лет – по 28,7% в каждой.

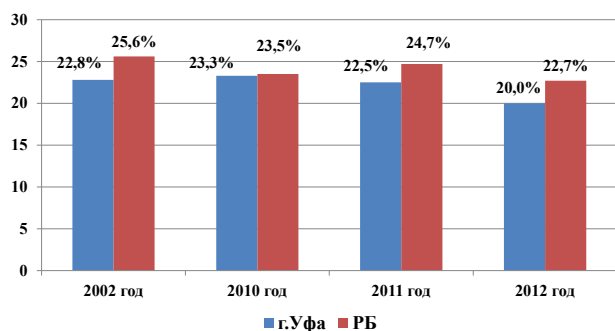
Основная доля женщин, больных ЗН, приходится на возраст от 40 лет и старше (более 90%). В 2012г. наибольшее число заболевших женщин приходится на возрастную группу от 70 до 79 лет (26,2%). Высокий процент заболевших раком женщин отмечается в возрастных группах от 50 до 59 лет (22,8%) и от 60 до 69 лет (22,4%) (таблица 2).

Считается, что наиболее эффективным является лечение, проведенное у онкологических больных, выявленных на ранних стадиях заболевания (I – II стадии). Анализ первичной заболеваемости ЗН в г. Уфе показал, что более 50% пациентов берутся на учет впервые именно на этих стадиях.

За 3 года отмечается увеличение доли больных, выявленных на ранних стадиях заболевания – с 47,3% в 2010 г. до 51,2% в 2012 г. За тот же период отмечается снижение доли больных с IV стадией заболевания с 23,3% в 2010 г. до 20,0% в 2012 г. Появилась тенденция к снижению доли больных, диагностируемых на III стадии заболевания, что связано с увеличением доли больных, выявленных на I-II стадии заболевания.

В РБ доля больных на IV стадии заболевания за анализируемый период изменялась неравномерно (рис. 2) и в 2012 г. составила 22,7%. При сопоставлении показателя запущенности в г. Уфе и РБ установлено, что он выше в республике на 2,7%. При проведении сравнительного анализа показателей запущенности в г. Уфе и РБ по сравнению с 2002 г. отмечается снижение на 14,0 и 12,8% соответственно.

Из числа взятых на учет больных в 2012 г. на IV стадии заболевания отмечались следующие локализации ЗН: легкого – 12,5% (86 человек); желудка – 12,2% (84 человека); ободочной кишки – 10,8% (74 человека); прямой кишки – 7,9% (54 человека); молочной железы – 7,4% (51 человек); предстательной железы – 4,8% (33 человека).



**Рис. 2. Динамика выявления больных ЗН на IV стадии заболевания в г. Уфе и РБ в 2002 г. и 2010 – 2012 гг.**

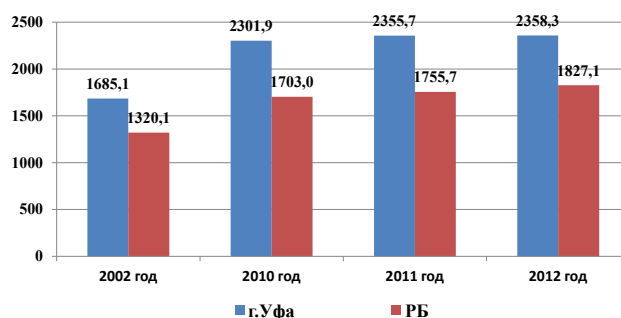
Из числа взятых на учет впервые больных ЗН в 2012 г. диагноз подтвержден морфологически

в 84,4% (2973 случая). В 100% случаев получена морфологическая верификация при опухолях: нижней губы – 14 человек, меланоме кожи – 51 человек, новообразованиях кожи – 417 человек. Высокий процент морфологической верификации зарегистрирован при ЗН: тела матки – 98,7% (154 человека), шейки матки – 98,3% (59 человек), молочной железы – 97,6% (496 человек), прямой кишки – 95,8% (230 человек), гортани – 94,3% (33 человека), щитовидной железы – 93,9% (31 человек), пищевода – 91,2% (45 человек), желудка – 90,4% (236 человек). Следует отметить, что при локализации опухоли в легких, печени, поджелудочной железе, почках в связи с имеющимися техническими трудностями при взятии материала на морфологию процент верификации опухоли был низким (63,9; 17,8; 32,5; 58,5% соответственно).

В течение года закончили радикальное лечение 55,1% больных (1894 человек), еще 7,1% (244 человека) продолжают начатое лечение. Из них получили только хирургическое лечение 46,1% (874 больных), 16,6% (314 человек) – только лучевое, 0,7% (13 человек) – только лекарственное лечение. Комбинированное или комплексное лечение (кроме химио-лучевого) было проведено 32,8% (621 человек), а химио-лучевое – 3,8% (72 человек).

Одним из показателей состояния заболеваемости ЗН у населения является болезненность. На начало 2012 г. в г. Уфе состояло на учете 25509 больных ЗН (2010 г. – 23896 чел., 2011г. – 24455 чел.). За три года отмечается рост показателя болезненности как в г. Уфе с 2301,9 до 2355,3, так и в РБ – с 1703,0 до 1827,1 на 100 тыс. населения (рис. 3). Сопоставление данных распространенности злокачественных опухолей среди населения в 2012г. показало, что в г. Уфе она выше, чем в РБ на 22,6% ( $p=0,054$ ).

При проведении сравнительного анализа болезненности ЗН населения г. Уфы в 2012г. по сравнению с 2002 г. (1685,1 на 100 тыс. населения) установлено, что имеется рост на 71,5% ( $p=0,043$ ).



**Рис. 3. Динамика болезненности ЗН населения г. Уфы и РБ в 2002 г. и 2010–2012 гг.**

В структуре болезненности населения в г. Уфе за 2012 г. ранговые места занимают ЗН: молочной железы – 18,8% (4789 человек); кожи – 12,1% (3083 человек); тела матки – 6,9% (1751 человек); ободочной кишки – 5,2% (1327 человек); желудка – 5,1% (1301 человек); прямой кишки – 5,0% (1276 человек).

За 2010 - 2012 гг. отмечается рост болезненности населения г. Уфы ЗН (на 100 тыс. населения) следующих локализаций: предстательной железы - с 87,0 до 103,8; тела матки - со 154,4 до 161,9; молочной железы - с 430,0 до 442,7; прямой кишки - с 11,6 до 118,0; кожи - с 274,5 до 285,0. Снизился показатель болезненности при злокачественных опухолях: полости рта

- с 50,3 до 30,9; губы - с 41,4 до 37,0; желудка - с 123,8 до 120,3; легких - со 120,0 до 115,7; шейки матки - со 102,0 до 97,0; костей - с 30,6 до 9,5 на 100 тыс. населения. За анализируемый период болезненность ЗН не изменилась: при раке пищевода - 15,0; ободочной кишки - 128,8; гортани - 29,5; щитовидной железы - 51,2 (на 100 тыс. населения) (таблица 3).

Таблица 3

## Структура болезненности ЗН г. Уфы за 2010 – 2012 гг.

| Локализация опухоли              | 2010 год  |        |         | 2011 год  |        |         | 2012 год  |        |         |
|----------------------------------|-----------|--------|---------|-----------|--------|---------|-----------|--------|---------|
|                                  | абс. чис. | бол-ть | уд. вес | абс. чис. | бол-ть | уд. вес | абс. чис. | бол-ть | уд. вес |
| Всего                            | 23896     | 2301,9 | 100     | 24455     | 2355,7 | 100     | 25509     | 2358,3 | 100     |
| Губа                             | 430       | 41,4   | 1,8     | 408       | 38,0   | 1,7     | 400       | 37,0   | 1,6     |
| Полость рта                      | 522       | 50,3   | 2,2     | 518       | 48,2   | 2,1     | 334       | 30,9   | 1,3     |
| Пищевод                          | 152       | 14,6   | 0,6     | 152       | 14,1   | 0,6     | 162       | 15,0   | 0,6     |
| Желудок                          | 1285      | 123,8  | 5,4     | 1249      | 116,2  | 5,1     | 1301      | 120,3  | 5,1     |
| Ободочная кишка                  | 1249      | 120,3  | 5,2     | 1264      | 117,6  | 5,2     | 1327      | 128,8  | 5,2     |
| Прямая кишка                     | 1159      | 111,6  | 4,9     | 1174      | 109,2  | 4,8     | 1276      | 118,0  | 5,0     |
| Гортань                          | 311       | 30,0   | 1,3     | 319       | 29,7   | 1,3     | 319       | 29,5   | 1,3     |
| Легкие                           | 1246      | 120,0  | 5,2     | 1240      | 115,4  | 5,1     | 1252      | 115,7  | 4,9     |
| Кости                            | 328       | 30,6   | 1,4     | 337       | 31,4   | 1,4     | 103       | 9,5    | 0,4     |
| Меланома                         | 445       | 42,9   | 1,9     | 472       | 43,9   | 1,9     | 491       | 45,4   | 1,9     |
| Кожа                             | 2850      | 274,5  | 11,9    | 2971      | 276,4  | 12,1    | 3083      | 285,0  | 12,1    |
| Молочная железа                  | 4464      | 430,0  | 18,7    | 4591      | 427,1  | 18,8    | 4789      | 442,7  | 18,8    |
| Шейка матки                      | 1059      | 102,0  | 4,4     | 1033      | 96,1   | 4,2     | 1049      | 97,0   | 4,1     |
| Тело матки                       | 1603      | 154,4  | 6,7     | 1666      | 155,0  | 6,8     | 1751      | 161,9  | 6,9     |
| Яичники                          | 725       | 72,4   | 3,1     | 771       | 71,7   | 3,2     | 819       | 75,7   | 3,2     |
| Предстательная железа            | 903       | 87,0   | 3,8     | 987       | 91,8   | 4,0     | 1123      | 103,8  | 4,4     |
| Мочевой пузырь                   | 719       | 69,3   | 3,0     | 736       | 68,5   | 3,0     | 784       | 72,5   | 3,1     |
| Щитовидная железа                | 515       | 49,6   | 2,2     | 534       | 50,0   | 2,2     | 554       | 51,2   | 2,2     |
| Злокачественная лимфома, лейкозы | 618       | 116,0  | 5,0     | 1265      | 117,7  | 5,2     | 1257      | 119,2  | 4,9     |
| Прочие                           | 1675      | 260,1  | 11,3    | 2768      | 257,5  | 11,3    | 3335      | 308,3  | 13,0    |

Еще одним показателем, отражающим распространенность ЗН у населения, является индекс накопления контингента (ИНК). За период с 2010 по 2012 гг. отмечается увеличение ИНК с 6,9 до 7,4. При сопоставлении данных ИНК в г. Уфе за 2012г в сравнении с 2002 г. (ИНК - 5,5) также имеется рост, что указывает на повышение качества лечения больных злокачественными опухолями за анализируемый период, а как следствие - увеличение продолжительности жизни пациентов ( $p=0,097$ ).

При анализе смертности от ЗН за 2010-2012гг. в г. Уфе можно отметить наметившуюся тенденцию к снижению (рис. 4). Так, показатель смертности в г. Уфе снизился со 152,4 в 2010г. до 148,5 в 2012 г. на 100 тыс. населения ( $p=0,460$ ). В РБ показатель смертности за вышеуказанный период изменялся по-разному и если в 2010 г. составлял 133,0 на 100 тыс. населения, в 2011 г. - 136,2, то в 2012 г. стал 133,9. При сопоставлении вышеуказанных показателей по г. Уфе и РБ необходимо отметить, что городской

выше республиканского на 9,9% ( $p=0,053$ ).

Сравнительный анализ показателей смертности в 2012 и 2002 гг. также показал снижение как в г. Уфе, так и в РБ на 36,2 и 22,1% соответственно ( $p=0,035$ ;  $p=0,047$ ).

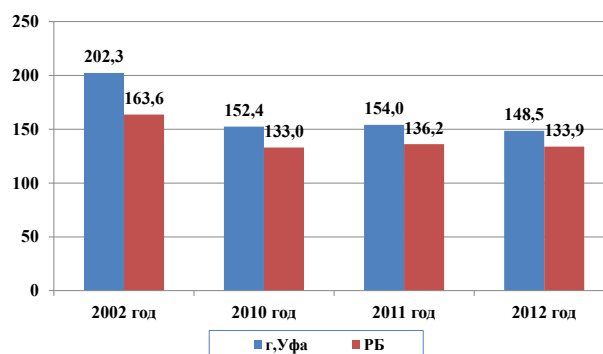


Рис. 4. Динамика смертности населения г.Уфы и РБ от ЗН в 2002 г. и 2010-2012 гг.

В структуре смертности за последние годы существенных изменений не произошло, и ведущие позиции занимают смертельные исходы от ЗН: легких - 15,9% (255 человек); молочной железы - 12,8% (206 человек); желудка - 11,1% (179 человек); ободочной кишки - 7,2% (116 человек); прямой кишки - 6,4% (103 человека).

За три года отмечается рост смертности от рака: желудка - с 15,3 до 16,5; меланомой - с 1,4 до 2,0; мо-

лочной железы - с 15,3 до 19,2; предстательной железы - с 6,5 до 7,3 на 100 тыс. населения. Снизилась смертность от ЗН по следующим нозологиям: полости рта - с 5,3 до 2,1; ободочной кишки - с 11,9 до 10,7; легких - с 28,6 до 23,6; костей - с 1,3 до 0,7; яичников - с 6,1 до 3,5 на 100 тыс. населения. За анализируемый период показатель смертности от злокачественных опухолей не изменился при раке пищевода (3,2); гортани (1,8); щитовидной железы (0,6) (таблица 4).

Таблица 4

Структура смертности от ЗН г. Уфы за 2010 – 2012 гг.

| Локализация опухоли              | 2010 год  |            |           | 2011 год  |            |           | 2012 год  |            |           |
|----------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|
|                                  | абс. чис. | смертность | удел. вес | абс. чис. | смертность | удел. вес | абс. чис. | смертность | удел. вес |
| Всего                            | 1625      | 152,4      | 100       | 1655      | 154,0      | 100       | 1606      | 148,5      | 100       |
| Губа                             | -         | -          | -         | -         | -          | -         | 9         | 0,2        | 0,1       |
| Полость рта                      | 55        | 5,3        | 3,4       | 66        | 6,1        | 4,0       | 23        | 2,1        | 1,4       |
| Пищевод                          | 40        | 3,9        | 2,5       | 37        | 3,4        | 2,2       | 35        | 3,2        | 2,2       |
| Желудок                          | 159       | 15,3       | 9,8       | 194       | 18,0       | 11,7      | 179       | 16,5       | 11,1      |
| Ободочная кишка                  | 124       | 11,9       | 7,6       | 133       | 12,4       | 8,0       | 116       | 10,7       | 7,2       |
| Прямая кишка                     | 107       | 10,3       | 6,6       | 135       | 12,6       | 8,2       | 103       | 9,5        | 6,4       |
| Гортань                          | 18        | 1,7        | 1,1       | 21        | 2,0        | 1,3       | 20        | 1,8        | 1,2       |
| Легкие                           | 297       | 28,6       | 18,3      | 253       | 23,5       | 15,3      | 255       | 23,6       | 15,9      |
| Кости                            | 14        | 1,3        | 0,9       | 12        | 1,1        | 0,7       | 8         | 0,7        | 0,5       |
| Меланома                         | 15        | 1,4        | 0,9       | 18        | 1,7        | 1,1       | 22        | 2,0        | 1,4       |
| Кожа                             | 1         | 0,1        | 0,1       | 3         | 0,3        | 0,2       | 0         | 0          | 0         |
| Молочная железа                  | 159       | 15,3       | 9,8       | 195       | 18,1       | 11,8      | 206       | 19,2       | 12,8      |
| Шейка матки                      | 30        | 2,9        | 1,8       | 25        | 2,4        | 1,5       | 25        | 2,3        | 1,6       |
| Тело матки                       | 40        | 3,9        | 2,5       | 40        | 3,7        | 2,4       | 35        | 3,2        | 2,2       |
| Яичники                          | 63        | 6,1        | 3,9       | 42        | 3,9        | 2,5       | 38        | 3,5        | 2,4       |
| Предстательная железа            | 67        | 6,5        | 4,1       | 61        | 5,7        | 3,7       | 79        | 7,3        | 4,9       |
| Мочевой пузырь                   | 42        | 4,0        | 2,6       | 29        | 2,7        | 1,7       | 34        | 3,1        | 2,1       |
| Щитовидная железа                | 6         | 0,6        | 0,4       | 6         | 0,6        | 0,4       | 6         | 0,6        | 0,4       |
| Злокачественная лимфома, лейкозы | 85        | 8,1        | 5,2       | 66        | 6,1        | 4,0       | 96        | 8,9        | 6,0       |
| Прочие                           | 303       | 29,2       | 18,6      | 319       | 29,7       | 19,3      | 317       | 30,1       | 20,2      |

Анализ смертности от ЗН в 2012 г. по половому признаку позволил установить, что умерших от рака среди женщин меньше. Так, доля мужчин, умерших от злокачественных опухолей в течение 2012 г. - 53,0% (863 больных), а женщин - 47,0% (764 больных).

Анализ половозрастной структуры смертности от ЗН за 2012 г. в г. Уфе показал, что более 90% больных раком умирает в возрасте от 50 лет и старше (таблица 5). Наибольшее число умерших приходится на возрастную группу от 70 до 79 лет (30,6%). Причем, если наибольшее число мужчин, умерших от ЗН в 2012г., приходится на возрастные группы от 60 до 69 и от 70 до 79 лет (по 29,4% в каждой), то среди женщин - от 70 до 79 лет (31,9%). Высокий процент умерших от рака женщин приходится и на возрастные группы от 50 до 59 лет (20,3%) и от 60 до 69 лет (20,8%) (таблица 5).

Таблица 5  
Половозрастной анализ смертности от ЗН населения г. Уфы за 2012 г.

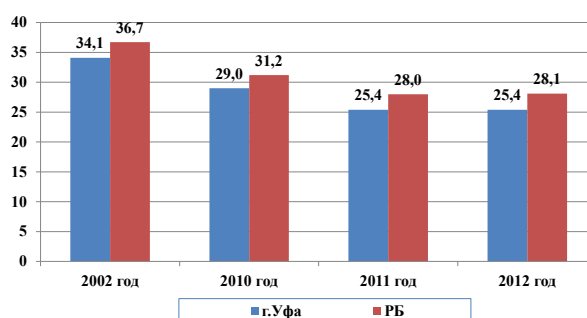
| Возрастная группа  | Мужчины    |      | Женщины    |      | Всего      |      |
|--------------------|------------|------|------------|------|------------|------|
|                    | абс. число | %    | абс. число | %    | абс. число | %    |
| До 19 лет          | 4          | 0,5  | 3          | 0,4  | 7          | 0,4  |
| От 20 до 29 лет    | 5          | 0,6  | 7          | 0,9  | 12         | 0,7  |
| От 30 до 39 лет    | 12         | 1,4  | 17         | 2,2  | 29         | 1,8  |
| От 40 до 49 лет    | 36         | 4,2  | 43         | 5,6  | 79         | 4,9  |
| От 50 до 59 лет    | 178        | 20,6 | 155        | 20,3 | 333        | 20,5 |
| От 60 до 69 лет    | 254        | 29,4 | 159        | 20,8 | 413        | 25,4 |
| От 70 до 79 лет    | 254        | 29,4 | 244        | 31,9 | 498        | 30,6 |
| От 80 лет и старше | 126        | 13,9 | 136        | 17,8 | 256        | 15,7 |
| Итого              | 863        | 100  | 764        | 100  | 1627       | 100  |

С нашей точки зрения, темп снижения смертности от ЗН наглядно отражает показатель относительной смертности (отношение числа умерших от злокачественных опухолей в отчетном году к числу заболевших в течении года). По годам показатель относительной смертности распределился следующим образом: 2010 г. – 47,2%, 2011 г. – 50,4%, 2012 г. – 46,7%. Таким образом, относительная смертность в 2012 г. ниже по сравнению с предыдущими годами, но ее снижение происходит неравномерно. Поэтому проведенное сопоставление показателя с 2002 г. (65,9%) позволило установить, что он в 2012 г. ниже на 41,1% ( $p=0,023$ ).

Одним из важных показателей в онкологии является годовая летальность - число умерших больных, проживших с момента установления диагноза ЗН, менее года из числа впервые взятых на учет.

За анализируемый период отмечается снижение показателя годичной летальности как в г. Уфе, так и в РБ с 29,0 до 25,4% ( $p=0,109$ ) и с 31,2 до 28,1% ( $p=0,075$ ) соответственно. Причем, как видно на рис.5, вышеуказанный показатель годичной летальности в г. Уфе ниже республиканского на 2,7%.

При сопоставлении данных годичной летальности 2012 и 2002 гг. установлено, что доля больных, умерших в течение года от рака, за 10 лет снизилась в г.Уфе на 34,3% ( $p=0,041$ ), в РБ - на 30,6% ( $p=0,045$ ).



**Рис. 5. Динамика годичной летальности от ЗН населения г.Уфы и РБ в 2002 г. и 2010–2012 гг.**

В структуре годичной летальности за 2012 год ранговые места занимают ЗН следующих локализаций: легкие – 21,0% (175 человек); желудок – 12,0% (100 человек); ободочная кишка – 8,5% (71 человек); прямая кишка – 5,3% (44 человека); пищевод – 3,8% (32 человек).

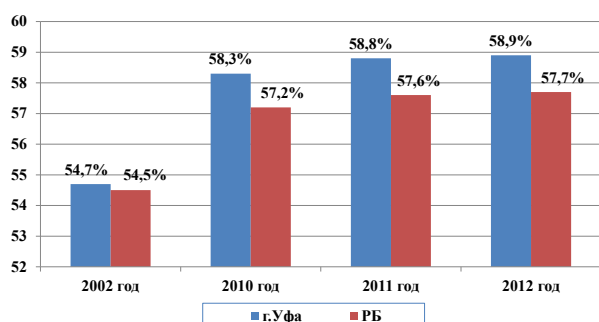
За 2010–2012 гг. отмечается снижение годичной летальности от рака: прямой кишки с 6,1 до 5,3%, костей - с 0,9 до 0,2%, шейки матки - с 1,5 до 0,6%, повышение от злокачественных опухолей молочной железы - с 2,7 до 3,7%. Относительно стабильной за анализируемый период остается годичная летальность от ЗН: пищевода - 3,8%, гортани - 1,1%, легких - 20,0%, меланомы - 0,8%, яичников - 2,8% (таблица 6).

**Таблица 6**

**Структура годичной летальности больных ЗН г. Уфы за 2010 – 2012 гг.**

| Локализация опухоли              | 2010 год  |                | 2011 год  |                | 2012 год  |                |
|----------------------------------|-----------|----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|
|                                  | абс. чис. | годовая лет-ть | абс. чис. | годовая лет-ть | абс. чис. | годовая лет-ть |
| Всего                            | 1009      | 29,0           | 873       | 25,4           | 834       | 25,4           |
| Губа                             | -         | -              | -         | -              | -         | -              |
| Полость рта                      | 23        | 2,3            | 40        | 4,6            | 9         | 1,1            |
| Пищевод                          | 38        | 3,8            | 17        | 1,9            | 32        | 3,8            |
| Желудок                          | 129       | 12,8           | 127       | 14,5           | 100       | 12,0           |
| Ободочная кишка                  | 87        | 8,6            | 62        | 7,1            | 71        | 8,5            |
| Прямая кишка                     | 62        | 6,1            | 49        | 5,6            | 44        | 5,3            |
| Гортань                          | 11        | 1,1            | 6         | 0,7            | 9         | 1,1            |
| Легкие                           | 184       | 18,2           | 183       | 21,0           | 175       | 21,0           |
| Кости                            | 9         | 0,9            | 5         | 0,6            | 2         | 0,2            |
| Меланома                         | 8         | 0,8            | 6         | 0,7            | 7         | 0,8            |
| Кожа                             | 2         | 0,2            | -         | -              | -         | -              |
| Молочная железа                  | 27        | 2,7            | 27        | 3,1            | 31        | 3,7            |
| Шейка матки                      | 15        | 1,5            | 11        | 1,3            | 5         | 0,6            |
| Тело матки                       | 13        | 1,3            | 18        | 2,1            | 14        | 1,7            |
| Яичники                          | 27        | 2,7            | 24        | 2,7            | 23        | 2,8            |
| Предстательная железа            | 20        | 2              | 26        | 3,0            | 16        | 1,9            |
| Мочевой пузырь                   | 10        | 1,0            | 19        | 2,2            | 5         | 0,6            |
| Щитовидная железа                | 3         | 0,3            | 5         | 0,6            | 4         | 0,5            |
| Злокачественная лимфома, лейкозы | 57        | 5,6            | 41        | 4,7            | 41        | 5,0            |
| Прочие                           | 284       | 28,1           | 207       | 23,7           | 246       | 29,4           |

С момента постановки на учет в 2012 г. в г. Уфе 5 лет и более живут 58,9%, в РБ – 57,7%. За анализируемый период с 2010 по 2012 гг., хотя и имеется тенденция к увеличению показателя пятилетней выживаемости, тем не менее изменения незначительные (рис. 6). При сравнении данного показателя в 2002 г. отмечается его увеличение за 10 лет в г.Уфе на 9,2%, в РБ – на 7,7% ( $p=0,066$ ). Причем городской показатель пятилетней выживаемости стабильно выше республиканского (в 2002 г. – на 0,4%, в 2012 г. – на 2,1%).



**Рис. 6. Пятилетняя выживаемость больных ЗН г. Уфы и РБ в 2002 г. и 2010 – 2012 гг.**

В структуре пятилетней выживаемости от ЗН населения г. Уфы в 2012г. ведущие места занимают больные со следующими локализациями опухолевого процесса: молочная железа – 19,8% (2971 человек); кожа – 9,7% (1462 человек); тело матки – 7,6% (1137 человек); шейка матки – 5,5% (828 человек); желудок – 5,2% (779 человек).

За период с 2010 по 2012 гг. увеличилась доля больных, проживших 5 лет и более, со ЗН: молочной железы – с 19,6 до 19,8%, тела матки – с 7,4 до 7,6%, ободочной кишки – с 4,8 до 5,0%, прямой кишки – с 4,3 до 4,5%, мочевого пузыря – с 3,0 до 3,2%, злокачественными лимфомами – с 5,0 до 5,3%. В то же время снизилась доля больных ЗН (проживших 5 лет и более): губы – от 2,6 до 2,3%, слизистой полости рта – от 2,1 до 1,5%, желудка – от 5,7 до 5,2%, легких – от 4,3 до 4,1%, костей – от 1,7 до 1,5%, шейки матки – от 5,9 до 5,5%. Стабильным показателем пятилетней выживаемости сохраняется при следующих локализациях опухолевого процесса: пищевода – 0,5%; яичников – 3,5%, предстательной железы – 2,9%, щитовидной железы – 2,8% (таблица 8).

**Таблица 7**

**Структура пятилетней выживаемости больных ЗН г. Уфы за 2010 – 2012 гг.**

| Локализация опухоли              | 2010 год  |               | 2011 год  |               | 2012 год  |               |
|----------------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
|                                  | абс. чис. | 5-лет. выж-ть | абс. чис. | 5-лет. выж-ть | абс. чис. | 5-лет. выж-ть |
| Всего                            | 13942     | 100           | 14387     | 100           | 15028     | 100           |
| Губа                             | 366       | 2,6           | 352       | 2,4           | 344       | 2,3           |
| Полость рта                      | 296       | 2,1           | 313       | 2,2           | 226       | 1,5           |
| Пищевод                          | 73        | 0,5           | 72        | 0,5           | 74        | 0,5           |
| Желудок                          | 789       | 5,7           | 762       | 5,3           | 779       | 5,2           |
| Ободочная кишка                  | 663       | 4,8           | 714       | 5,0           | 755       | 5,0           |
| Прямая кишка                     | 606       | 4,3           | 627       | 4,4           | 673       | 4,5           |
| Гортань                          | 221       | 1,6           | 223       | 1,6           | 212       | 1,4           |
| Легкие                           | 598       | 4,3           | 594       | 4,1           | 620       | 4,1           |
| Кости                            | 233       | 1,7           | 242       | 1,7           | 78        | 0,5           |
| Меланома                         | 302       | 2,2           | 313       | 2,2           | 322       | 2,1           |
| Кожа                             | 1345      | 9,6           | 1429      | 9,9           | 1462      | 9,7           |
| Молочная железа                  | 2729      | 19,6          | 2836      | 19,7          | 2971      | 19,8          |
| Шейка матки                      | 806       | 5,9           | 807       | 5,6           | 828       | 5,5           |
| Тело матки                       | 1035      | 7,4           | 1091      | 7,6           | 1137      | 7,6           |
| Яичники                          | 468       | 3,4           | 489       | 3,4           | 520       | 3,5           |
| Предстательная железа            | 408       | 2,9           | 412       | 2,9           | 437       | 2,9           |
| Мочевой пузырь                   | 422       | 3,0           | 436       | 3,0           | 475       | 3,2           |
| Щитовидная железа                | 378       | 2,7           | 399       | 2,8           | 418       | 2,8           |
| Злокачественная лимфома, лейкозы | 692       | 5,0           | 729       | 5,1           | 793       | 5,3           |
| Прочие                           | 1502      | 10,8          | 1547      | 10,8          | 1904      | 6,0           |

**Выводы**

1. Заболеваемость ЗН в г.Уфе в 2012 г. составила 326,2 на 100 тыс. населения (рост за 10 лет на 5,1%), что на 11,8% выше по сравнению с РБ (287,8 на 100 тыс. населения). В структуре первичной заболеваемости ЗН по нозологии ранговые места занимали: молочная железа – 14,8%, кожа – 10,8%, легкое – 9,2%, желудок – 7,5%, предстательная железа – 7,0%.

2. Максимальное число заболевших раком в г.Уфе в 2012 г. приходилось на возрастную группу от 70 до 79 лет (27,3%), среди мужчин – на возрастные группы от 60 до 69 и от 70 до 79 лет по 28,7% в каждой, среди женщин – от 70 до 79 лет (26,2%).

3. За 3 года наметилась тенденция к увеличению доли больных, диагностируемых на ранних стадиях заболевания с 47,3% в 2010 г. до 51,2% в 2012 г., снижению доли больных на IV стадии заболевания – с 23,3 до 20,0%.

4. За анализируемый период отмечался рост показателя болезненности в г. Уфе с 2301,9 до 2355,3 на 100 тыс. населения, он выше республиканского на 22,6%. В структуре болезненности населения ранговые места занимали ЗН: молочной железы; кожи; тела матки; ободочной кишки; желудка; прямой кишки.

5. Показатель годичной летальности в г. Уфе снизился с 29,0 в 2010 г. до 25,4% в 2012 г., причем он ниже республиканского на 2,7%. В структуре годичной летальности за 2012 г. первые места занимали ЗН следующих локализаций: легкие, желудок, ободочная кишка, прямая кишка, пищевод.

6. С момента постановки на учет в 2012 г. показатель пятилетней выживаемости в г. Уфе – 58,9%, что выше республиканского на 2,1%. В структуре пятилетней выживаемости ранговые места занимали больные со следующими локализациями опухолевого процесса: молочная железа, кожа, тело матки, шейка матки, желудок.

**Список литературы**

1. Ганцев Ш.Х. Амбулаторно-поликлиническая онкология // Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448 с.

2. Кудряшова Л.Н. Ситуационный анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Республики Башкортостан и г. Уфа за 2001 – 2010гг., как основа модернизации онкологической службы / Л.Н. Кудряшова // Научно-практические аспекты модернизации онкологической службы регионального уровня: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием; 24-25 мая 2012. – Красноярск: ООО «Синенит-КраЗ». – 2012. – С. 91-99.

3. Кудряшова Л.Н., Назмиева Л.Р., Габитова Д.М. Смертность от злокачественных новообразований населения Республики Башкортостан и города Уфы за 2001 – 2010гг. / Л.Н. Кудряшова, Л.Р. Назмиева, Д.М. Габитова // Креативная онкология и хирургия, элект. журнал. – <http://eoncology.com/?p=1924>, 2012 г.

4. Ручкин В.Н., Кудряшова Л.Н., Назмиева Л.Р. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Республики Башкортостан и города Уфы за 2001 – 2010гг. / В.Н. Ручкин, Л.Н. Кудряшова, Л.Р. Назмиева // Креативная онкология и хирургия, элект. журнал. – <http://eoncology.com/?p=1723>, 2012 г.

5. Старинский В.В. Мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи онкологическим больным // - Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику: Материалы VIII съезда онкологов России 11-13 сентября 2013 г.: в 3 томах. – Т. 1. – СПб., 2013 – С. 197-198.

6. Харисова И.М., Шарафутдинова Н.Х. Статистические методы в медицине и здравоохранении: учебно-методическое пособие. – Уфа, 1999. – 146 с.

## ПЛАНАРНАЯ МАММОСЦИНТИГРАФИЯ ПО МЕТОДУ BSGI В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Е.Л. Мальчугина, В.Н. Диомидова, Т.В. Агафонкина**

ФГБОУ ВПО Чувашский Государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары  
БУ ЧР Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ и СР ЧР, г. Чебоксары

**Мальчугина Елизавета Леонидовна,**

научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории по  
лучевой диагностике ЧГУ им. И.Н. Ульянова, врач-рентгенолог РКОД,  
428020, Россия, г. Чебоксары, ул. Гладкова, д. 23,  
тел. 8 (8352) 56-29-03,  
e-mail: rentgenolog2012@yandex.ru

**Диомидова Валентина Николаевна,**

зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой  
диагностики ЧГМУ им. И.Н. Ульянова, д-р мед. наук, профессор,  
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15,  
тел. 8 (8352) 58-31-93,  
e-mail: diomidovavn@rambler.ru

**Агафонкина Татьяна Всеволодна,**

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом  
лучевой диагностики ЧГМУ им. И.Н. Ульянова, канд. мед. наук,  
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15,  
тел. 8 (8352) 58-31-93,  
e-mail: office@chuvsu.ru

Целью исследования было изучение возможностей планарной сцинтиграфии молочной железы (ПСМЖ) по методу BSGI (специализированная гамма-визуализация для молочной железы) в ранней диагностике рака молочной железы (РМЖ). В исследование были включены 120 женщин в возрасте от 31 до 81 (52,7±8,9) лет с подозрением на РМЖ. ПСМЖ проводилась с помощью портативной гамма-камеры DILON 6800 с применением 99mTc-МИБИ активностью от 370 до 700 МБк с укладкой молочной железы в кранио-каудальной и медио-латеральной проекциях. Достоверность результатов ПСМЖ проводилась в сравнении с результатами цитологической и морфологической верификации биологического материала. Чувствительность, специфичность и точность ПСМЖ в выявлении РМЖ составили 95%, 98 % и 97,5%, соответственно. Таким образом, результаты исследования показали высокую информативность использования данного метода в диагностике РМЖ.

**Ключевые слова:** молочная железа, рак, сцинтиграфия, 99mTc-МИБИ, специализированная гамма-визуализация для молочной железы.

## PLANAR MAMMO SCINTIGRAPHY BY USING BSGI IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

**E.L. Malchugina, V.N. Diomidova, T.V. Agafonkina**

I.N. Ulyanov's Chuvash State University  
Republican Clinical Oncology Dispensary of the Chuvash Republic

The purpose of the study was to explore the possibilities of planar scintigraphy breast (PSB) by using BSGI (Breast Specific Gamma Imaging) in the early diagnosis of breast cancer (BC). The study were included 120 women aged 31 to 81 (52,7±8,9) years with suspected breast cancer. PSB carried out using a portable gamma camera DILON 6800 with 99mTc-MIBI activity from 370 to 700 MBq and were imaged in craniocaudal and mediolateral oblique projections. Reliability of results PSB was conducted in comparison with the morphological and cytological results of biological material verification. Sensitivity, specificity, and accuracy in detecting breast cancer of PSB was 95%, 98% and 97.5%, respectively. Thus, the results showed the high information using this method in the diagnosis of breast cancer.

**Keywords:** breast, cancer, scintigraphy, 99mTc-MIBI, breast specific gamma imaging for breast cancer.

### Введение

Статистические данные по заболеваемости РМЖ свидетельствуют о его неуклонном, интенсивном росте. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место и составил только в 2011 году 20,5% [1]. В Российской Федерации (РФ) показатель заболеваемости РМЖ на 100 тысяч женского населения за последнее десятилетие возрос в 1,3 раза, что в 2001 году составило 59,15, а в 2011 году - уже 74,87 [14].

В настоящее время на территории Российской Федерации реализуются программы скрининга рака молочной железы (МЖ) методами рентгеновской маммографии (РМГ) и эхографии. В практическом здравоохранении разработаны и широко используются стандартные программы диагностики РМЖ [11,15]. Применяются такие новые диагностические технологии злокачественных новообразований молочной железы как магнитно-резонансная томография, компрессионная соноэластография и эластография сдвиговой волны, радионуклидные методы диагностики. Несмотря на это, в РФ сохраняются высокими показатели выявляемости РМЖ именно на поздних стадиях заболевания. Так, по данным Каприна А.Д. и соавторов (2013 год), только в 2012 году доля больных РМЖ, выявленных на III-IV стадиях заболевания, достигла 34% [3]. В структуре смертности женщин также первое место занимают злокачественные новообразования молочной железы, доля которых составила 17,3% по РФ [16].

На сегодняшний день считается, что «золотым стандартом» выявления РМЖ является рентгеновская маммография как основной скрининговый и диагностический метод [11]. Но РМГ не всегда позволяет точно определить размер опухоли и однозначно трактовать природу выявленного узлового образования, особенно при высокой плотности ткани МЖ, когда бывает затруднительно отграничивать опухоль от здоровой ткани МЖ [13]. Также по данным исследований Schelfout K. и соавторов (2004 г.), Bagley F. H и соавторов (2004 г.), при высокой плотности железистой ткани МЖ у женщин репродуктивного возраста РМГ не всегда позволяет достоверно диагностировать даже пальпируемые образования. Использование только РМГ не позволяет диагностировать РМЖ на доклиническом этапе у 15% больных [17,22].

В последние годы ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ занимает лидирующие позиции в стандартном алгоритме лучевой диагностики РМЖ. При эхографии МЖ с использованием доплеровских режимов, кроме анатомической визуализации новообразования, можно оценить точный размер и внутреннюю структуру опухоли, ее кровоснабжение [6, 13]. Однако, по мнению авторов Watson L. и соавторов (2001 г.), Fischer U. и соавторов (1999 г.), УЗИ также имеет некоторые ограничения в выявлении новообразований при жировой трансформации МЖ, что особенно характерно для МЖ больших размеров [18,23]. По данным Корженковой Г.П. (2004 г.), при УЗИ МЖ также высока субъектив-

ность интерпретации результатов [4]. В исследовании Агафонкина С.А. (2012 г.) показано, что в диагностике фиброаденом МЖ даже эффективность пункционной биопсии достигает лишь 48%. И только комплексное использование различных диагностических методов позволяет повысить выявление новообразований молочной железы до 96% [1].

Так как прогноз при РМЖ зависит от стадии распространенности онкологического процесса и размеров опухоли к моменту начала лечения, важно диагностировать злокачественное образование на ранних стадиях развития патологического процесса, что ведет к постоянному поиску и совершенствованию новых диагностических технологий.

В последние годы в литературе появились единичные исследования с применением высокочувствительных радионуклидных методов диагностики в маммологии [20]. При этом наиболее используемым радиоактивным препаратом для сцинтиграфии молочных желез считается  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ). Доказано, что попадая в клетку, 90% данного РФП локализуется на мембранах митохондрий жизнеспособных атипичных клеток, с чем связана его диагностическая значимость [5, 19]. В исследовании Scopinaro F. и соавторов (1997 г.) было показано, что вследствие избирательной локализации  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в новообразовании молочной железы определяется гиперфиксация данного изотопа по сравнению с неизменной тканью молочной железы, которая его не аккумулирует [20]. По данным Лишманова Ю.Б. (2010 г.), сцинтиграфические исследования отражают специфичность метаболита опухоли и окружающих тканей, обладая высокой чувствительностью и специфичностью. Однако вместе с тем, из-за низкой разрешающей пространственной способности гамма-камер чувствительность метода низка при малых размерах образований молочной железы [5].

### Цель исследования

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось изучение возможностей и значение метода планарной маммосцинтиграфии по методу BSGI в ранней диагностике рака молочной железы.

### Материалы и методы

Нами в работу были включены результаты исследования основной (№1) и контрольной групп (№2).

В основную группу (№1) были включены 120 женщин в возрасте от 31 до 81 года (средний возраст -  $52,7 \pm 8,9$  лет), обратившихся в Бюджетное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики (БУ «РКОД») с подозрением на РМЖ.

Контрольная группа (№2) состояла из 20 здоровых женщин (средний возраст -  $51,8 \pm 7,6$  лет), изъявивших добровольное согласие на исследование МЖ.

Исследования проводились с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства

РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288), Федеральным законом РФ №323-ФЗ от 21.10.2011г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Обследование пациенток включало сбор жалоб, физикальный осмотр, УЗИ МЖ, РМГ (лицам старше 35 лет), планарную сцинтиграфию молочной железы (ПСМЖ), цитологическую и/или морфологическую верификацию патологического процесса.

В нашем исследовании всем пациенткам выполнены ПСМЖ, УЗИ МЖ. Рентгеновская маммография проведена 117 (97,5%) женщинам старше 35 лет (у остальных трех пациенток возраст был менее 35 лет). Все исследования проводились пациенткам с 7 по 12 дни менструального цикла (либо в период менопаузы). Результаты всех исследований описывались согласно рекомендациям системы BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System - система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы) [12].

Нами проводилась ПСМЖ на портативной мобильной гамма-камере DILON 6800, («Дилон Текнолоджис Инк.», США) с использованием компактного детектора размерами 15x20x10 см и коллиматором LEHR (низкой энергии высокого разрешения) по методу BSGI с применением радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ.

Для выполнения сцинтиграфического исследования МЖ с туморотропным радиофармпрепаратом ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) нами использовался препарат «Технетрил», приготовленный в соответствии с инструкцией производителя (Диамед, Москва), который вводился внутривенно. При этом активность РФП составляла от 370 до 740 МБк. После этого спустя 20 минут, в положении пациентки сидя, проводилась планарная маммосцинтиграфия. Укладка молочной железы осуществлялась путем непосредственного прикладывания детектора к груди и, при необходимости - дополнительной фиксации железы металлическим зажимом.

Для проведения ПСМЖ мы использовали укладки МЖ в прямой (кранио-каудальной) и косой (медио-латеральной) проекциях [11].

Аналогичные позиции использовались при выполнении РМГ на аналоговом рентгеномаммографическом аппарате «Маммо-Р-Амико» («Амико», Россия) [7,10,14].

Ультразвуковые исследования проводились на ультразвуковых аппаратах «Nemio» и «Харю» («Тошиба», Япония) с применением линейных датчиков 6-10 МГц по стандартной методике [9,13].

Планарные маммосцинтиграммы, рентгеновские маммограммы, эхограммы МЖ оценивались визуально качественно и количественно с указанием группы BIRADS по каждому диагностическому методу. При оценке маммосцинтиграмм также указывались участки патологически усиленной аккумуляции радиофармпрепарата ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) в структуре молочной железы с расчетом коэффициента дифференциального накопления (КДН), рассчитываемого как соотношение уровня накопления РФП в районе интереса (в патологическом очаге) к

уровню накопления РФП в контрольной зоне (фоновая ткань молочной железы) [8].

Достоверность ПСМЖ, РМГ, УЗИ МЖ оценивалась в сравнении с результатами цитологической и морфологической верификации биологического материала, которые были выполнены всем пациенткам. Морфологическое исследование послеоперационного биологического материала проведено в 79 (66%) случаях, из них секторальная резекция выполнена 61 (77%) пациентке, и мастэктомия произведена 18 (23%) женщинам. У остальных 41 пациентки выполнена пункционная тонкоигольная биопсия с последующей цитологической верификацией диагноза.

Весь диагностический алгоритм, использованный в основной группе, применялся и при исследовании пациенток в контрольной группе.

Статистическую обработку результатов мы проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа [2]. Выполнялось вычисление показателей описательной статистики: число наблюдений ( $n$ ), среднее арифметическое ( $M$ ), средняя ошибка средней арифметической ( $m$ ), минимальное и максимальное значения признака. Достоверность различий оценивали по параметрическому  $t$ -критерию Стьюдента ( $P$ ). Степень достоверности ( $p$ ) определялась с использованием доверительного коэффициента и числа степеней свободы ( $l$ ) по таблице. Статистические данные обрабатывались с использованием программного обеспечения StatSoft Statistika v.6.0 стандартными методами. Расчеты статистических показателей для каждого изучаемого метода в отдельности и для комбинации сцинтиграфии молочных желез с другими диагностическими методами проводились с использованием стандартных методов. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании средняя продолжительность выполнения ПСМЖ по методу BSGI в одной проекции составила  $8,5 \pm 1,5$  минуты. Выполнение всего протокола ПСМЖ заняло в среднем  $35 \pm 2,3$  минуты.

В контрольной группе (№2) характер распределения РФП в МЖ по данным ПСМЖ был следующий. На маммосцинтиграммах ткань МЖ у всех здоровых женщин была однородной за счет равномерного диффузного симметричного низкоинтенсивного накопления РФП. Зоны патологической аккумуляции РФП не определялись. Контуры соска и МЖ были четкими.

По характеру патологических изменений, выявленных при ПСМЖ, пациентки группы (№1) нами были распределены на пять групп в соответствии с категориями международной классификации BI-RADS (B-R n1-n5). Основными критериями распределения на группы являлись интенсивность и характер распределения РФП в МЖ [11]. Также при этом нами учитывалась симметричность накопления РФП в МЖ. При наличии очаговой аккумуляции РФП в ткани МЖ производился подсчет КДН, измерялись диаметральные размеры очага (таблица 1).

Таблица 1

Сцинтиграфическая характеристика групп по результатам ПСМЖ (N1=120)

| Группа                    | Характер распределения РФП в МЖ                                                                          | Число наблюдений |                  |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                           |                                                                                                          | абсолютное       | относительное, % |
| n <sub>1</sub><br>(B-R 1) | Нет патологических изменений в структуре МЖ                                                              | 34               | 28,2             |
| n <sub>2</sub><br>(B-R 2) | Наличие зон аккумуляции РФП низкой интенсивности                                                         | 2                | 1,7              |
| n <sub>3</sub><br>(B-R 3) | Наличие зон аккумуляции РФП средней интенсивности                                                        | 32               | 26,7             |
| n <sub>4</sub><br>(B-R 4) | Наличие очагов аккумуляции РФП высокой интенсивности*, КДН 1,46±0,16**                                   | 32               | 26,7             |
| n <sub>5</sub><br>(B-R 5) | Наличие очагов аккумуляции РФП сверх высокой интенсивности (гиперфиксация РФП в очаге)*, КДН 2,28±0,38** | 20               | 16,7             |

\*-  $p < 0,05$

\*\* -  $p < 0,001$

По результатам нашего исследования, категории BI-RADS характеризовались следующими маммосцинтиграфическими признаками:

Группа B-R n<sub>5</sub> - крайне высокая вероятность злокачественности (n<sub>5</sub>=20,  $p < 0,05$ .)

Во всех случаях на маммосцинтиграммах структура пораженной МЖ визуализировалась неоднородной за счет наличия очагов патологического накопления РФП на фоне ткани железы.

Патологические изменения характеризовались неоднородным ассиметричным очаговым накоплением РФП сверхвысокой интенсивности, гиперфиксацией РФП в очаге. Размер выявленных очагов патологического накопления радиофармпрепарата составил от 0,9 см до 4,3 см (средний размер 1,89±0,86 см). КДН в очаге накопления составил от 1,9 до 3,3 (среднее значение 2,28±0,38).

Неизменная ткань молочной железы и соска дифференцировалась, четко оконтуривалась за счет диффузного малоинтенсивного фонового накопления РФП без признаков патологического накопления РФП.

При морфологической верификации образований в 18 (90%) из 20 случаев выявлен рак молочной железы. Диагностирован РМЖ на следующих стадиях: T<sub>in situ</sub> - в 2 случаях; T<sub>1</sub> - в 9 случаях; T<sub>2</sub> - в 4 случаях; T<sub>3</sub> - в 2 случаях; T<sub>4</sub> - в 1 случае.

Ложноположительные результаты в группе B-R 5 выявлены в 2 (10%) из 20 случаев и морфологически были верифицированы как два случая непролиферативного фиброаденоматоза при узловой мастопатии. Ложноотрицательный результат получен в одном случае: по результатам ПСМЖ выставлено заключение «BI-RADS 4», а при морфологической верификации диагностирован РМЖ на стадии T<sub>in situ</sub>.

При этом B-R 5 по результатам РМЖ выставлено в 5 случаях, по результатам УЗИ МЖ - в 8 случаях

из 18 морфологических подтвержденных случаев РМЖ.

Группа B-R n<sub>4</sub> - подозрение на злокачественное образование (n<sub>4</sub>=32,  $p < 0,05$ ).

Во всех случаях на маммосцинтиграммах структура пораженной МЖ визуализировалась неоднородной за счет наличия очагов патологического накопления РФП на фоне ткани железы.

Патологические изменения характеризовались неоднородным ассиметричным очаговым накоплением РФП высокой интенсивности. Размер выявленных очагов патологического накопления РФП составил от 0,5 см до 3,1 см (средний размер 1,31±0,36). КДН в очаге накопления составил 1,14-2,0 (в среднем 1,46±0,16).

Неизменная ткань молочной железы и соска дифференцировалась, четко оконтуривалась за счет диффузного малоинтенсивного фонового накопления РФП.

Всем пациенткам была выполнена секторальная резекция участка патологического накопления РФП в МЖ. Морфологически в одном случае (3,1%) верифицирован РМЖ, в остальных случаях верифицирована доброкачественная патология: фиброаденома периканаликулярного и интраканаликулярного строения - 17 (53,1%) случаев, непролиферативный фиброаденоматоз (узловая мастопатия) - 11 (34,4%) случаев, непролиферативная протоковая папиллома - 2 (6,2%), хронический посттравматический мастит - 1 (3,1%).

Группа B-R n<sub>3</sub> - вероятно доброкачественные структуры (n<sub>3</sub>=32,  $p < 0,05$ ).

Во всех случаях на маммосцинтиграммах пораженная МЖ визуализировалась неоднородной структуры за счет наличия зон патологического накопления РФП на фоне ткани железы.

Патологические изменения характеризовались неоднородным ассиметричным, преимущественно диффузным накоплением РФП с участками средней аккумуляции РФП. Накопление РФП высокой интенсивности очагового характера отсутствовало.

Неизменная ткань молочной железы и соска дифференцировалась, четко оконтуривалась за счет диффузного малоинтенсивного накопления РФП.

Цитологически или морфологически были верифицированы: диффузная мастопатия, узловая мастопатия, непальпируемая липома, фибролипостома.

Группа B-R n<sub>2</sub> - доброкачественные структуры (n<sub>2</sub>=2).

Во всех случаях на маммосцинтиграммах пораженная МЖ визуализировалась неоднородной структуры за счет наличия зоны патологического накопления РФП на фоне ткани железы.

Зона патологического накопления характеризовалась малоинтенсивным диффузным ассиметричным накоплением РФП. Накопление РФП средней, высокой интенсивности очагового характера отсутствовало.

Неизменная ткань молочной железы и соска дифференцировалась, четко оконтуривалась за счет диффузного малоинтенсивного накопления РФП.

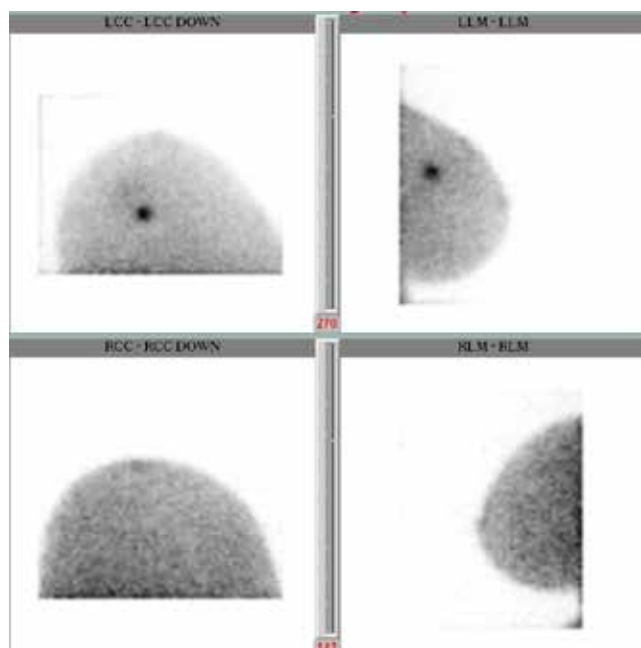
Цитологически или морфологически была верифицирована мастопатия (диффузная и узловая).

Группа В-Р  $n_1$  - какие-либо патологические структуры отсутствуют ( $n_1=34$ ,  $p<0,05$ ).

Во всех случаях на маммосцинтиграммах визуализировалась однородная ткань молочной железы за счет диффузного симметричного малоинтенсивного фонового накопления РФП с четким оконтуриванием формы молочной железы и соска. Зоны патологического накопления РФП средней, высокой интенсивности очагового или асимметричного характера отсутствовали.

Анализ полученных при ПСМЖ результатов по В-Р позволил нам выделить наиболее часто встречаемые скintiграфические признаки рака молочной железы и других доброкачественных изменений МЖ. При этом полученная при ПСМЖ картина характеризовалась следующим образом.

Во всех случаях РМЖ, выявленный методом ПСМЖ, характеризовался неоднородным асимметричным очаговым накоплением РФП, гиперфиксацией РФП в очаге, при этом показатель КДН в среднем составил  $2,28 \pm 0,38$   $p<0,001$ , что соответствовало категории BI-RADS 5. Ниже представлен клинический пример исследования больной РМЖ, диагностированной ПСМЖ. У пациентки Б., 73 лет, по данным ПСМЖ, в верхне-наружном квадранте левой молочной железы, определялся очаг гиперфиксации РФП сверхвысокой интенсивности округлой формы размерами  $1,0 \times 1,0$  см, КДН=2,8. Структура правой молочной железы была однородная, очагов гиперфиксации и зон патологического накопления РФП не было. По данным ПСМЖ было выставлено заключение: BI-RADS 5, очаговая гиперфиксация РФП в левой МЖ (рак левой молочной железы). По данным операционного материала выставлен окончательный диагноз: Рак левой молочной железы, стадия T1N0M0 (рис.1).



**Рис. 1. Маммосцинтиграфия. R – правая МЖ, L – левая МЖ, CC – кранио-каудальная проекция, ML – медиа-латеральная проекция**

Сравнительный анализ информативности диагностических методов в диагностике РМЖ отражен в таблице 2.

**Таблица 2**  
**Сравнительный анализ информативности диагностических методов в диагностике РМЖ**

| Показатели                    | ПСМЖ | РМГ | УЗИ |
|-------------------------------|------|-----|-----|
| Чувствительность, (%)         | 95   | 78  | 83  |
| Специфичность, (%)            | 98   | 98  | 97  |
| Диагностическая точность, (%) | 97,5 | 95  | 95  |

Доброкачественные новообразования характеризовались неоднородным асимметричным очаговым накоплением РФП, средней интенсивностью аккумуляции РФП в очаге, при этом показатель КДН в среднем составил  $1,46 \pm 0,16$   $p<0,001$ , что соответствовало категории BI-RADS 4.

В выявлении РМЖ в нашем исследовании показатели чувствительности и специфичности ПСМЖ по методу BSGI 95% и 98% соответственно с точностью 97,5%. При этом чувствительность и специфичность при выявлении РМЖ методом РМГ составила 78% и 98% (точность 95%), а методом УЗИ - 83% и 97% (точность 95%) соответственно.

В нашем исследовании мы выявили, что планарная маммосцинтиграфия по методу BSGI является высокочувствительным и высокоспецифичным методом в постановке диагноза РМЖ. При этом достоверного ограничения метода в зависимости от величины размера РМЖ нами не было выявлено. Минимальный размер выявленной нами опухоли МЖ составил 0,5 см. Используемая нами стандартизация укладки молочной железы, плотное прилегание детектора к ткани молочной железы позволили нам достоверно произвести оценку накопления РФП в образовании, четко анатомически локализовать опухоль в ткани молочной железы, произвести замеры патологического очага, соответствующих анатомическому субстрату опухоли, что в последующем было подтверждено результатами оперативного вмешательства на МЖ. Нами были получены достоверные маммосцинтиграфические характеристики, позволяющие с высокой степенью вероятности предположить наличие злокачественного процесса независимо от объема и структуры МЖ, плотности железистой ткани, возраста женщины, размера патологического очага.

### Заключение

Таким образом, результаты нашей работы показали, что метод ПСМЖ, выполненный с усовершенствованной технологией с использованием компактного детектора, показал более высокую диагностическую значимость в выявлении раннего РМЖ по сравнению с данными РМГ и УЗИ МЖ. Мы считаем, что ПСМЖ по методу BSGI должна применяться на дооперационном этапе исследования всех пациенток с подозрением на злокачественное новообразование МЖ в алгоритме ранней диагностики рака молочной железы.

**Список литературы**

1. Агафонкин С.А. Пункционная биопсия в диагностике фиброаденомы молочной железы // The Journal malignant tumours. – 2012. – Т.2. – №2. – С. 129-130.
2. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований / Под ред. академика РАМН В.И. Чиссова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010. – 543 с.
3. Атлас рентгенологических укладок / Под ред. Т.Б. Мёллер и др. – М.: Мед. Лит, 2005 – С. 220-221.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, - 1999. - 459 с.
- 4 Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. – М.: Видар, 1996. – II том, 408 с. - С. 331-334.
5. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. - М.: Стром, - 2004. - 128 с.
6. Мальчугина Е.Л., Бурцев А.К., Степанов Е.А., Диомидова В.Н. Применение маммосцинтиграфии по методу BSGI в диагностике новообразований молочной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т.3. – №2. – С. 351-352.
7. Миронов С.П., Касаткин Ю.Н. Детская радиология. – М.: РМАПО, 1993. – 206 с.
8. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2010. - Т.1 - 290 с.
9. Нуднов Н.В., Смирнова О.А., Новикова Е.В. Методики рентгенологического исследования молочной железы. – М.: ФГОУ ДПО «ИПК ФМБА», - 2011. - 33 с.
10. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез / Под ред. Г.Е. Труфанова. – СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2009. - 351 с., ил.
11. Система описания и обработки данных исследования молочной железы / Под ред. В.Е. Синицына. - М.: Медпрактика. - 2010. - 464 с.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2000 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. - 285 с.
13. Состояние диагностической помощи при заболеваниях молочной железы в Российской Федерации в 2008 году / Под ред. профессора Н.И. Рожковой – М.: РНЦРР МЗ и СР РФ, 2009. - 138 с.
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013. - 289 с.
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013. - 231 с.
16. Bagley F. H. The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer // Arch. Surg. – 2004. – Vol. 139. - P. 380-383.
17. Fischer U, KopkaL, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach// Radiology. – 1999. – Vol. 213. - P. 881-888.
18. Koizumi K., Toyama K., Araki T. Uptake of Tc-99m tetrafulmin, Tc-99m MIBI and 201Tl in tumour cell line // Eur. J. Nuc. Med. – 1996. – Vol. 37. - P. 1551-1556.
19. Pauwels E., McCready V., Stoot J., van Deuzen D. The mechanism of accumulation of tumour-localising radiopharmaceuticals // Eur. J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 25. - P. 277-305.
20. Scopinaro F., Scillaci O., Ussov W. et al. A three center study on the diagnostic accuracy of 99mTc-MIBI scintimammography // Anticancer Res. – 1997. – Vol. 17(3B). - P.1631-1634.
21. Schelfout K., VanGoethem M., Kersschot E. e. a. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment // Eur. J. Canc. Surg. – 2004. – Vol. 30. - P. 501-507.
22. Watson L. Breast cancer: diagnosis, treatment and prognosis // Radiol. Technol. – 2001. – Vol. 73. - P. 45-61.

## СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ И ВЫБОРОЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО IIIA(N2) СТАДИИ

**Е.О. Манцырев, А.В. Важенин, О.А. Гладков, А.А. Лукин,  
М.Н. Миронченко, Я.А. Гнатюк, С.Н. Тимофеев**

ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск

**Манцырев Евгений Олегович,**

врач отделения торакальной хирургии ЧОКОД,  
454000, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42,  
e-mail: dr.Mancirev@mail.ru

**Важенин Андрей Владимирович,**

зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии  
ЮУГМУ, гл. врач ЧОКОД, член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор,

**Гладков Олег Александрович,**

зав. отделением химиотерапии ЧОКОД, д-р мед. наук,

**Лукин Андрей Александрович,**

зав. торакальным отделением ЧОКОД, канд. мед. наук,

**Миронченко Марина Николаевна,**

врач отделения торакальной хирургии ЧОКОД, канд. мед. наук,

**Гнатюк Яков Анатольевич,**

врач отделения торакальной хирургии ЧОКОД,

**Тимофеев Сергей Николаевич,**

врач отделения торакальной хирургии ЧОКОД

В статье приводятся результаты комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого IIIA(N2) стадии с систематической и выборочной медиастиальной лимфодиссекцией. Выявлено, что выборочная медиастиальная лимфодиссекция применима у пациентов с неплоскоклеточным морфологическим вариантом опухоли и правосторонней локализации рака легкого IIIA(N2) стадии в комбинированном лечении с применением адъювантной лучевой терапии.

Выполнение систематической медиастиальной лимфодиссекции в комбинированном лечении при плоскоклеточном раке легкого и расположении опухоли в левом легком увеличивает безрецидивную и общую пятилетнюю выживаемость больных.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, выборочная медиастиальная лимфодиссекция, систематическая медиастиальная лимфодиссекция, комбинированное лечение.

## SYSTEMATIC AND SAMPLING MEDIASTINAL LYMPH NODE DISSECTION OF COMBINED TREATMENT OF NON-SMALL CELLS LUNG CANCER IIIA(N2) STAGE

**E.O. Mantsyrev, A.V. Vazhenin, O.A. Gladkov, A.A. Lukin,  
M.N. Mironchenko, Ya.A. Gnatiuk, S.N. Timofeev**

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Chelyabinsk

This article provides results of combined modality treatment of patients with stage IIIA(N2) non-small cells lung cancer with systematic and selective lymph node dissection. Elicit that the selective lymph node dissection is valid for patients with stage IIIA(N2) squamous cell carcinoma and right-sided lung cancer when we provide combined modality treatment using adjuvant radiation therapy. Carrying out that the systematic lymph node dissection is extend disease-free survival and five-year survival rate when we provide combined modality treatment for patients with stage IIIA(N2) squamous cell carcinoma and left-sided lung cancer.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, sampling mediastinal lymph node dissection, systematic mediastinal lymph node dissection, combined treatment.

## Введение

Стандартом хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) является радикальная операция в объеме лоб-, билоб- или пневмонэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией [1]. Такой объем хирургического вмешательства, по мнению большинства авторов, позволяет наиболее адекватно оценить распространенность опухолевого процесса [3]. В то же время опубликован ряд работ, наглядно демонстрирующих сопоставимость результатов лечения у больных немелкоклеточным раком легкого при выполнении систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекции [5,7]. Однако, большинство этих исследований посвящены только хирургическому компоненту терапии НМРЛ без оценки отдаленных результатов комплексного лечения [1,6].

Проведение послеоперационной дистанционной гамма-терапии на пути лимфооттока у данной категории больных позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения [4].

Сопоставление результатов комбинированного лечения у больных НМРЛ IIIA(N2) стадии с систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекцией позволит не только оценить влияние объема удаляемых лимфатических узлов средостения на отдаленные результаты лечения, но и определить возможности проведения наименее травматичного и более эффективного метода лечения.

## Цель исследования

Изучить влияния систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекции на непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого IIIA(N2) стадии с проведением адьювантной лучевой терапией.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA(N2) стадии в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере (ГБУЗ «ЧОКОД»).

Отбор пациентов для анализа осуществлялся по следующим критериям включения в исследование:

- 1) немелкоклеточный рак легкого T1-3N2M0 III а стадии;
- 2) морфологическое подтверждение диагноза;
- 3) проведенное радикальное хирургическое лечение в объеме лобэктомии, билобэктомии или пневмонэктомии;
- 4) выполненная систематическая или выборочная медиастинальная лимфодиссекция;
- 5) проведенная послеоперационная дистанционная гамма-терапия на пути лимфооттока.

Не подлежали включению в исследование:

- 1) проведенная адьювантная химиотерапия;
- 2) выявление отдаленных метастазов в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, мы выбрали 111 пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA(N2) стадии

после комбинированного лечения. Больные были разделены на две группы с учетом объема выполненной лимфодиссекции. Первую группу составили пациенты с систематической медиастинальной лимфодиссекцией (СМЛД)  $n=60$ , вторую – с выборочной медиастинальной лимфодиссекцией (ВМЛД)  $n=51$ . Вторым этапом лечения выполнялась послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) на пути лимфооттока до суммарно-очаговой дозы 46-50 Гр.

По основным прогностическим факторам: размер опухоли, локализация, гистологическое строение, степень дифференцировки опухоли, объем выполненной операции – достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено ( $p>0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с выборочной является более травматичным этапом операции в связи с выполнением дополнительных вмешательств на органах и структурах средостения. Таким образом, мы в первую очередь изучили влияние объема лимфодиссекции на непосредственные результаты лечения: продолжительность операции, интраоперационную кровопотерю и количество отделяемого по дренажам в первые сутки после операции (таблица 1).

**Таблица 1**  
**Продолжительность операции и объем кровопотери в зависимости от варианта медиастинальной лимфодиссекции**

| Показатели                                          | СМЛД     | ВМЛД     | p    |
|-----------------------------------------------------|----------|----------|------|
| Медиана времени операции                            | 238 мин. | 210 мин. | 0,05 |
| Медиана объема интраоперационной кровопотери        | 275 мл   | 250 мл   | 0,40 |
| Медиана объема отделяемого по дренажам в 1-ые сутки | 350 мл   | 285 мл   | 0,39 |

Представленные данные свидетельствуют о значительном снижении продолжительности операции при выполнении выборочной медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с системной ( $p=0,05$ ). При оценке интраоперационной кровопотери не выявлено существенной разницы между исследуемыми группами. В то же время, у больных с ВМЛД по сравнению с СМЛД отмечена тенденция уменьшения количества отделяемого по дренажам в первые сутки после операции.

В послеоперационном периоде осложнения наблюдались у 14 пациентов (12,6%). В I группе хирургическое лечение сопровождалось осложнениями у 7 больных (11,7%): внутриплевральное кровотечение – 5%, несостоятельность культи бронха – 5%, ранение грудного лимфатического протока – 1,7%. Во II группе хирургические осложнения были отмечены только у 3 (6%) больных – несостоятельность культи бронха.

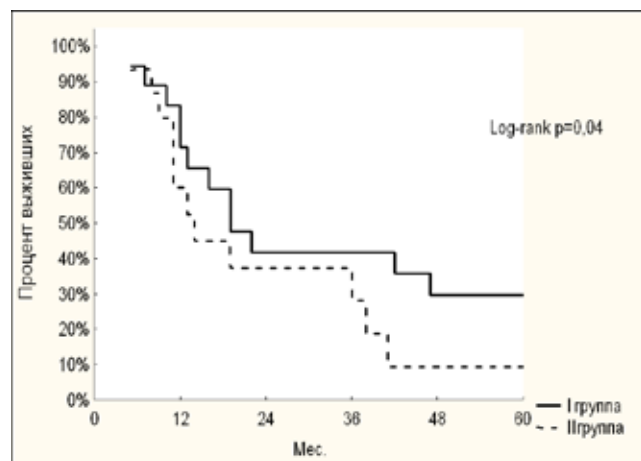
Таким образом, более часто послеоперационные осложнения возникали при выполнении си-

стематической медиастинальной лимфодиссекции. Только в I группе отмечены такие осложнения, как внутриплевральные кровотечения и ранение грудного лимфатического протока. Несостоятельность культи бронха после выполнения СМЛД у 2 (3,4%) пациентов сопровождалась развитием эмпиемы плевры. При сравнении групп по сумме этих показателей не выявлено достоверных различий увеличения послеоперационных осложнений при выполнении систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с выборочной ( $p>0,05$ ).

Оценка отдаленных результатов комбинированного лечения больных проводилась по таким основным прогностическим факторам как локализация, морфологическое строение опухоли и объем проведенной операции.

У пациентов с опухолями правого легкого мы не выявили достоверных различий в безрецидивной (БРВ) и общей 5-летней выживаемости (ОВ) между исследуемыми группами. Так, в I группе пятилетняя ОВ составила 24%, во II – 16% ( $p>0,05$ ).

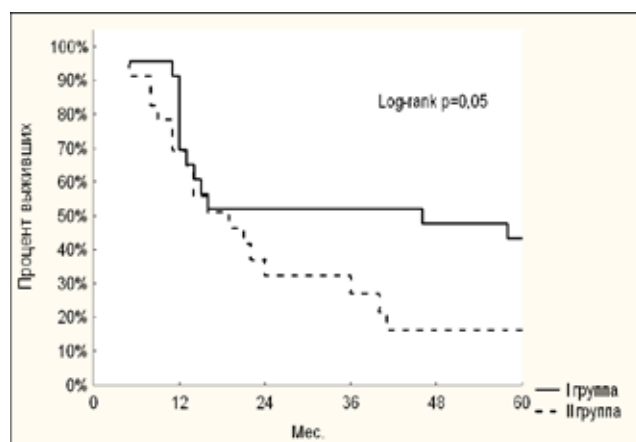
Анализируя полученные данные, при локализации опухоли в левом легком нами выявлено увеличение медианы безрецидивной выживаемости у больных в I группе, которая составила 16 мес., в то время как во II группе – 12 мес. Также отмечено достоверное увеличение 5-летней БРВ: соответственно 31% и 10% ( $p<0,05$ ). У больных с систематической медиастинальной лимфодиссекцией медиана пятилетней ОВ составила 19 мес., с ВМЛД – 13 мес., общая 5-летняя выживаемость – 29,7% и 9% соответственно ( $p<0,05$ ) (рис.1).



**Рис. 1. Выживаемость больных при локализации опухоли в левом легком**

Несмотря на объединение различных опухолей в одну группу немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточный и железистый рак легкого имеют разный прогноз и чувствительность к проводимому лечению, в том числе и послеоперационной лучевой терапии [4]. С учетом морфологического строения опухоли было проведено сравнение пациентов с плоскоклеточным и немелкоклеточным раком легкого в исследуемых группах.

У больных плоскоклеточным раком легкого после проведенного комбинированного лечения выявлено достоверное увеличение БРВ при выполнении систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с выборочной (рис. 2).



**Рис. 2. Выживаемость больных плоскоклеточным раком легкого после проведенного комбинированного лечения**

Медиана БРВ в I группе составила 31 мес., во II группе – 14,5 мес., 5-летняя безрецидивная выживаемость – 42% и 12% соответственно ( $p<0,05$ ). Также отмечено увеличение медианы общей выживаемости на 30 мес., общая 5-летняя выживаемость у пациентов с СМЛД составила 43,4%, с ВМЛД – 16% ( $p<0,05$ ).

При сравнении отдаленных результатов комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого IIIA(N2) стадии были получены менее удовлетворительные показатели. Так, медиана БРВ в I группе составила 12 мес., во II – 11,5 мес. Достоверных различий общей 5-летней выживаемости у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в зависимости от объема лимфодиссекции не выявлено: медиана в I группе составила 13 мес., во II гр. – 11 мес., 5-летняя выживаемость в обеих подгруппах не превышала 10%.

Полученные данные обусловлены особенностями метастазирования этих двух вариантов немелкоклеточного рака легкого. Плоскоклеточный рак характеризуется активным лимфогенным метастазированием, в то время как железистый рак легкого наиболее часто метастазирует гематогенным путем, таким образом, эта вероятность выше у больных IIIA(N2) стадии.

Так как пневмонэктомия является более травматичной и калечащей операцией по сравнению с лобэктимией, это прямо или опосредованно оказывает влияние на работу сердечно – сосудистой системы. На наш взгляд, особенно интересным представляется определение влияния объема операции и медиастинальной лимфодиссекции на безрецидивную и общую выживаемость.

Нами проанализированы данные по БРВ в исследуемых группах при выполнении лобэктимии: медиана времени до рецидива в I группе составила

15 мес., во II – 16 мес., 5-летняя БРВ - 29% и 23% соответственно. Медиана ОВ была меньше в I группе, составляя 19 мес., по сравнению со II группой – 24 мес., общая 5-летняя выживаемость не имела значимых различий. Так, при выполнении лобэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией пятилетняя ОВ равнялась 28%, при выборочной – 26%. Статистический анализ представленных данных не выявил достоверной разницы.

У больных после пневмонэктомии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого IIIA(N2) стадии медиана времени до наступления рецидива заболевания составила 12 мес. в I и II группах. Анализ данных по общей выживаемости показал несколько большую медиану выживаемости у больных после пневмонэктомии с СМЛД (14 мес.) по сравнению с ВМЛД (13 мес.), общая 5-летняя выживаемость в I группе составила 28%, во II – 18%. Таким образом, при сравнении показателей БРВ и 5-летней ОВ у больных после лобэктомии и пневмонэктомии достоверных различий не выявлено.

### Заключение

Приведенные выше данные позволяют сделать вывод о возможности применения выборочной лимфодиссекции в комбинированном лечении пациентов немелкоклеточным раком легкого IIIA(N2) стадии. Данный вариант лимфодиссекции сокращает время операции на 28 минут и позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений.

Выборочная медиастинальная лимфодиссекция применима у пациентов при неплюскоклеточном морфологическом варианте опухоли и правосторонней локализации рака легкого IIIA(N2) стадии в комбинированном лечении с применением адъювантной лучевой терапии. Выполнение система-

тической медиастинальной лимфодиссекции при плоскоклеточном варианте опухоли достоверно увеличивает медиану безрецидивной выживаемости на 15,5 мес. и общую пятилетнюю выживаемость на 27%, а у больных с расположением опухоли в левом легком достоверно увеличивает общую пятилетнюю выживаемость на 20%.

### Список литературы

1. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
2. Рак легкого / Под ред. В.И. Чиссова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 160 с.
3. Трахтенберг А.Х. Особенности диагностики и лечения рака легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, С.А. Седых // Пульмонология. – 2008. – №4. – С. 5-7.
4. Цыб А.Ф. Терапевтическая радиология: руководство для врачей / А.Ф. Цыб, Ю.С. Мардынский. – М.: ООО «МК», 2010. – 252 с.
5. Darling G.E. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial / G.E. Darling, M.S. Allen // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Vol. 141. – P. 662-668.
6. Harvey I. P. Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer / I.P. Harvey. – 2010. – P. 1040.
7. Lardinois D. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer / D. Lardinois, P. Leyn // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2006. – Vol.30. – P. 787-792.

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ СКЕЛЕТА

**Н.В. Расулова, Д.Т. Арыбжанов, Ф.З. Джалалов, Кьенг Хван Ким**

Республиканский Специализированный Центр Хирургии им. акад. В. Вахидова, отделение радиоизотопной диагностической лаборатории, г. Ташкент, Респ. Узбекистан  
Южно – Казахстанский областной онкологический диспансер, отделение химиотерапии и эндоваскулярной онкологии, г. Шымкент, Респ. Казахстан  
Республиканский Научный Центр Экстренной медицинской помощи, отделение интервенционной радиологии, Рг. Ташкент, Респ. Узбекистан  
Госпиталь Хундай, отделение ортопедии, г. Намьянгжу, Южная Корея

**Расулова Нигора Валиевна,**

зав. отделением радиоизотопной диагностической лаборатории  
Республиканского Специализированного Центра Хирургии им.  
акад. В. Вахидова,  
100115, Респ. Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фархадская, д. 10,  
тел. (+99871) 277-26-51,  
e-mail: niga\_r@mail.ru

**Арыбжанов Дауранбек Турсункулович,**

зав.отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии  
Южно-Казахстанского областного онкологического диспансера,  
160021, Респ. Казахстан, г. Шымкент, ул. А. Байтурсынова, б/н,  
тел. 8 (7252) 22-19-54,  
e-mail: davran\_a@mail.ru

**Джалалов Фаррух Зиявутдинович,**

врач отделения интервенционной радиологии Республиканского  
Научного Центра Экстренной медицинской помощи,  
100115, Респ. Узбекистан, г. Ташкент, ул.Фархадская, д. 10,  
тел. (+99897) 7051733,  
e-mail: dj\_fa@mail.ru

**Кьенг Хван Ким,**

главный директор спинального центра, отделение ортопедической  
хирургии госпиталя Хундай,  
472-701, Hunday General Hospital 663, Janghyen-Ri, Jinjeip-Eup, South Korea,  
тел. 8 (210) 378-66-576,  
e-mail: ponticuli@naver.com

Анализированы результаты лечения 14 больных раком желудка с метастазами в кости скелета, которым проводилась стабилизация метастатических позвонков путем вертебропластики, системная радионуклидная терапия Самарием – 153 оксабиформом и внутривенные инфузии Золендроновой кислоты 4 мг 1 раз в 28 дней. При применении данной методики отмечено снижение боли вследствие стабилизации позвонков, наступившее в первые 12 часов после вертебропластики (ср. значение  $4,8 \pm 1,2$  часа: от 30 минут до 12 часов), среднее значение интенсивности боли снизилось до  $4,5 \pm 0,6$  (от 2 до 6).

После терапии костных метастазов Самарием-153 оксабиформом интенсивность болевого синдрома снизилась через  $3,9 \pm 0,3$  дней (от 2 до 6) и достигла уровня  $0,9 \pm 0,5$  (от 0 до 2). Значение по болевой шкале до и после лечения статистически достоверно отличалось и составило  $P < 0,0001$ .

Таким образом, комбинация вертебропластики, радионуклидной терапии самарием-153 оксабиформом и системной терапии бисфосфонатами (Золендроновая кислота) у больных раком желудка с метастазами в кости позволяет проводить лечение при наличии или угрозе переломов позвонков, что дает возможность расширить показания для паллиативной радионуклидной терапии и повысить эффективность лечения тяжелой категории больных с множественными метастазами в кости и болевым синдромом. Предложенный подход позволяет быстро достичь стойкого и выраженного снижения интенсивности болевого синдрома, существенно снизить потребность в анальгетиках.

**Ключевые слова:** системная радионуклидная терапия, вертебропластика, костные метастазы, перелом позвоночника.

## THE POSSIBILITY OF TREATING PATIENTS WITH GASTRIC CANCER WITH METASTASES TO THE BONES OF THE SKELETON

**N.V. Rasulova, D.T. Arybzhonov, F.Z. Dzhalalov, Kyeong Hwan Kim**

Acad. V. Vakhidov's Republican Specialized Center of Surgery, Department of radioisotope diagnostic laboratory, Uzbekistan, Tashkent

South – Kazakhstan Regional Oncology Center, Department of chemotherapy and endovascular oncology, Shymkent, Kazakhstan

National Research Centre for Emergency Medicine, Department of Interventional Radiology, Tashkent, Uzbekistan

Hospital Hyundai, Department of Orthopaedics, Namyangzhu, South Korea

The results of treatment of 14 patients with gastric cancer with metastases to the bones of the skeleton were analyzed, which was conducted by the stabilization of metastatic spine vertebroplasty, systemic radionuclide therapy with samarium-153 oksabiforom and intravenous infusion by Zolendronic acid 4 mg 1 time in 28 days. When applying this method decreased by stabilizing vertebral pain occurred in the first 12 hours after vertebroplasty (cf. value  $4.8 \pm 1.2$  hours, from 30 minutes to 12 hours), the average pain intensity decreased to  $4.5 \pm 0.6$  (from 2 to 6). After the treatment of bone metastases with samarium-153 oksa-

bifor, pain intensity decreased by  $3,9 \pm 0,3$  days (range from 2 to 6) and reached the level of  $0,9 \pm 0,5$  (from 0 to 2). Value pain scores before and after treatment was significantly different, and was  $P < 0,0001$ .

Thus, the combination of vertebroplasty, radionuclide therapy with samarium-153 oksabifor and systemic therapy with bisphosphonates (Zolendronic acid) in patients with gastric cancer with bone metastases can be treated in the presence or threat of vertebral fractures, which gives an opportunity to expand the indications for palliative radionuclide therapy and improve efficiency treatment of severe category of patients with multiple bone metastases and pain. The proposed approach allows us to quickly achieve durable and pronounced reduction in pain intensity, significantly reduce the need for analgesics.

**Keywords:** systemic radionuclide therapy, vertebroplasty, bone metastases, spinal fracture.

## Введение

По данным ВОЗ, ежедневно в мире более 3500000 человек со злокачественными новообразованиями обращаются за помощью к врачу. В первую очередь, они нуждаются в обезболивании. При распространенных опухолях стойкая боль преследует уже 45-100% больных. У 20-40% из них купировать болевой синдром общепринятыми методами не удастся. Несмотря на существенный прогресс, обусловленный модернизацией лучевой терапии, разработкой и применением новых химиопрепаратов, совершенствованием гормонотерапии, широким использованием бисфосфонатов, появлении таргетных препаратов, лечение на стадии костного метастазирования по-прежнему представляет сложную во многих отношениях проблему.

Костные метастазы остаются основной причиной смертности у онкологических больных и являются одним из значимых проявлений болезни. Они встречаются у 65-75% больных раком молочной железы и раком простаты, у 30-40% больных раком легких и у значительного числа пациентов с раком щитовидной железы, раком мочевого пузыря и раком почек.

При раке желудка и опухолях желудочно-кишечного тракта метастазы в кости могут встречаться у 1-5% больных [4]. Болевой синдром вследствие костного метастазирования встречается у 70% больных [13,14]. От 60% до 84% из всех случаев метастазирования поражается костная ткань, у 70% из которых приводит к болевому синдрому [7].

При этом среди всех опухолей, в том числе и при раке желудка в 30% - 70% случаев чаще всего костные метастазы поражают позвоночник [2,6].

В группе больных с костным метастазированием увеличивается риск патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, параличей и как следствие – увеличивается смертность. Доказано, что частота данных событий в первый год после обнаружения костных метастазов встречается у 47,6% пациентов [8]. Поражение костей скелета подразделяется на три вида: остеолитические (связанные с повышенным разрушением кости); остеобластические (связаны с чрезмерным формированием кости и костной массы) и смешанные (сочетание остеолитического и остеобластического поражения). Механизм возникновения боли обычно связан с потерей костной ткани при остеолитических метастазах, однако остеобластические метастазы приводят к болям вследствие нарушения однородности кости, приводя к функциональной боли. Прогрессивное

вовлечение кортикального слоя приводит к ослаблению аксиальной прочности кости и ведет к ее нестабильности. На этой стадии заболевания у 50% больных с множественным поражением костей скелета химиотерапия оказывается неэффективной [3].

Лучевая терапия показала себя высокоэффективным методом при ограниченном метастазировании, однако невозможна у больных с распространенным процессом [5]. К тому же, в то время, пока производится лечение одного метастатического участка, боль может появиться в другом [7]. Более того, лучевая терапия остается стандартом терапии у больных с локальной болью, но не у больных с угрозой патологического перелома [9]. Несмотря на то, что лучевая терапия позволяет эффективно уменьшить опухоль в объеме, она не может предупредить возникновение патологических переломов, так как не обеспечивает прочность позвонков по переднему контуру [10].

В последнее время все больше внимания акцентируется на ухудшении качества жизни пациентов из-за метастатического поражения позвоночника, однако тактика лечения данной категории больных остается спорной [15].

При метастатическом поражении костей скелета при раке желудка необходима индивидуализация подхода к лечению и применение комплексного подхода с включением в программу лечения как химиотерапии, так и системной радиотерапии с применением радионуклидов.

Преимущество системной радионуклидной терапии заключается в том, что она позволяет одновременно проводить лечение множественных метастазов. Так как введенные внутривенно радиофармпрепараты (РФП) обладают способностью к избирательному накоплению в метастатических очагах костной ткани и благодаря наличию в своем составе бета-излучающих радионуклидов, они воздействуют непосредственно на патологические очаги, вызывая стойкое подавление болевого синдрома [11]. К сожалению, угроза компрессии спинного мозга и патологические переломы позвонков являются противопоказаниями к радионуклидной терапии. Однако, у большинства пациентов с костным метастазированием уже имеются сегменты с высоким риском перелома. Поэтому стабилизация таких сегментов при помощи вертебропластики может позволить проводить дальнейшее лечение костных метастазов с применением радионуклидной терапии. Вертебропластика – малоинвазивный метод,

основанный на чрескожном пункционном (чаще транспедикулярным доступом) введении полиметилметакрилата (костного цемента) в тело позвонка для его укрепления и снижения боли.

Прогрессирующий болевой синдром при метастазах в кости скелета требует применения локальной лучевой и/или системной радионуклидной терапии. При этом больные с распространенным метастатическим процессом в костной системе нередко имеют высокий риск переломов позвонков, что является противопоказанием к проведению системной радионуклидной терапии. Метод чрескожной пункционной вертебропластики может позволить «обойти» это препятствие. Предлагаемый комплексный подход к лечению пациентов с множественными костными метастазами, включающий радионуклидную терапию и вертебропластику, может позволить повысить эффективность паллиативной терапии этой категории больных.

Мы имеем небольшой опыт лечения больных раком желудка с метастазами в кости. Нами было обследовано и пролечено 14 больных: 6 женщин и 8 мужчин в возрасте от 32 до 62 лет, средний возраст составлял  $53,8 \pm 2,7$  лет. Все больные имели ранее установленный диагноз рака желудка, по поводу которого получили комбинированное лечение – радикальная операция + адъювантные курсы химиотерапии. При контрольном обследовании через 2-2,5 года у пациентов был установлен распространенный метастатический процесс в костях. Все больные взяты на лечение в связи с прогрессирующим на фоне ранее проводимого лечения болевым синдромом.

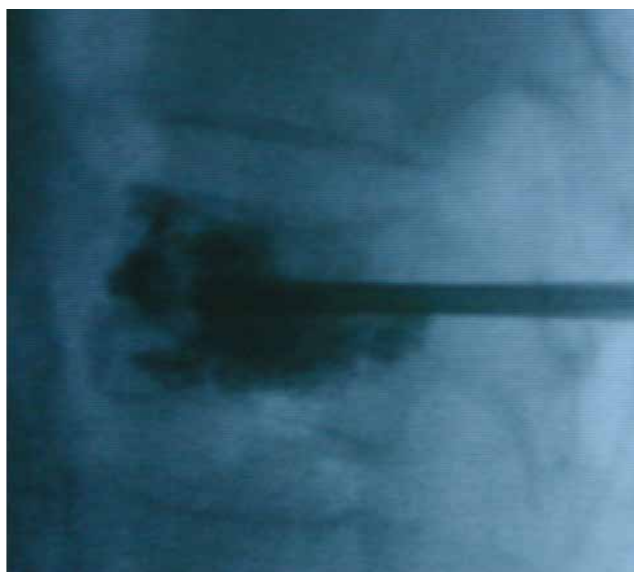
Оценка интенсивности болевого синдрома осуществлялась согласно 10 бальной шкале, где 0 – нет боли и 9 – нетерпимая боль. Среднее значение интенсивности боли до лечения составляло  $8,6 \pm 0,1$  (от 8 до 9). Данная оценка производилась до лечения, после вертебропластики и после радионуклидной терапии Самарием-153 оксабиформом с определением времени до максимального снижения/купирования болевого синдрома и его интенсивности.

Для подтверждения количества уровней с переломами и угрозой компрессии спинного мозга, а также для определения анатомических особенностей пораженных позвонков всем больным проводилась компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Среднее количество уровней с угрозой компрессии спинного мозга и переломами было  $2,6 \pm 0,3$  (от 1 до 4).

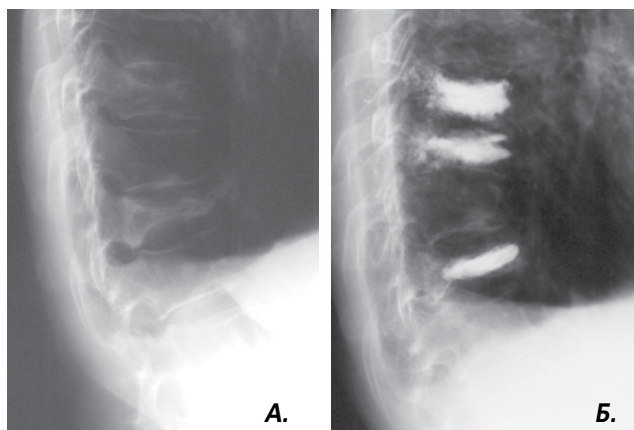
Всем пациентам провели последовательное комбинированное лечение. На первом этапе с целью системного воздействия на очаги костного метастазирования больным назначили Золендроновую кислоту внутривенно-капельно, 1 раз в 28 дней. Далее для стабилизации метастазов в позвонки, где имела угроза перелома со сдавлением спинного мозга, произвели вертебропластику с последующей системной радионуклидной терапией Самарием-153 оксабиформом. В дальнейшем пациенты продолжали амбулаторно получать Золендроновую кислоту в сочетании с препаратами кальция – таблетки Кальций – Д3 форте внутрь по 2 таблетки в сутки.

### Материалы и методы

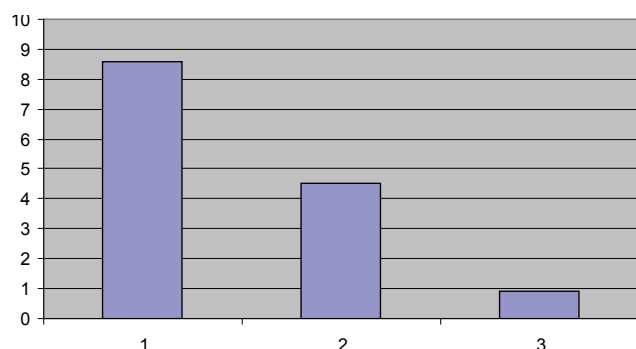
Вертебропластика (ВП) выполнялась в асептических условиях рентгеноперационной (универсальная ангиографическая установка Philips Allura Xper FD 20) под местной анестезией в положении больных лежа на животе. Введение игл для вертебропластики в тело позвонка осуществлялось транспедикулярным доступом под постоянным флюороскопическим контролем. В тело пораженного позвонка вводился костный цемент в различном объеме. После удаления игл выполнялась рентгенография легких в прямой и боковой проекциях, накладывалась асептическая наклейка. В раннем послеоперационном периоде назначались антибиотики широкого спектра действия и при необходимости – нестероидные противовоспалительные препараты (рис. 1, 2а, 2б).



**Рис. 1. Чрескожная вертебропластика. Введение костного цемента в тела позвонков под рентгенологическим контролем**



**Рис. 2. Чрескожная вертебропластика. Больной И., 65 лет. Диагноз: Рак желудка. Метастазы в грудной отдел позвоночника – Th-6-7. Th-10. А. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника до введения костного цемента. Б. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника после введения костного цемента**



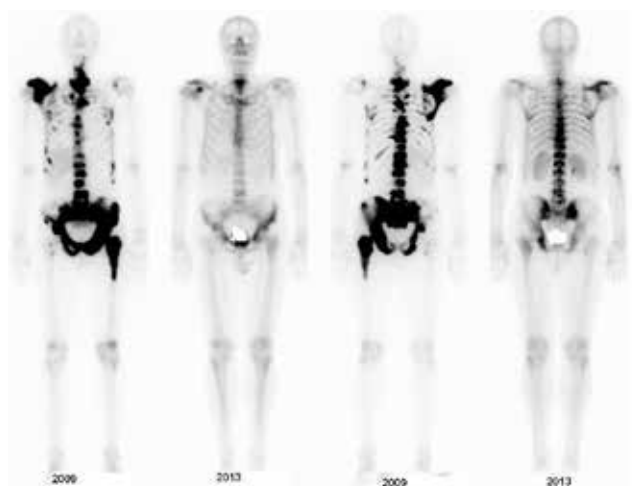
**Рис. 3. Результаты лечения. Среднее значение интенсивности боли согласно 10-балльной шкале:**  
 1. До лечения –  $8,6 \pm 0,1$ ; 2. После вертебропластики –  $4,5 \pm 0,6$ ; 3. После радионуклидной терапии Самариум – 153 оксабиформом –  $0,9 \pm 0,5$

### Результаты и обсуждение

Перед системной радионуклидной терапией всем больным была проведена оценка гематологических показателей. Критерии отбора включали следующие гематологические критерии: уровень гемоглобина выше 90 гр/л, лейкоцитов выше  $4 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – выше  $100 \times 10^9$ /л. Системную радионуклидную терапию Самариум-153 оксабиформом больные получали через 3-7 дней после вертебропластики. РФП вводился внутривенно в паллиативной дозе из расчета 37 MBq/кг веса больного. Контрольное сканирование осуществлялось непосредственно в день проводимой терапии. Сканирование всего тела с РФП Tc99m технефор, КТ и МРТ исследования повторялись через 4-8 месяцев после терапии.

По данным нашего исследования, снижение болевого синдрома в результате стабилизации позвонков после проведения вертебропластики наступало за период от 30 минут до 12 часов после проведенной процедуры, в среднем составило  $4,8 \pm 1,2$  часа. Однако, вследствие того, что у пациентов был распространенный метастатический процесс, болевой синдром после вертебропластики полностью не купировался. Среднее значение интенсивности боли по 10-балльной шкале снижалось до  $4,5 \pm 0,6$  (от 2 до 6). После проведенной радионуклидной терапии Самариум-153 оксабиформом дальнейшее снижение болевого синдрома наступило через  $3,9 \pm 0,3$  дня (от 2 до 6 дней). Практически у всех больных болевой синдром практически полностью купировался и в среднем составлял  $0,9 \pm 0,5$  (от 0 до 2) (рис. 3).

Интенсивность болевого синдрома до лечения, после вертебропластики и после проведенной радионуклидной терапии, а также введения Золендроновой кислоты статистически достоверно снизилась ( $P < 0,0001$ ). Больные после проведенного комбинированного лечения в последующие 4-8 месяцев не нуждались в анальгетиках. В последующем, согласно данным сцинтиграфии костей скелета, дальнейшего прогрессирования костных метастазов не наблюдалось. У 9 больных при повторном



**Рис. 4. Сцинтиграфия пациентки К., 55 лет, диагноз: Рак желудка T3N1M1, IV St. Множественные метастазы в кости скелета. Сравнение данных сцинтиграмм от 2009 г. и 2013 г., где отмечается положительная динамика на фоне радионуклидной терапии (значительная регрессия метастатических очагов в костях скелета)**

исследовании значительно снизилось количество и интенсивность метастатических очагов (рис 4).

### Заключение

Таким образом, комбинация вертебропластики, радионуклидной терапии самариум-153 оксабиформом и системная терапия бисфосфонатами (Золендроновой кислотой) у больных раком желудка с метастазами в кости позволяет проводить комбинированное лечение, что дает возможность расширить показания для паллиативной радионуклидной терапии и повысить эффективность лечения этой тяжелой категории больных. Предложенный подход позволяет быстро достичь стойкого и выраженного снижения интенсивности болевого синдрома, существенно снизить потребность в анальгетиках и улучшить качество жизни пациентов.

### Список литературы

1. Barbanti Brodano G., Cappuccio M., et al. Vertebroplasty in the treatment of vertebral metastases: clinical cases and review of the literature // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2007. – Vol. 11. – P. 91-100.
2. Bodei Lisa, Lam Marnix, Chiesa Carlo, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2008.
3. Boland PJ, Lane JM, Sundaresan N. Metastatic disease of the spine // Clin Orthop Relat Res. – 1982. – Vol. 169. – P. 95-102.
4. Bunting R., Lamont-Havers, W., Schweon, D., Kliman, A., Pathologic fracture risk in rehabilitation of patients with bony metastases // Clin Orthop. – 1985. – Vol. 192. – P. 222-227.
5. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies // Cancer Treat Rev. – 2001. – Vol. 27. – P. 165-176.

6. Falkmer U., Jarhult J., Wersall P. et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases // Acta Oncol. – 2003. – Vol. 42. – P. 620–633.
7. Harrington K.D. Metastatic disease of the spine // J Bone Joint Surg Am. – 1986. – Vol. 68. – P. 1110–1115.
8. Houfu Deng et al. Radiopharmaceutical (Sm-153-EDTMP) therapy of skeletal metastases: clinical application in 350 patients // The Journal of Radiology. August 2002, www.jradiology.org
9. Jensen A. et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark // BMC Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 29.
10. Kanis J.A. Bone and cancer: pathophysiology and treatment of metastases // Bone. – 1995. – Vol. 17. – P. 101–105.
11. Kosteva J., Langer C. Skeletal metastases of non-small cell lung cancer: advances in diagnosis and treatment. In Carbone D (ed): Lung Cancer Principles and Practices. - Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Williams, 2003. – P. 1–14.
12. Langdon J, Bernard J, Molloy S. Prophylactic stabilization of vertebral body metastasis at risk of imminent fracture using balloon kyphoplasty // Spine (Phila Pa 1976). - 2009. – Vol. 34. – P. 469–472.
13. Mendel E., Bourekas E., Gerszten P. et al. Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes? // Spine (Phila Pa 1976). - 2009. – Vol. 34. – P. 93–100.
14. Sybil J. Biermann, Ginger E. Holt, et al. Metastatic Bone Disease: Diagnosis, Evaluation, and Treatment // J Bone Joint Surg Am. – 2009. – Vol. 91. – P. 1518–1530.
15. Ryken T.C., Eichholz K.M., Gerszten P.C., Welch W.C., Gokaslan Z.L., Resnick D.K. Evidence-based review of the surgical management of vertebral column metastatic disease Neurosurg Focus. – 2003. – Vol. 15(5). – P. 11.

## НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ОСНОВЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА

**И.Р. Рахматуллина, А.М. Ханов, О.Н. Липатов,  
К.Ш. Ганцев, Г.Х. Ахмадуллина, Ш.Р. Кзыргалин**

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет**

**Рахматуллина Ирина Робинзоновна,**

декан лечебного факультета БГМУ,  
д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии с курсами  
онкологии и патологической анатомии ИПО,  
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,  
тел. 8 (347) 237-43-58,  
e-mail: rahmatullina@rambler.ru

**Ханов Айрат Мидхатович,**

д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии с курсами  
онкологии и патологической анатомии ИПО,

**Липатов Олег Николаевич,**

зав. курсом онкологии и патологической анатомии ИПО,  
д-р мед. наук, профессор,

**Ганцев Камил Шамилович,**

д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии с курсами  
онкологии и патологической анатомии ИПО,

**Ахмадуллина Гульнур Хайдарьяновна,**

заместитель декана лечебного факультета БГМУ по старшим  
курсам, канд. мед. наук,

**Кзыргалин Шамиль Римович,**

ассистент кафедры онкологии с курсами  
онкологии и патологической анатомии ИПО

В статье проанализированы показатели заболеваемости раком молочной железы, шейки матки и яичника в Республике Башкортостан с 1993 по 2002 гг. и с 2003 по 2012 гг. Проведен сравнительный анализ показателей первичной онкологической заболеваемости новообразованиями органов женской репродуктивной системы, получены закономерности уровня, динамики заболеваемости в разные годы в зависимости от возраста.

**Ключевые слова:** рак, молочная железа, яичник, шейка матки, заболеваемость, темп прироста.

## SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL BACKGROUND OF ANTI-CANCER ACTIVITIES ON THE BASIS OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES IN LARGE INDUSTRIAL REGION

**I.R. Rakhmatullina, A.M. Khanov, O.N. Lipatov,  
K.Sh. Gantsev, G.Kh. Akhmadullina, Sh.R. Kzyrgalin**

**Bashkir State Medical University, Ufa**

*In the article are the incidence of breast cancer, cervical and ovarian cancer in the Republic of Bashkortostan from 1993 to 2002 and from 2003 to 2012 analyzed. A comparative analysis of the performance of the primary cancer incidence neoplasms of the female reproductive system has done, level patterns the dynamics of disease in different years, depending on age are obtained.*

**Keywords:** cancer, breast, ovary, cervix, the incidence, the rate of growth.

### **Введение**

Злокачественные новообразования в настоящее время являются одной из главных медико-социальных проблем здравоохранения во всех развитых и во многих развивающихся странах, а противораковые мероприятия имеют важное государственное значение.

Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы в РФ имели наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женского населения за последние годы (в 2001 году – 36,2%, при этом опухоли половых органов составляли 16,9% всех злокачественных новообразований у женщин) [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РФ в 2011 г. на долю рака молочной железы приходилось 20,4%, на долю новообразований органов женской половой системы – 17,3%. Заболеваемость раком молочной железы возросла с 59,15 на 100000 населения (2001 г., «грубые показатели») до 74,87 в 2011 году со среднегодовым темпом прироста 2,49. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования молочной железы возросло с 45257 случаев в 2001 году до 57534 случаев в 2011 году. Следует отметить рост числа случаев впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований женских половых органов с 39350 в 2001 г. до 48615 в 2011 г. [2].

Основной причиной смертности женского населения России от злокачественных новообразований за последние два десятилетия являлись опухоли органов репродуктивной системы: молочной железы и женских половых органов. Смертность от рака молочной железы возросла в РФ с 28,2 на 100000 населения (2001 г., «грубые показатели») до 30,35 на 100000 населения в 2011 г. Абсолютное число умерших от рака молочной железы увеличилось в РФ с 21592 в 2001 г. до 23320 в 2011 г., достигнув 17,3% в структуре смертности, от рака органов женской половой системы с 19794 до 20452, соответственно составив 15,1% в структуре смертности женщин от онкологических заболеваний в 2011 г.

В связи с актуальностью вышеизложенных вопросов и определяющего значения эпидемиологи-

ческих исследований для разработки противораковых мероприятий нами выполнено исследование по изучению заболеваемости раком молочной железы, шейки матки и яичников в Республике Башкортостан за двадцатилетний период с 1993 по 2002 гг. и с 2003 по 2012 гг. в сравнительном аспекте.

### **Материалы и методы**

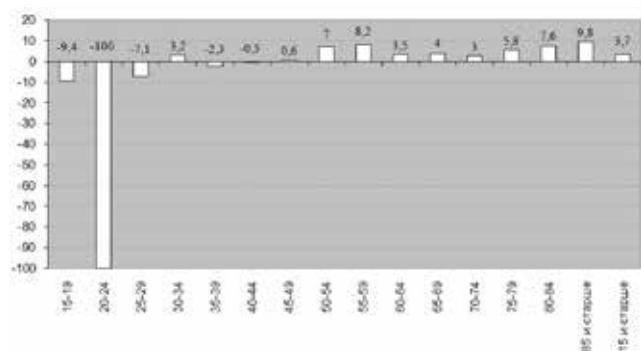
В задачи исследования входило изучение первичной онкологической заболеваемости от злокачественных новообразований органов репродуктивной системы за 20 лет (1993-2002 гг. и 2003-2012 гг.) женского населения РБ. Сбор информации осуществлялся путем выкопировки данных из отчетной формы №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». При сборе первичной информации использовали свод статистических и отчетных данных (форма №61-ж), извещения на больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (форма № 090/у); форму №281; журналы учета, регистрации выявленных злокачественных новообразований, а также отчет о больных злокачественными новообразованиями (форма №35). Исследование проводилось сплошным методом. Были получены показатели первичной онкологической заболеваемости новообразованиями органов женской репродуктивной системы, закономерности уровня, динамики заболеваемости в разные годы в зависимости от возраста. Сведения о численности и половозрастном составе населения РБ были получены в Госкомстате РБ.

### **Результаты и обсуждение**

Характеризуя заболеваемость новообразованиями молочной железы женского населения РБ старше 15 лет с 1993 по 2002 гг., можно отметить следующее: усредненный «грубый» показатель заболеваемости составил 52,8 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 40,7 на 100 тыс. Наибольшие уровни «грубого» и стандартизованного показателя заболеваемости отмечены в возрастных группах 50-54 года (103 и 5,16 на 100000 населения) и 45-49 лет (99,9 и 6 на 100000 населения) (таблица 1).

Соотношение усредненного «грубого» и стандартизованного показателей заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет к аналогичным показателям заболеваемости всего женского населения РБ составило 1,3.

Как видно на рис. 1, за рассмотренный период отмечено повышение уровня заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет новообразованиями молочной железы в среднем на 3,7% в год. Наибольший среднегодовой темп прироста показателя заболеваемости был в группе 85 лет и старше (8,5%), высоким он также был в группах 55-59 лет (8,2%), 80-84 лет (7,6%), 50-54 года (7%). В возрастных группах женского населения 35-39 лет и 40-44 года заболеваемость убывала со средней скоростью 2,3 и 0,5% в год. Более значительная убыль показателя заболеваемости в группах женского населения 15-19 лет (9,4%), 20-24 года (100%) и 25-29 лет (7,1%) не повлияла на общую тенденцию его роста из-за низких показателей заболеваемости в указанных возрастных группах.



**Рис. 1. Среднегодовой темп прироста и убыли «грубых» показателей заболеваемости новообразованиями молочной железы возрастных групп взрослого женского населения РБ с 1993 по 2002 гг., %**

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости новообразованиями молочной железы женского населения РБ старше 15 лет с 2003 по 2012 гг. составил 68,2 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 49,8, превысив таким образом аналогичные показатели за предыдущий период наблюдения (52,8 и 40,7 соответственно, за период 1993-2002 гг.). Наибольшие уровни «грубого» и стандартизованного показателя заболеваемости, в отличие от предыдущего десятилетнего периода наблюдения, отмечены в более старших возрастных группах: 60-64 года (154,1 и 6,2), 55-59 лет (145,8 и 5,8) (таблица 2).

Соотношение усредненного «грубого» и стандартизованного показателей заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет к аналогичным показателям заболеваемости всего женского населения РБ составило 1,2.

Как следует из таблицы 3, за рассмотренный период отмечено повышение уровня интенсивного показателя заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет новообразованиями молочной желе-

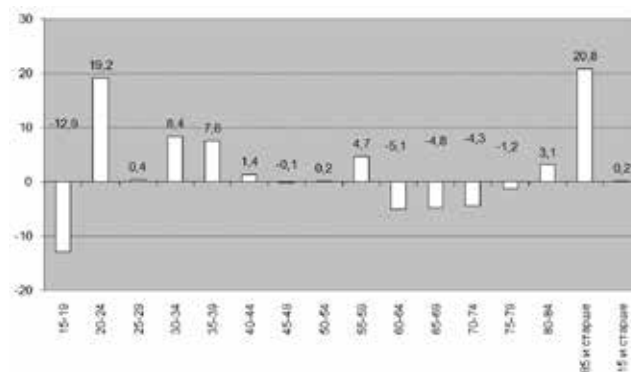
зы в среднем на 2,3% в год, что ниже аналогичного показателя за предыдущий период наблюдения (3,7%).

Наибольший среднегодовой темп прироста показателя заболеваемости был в группе 85 лет и старше (8,3%), как и в предыдущем периоде наблюдения, высоким он также был в группах 60-64 года (5,6%). Значительный темп прироста показателя заболеваемости в группе женского населения 25-29 лет (4,6%) не повлиял на общую тенденцию его роста из-за низких показателей заболеваемости в указанной возрастной группе. В возрастных группах женского населения 45-49 лет и 80-84 года заболеваемость убывала со средней скоростью 1,6 и 3,7% в год.

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет новообразованиями шейки матки за период 1993-2002 гг. составил 18,6 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 14 на 100000 населения. Наибольшим «грубый» показатель заболеваемости был в возрастной группе 70-74 года (38,4 на 100000 населения), высоким он был и в группах 65-69 лет (36,0 на 100000 населения), 75-79 лет (34,5 на 100000 населения), 60-64 года (32,46 на 100000 населения). Стандартизованный показатель заболеваемости был максимальным в возрастной группе 45-49 лет (1,52 на 100000 населения). Как следует из данных, представленных в таблице 4, заболеваемость нарастала прямо пропорционально возрасту, достигая максимального уровня «грубого» показателя в возрастной группе 70-74 года, и далее снижалась до 9,74 на 100000 населения в группе 85 лет и старше (таблица 4).

Соотношение усредненного «грубого» и стандартизованного показателей заболеваемости женского населения старше 15 лет к соответствующим показателям заболеваемости всего женского населения РБ составило 1,3.

Среднегодовой темп прироста заболеваемости новообразованиями шейки матки взрослого женского населения РБ за период 1993-2002 гг. составил 0,2% в год (рис. 2).



**Рис. 2. Среднегодовой темп прироста и убыли «грубых» показателей заболеваемости новообразованиями шейки матки возрастных групп взрослого женского населения РБ с 1993 по 2002 гг., %**

Наибольший среднегодовой темп прироста заболеваемости новообразованиями шейки матки отмечался в возрастных группах 85 лет и старше (в среднем на 20,8% в год) и 20-24 года (19,2%). Высоким темп прироста показателя был в группах 30-34 года (8,4%), 35-39 лет (7,6%). Наибольшая убыль показателя зафиксирована в группе 15-19 лет (12,9%), убывала заболеваемость в группах 60-64 года со средней скоростью 5,1% в год, 65-69 лет – со средней скоростью 4,8% в год, 70-74 года – со средней скоростью 4,3% в год.

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет новообразованиями шейки матки за период 2003-2012 гг. составил 16,1 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 12,7 на 100 тыс. населения. Отмечено снижение уровня этих показателей по сравнению с предыдущим периодом наблюдения (18,8 и 14,0 на 100000 населения). Наибольшим «грубый» показатель заболеваемости был в возрастной группе 55-59 лет (28,0 на 100000 населения), высоким он был и в группах 60-64 лет (26,8 на 100000 населения), 65-69 лет (23,2 на 100000 населения), 70-74 года (23,2 на 100000 населения). Стандартизованный показатель заболеваемости был максимальным в возрастной группе 45-49 лет (1,3 на 100000 населения), как и в предыдущий период наблюдения. Заболеваемость также нарастала прямо пропорционально возрасту, достигая максимального уровня «грубого» показателя в возрастной группе 55-59 лет, оставаясь высокой в группах 60-64, 65-69, 70-74 года и далее снижалась до 10,6 на 100000 населения в группе 85 лет и старше.

Соотношение усредненного «грубого» и стандартизованного показателей заболеваемости женского населения старше 15 лет к соответствующим показателям заболеваемости всего женского населения РБ составило 1,2 (таблица 5).

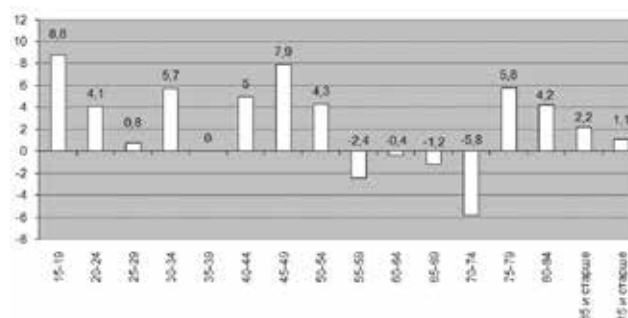
Среднегодовой темп прироста заболеваемости новообразованиями шейки матки женского населения РБ старше 15 лет за период 2003-2012 гг. составил 1,7% в год (таблица 6).

Наибольший среднегодовой темп прироста заболеваемости новообразованиями шейки матки отмечался в возрастных группах 35-39 лет (в среднем на 10,5% в год) и 60-64 года (3,4%). Наибольшая убыль показателя зафиксирована в группе 80-84 года (5%), убывала заболеваемость в группах 25-29 лет со средней скоростью 3% в год, 40-44 года – со средней скоростью 2,1% в год, 55-59 лет – со средней скоростью 1,9% в год.

Характеризуя заболеваемость взрослого женского населения РБ старше 15 лет новообразованиями яичника за 1993-2002 гг., можно отметить, что усредненный «грубый» показатель составил 15,0 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 11,3 на 100000 населения. Соотношение усредненного «грубого» и стандартизованного показателей заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет и соответствующих показателей всего женского населения составило 1,3. Усредненный «грубый» показатель заболеваемости возрастал

прямо пропорционально возрасту, достигая максимального уровня в группе 70-74 года (34 на 100000 населения), далее снижался до 7,48 на 100000 населения в группе 85 лет и старше. Стандартизованный показатель также увеличивался прямо пропорционально возрасту, достигая максимума 1,34 на 100000 населения в группе 45-49 лет, далее имел тенденцию к снижению до 0,06 на 100000 населения в группе 85 лет и старше (таблица 7).

Как видно из рис. 3, заболеваемость новообразованиями яичника взрослого женского населения РБ за исследуемый период имела тенденцию к росту: за 1993-2002 гг. показатель прирастал в среднем на 1,1% в год.



**Рис. 3. Среднегодовой темп прироста и убыли «грубых» показателей заболеваемости новообразованиями яичника возрастных групп взрослого женского населения РБ с 1993 по 2002 гг., %**

Максимальным среднегодовой темп прироста был в возрастных группах 15-19 лет (8,8%), 45-49 лет (7,9%), 75-79 лет (5,8%), 30-34 года (5,7%). Следует отметить, что в возрастной группе 70-74 года заболеваемость активно убывала со средней скоростью 5,8% в год.

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет новообразованиями яичника за 2003-2012 гг. составил 16,0 на 100 тыс. соответствующего населения, стандартизованный – 12,1, незначительно превысив аналогичные показатели предыдущего периода наблюдения – 15,0 и 11,3 на 100 тыс. населения. Соотношение усредненного «грубого» и стандартизованного показателей заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет и соответствующих показателей всего женского населения составило 1,2. Усредненный «грубый» показатель заболеваемости возрастал прямо пропорционально возрасту, достигая максимального уровня в группе 60-64 года (35,4 на 100000 населения), далее снижался до 13,8 на 100000 населения в группе 85 лет и старше. Стандартизованный показатель достигал максимума 9,5 на 100 тыс. населения в группе 65-69 лет и в группе 40-44 года – 8,2 на 100 тыс. (таблица 8).

Как следует из таблицы 9, заболеваемость новообразованиями яичника женского населения РБ старше 15 лет за исследуемый период имела тенденцию к незначительному росту: за 2003-2012 гг. показатель прирастал в среднем на 0,3% в год. Среднегодовой темп прироста значительно снизил-

ся по сравнению с предыдущим периодом наблюдения (1,1%).

Максимальным среднегодовой темп прироста был в возрастных группах 30-34 года (9,0%), 35-39 лет (9,4%), 75-79 лет (5,8%), убыль показателя была зарегистрирована в возрастных группах 25-29 лет (-8,1%), 70-74 года (-5,6%), 75-79 лет (-4,1%) и 80-84 года (-3,8%).

### **Заключение**

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить тенденцию замедления темпов прироста заболеваемости раком молочной железы в РБ за последние 10 лет при положительной в целом динамике роста показателя. Такое положение отражает общемировую тенденцию приближения пика заболеваемости раком молочной железы к плато.

При сравнении показателей заболеваемости раком шейки матки женского населения РБ старше 15 лет за оба периода наблюдения отмечено их снижение с 18,6 до 16,1 на 100 тыс. населения, но среднегодовой темп прироста за 2003-2012 гг. (1,7%) превышал значения этого показателя за период 1993-2001 гг. (0,2%).

Из полученных результатов складывается картина заболеваемости, соответствующая общерос-

сийской и общемировой ситуации с увеличением численности больных, которым впервые в жизни установлен диагноз рака яичников. Выявлено значительное снижение темпов роста заболеваемости раком яичника при его положительном значении за двадцатилетний период наблюдения. Рост интенсивных показателей заболеваемости раком яичника был наибольшим в группе больных молодого возраста (30-34, 35-39 лет) и более старших возрастных группах женского населения (75-79 лет). Полученные результаты позволяют таким образом выделить возрастные пики заболеваемости раком яичника и могут быть использованы в клинической практике для формирования групп риска.

### **Список литературы**

1. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2003. – 240 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 20011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.

Таблица 1  
Тенденции первичной заболеваемости раком молочной железы возрастных групп женского населения РБ за 1993–2002 гг. в "грубых" и стандартизованных показателях

| №  | Возрастные группы | 1993 |      | 1994 |      | 1995 |      | 1996 |      | 1997 |      | 1998 |      | 1999 |     | 2000 |      | 2001 |      | 2002 |      | Ср.мн. п-ль, гр. | Ср.мн. п-ль, ст. |
|----|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------------------|------------------|
|    |                   | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст. | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  |                  |                  |
| 1  | 15-19             | 0    | 0    | 1,1  | 0,1  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0   | 0,5  | 0    | 0,5  | 0    | 0,5  | 0    | 0,26             | 0,01             |
| 2  | 20-24             | 0,8  | 0,1  | 0    | 0    | 1,5  | 0,1  | 2,2  | 0,2  | 0    | 0    | 1,4  | 0,1  | 0,7  | 0,1 | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0,66             | 0,06             |
| 3  | 25-29             | 5,6  | 0,5  | 2,1  | 0,2  | 3,1  | 0,2  | 4,7  | 0,4  | 2,3  | 0,2  | 2,3  | 0,2  | 2,3  | 0,2 | 5,9  | 0,5  | 1,5  | 0,1  | 2,9  | 0,2  | 3,27             | 0,27             |
| 4  | 30-34             | 13,4 | 0,8  | 20,2 | 1,2  | 15,4 | 0,9  | 13,5 | 0,8  | 13,6 | 0,8  | 6,2  | 0,4  | 18   | 1,1 | 12   | 0,7  | 8,5  | 0,5  | 17,8 | 1,1  | 13,9             | 0,83             |
| 5  | 35-39             | 32,4 | 1,9  | 36,7 | 2,2  | 30,8 | 1,8  | 25,3 | 1,5  | 33,6 | 2    | 25,6 | 1,5  | 39,5 | 2,4 | 31,2 | 1,9  | 32,2 | 1,9  | 26,2 | 1,6  | 31,4             | 1,87             |
| 6  | 40-44             | 67,4 | 4,1  | 74   | 4,4  | 60,8 | 3,6  | 51,1 | 3,1  | 54,5 | 3,6  | 59,4 | 3,6  | 66,5 | 4   | 55,7 | 3,3  | 59,6 | 3,6  | 64,6 | 3,9  | 61,4             | 3,72             |
| 7  | 45-49             | 109  | 6,5  | 128  | 7,7  | 103  | 6,2  | 71,7 | 4,3  | 92,1 | 5,5  | 81,8 | 4,9  | 94,3 | 5,7 | 105  | 6,3  | 99,9 | 6    | 115  | 6,9  | 99,9             | 6                |
| 8  | 50-54             | 72,5 | 3,6  | 58,5 | 2,9  | 107  | 5,3  | 94,6 | 4,8  | 106  | 5,3  | 91,2 | 4,6  | 127  | 6,3 | 120  | 6    | 122  | 6,1  | 134  | 6,7  | 103              | 5,16             |
| 9  | 55-59             | 81,5 | 3,3  | 80,7 | 3,2  | 90,5 | 3,6  | 92,6 | 3,7  | 80,3 | 3,2  | 90,7 | 3,6  | 73,5 | 2,9 | 103  | 4,1  | 108  | 4,3  | 165  | 6,6  | 96,6             | 3,85             |
| 10 | 60-64             | 80,8 | 3,2  | 78,5 | 3,1  | 93,7 | 3,7  | 96,2 | 3,8  | 84,3 | 3,4  | 115  | 4,6  | 82,8 | 3,3 | 122  | 4,9  | 113  | 4,5  | 110  | 4,4  | 97,6             | 3,89             |
| 11 | 65-69             | 82,5 | 2,5  | 92,1 | 2,8  | 90,3 | 2,7  | 76,7 | 2,3  | 85,5 | 2,6  | 83,4 | 2,5  | 87,6 | 2,6 | 96,4 | 2,9  | 113  | 3,4  | 118  | 3,5  | 92,6             | 2,78             |
| 12 | 70-74             | 71,2 | 1,4  | 110  | 2,2  | 92   | 1,8  | 106  | 2,1  | 101  | 2    | 91,2 | 1,8  | 99   | 2   | 84   | 1,7  | 89,6 | 1,8  | 93,3 | 1,9  | 93,8             | 1,87             |
| 13 | 75-79             | 79,4 | 0,8  | 91,3 | 0,9  | 54   | 0,5  | 77,4 | 0,8  | 74,7 | 0,7  | 88,4 | 0,9  | 87,6 | 0,9 | 123  | 1,2  | 110  | 1,1  | 132  | 1,3  | 91,7             | 0,91             |
| 14 | 80-84             | 43   | 0,2  | 50,2 | 0,3  | 54,3 | 0,3  | 77,6 | 0,4  | 33,4 | 0,2  | 44,7 | 0,2  | 76,3 | 0,4 | 71,7 | 0,4  | 100  | 0,5  | 83   | 0,4  | 63,5             | 0,33             |
| 15 | 85 и старше       | 26   | 0,1  | 25,8 | 0,1  | 17,1 | 0,1  | 30,8 | 0,2  | 63,1 | 0,3  | 39,2 | 0,2  | 35,4 | 0,2 | 54,8 | 0,3  | 50,4 | 0,3  | 60,5 | 0,3  | 40,3             | 0,21             |
| 16 | 15 и старше       | 45,4 | 37,2 | 49,1 | 40,2 | 55,6 | 39,9 | 52,5 | 36,2 | 48,4 | 38,2 | 48,2 | 37,3 | 52,3 | 41  | 56,5 | 43,8 | 57,2 | 43,8 | 62,9 | 49,7 | 52,8             | 40,7             |
| 17 | все население     | 35,5 | 29   | 38,4 | 31,4 | 39,4 | 31,1 | 37,1 | 28,3 | 38,7 | 29,8 | 38,9 | 29,1 | 42,6 | 32  | 46,5 | 34,2 | 47,6 | 34,2 | 52,3 | 38,8 | 41,7             | 31,8             |

Таблица 2  
Тенденции первичной заболеваемости раком молочной железы возрастных групп женского населения РБ за 2003–2012 гг. в "грубых" и стандартизованных показателях

| № | Возрастные группы | 2003  |      | 2004 |     | 2005 |     | 2006 |     | 2007 |      | 2008 |      | 2009 |      | 2010 |      | 2011 |      | 2012 |      | Ср.мн. п-ль, гр. | Ср.мн. п-ль, ст. |
|---|-------------------|-------|------|------|-----|------|-----|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------------|------------------|
|   |                   | гр.   | ст.  | гр.  | ст. | гр.  | ст. | гр.  | ст. | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  |                  |                  |
| 1 | 15-19             | 0,25  | 0    | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0,6  | 0,05 | 0,6  | 0,05 | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0,1              | 0,01             |
| 2 | 20-24             | 0,6   | 0,05 | 1,2  | 0,1 | 0    | 0   | 1,2  | 0,1 | 0,6  | 0,05 | 0    | 0    | 1,1  | 0,09 | 0,5  | 0,04 | 0,5  | 0,04 | 1,2  | 0,09 | 0,69             | 0,06             |
| 3 | 25-29             | 3,55  | 0,25 | 4,2  | 0,3 | 6,3  | 0,5 | 4,1  | 0,3 | 3,4  | 0,3  | 5,3  | 0,4  | 4,4  | 0,4  | 4,9  | 0,4  | 2,99 | 0,2  | 5,3  | 0,4  | 4,4              | 0,3              |
| 4 | 30-34             | 17,75 | 1,1  | 17,7 | 1,1 | 8,8  | 0,5 | 16,9 | 1,0 | 13,1 | 0,8  | 13,0 | 0,8  | 12,1 | 0,7  | 12,7 | 0,8  | 11,8 | 0,7  | 18,5 | 1,1  | 14,2             | 0,9              |
| 5 | 35-39             | 26,1  | 1,6  | 26,0 | 1,6 | 27,1 | 1,6 | 32,8 | 2,0 | 24,2 | 1,4  | 29,5 | 1,8  | 43,1 | 2,6  | 25,2 | 1,5  | 32,5 | 1,95 | 28,0 | 1,7  | 29,5             | 1,8              |

|    |               |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |
|----|---------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| 6  | 40-44         | 62,3  | 3,75 | 60,0  | 3,6  | 46,4  | 2,8  | 53,6  | 3,2  | 68,6  | 4,1  | 58,1  | 3,5  | 50,8  | 3,0  | 67,6  | 4,1  | 54,9  | 3,3  | 59,2  | 3,6  | 58,2  | 3,5  |
| 7  | 45-49         | 106,1 | 6,35 | 97,2  | 5,8  | 98,2  | 5,9  | 92,0  | 5,5  | 102,8 | 6,2  | 97,2  | 5,8  | 86,5  | 5,2  | 81,0  | 4,9  | 85,2  | 5,1  | 90,8  | 5,4  | 93,7  | 5,6  |
| 8  | 50-54         | 121,8 | 6,1  | 109,6 | 5,5  | 117,8 | 5,9  | 113,6 | 5,7  | 109,3 | 5,5  | 116,1 | 5,8  | 105,4 | 5,3  | 124,6 | 6,2  | 121,3 | 6,1  | 118,5 | 5,9  | 115,8 | 5,8  |
| 9  | 55-59         | 165,4 | 6,6  | 165,7 | 6,6  | 160,6 | 6,4  | 132,4 | 5,3  | 121,1 | 4,8  | 153,3 | 6,1  | 139,5 | 5,6  | 140,4 | 5,6  | 134,0 | 5,4  | 145,3 | 5,8  | 145,8 | 5,8  |
| 10 | 60-64         | 112,6 | 4,5  | 115,1 | 4,6  | 118,5 | 4,7  | 138,4 | 5,5  | 191,8 | 7,7  | 150,6 | 6,0  | 192,9 | 7,7  | 174,4 | 7,0  | 163,0 | 6,5  | 183,8 | 7,4  | 154,1 | 6,2  |
| 11 | 65-69         | 142,2 | 4,25 | 166,3 | 5,0  | 133,9 | 4,0  | 113,8 | 3,4  | 115,2 | 3,5  | 116,2 | 3,5  | 104,6 | 3,1  | 142,7 | 4,3  | 151,3 | 4,5  | 175,6 | 5,3  | 136,2 | 4,1  |
| 12 | 70-74         | 106,5 | 2,15 | 119,7 | 2,4  | 124,7 | 2,5  | 114,1 | 2,3  | 125,4 | 2,5  | 150,8 | 3,0  | 135,2 | 2,7  | 156,7 | 3,1  | 167,3 | 3,3  | 145,5 | 2,9  | 134,6 | 2,7  |
| 13 | 75-79         | 123,5 | 1,2  | 115,0 | 1,1  | 121,3 | 1,2  | 116,0 | 1,2  | 119,9 | 1,2  | 100,7 | 1,0  | 101,4 | 1,0  | 99,1  | 0,99 | 120,0 | 1,2  | 124,7 | 1,2  | 114,2 | 1,1  |
| 14 | 80-84         | 135   | 0,65 | 187,0 | 0,9  | 144,5 | 0,7  | 116,4 | 0,6  | 119,2 | 0,6  | 87,4  | 0,4  | 96,2  | 0,5  | 120,2 | 0,6  | 111,1 | 0,6  | 96,3  | 0,5  | 121,3 | 0,6  |
| 15 | 85 и старше   | 62,7  | 0,3  | 64,9  | 0,3  | 84,9  | 0,4  | 71,2  | 0,4  | 66,8  | 0,3  | 87,4  | 0,4  | 53,0  | 0,3  | 94,8  | 0,5  | 96,8  | 0,5  | 128,8 | 0,6  | 81,1  | 0,4  |
| 16 | 15 и старше   | 62,4  | 49,9 | 67,7  | 50,0 | 65,4  | 47,8 | 64,5  | 46,7 | 66,6  | 49,9 | 67,7  | 49,6 | 66,1  | 48,9 | 72,0  | 51,2 | 72,7  | 50,5 | 76,6  | 53,8 | 68,2  | 49,8 |
| 17 | все население | 52,0  | 38,9 | 56,3  | 39,0 | 54,8  | 37,3 | 53,1  | 36,4 | 56,3  | 39,0 | 57,3  | 38,7 | 55,9  | 38,2 | 60,8  | 39,9 | 61,2  | 39,4 | 64,4  | 41,9 | 57,2  | 38,9 |

Таблица 3

Значения среднегодового темпа прироста показателей первичной заболеваемости раком молочной железы с 2003 по 2012 гг. взрослого женского населения РБ (на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста) в возрастных группах, %

| №  | Возрастные группы | Грубые показатели | Стандартизованные показатели |
|----|-------------------|-------------------|------------------------------|
| 1  | 15-19             | -                 | -                            |
| 2  | 20-24             | -                 | -                            |
| 3  | 25-29             | 4,6               | 17,9                         |
| 4  | 30-34             | 0,4               | 2,1                          |
| 5  | 35-39             | 0,96              | 0,7                          |
| 6  | 40-44             | -0,5              | -0,4                         |
| 7  | 45-49             | -1,6              | -2,7                         |
| 8  | 50-54             | -0,3              | -0,4                         |
| 9  | 55-59             | -1,4              | -1,4                         |
| 10 | 60-64             | 5,6               | 5,7                          |
| 11 | 65-69             | 2,4               | 2,5                          |
| 12 | 70-74             | 3,5               | 3,4                          |
| 13 | 75-79             | 0                 | 0                            |
| 14 | 80-84             | -3,7              | -2,9                         |
| 15 | 85 и старше       | 8,3               | 8,0                          |
| 16 | 15 и старше       | 2,3               | 0,8                          |
| 17 | все население     | 2,4               | 0,8                          |

**Таблица 4**  
Тенденции первичной заболеваемости раком шейки матки возрастных групп женского населения РБ за 1993–2002 гг. в "грубых" и стандартизованных показателях

| №  | Возрастные группы | 1993 |      | 1994 |      | 1995 |      | 1996 |      | 1997 |      | 1998 |      | 1999 |      | 2000 |      | 2001 |      | 2002 |      | Ср. мн. п-ль, гр. | Ср. мн. п-ль, ст. |
|----|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------------|-------------------|
|    |                   | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  |                   |                   |
| 1  | 15-19             | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0,1  | 0,5  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0,5  | 0    | 0,5  | 0    | 0,25              | 0,01              |
| 2  | 20-24             | 0,8  | 0,1  | 2,3  | 0,2  | 0,7  | 0,1  | 1,5  | 0,1  | 2,1  | 0,2  | 4,9  | 0,4  | 2,7  | 0,2  | 1,3  | 0,1  | 3,3  | 0,3  | 3,9  | 0,3  | 2,35              | 0,2               |
| 3  | 25-29             | 5,6  | 0,5  | 4,9  | 0,4  | 4,7  | 0,4  | 7    | 0,6  | 6,2  | 0,5  | 6,2  | 0,5  | 6,1  | 0,5  | 3,7  | 0,3  | 8,7  | 0,7  | 5,8  | 0,5  | 5,89              | 0,49              |
| 4  | 30-34             | 4,5  | 0,3  | 5    | 0,3  | 14,2 | 0,8  | 8,6  | 0,5  | 13   | 0,8  | 7,5  | 0,5  | 7,9  | 0,5  | 7,5  | 0,4  | 14,7 | 0,9  | 9,3  | 0,6  | 9,22              | 0,56              |
| 5  | 35-39             | 9,8  | 0,6  | 13,4 | 0,8  | 14,9 | 0,9  | 14,9 | 0,9  | 15,2 | 0,9  | 15,2 | 0,9  | 18,9 | 1,1  | 19,6 | 1,2  | 13,4 | 0,8  | 18,9 | 1,1  | 15,4              | 0,92              |
| 6  | 40-44             | 18,3 | 1,1  | 28,6 | 1,7  | 25,9 | 1,6  | 18,8 | 1,1  | 23,2 | 1,4  | 18,6 | 1,1  | 13,9 | 0,8  | 16,9 | 1    | 17,5 | 1,1  | 20,8 | 1,2  | 20,3              | 1,21              |
| 7  | 45-49             | 26,2 | 1,6  | 28,8 | 1,7  | 29,7 | 1,8  | 27,2 | 1,6  | 20,1 | 1,2  | 24,8 | 1,5  | 23,7 | 1,4  | 23,5 | 1,4  | 23,4 | 1,4  | 26   | 1,6  | 25,3              | 1,52              |
| 8  | 50-54             | 28,8 | 1,4  | 26,2 | 1,3  | 35,1 | 1,8  | 21,4 | 1,1  | 22,4 | 1,1  | 18,5 | 0,9  | 28,4 | 1,4  | 26,7 | 1,3  | 26,7 | 1,3  | 29,2 | 1,5  | 26,3              | 1,31              |
| 9  | 55-59             | 22,9 | 0,9  | 32   | 1,3  | 28,9 | 1,2  | 26,8 | 1,1  | 25,7 | 1    | 24,2 | 1    | 20   | 0,8  | 26,4 | 1,1  | 18,9 | 0,8  | 34,6 | 1,4  | 26                | 1,06              |
| 10 | 60-64             | 34   | 1,4  | 25,7 | 1    | 35,1 | 1,4  | 30,1 | 1,2  | 27,3 | 1,1  | 52,8 | 2,1  | 25,6 | 1    | 31   | 1,2  | 41,1 | 1,6  | 21,3 | 0,9  | 32,4              | 1,29              |
| 11 | 65-69             | 48,6 | 1,5  | 34,7 | 1    | 40,7 | 1,2  | 43,9 | 1,3  | 40   | 1,2  | 33   | 1    | 29,2 | 0,9  | 23,9 | 0,7  | 34,7 | 1    | 31,1 | 0,9  | 36                | 1,07              |
| 12 | 70-74             | 53,4 | 1,1  | 58,7 | 1,2  | 42,3 | 0,8  | 39,8 | 0,8  | 31,2 | 0,6  | 41,1 | 0,8  | 29,2 | 0,6  | 24   | 0,5  | 28,7 | 0,6  | 36   | 0,7  | 38,4              | 0,77              |
| 13 | 75-79             | 45,6 | 0,5  | 27,8 | 0,3  | 37,5 | 0,4  | 39,9 | 0,4  | 21   | 0,2  | 38,5 | 0,4  | 22,4 | 0,2  | 33,8 | 0,3  | 37,7 | 0,4  | 40,8 | 0,4  | 34,5              | 0,35              |
| 14 | 80-84             | 26,3 | 0,1  | 23,9 | 0,1  | 23,3 | 0,1  | 28,4 | 0,1  | 11,1 | 0,1  | 20,9 | 0,1  | 12,7 | 0,1  | 23,9 | 0,1  | 13,8 | 0,1  | 34,6 | 0,2  | 21,9              | 0,11              |
| 15 | 85 и старше       | 3,7  | 0    | 3,7  | 0    | 10,3 | 0,1  | 10,3 | 0,1  | 6,6  | 0    | 9,8  | 0    | 12,9 | 0,1  | 6,5  | 0    | 13,4 | 0,1  | 20,2 | 0,1  | 9,74              | 0,05              |
| 16 | 15 и старше       | 18,4 | 14   | 18,3 | 14,6 | 23   | 15,9 | 20,9 | 14   | 17,2 | 13,3 | 19,2 | 14,4 | 15,6 | 12,3 | 16,1 | 12,5 | 18,1 | 14,1 | 18,7 | 14,5 | 18,6              | 14                |
| 17 | все население     | 14,4 | 10,9 | 14,4 | 11,4 | 16,3 | 12,4 | 14,8 | 10,9 | 13,8 | 10,4 | 15,5 | 11,3 | 12,7 | 9,6  | 13,2 | 9,8  | 15,1 | 11   | 15,5 | 11,3 | 14,6              | 10,9              |

**Таблица 5**  
Тенденции первичной заболеваемости раком шейки матки возрастных групп женского населения РБ за 2003–2012 гг. в "грубых" и стандартизованных показателях

| № | Возрастные группы | 2003 |     | 2004 |     | 2005 |     | 2006 |     | 2007 |     | 2008 |      | 2009 |      | 2010 |      | 2011 |     | 2012 |     | Ср. мн. п-ль, гр. | Ср. мн. п-ль, ст. |
|---|-------------------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|-----|-------------------|-------------------|
|   |                   | гр.  | ст. | гр.  | ст. | гр.  | ст. | гр.  | ст. | гр.  | ст. | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст. | гр.  | ст. |                   |                   |
| 1 | 15-19             | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0   | 0                 | 0                 |
| 2 | 20-24             | 1,2  | 0,1 | 1,8  | 0,1 | 1,8  | 0,1 | 0    | 0   | 2,3  | 0,2 | 0,5  | 0,04 | 0    | 0    | 0,5  | 0,04 | 0    | 0   | 1,7  | 0,1 | 1,1               | 0,07              |
| 3 | 25-29             | 7,0  | 0,6 | 10,6 | 0,8 | 6,3  | 0,5 | 5,5  | 0,4 | 6,1  | 0,5 | 5,3  | 0,4  | 8,9  | 0,7  | 6,8  | 0,5  | 4,2  | 0,3 | 5,3  | 0,4 | 6,6               | 0,5               |
| 4 | 30-34             | 10,3 | 0,6 | 8,8  | 0,5 | 8,8  | 0,5 | 18,4 | 1,1 | 16,8 | 1,0 | 15,2 | 0,9  | 19,9 | 1,2  | 15,5 | 0,9  | 10,3 | 0,6 | 13,0 | 0,8 | 13,7              | 0,8               |
| 5 | 35-39             | 9,3  | 0,6 | 15,3 | 0,9 | 10,4 | 0,6 | 18,6 | 1,1 | 15,4 | 0,9 | 29,5 | 1,8  | 16,3 | 0,98 | 13,3 | 0,8  | 17,7 | 1,1 | 22,8 | 1,4 | 16,9              | 1                 |
| 6 | 40-44             | 19,8 | 1,2 | 23,0 | 1,4 | 14,9 | 0,9 | 15,7 | 0,9 | 23,3 | 1,4 | 18,1 | 1,1  | 25,7 | 1,5  | 20,4 | 1,2  | 23,8 | 1,4 | 16,3 | 1,0 | 22,7              | 1,2               |

|    |               |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 7  | 45-49         | 20,6 | 1,2  | 20,6 | 1,2  | 20,1 | 1,2  | 23,8 | 1,4  | 24,9 | 1,5  | 17,8 | 1,1  | 19,7 | 1,2  | 24,7 | 1,5  | 21,9 | 1,3  | 25,5 | 1,5  | 22,0 | 1,3  |
| 8  | 50-54         | 27,4 | 1,4  | 24,5 | 1,2  | 26,5 | 1,3  | 22,7 | 1,1  | 24,1 | 1,2  | 17,6 | 0,9  | 22,8 | 1,1  | 29,8 | 1,5  | 24,8 | 1,2  | 30,3 | 1,5  | 25,1 | 1,2  |
| 9  | 55-59         | 31,4 | 1,3  | 26,4 | 1,1  | 30,3 | 1,2  | 23,8 | 0,95 | 29,7 | 1,2  | 34,1 | 1,4  | 30,1 | 1,2  | 22,7 | 0,9  | 25,2 | 1,0  | 26,5 | 1,1  | 28,0 | 1,1  |
| 10 | 60-64         | 22,8 | 0,9  | 18,7 | 0,7  | 24,0 | 1,0  | 24,4 | 0,98 | 23,6 | 0,9  | 24,6 | 1,0  | 40,4 | 1,6  | 31,5 | 1,3  | 27,5 | 1,1  | 30,8 | 1,2  | 26,8 | 1,1  |
| 11 | 65-69         | 26,9 | 0,8  | 21,8 | 0,7  | 23,8 | 0,7  | 22,4 | 0,7  | 26,9 | 0,8  | 11,2 | 0,3  | 19,1 | 0,6  | 21,6 | 0,6  | 35,2 | 1,1  | 23,5 | 0,7  | 23,2 | 0,7  |
| 12 | 70-74         | 24,1 | 0,5  | 26,1 | 0,5  | 29,6 | 0,6  | 21,5 | 0,4  | 23,0 | 0,5  | 26,9 | 0,5  | 16,3 | 0,3  | 20,7 | 0,4  | 17,3 | 0,3  | 26,6 | 0,5  | 23,2 | 0,5  |
| 13 | 75-79         | 12,2 | 0,1  | 24,5 | 0,2  | 24,0 | 0,2  | 24,6 | 0,2  | 27,3 | 0,3  | 12,9 | 0,1  | 21,8 | 0,2  | 29,5 | 0,3  | 14,8 | 0,1  | 11,7 | 0,1  | 21,6 | 0,2  |
| 14 | 80-84         | 13,6 | 0,07 | 17,0 | 0,08 | 23,1 | 0,1  | 15,2 | 0,08 | 15,7 | 0,1  | 12,2 | 0,1  | 14,5 | 0,1  | 10,6 | 0,1  | 22,2 | 0,1  | 8,6  | 0,04 | 15,3 | 0,09 |
| 15 | 85 и старше   | 12,3 | 0,06 | 0    | 0    | 12,7 | 0,06 | 13,4 | 0,07 | 13,4 | 0,1  | 4,6  | 0,02 | 8,8  | 0,04 | 19,8 | 0,1  | 10,8 | 0,05 | 9,7  | 0,05 | 10,6 | 0,06 |
| 16 | 15 и старше   | 14,9 | 12,0 | 15,5 | 12,3 | 15,2 | 11,7 | 15,9 | 12,3 | 17,3 | 13,5 | 15,0 | 12,3 | 16,9 | 13,9 | 16,9 | 13,1 | 16,0 | 12,6 | 17,3 | 13,4 | 16,1 | 12,7 |
| 17 | все население | 12,4 | 9,3  | 12,9 | 9,6  | 12,7 | 9,1  | 13,1 | 9,6  | 14,6 | 10,5 | 12,7 | 9,6  | 14,3 | 10,8 | 14,3 | 10,2 | 13,5 | 9,8  | 14,5 | 10,5 | 13,5 | 9,9  |

**Таблица 6**  
Значения среднегодового темпа прироста показателей первичной заболеваемости раком шейки матки с 2003 по 2012 гг. взрослого женского населения РБ (на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста) в возрастных группах, %.

| №  | Возрастные группы | Грубые показатели | Стандартизованные показатели |
|----|-------------------|-------------------|------------------------------|
| 1  | 15-19             | -                 | -                            |
| 2  | 20-24             | -                 | -                            |
| 3  | 25-29             | -3,0              | -4,4                         |
| 4  | 30-34             | 2,6               | 3,2                          |
| 5  | 35-39             | 10,5              | 7,8                          |
| 6  | 40-44             | -2,1              | -2,0                         |
| 7  | 45-49             | 2,4               | 2,5                          |
| 8  | 50-54             | 0,6               | 0,8                          |
| 9  | 55-59             | -1,9              | -0,4                         |
| 10 | 60-64             | 3,4               | 3,2                          |
| 11 | 65-69             | -1,5              | -1,5                         |
| 12 | 70-74             | 1,1               | 0                            |
| 13 | 75-79             | -0,4              | -0,02                        |
| 14 | 80-84             | -5,0              | -6,0                         |
| 15 | 85 и старше       | -                 | -                            |
| 16 | 15 и старше       | 1,7               | 1,2                          |
| 17 | все население     | 1,7               | 1,3                          |

Таблица 7  
Тенденции первичной заболеваемости раком яичника возрастных групп женского населения РБ за 1993–2002 гг. в "грубых" и стандартизированных показателях

| №  | Возрастные группы | 1993 |      | 1994 |      | 1995 |      | 1996 |      | 1997 |      | 1998 |      | 1999 |      | 2000 |      | 2001 |      | 2002 |      | Ср.мн. п-ль, гр. | Ср.мн. п-ль, ст. |
|----|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------------|------------------|
|    |                   | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  |                  |                  |
| 1  | 15-19             | 0    | 0    | 0    | 0,1  | 0,5  | 0    | 1,1  | 0,1  | 0,5  | 0    | 2,5  | 0,2  | 1,4  | 0,1  | 0,9  | 0,1  | 2,7  | 0,2  | 0,9  | 0,1  | 1,05             | 0,09             |
| 2  | 20-24             | 2,3  | 0,2  | 2,3  | 0,1  | 1,5  | 0,1  | 2,2  | 0,2  | 3,5  | 0,2  | 2,1  | 0,2  | 3,4  | 0,3  | 3,3  | 0,3  | 2    | 0,2  | 3,3  | 0,3  | 2,59             | 0,21             |
| 3  | 25-29             | 1,4  | 0,1  | 4,9  | 0,2  | 2,3  | 0,2  | 2,3  | 0,2  | 4,7  | 0,4  | 2,3  | 0,2  | 3    | 0,2  | 7,4  | 0,6  | 2,9  | 0,2  | 1,5  | 0,1  | 3,27             | 0,24             |
| 4  | 30-34             | 2,8  | 0,2  | 5    | 0,3  | 6,8  | 0,4  | 4,3  | 0,3  | 3,9  | 0,2  | 6,9  | 0,4  | 2,2  | 0,1  | 3    | 0,2  | 2,3  | 0,1  | 4,6  | 0,3  | 4,18             | 0,25             |
| 5  | 35-39             | 7,3  | 0,4  | 13,4 | 0,4  | 8,3  | 0,5  | 6,1  | 0,4  | 7    | 0,4  | 7,1  | 0,4  | 6,7  | 0,4  | 6,4  | 0,4  | 4,3  | 0,3  | 7,3  | 0,4  | 7,39             | 0,4              |
| 6  | 40-44             | 11,7 | 0,7  | 28,6 | 0,6  | 12,9 | 0,8  | 12,9 | 0,8  | 11,3 | 0,8  | 8,4  | 0,5  | 9,8  | 0,6  | 6,8  | 0,4  | 13,7 | 0,8  | 18,1 | 1,1  | 13,4             | 0,7              |
| 7  | 45-49             | 11,8 | 0,7  | 28,8 | 1,9  | 22,3 | 1,3  | 23,9 | 1,4  | 24   | 1,4  | 22,6 | 1,4  | 22,4 | 1,3  | 20,8 | 1,2  | 24   | 1,4  | 23,4 | 1,4  | 22,4             | 1,34             |
| 8  | 50-54             | 16,6 | 0,8  | 26,2 | 0,7  | 29   | 1,4  | 16,8 | 0,8  | 24   | 1,2  | 39,6 | 2    | 43,7 | 2,2  | 26,7 | 1,3  | 27,6 | 1,4  | 24,2 | 1,2  | 27,4             | 1,3              |
| 9  | 55-59             | 31,2 | 1,2  | 32   | 0,8  | 32,6 | 1,3  | 34,7 | 1,4  | 26,5 | 1,1  | 14,4 | 0,6  | 26,7 | 1,1  | 22,3 | 0,9  | 31,4 | 1,3  | 25,1 | 1    | 27,7             | 1,07             |
| 10 | 60-64             | 34   | 1,4  | 25,7 | 1,1  | 24,2 | 1    | 38,5 | 1,5  | 22,3 | 0,9  | 28,8 | 1,2  | 20,3 | 0,8  | 28   | 1,1  | 32   | 1,3  | 32,8 | 1,3  | 28,7             | 1,16             |
| 11 | 65-69             | 34,7 | 1    | 34,7 | 1    | 27,2 | 0,8  | 29,6 | 0,9  | 40,8 | 1,2  | 31,4 | 0,9  | 31   | 0,9  | 24,8 | 0,7  | 39,3 | 1,2  | 31,1 | 0,9  | 32,5             | 0,95             |
| 12 | 70-74             | 40,9 | 0,8  | 58,7 | 0,7  | 38,6 | 0,8  | 29,9 | 0,6  | 37,8 | 0,8  | 30,1 | 0,6  | 19,8 | 0,4  | 22,2 | 0,4  | 37,9 | 0,8  | 24   | 0,5  | 34               | 0,64             |
| 13 | 75-79             | 21,8 | 0,2  | 27,8 | 0,3  | 37,5 | 0,4  | 18,8 | 0,2  | 25,7 | 0,3  | 29,5 | 0,3  | 24,4 | 0,2  | 21,3 | 0,2  | 32,9 | 0,3  | 36,1 | 0,4  | 27,6             | 0,28             |
| 14 | 80-84             | 11,9 | 0,1  | 23,9 | 0    | 23,3 | 0,1  | 23,3 | 0,1  | 16,7 | 0,1  | 20,9 | 0,1  | 22,3 | 0,1  | 30,7 | 0,2  | 13,9 | 0,1  | 17,3 | 0,1  | 20,4             | 0,1              |
| 15 | 85 и старше       | 11   | 0,1  | 3,7  | 0,1  | 10,3 | 0,1  | 10,3 | 0,1  | 3,3  | 0    | 6,5  | 0    | 0    | 0    | 12,9 | 0,1  | 3,4  | 0    | 13,4 | 0,1  | 7,48             | 0,06             |
| 16 | 15 и старше       | 14   | 10,2 | 13,4 | 10,6 | 17,4 | 11,8 | 17,1 | 11,4 | 15   | 11,5 | 14,4 | 11,5 | 13,7 | 11,4 | 13,1 | 10,4 | 16,1 | 12,3 | 15,4 | 11,7 | 15               | 11,3             |
| 17 | все население     | 11   | 8    | 10,5 | 8,3  | 12,4 | 9,3  | 12,1 | 8,9  | 12,1 | 9,1  | 11,7 | 9,1  | 11,3 | 9    | 11   | 8,4  | 13,5 | 9,6  | 12,8 | 9,2  | 11,8             | 8,89             |

Таблица 8  
Тенденции первичной заболеваемости раком яичника возрастных групп женского населения РБ за 2003–2012 гг. в "грубых" и стандартизированных показателях

| № | Возрастные группы | 2003 |      | 2004 |      | 2005 |     | 2006 |     | 2007 |      | 2008 |      | 2009 |     | 2010 |      | 2011 |      | 2012 |     | Ср.мн. п-ль,гр. | Ср.мн. п-ль,ст. |
|---|-------------------|------|------|------|------|------|-----|------|-----|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|-----|-----------------|-----------------|
|   |                   | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст. | гр.  | ст. | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст. | гр.  | ст.  | гр.  | ст.  | гр.  | ст. |                 |                 |
| 1 | 15-19             | 1,0  | 0,09 | 0,5  | 0,05 | 1,5  | 0,1 | 2,1  | 0,2 | 1,1  | 0,1  | 0,6  | 0,05 | 0    | 0   | 2,2  | 0,2  | 0,8  | 0,07 | 2,5  | 0,2 | 1,23            | 0,1             |
| 2 | 20-24             | 3,1  | 0,2  | 0    | 0    | 3,0  | 0,2 | 2,9  | 0,2 | 0,6  | 0,05 | 1,1  | 0,09 | 3,2  | 0,3 | 1,6  | 0,1  | 2,2  | 0,2  | 2,3  | 0,2 | 2               | 0,2             |
| 3 | 25-29             | 4,9  | 0,4  | 4,6  | 0,06 | 4,2  | 0,3 | 4,7  | 0,4 | 4,7  | 0,4  | 1,3  | 0,1  | 5,1  | 0,4 | 4,9  | 0,4  | 7,2  | 0,6  | 2,3  | 0,2 | 4,39            | 0,3             |
| 4 | 30-34             | 4,4  | 0,3  | 4,4  | 0,3  | 3,7  | 0,2 | 6,6  | 0,4 | 5,1  | 0,3  | 4,3  | 0,3  | 3,6  | 0,2 | 2,1  | 0,1  | 4,15 | 0,2  | 9,6  | 0,6 | 4,8             | 2,9             |
| 5 | 35-39             | 3,3  | 0,2  | 4,0  | 0,2  | 10,4 | 0,6 | 2,9  | 0,2 | 5,9  | 0,4  | 5,9  | 0,4  | 5,9  | 0,4 | 7,4  | 0,4  | 8,1  | 0,5  | 7,4  | 0,4 | 6,12            | 3,7             |
| 6 | 40-44             | 12,3 | 0,7  | 10,7 | 0,6  | 13,8 | 0,8 | 11,6 | 0,7 | 13,5 | 0,8  | 12,9 | 0,8  | 13,5 | 0,8 | 16,2 | 0,97 | 20,2 | 1,2  | 14,1 | 0,8 | 13,9            | 8,2             |

|    |               |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 7  | 45-49         | 23,0 | 1,4  | 18,8 | 1,1  | 22,4 | 1,3  | 23,8 | 1,4  | 21,6 | 1,3  | 18,4 | 1,1  | 18,6 | 1,1  | 21,9 | 1,3  | 17,8 | 1,1  | 21,1 | 1,3  | 20,7 | 1,2  |
| 8  | 50-54         | 22,3 | 1,1  | 26,0 | 1,3  | 20,9 | 1,0  | 26,7 | 1,3  | 31,9 | 1,6  | 27,6 | 1,4  | 30,0 | 1,5  | 28,7 | 1,4  | 20,8 | 1,0  | 27,0 | 1,4  | 26,2 | 1,3  |
| 9  | 55-59         | 28,9 | 1,2  | 31,4 | 1,3  | 26,3 | 1,1  | 27,3 | 1,1  | 32,9 | 1,3  | 41,0 | 1,6  | 28,6 | 1,1  | 21,3 | 0,9  | 27,9 | 1,1  | 29,9 | 1,2  | 29,6 | 1,2  |
| 10 | 60-64         | 36,3 | 1,5  | 35,2 | 1,4  | 16,0 | 0,6  | 39,1 | 1,6  | 35,3 | 1,4  | 44,6 | 1,8  | 43,0 | 1,7  | 34,7 | 1,4  | 30,2 | 1,2  | 39,3 | 1,6  | 35,4 | 1,4  |
| 11 | 65-69         | 34,4 | 1,0  | 43,7 | 1,3  | 26,9 | 0,8  | 30,5 | 0,9  | 30,3 | 0,9  | 24,2 | 0,7  | 28,1 | 0,8  | 28,8 | 0,9  | 31,7 | 0,95 | 39,8 | 1,2  | 31,8 | 9,5  |
| 12 | 70-74         | 38,2 | 0,8  | 28,2 | 0,6  | 29,6 | 0,6  | 29,1 | 0,6  | 36,6 | 0,7  | 33,0 | 0,7  | 30,7 | 0,6  | 29,7 | 0,6  | 29,1 | 0,6  | 22,8 | 0,5  | 30,7 | 0,6  |
| 13 | 75-79         | 41,6 | 0,4  | 24,5 | 0,2  | 30,0 | 0,3  | 23,4 | 0,2  | 34,4 | 0,3  | 19,9 | 0,2  | 26,9 | 0,3  | 26,8 | 0,3  | 37,8 | 0,4  | 28,6 | 0,3  | 29,4 | 0,3  |
| 14 | 80-84         | 17,0 | 0,08 | 20,4 | 0,1  | 17,3 | 0,1  | 22,7 | 0,1  | 15,7 | 0,1  | 22,3 | 0,1  | 20,0 | 0,1  | 26,5 | 0,1  | 20,5 | 0,1  | 12,0 | 0,06 | 19,4 | 0,9  |
| 15 | 85 и старше   | 20,4 | 0,1  | 12,3 | 0,06 | 17,0 | 0,1  | 17,8 | 0,08 | 13,4 | 0,1  | 4,6  | 0,02 | 13,2 | 0,07 | 15,8 | 0,1  | 7,2  | 0,04 | 16,1 | 0,08 | 13,8 | 0,8  |
| 16 | 15 и старше   | 16,5 | 12,1 | 14,9 | 11,1 | 14,5 | 10,7 | 16,0 | 12,1 | 16,8 | 12,5 | 15,6 | 11,9 | 16,1 | 12,1 | 16,0 | 11,8 | 16,2 | 13,5 | 16,9 | 12,7 | 16   | 12,1 |
| 17 | все население | 13,8 | 9,6  | 12,5 | 9,8  | 12,2 | 8,4  | 13,3 | 9,8  | 14,3 | 9,8  | 13,2 | 9,3  | 13,7 | 9,5  | 13,6 | 9,3  | 13,7 | 10,6 | 14,3 | 10,0 | 13,5 | 9,6  |

Таблица 9

Значения среднегодового темпа прироста показателей первичной заболеваемости раком яичника с 2003 по 2012 гг. взрослого женского населения РБ (на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста) в возрастных группах, %

| №  | Возрастные группы | Грубые показатели | Стандартизованные показатели |
|----|-------------------|-------------------|------------------------------|
| 1  | 15-19             | -                 | -                            |
| 2  | 20-24             | -                 | -                            |
| 3  | 25-29             | -8,1              | -7,4                         |
| 4  | 30-34             | 9,0               | 8,0                          |
| 5  | 35-39             | 9,4               | 8,0                          |
| 6  | 40-44             | 1,6               | 1,5                          |
| 7  | 45-49             | -1,0              | -0,8                         |
| 8  | 50-54             | 2,1               | 2,7                          |
| 9  | 55-59             | 0,4               | 0,7                          |
| 10 | 60-64             | 0,9               | 0                            |
| 11 | 65-69             | 1,6               | 2,0                          |
| 12 | 70-74             | -5,6              | -5,1                         |
| 13 | 75-79             | -4,1              | -1,2                         |
| 14 | 80-84             | -3,8              | -3,1                         |
| 15 | 85 и старше       | -2,6              | -2,4                         |
| 16 | 15 и старше       | 0,3               | 0,5                          |
| 17 | все население     | 0,4               | 0,5                          |

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА, ПЕРЕНЕСШИХ ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

**А.Р. Трубин**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

**Трубин Артур Равилович,**

врач травматолог-ортопед ГБУЗ РБ ГКБ № 21,  
450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,  
тел. 8 (347) 255-76-57,  
e-mail: arturio222@mail.ru

В статье представлены результаты комплексного обследования 102 пациентов с травмами и заболеваниями тазобедренного сустава. Дана оценка качества жизни по опроснику SF-36 до и через 12 месяцев после применения эндопротезирования. Результаты: наибольший процент пациентов (76,4%) составляет возрастная группа от 55 до 65 лет. Отмечен высокий удельный вес хронических соматических заболеваний (4,3 заболевания на одного пациента). При оценке качества жизни пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, получено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение качества жизни по всем параметрам как физического, так и психического компонента.

**Ключевые слова:** тазобедренный сустав, травмы и заболевания, качество жизни, эндопротезирование.

## ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH INJURIES AND DISEASES OF THE HIP AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY

**A.R. Trubin**

Bashkir State Medical University, Ufa

The article presents the results of a survey of 102 patients with injuries and diseases of the hip joint. A assessment of the quality of life on the SF-36 questionnaire before and 12 months after the application of joint replacement. The results: the highest percentage of patients (76.4%) of the age group of 55 to 65 years. There was a high proportion of chronic somatic diseases (4.3 per patient). In assessing the quality of life in patients undergoing hip replacement surgery, a statistically significant increase in the quality of life in all respects as the physical and mental component.

**Keywords:** hip, injuries and diseases, quality of life, arthroplasty.

### Введение

Высокий удельный вес распространенности заболеваний и травм тазобедренного сустава, приводящих к нарушению функции сустава, длительной утрате трудоспособности, нередко к инвалидности превращают медицинскую реабилитацию при данной патологии в одну из важнейших проблем здравоохранения. По данным как зарубежных, так и отечественных авторов, около 10-12% всего населения имеют клинические признаки остеоартроза, одной из наиболее тяжелых форм которого является деформирующий коксартроз [1,3]. К важнейшей проблеме современного здравоохранения также

относятся травмы тазобедренного сустава, которые составляют от 3,9% до 18% переломов всех трубчатых костей [1,2]. При названной патологии изменяются показатели физического состояния больного вследствие нарушения биомеханики сустава и опорно-двигательной системы прежде всего из-за наличия болевого синдрома, а следовательно ухудшается качество жизни.

Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [3]. Понятие «качество жизни» многомерно в своей ос-

нове. Его составляющими являются: психологическое, физическое, духовное благополучие [3,4]. В клинических исследованиях качества жизни выделяют три наиболее значимых компонента: оценку функциональных возможностей больных, оценку субъективного восприятия здоровья, оценку основных симптомов заболевания [5,6,7]. Нами качество жизни изучалось по опроснику MOS SF – 36 Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey.

Опросник предназначен для изучения всех компонентов качества жизни и является наиболее распространенным в клинических исследованиях. Вопросы сгруппированы в 8 шкал. Данные шкалы представляют собой составные характеристики здоровья, включающие функцию и дисфункцию, стресс и благополучие, объективные и субъективные оценки, положительные и отрицательные самооценки здоровья. Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения: физический компонент здоровья (1-4 шкалы) и психический компонент здоровья (5-8 шкалы). Результаты представлены в виде баллов (0-100). Высокое значение шкал соответствует более высокому качеству жизни.

### Цель исследования

Дать оценку качества жизни при травмах и заболеваниях тазобедренного сустава до и после применения эндопротезирования.

### Материалы и методы

Комплексное обследование больных с патологией тазобедренного сустава проведено 102 пациентам в возрасте от 20 до 88 лет.

При обследовании применялись современные информативные методы: клинические, лабораторные, инструментальные, рентгенодиагностика, по показаниям - магнитно-резонансная томография. Для оценки психо-эмоционального статуса применялось экспериментально-психологическое исследование по Спилбергеру-Ханину и Цунгу.

### Результаты и обсуждение

Наибольшее число пациентов представлено женщинами (69,5%). Средний возраст обследованных составил  $57,3 \pm 3,6$  года. Наибольшее число (76,4%) составила возрастная группа от 55 до 65 лет. По социальному положению (женщины от 55 лет, мужчины от 60 лет и старше) представлены пенсионерами, в том числе 47,2 % из них были работающие. У всех пациентов диагностированы хронические соматические заболевания в фазе ремиссии. Более половины (58,5%) соматических заболеваний представлены сердечно – сосудистой, дыхательной и эндокринной патологией. На одного пациента приходилось в среднем 4,3 заболевания. При обследовании диагностирована следующая патология тазобедренного сустава: коксартроз I-II степени (28), асептический некроз головки бедренной кости (26), базальный перелом шейки бедра со смещением отломков (22), субкапитальный перелом шейки бедра (16), чрезвычайный перелом шейки бедра (10).

Методы лечения: DHS-фиксатор (8), двухполюсное эндопротезирование (94). Осложнения в

раннем послеоперационном периоде: образование гематом (3,6%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей (4,8%). Оценка качества жизни проводилась по опроснику MOS SF – 36 у 54 больных с коксартрозом (28) и асептическим некрозом головки бедренной кости (26) до эндопротезирования и через 12 месяцев после эндопротезирования. Результаты анкетирования представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Показатели качества жизни больных с заболеваниями тазобедренного сустава до и после применения эндопротезирования**

| Шкалы (баллы)                          | Больные с заболеваниями тазобедренного сустава      |                                                        |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                        | параметры качества жизни до эндопротезирования N=54 | параметры качества жизни после эндопротезирования N=54 |
| Физического компонента качества жизни  |                                                     |                                                        |
| Физическое функционирование            | $36,5 \pm 3,6$                                      | $77,4 \pm 2,4$                                         |
| Рольное функционирование               | $49,34 \pm 1,7$                                     | $74,3 \pm 1,7$                                         |
| Интенсивность боли                     | $19,6 \pm 3,7$                                      | $81,5 \pm 2,8$                                         |
| Состояние здоровья                     | $28,3 \pm 1,8$                                      | $46,6 \pm 1,3$                                         |
| Психического компонента качества жизни |                                                     |                                                        |
| Жизненная активность                   | $27,8 \pm 2,7$                                      | $68,5 \pm 2,3$                                         |
| Социальное функционирование            | $31,4 \pm 2,3$                                      | $81,5 \pm 2,6$                                         |
| Рольное эмоциональное функционирование | $51,3 \pm 2,9$                                      | $75,3 \pm 2,5$                                         |
| Психическое здоровье                   | $45,8 \pm 1,7$                                      | $74,6 \pm 1,3$                                         |

Результаты анкетирования, представленные в таблице 1, показали повышение качества жизни у больных с заболеваниями тазобедренного сустава после эндопротезирования (через 12 месяцев) по всем параметрам качества жизни как по физическому, так и психическому компоненту ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. При оценке клинко-функционального состояния больных с травмами и заболеваниями тазобедренного сустава установлен высокий удельный вес (76,4%) возрастной группы от 55 до 65 лет, высокий показатель хронических соматических заболеваний (4,3 заболевания на одного пациента).

2. Наиболее выраженное снижение качества жизни до эндопротезирования при заболеваниях тазобедренного сустава установлено по шкалам: «интенсивность боли» ( $19,6 \pm 3,7$ ); «состояние здоровья» ( $28,3 \pm 1,8$ ); «физическое функционирование» ( $36,5 \pm 3,6$ ).

3. При оценке качества жизни при заболеваниях тазобедренного сустава через 12 месяцев после эндопротезирования статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) установлено повышение по всем параметрам как физического, так и психического компонента качества жизни.

4. Оценка качества жизни позволяет решить такие задачи как эффективность хирургического лечения, поиск новых методов реабилитации.

#### Список литературы

1. Медицинские и социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей / В.П. Москалев [и др.] - СПб: Морсар АВ, 2001. - 157 с.

2. Надеев А.А., Иванников С.В. Эндопротезы тазобедренного в России: философия построения, обзор имплантов, рациональный выбор - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. - 177 с.

3. Новик А.А., Т.И. Ионова Руководство по исследованию качества жизни в медицине: 2-е изд. - М: ОЛМАПРЕСС, 2007.

4. Оценка качества жизни с патологией тазобедренного сустава. / И.Ф. Ахтямов, М.Э. Гурылева, А.И. Юосев и др. // Вести травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2007. - № 1. - С. 37-43.

5. Цыкунов М. Б. Программа реабилитации при повреждениях и заболеваниях крупных суставов / М.Б. Цыкунов // Человек и его здоровье. Российский национальный конгресс. - СПб., 2003. - С. 31.

6. Jones CA, Pohar S. Health - related quality of life after total joint arthroplasty: a scoping review // Clin Geriatr Med. - 2012. - Vol. 28(3). - P. 395-429.

7. Zhang Z.I., Zhao X.Y., Kang V., Zhang Z.Q., et al. The influence of body mass index on life quality and clinical improvement after total arthroplasty // J. Orthop Sci. - 2012. - Vol. 17(3). - P. 219-225.

## МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВАЯ ТЕОРИЯ - ИНТЕГРАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**А.С. Дзасохов**

**ГБУЗ МО Московский областной онкологический диспансер**

**Дзасохов Алексей Сергеевич,**

зав. онкогинекологическим отделением № 5,

канд. мед. наук,

143900, Россия, Московская область, г. Балашиха,

ул. Карбышева, д. 6,

тел. 8 (495) 521-22-31,

e-mail: apprentice@list.ru

В кратком научном обзоре приведены основные положения молекулярно-генетической теории канцерогенеза. Приведены данные по наличию надклеточных механизмов регуляции тканевого гомеостаза, которые могут объясняться молекулярно-генетическим подходом. Приводятся данные по интерпретации теории онкогена на основе иных патогенетических представлений, что позволяет продолжить разработку тканевой теории канцерогенеза. Описаны современные представления о структурно-функциональных характеристиках микроциркуляторного русла. Приводятся убедительные, в т.ч. авторские данные по влиянию оксигенотерапии (нормобарической и гипербарической оксигенации), модуляции антиокислительной активности плазмы по управляемой дифференцировке злокачественных клеток хирургическим способом (изменение антеградного кровотока на ретроградный при помощи сосудистого реверса). Определена значимость микроциркуляторного звена тканевого гомеостаза. Сформулированы уточненные основные положения микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, оксигенотерапия, сосудистый реверс, молекулярно-генетическая теория, канцерогенез, тканевая теория, перекисное окисление, липиды, антиокислительная активность, опухоль, микроциркуляторно-тканевая теория.

## MICROCIRCULATORY AND TISSUE THEORY: INTEGRAL VISION OF CARCINOGENESIS

**A.S. Dzasokhov**

Moscow Regional Oncology Dispensary

*The brief review presents the main provisions of the molecular-genetic theory of carcinogenesis. The data on the presence of overcelled mechanisms regulating of tissue homeostasis has done, which can be explained by molecular genetic approach. The data of the interpretation of the theory of the oncogene based on different pathogenetic concepts is considered and it allows you to continue the development of tissue theory of carcinogenesis. The current understanding of the structural and functional characteristics of the microvasculature is described. Compelling author's data on the effect of oxygen therapy is provided (normobaric and hyperbaric oxygen therapy), and the modulation of antioxidant activity of plasma by controlled differentiation of malignant cells with surgery (the change in the retrograde antegrade flow through the vascular reverse). The significance of microcirculation of tissue homeostasis has determined. The updated position of the ground - tissue microcirculatory theory of carcinogenesis has formulated.*

**Keywords:** microcirculation, oxygen therapy, vascular reverse, molecular-genetic theory, carcinogenesis, tissue theory, lipid peroxidation, lipids, anti-oxidative activity, tumor-tissue microcirculatory theory.

Базовой концепцией канцерогенеза в современной фундаментальной и клинической онкологии является молекулярно-генетическая теория или теория молекулярного канцерогенеза. При этом известные противоречия в рамках существующей концепции не позволяют в полной мере объяснить полную и последовательную картину трансформаций, приводящих к развитию злокачественной опухоли [25,28,29].

Основным постулатом молекулярно-генетической теории канцерогенеза является утверждение о том, что в основе возникновения злокачественной опухоли лежат необратимые изменения онкогенов ДНК в определенной популяции генов.

Сформулированная И. Ф. Сейцем в 1990 г. концепция онкогена гласит, что источник злокачественного роста заключен в геноме нормальной клетки, а импульс, инициирующий процессы канцерогенеза, приходит извне. Согласно теории онкогена, причиной трансформации является активация пролиферативных процессов посредством химических, физических и биологических факторов (канцерогенов) собственных генов клетки (протоонкогенов), в обычных условиях контролирующей дифференцировку, созревание и пролиферацию клеток. Активация протоонкогенов заключается в количественном или качественном изменении их собственной структуры, а затем и структуры кодируемых ими белков [25].

При этом в рамках молекулярно-генетической теории нет возможности чётко представить патогенетическую роль механизмов контроля клеточной пролиферации, а также нет указания, на каком уровне осуществляется этот контроль.

Накопленные данные о значительном разнообразии и разнородности канцерогенных факторов, вариантов начальных этапов канцерогенеза и дальнейшего прогрессирования злокачественного процесса, а также проблемы клинической онкологии побуждают исследователей к созданию универсальной теории канцерогенеза.

Универсальная теория канцерогенеза должна выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных канцерогенных факторов и онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату.

Было установлено, что искомый патогенетический механизм «общего знаменателя» заключен не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с тканевым гомеостазом и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации [25,29].

Основным патогенетическим механизмом канцерогенеза является нарушение контроля пролиферации. Молекулярно-генетическая теория объясняет это явление повреждением генома клетки: мутациями в 3 – 4 онкогенах и последующими необратимыми и прогрессивно нарастающими изменениями генома злокачественной клетки. Однако прямой связи между нарушениями пролиферации и изменениями генома не прослежено.

Известно, что контроль клеточной пролиферации осуществляется надклеточными механизмами тканевого гомеостаза, который регулирует и синхронизирует митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга, что принципиально невозможно на уровне генома одной клетки. Собственные данные, полученные автором в ходе исследования деградации РНК злокачественных опухолей яичников, демонстрируют ярко выраженную разнородность генетического материала не только основной опухоли и её метастазов, но даже различных участков одной опухоли [9]. Данный факт трудно объяснить с точки зрения молекулярно-генетической теории канцерогенеза, при этом он чётко укладывается в теорию тканевого канцерогенеза [31,35].

Базовое различие молекулярно-генетической и тканевой теории канцерогенеза заключается и в том, что, согласно тканевой теории, опухолевая трансформация клетки является обратимым явлением. При условии индукции дифференцировки злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность. Молекулярно-генетическая теория постулирует необратимость озлокачествления клетки вследствие прогрессирующей дедифференцировки и так называемой эмбрионализации ткани опухоли. Слабым местом теории онкогена является то, что даже очевидные факты нормализации клеток в русле этой теории объясняются фенотипической нормализацией, отрицая возможность полной генетической нормализации, так как

иная трактовка опровергала бы основные постулаты теории онкогена.

Тканевая теория канцерогенеза не отвергает теорию онкогена, а интерпретирует ее на другой патогенетической основе. Известно, что ряд свойств злокачественных клеток присущ нормальным клоногенным стволовым клеткам, трансформирующимся в злокачественную опухоль при нарушении тканевого контроля. Это яркий пример того, что свойства самой клетки являются необходимым, но не единственным условием канцерогенеза. Вторым необходимым условием канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза [3,25,30]. При этом разрушение тканевого гомеостаза происходит вследствие эмбрионализации («омоложения») клеток, стимулируя неконтролируемый рост стволовых клеток путём выведения их из под тканевого контроля.

В норме при сохранном тканевом гомеостазе клоногенные клетки и дифференцированные клетки находятся в динамическом равновесии, регулируемом при помощи системы «факторы роста – кейлоны» по механизму отрицательной обратной связи. При этом факторы роста оказывают стимулирующее действие на пролиферацию, кейлоны – угнетающее. Иными словами, при повреждении или естественном отмирании дифференцированных клеток факторы роста стимулируют пролиферацию стволовых клеток, по мере нарастания которой кейлоны подавляют её.

Построение универсальной теории канцерогенеза требовало выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий действие различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату. В ходе исследований было установлено, что искомый патогенетический механизм «общего знаменателя» заключён не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с тканевым гомеостазом и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации. В рамках теории тканевого канцерогенеза Черезовым А. Е. (1997) было сформулировано понятие «канцерогенного профиля», подтвержденное в последующих исследованиях [24,25,38].

Канцерогенный профиль представляет собой неспецифическое длительное воздействие на ткань, характеризующееся определённой силой, длительностью воздействия и величиной временных промежутков между эпизодами воздействия. Тот факт, что рак могут вызывать абсолютно разные канцерогены, необъясним с точки зрения теории онкогена. Тканевая теория видит общий знаменатель (неспецифический характер канцерогенеза) именно в канцерогенном профиле, то есть отдаёт определяющую роль уровню травмирования ткани и длительности этого процесса, что напрямую коррелирует с характером пролиферации. При этом природа раздражающего фактора имеет лишь опосредованное значение. Особенность этой закономерности заключается в парадоксальной с позиции теории онкогена ситуации, при которой канцероген с недостаточным канцерогенным профилем не

вызывает канцерогенного эффекта, а фактор, не являющийся канцерогеном, в обычных условиях (гормон) при устойчивом канцерогенном профиле вызывает развитие злокачественной опухоли.

Компенсаторная пролиферация представляет собой защитную реакцию ткани на повреждающие воздействия различной природы. Неспецифический характер компенсаторной пролиферации соответствует представлению о «механизме общего знаменателя». С позиций теории онкогена, фактор, осуществляющий нивелировку, унификацию действия канцерогенов, действует непосредственно в клетке и связан с активизацией онкогенов, вызывающей последующие генетические изменения. Однако патологическая активизация онкогенов является конечным результатом трансформации (неизвестным остается сам механизм трансформации), и она не раскрывает механизма действия и унификации канцерогенов. Этот аргумент усиливается, если учесть специфичность молекулярно-генетических процессов, что не соответствует большому разнообразию канцерогенных факторов. Таким образом, общий знаменатель на уровне отдельной клетки обнаружить не удастся, что опровергает теорию онкогена.

**Тканевая теория представляет канцерогенез как следующую последовательность событий:**

- 1) канцерогенный фактор действует в соответствии с канцерогенным профилем;
- 2) канцерогенный профиль воздействия вызывает повреждение и (или) гибель клеток, либо оказывает митогенное воздействие;
- 3) в ответ на действие канцерогенного профиля развивается хроническая компенсаторная пролиферация ткани;
- 4) возникает обратимое нарушение дифференцировки клеток, формируется репопуляция клеток в сторону всё менее дифференцированных клеток, формируется пул дедифференцированных клеток.
- 5) происходит эмбрионализация ткани, из-за которой клетки теряют черты, свойственные дифференцированным, «подконтрольным» надклеточной регуляции клеткам. Исчезают молекулы адгезии и рецепторы на клеточной мембране (что обеспечивает мобильность эмбрионализированной клетки и последующее метастазирование, а также автономность клетки и невосприимчивость к внешним регуляторным сигналам);
- 6) эмбрионализация ткани приводит к нарушению структуры и функции тканевого гомеостаза, нарушению отрицательной обратной связи (кейлоны), контролирующей деление стволовых (клоногенных) клеток. Происходит сдвиг равновесия «факторы роста–кейлоны»;
- 7) клоногенные клетки (стволовые и коммитированные) выходят из под тканевого контроля, действие их собственных активизированных онкогенов приводит к злокачественному росту, инвазии и метастазированию на фоне потери ими адгезивных свойств.

Известно, что микроциркуляторное русло в ходе эмбриогенеза возникает первично. Вторич-

но – в процессе канцерогенеза на периферии злокачественной опухоли. Во время внутриутробного развития возникновение микроциркуляции тканей происходит при ретроградном направлении кровотока от плаценты к плоду. Плацента является естественным биологическим барьером, обеспечивающим автономный (на клеточном уровне) рост и развитие плода в условиях антеградного кровообращения матери. То есть, плацента и кровоток плода обеспечивают автономность его развития без ущерба для организма матери.

Злокачественная опухоль растет столь же автономно от организма опухоленосителя, но при отсутствии плаценты и при антеградном направлении ее кровотока, что приводит к нарушениям гомеостаза на уровне целого организма. Автономность роста и развития злокачественной опухоли от организма опухоленосителя определяется гидродинамикой микроциркуляции в условиях антеградного кровотока. Нарушения тканевого гомеостаза организма определяются деструкцией гидродинамического звена сосудисто-тканевого обмена на уровне микроциркуляции [3].

Основные закономерности и фундаментальные основы морфофункциональных особенностей микроциркуляции изложены в крупных отечественных и зарубежных изданиях [13]. В последние десятилетия широко исследовались тонкие, в том числе биохимические механизмы миогенной, метаболической, нервной регуляции микроциркуляции, проницаемости микрососудов, биомеханические аспекты регуляции, взаимодействие классических нейротрансмиттеров с многообразными котрансмиттерами в контроле тонуса микрососудов.

В настоящее время термин «микроциркуляция» представляет собой собирательное название мельчайших каналов сосудистой системы: артериол, капилляров, венул, а также лимфатических капилляров, и, по современным представлениям, охватывает события, происходящие в интерстициальных пространствах. Часто также используется термин «микрососудистое русло» (microvascular bed) [13].

В широком функциональном смысле микроциркуляция обеспечивает транспорт крови (кислорода и нутриентов) к паренхимальным клеткам организма в соответствии с их метаболической активностью и удаление метаболических отходов.

Строение микроциркуляторного русла можно представить следующим образом: мелкие артерии, проникающие в ткани, разветвляются на артериолы, которые формируют капиллярную сеть, дренируемую венулами.

С уменьшением диаметра число слоев гладкомышечных клеток прогрессивно уменьшается, и артериолы, имеющие только один непрерывный слой гладкомышечных клеток, называются терминальными артериолами. Более мелкие боковые ветви терминальных артериол имеют прерывистые сократительные мышечные элементы в своей стенке и именуются метартериолами. Дистальная часть метартериолы, лишенная мышц и получающая притоки из прилежащей капиллярной сети, назы-

вается предпочтительным каналом (preferential channel or thoroughfare channel). Эти микрососудистые структуры рассматриваются как микроскопические шунты. Последняя гладкомышечная клетка (или группа клеток) на терминальной артериоле, которая и определяет кровоток через капилляры, а также число открытых капилляров, рассматривается как прекапиллярный сфинктер. Прекапиллярные сфинктеры обладают сократительной активностью миогенной природы и почти полностью лишены прямого контроля со стороны автономной нервной системы. Местные факторы играют ведущую роль в регуляции их сократительной активности.

Артериовенозные анастомозы (или шунты) представляют собой прямые сообщения между артериолами и венулами, через которые артериальная кровь проходит в венозное кровообращение, минуя обменные сосуды.

Кровеносные капилляры являются мельчайшими ответвлениями артериол с внутренним диаметром 5–10 мкм, их стенка состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, базальной мембраны и некоторого числа перицитов.

Именно в капиллярах происходит основной обмен веществ между кровью и тканями.

По ультраструктуре выделяют три основных типа капилляров: непрерывный, фенестрированный и прерывистый.

Непрерывные капилляры являются наиболее распространенным типом, имеют непрерывный тип эндотелия и базальной мембраны.

Фенестрированные капилляры имеют эндотелиальные клетки, содержащие отверстия или поры (фенестры) со средним диаметром около 60–80 нм. Эти поры обычно закрыты диафрагмой и могут открываться, образуя каналы через эндотелиальные клетки. Фенестры существенно увеличивают проницаемость, облегчая тем самым трансэндотелиальный обмен.

Прерывистые капилляры (синусоиды) имеют широкий просвет, большие щели (зазоры) между эндотелиальными клетками или крупные поры в самих эндотелиальных клетках. Базальная мембрана в них также прерывистая или вовсе отсутствует. Большие отверстия позволяют проходить через них из кровеносного русла крупным молекулам и даже эритроцитам.

Эндотелиальная выстилка капилляров продолжается далее как эндотелиальная трубка во всех типах венул, в которых все эндотелиальные клетки имеют сплошную цитоплазму с разным числом цитоплазматических везикул.

#### Основных подтипов венул пять:

- 1) венозные капилляры, 5–8 мкм в диаметре с единичными перицитами вокруг эндотелия и базальной мембраны, их стенка лишена гладких мышц;
- 2) посткапиллярные венулы, 8–30 мкм, имеют большее число перицитов и фибробласты;
- 3) собирательные венулы, 30–50 мкм, с плотным слоем перицитов и фибробластов;
- 4) мышечные венулы, 50–150 мкм, с одним или двумя слоями гладкомышечных клеток;

5) мелкие собирательные вены, 150–300 мкм, имеют в стенке ряд слоев гладкомышечных клеток с включением пучков коллагеновых и эластических волокон.

Характерным свойством венул является высокая проницаемость для крупных молекул, а также их высокая чувствительность к ряду вазоактивных веществ.

Артериолы являются главным регулятором локального кровотока и общего сосудистого сопротивления. Терминальные артериолы и прекапиллярные сфинктеры определяют число открытых (перфузируемых) капилляров и, следовательно, общую площадь капиллярной поверхности, участвующую в обмене веществ. Венулы дренируют капиллярное русло, а также выполняют емкостную функцию. В венулах происходит обмен жидкости и макромолекул с интерстициальной тканью.

Определяя баланс пре- и посткапиллярного сопротивления, артериолы и венулы способны изменять среднее капиллярное гидростатическое давление и, следовательно, регулировать транскапиллярный обмен [13].

С позиций тканевой теории канцерогенеза (Черезов А. Е., 1997 г.), основные события, определяющие пролиферативные процессы и, соответственно, возникновение и прогрессирование злокачественного процесса, происходят на надклеточном микроциркуляторном уровне. В норме микроциркуляторно-тканевые взаимодействия определяются характеристиками транскапиллярного обмена.

С функциональной точки зрения оптимальным образом для обменных процессов устроены капилляры с их большой площадью поверхности и тонкой стенкой, они и являются главным местом обмена нутриентов, гормонов и продуктов метаболизма.

Долгое время господствовало представление о том, что капилляры являются статическими однообразными полупроницаемыми трубками, которые служат пассивным барьером, разграничивающим кровь и ткани. В последние годы накапливается все больше данных, оспаривающих это упрощенное представление и демонстрирующих способность капилляров:

а) регулировать проницаемость в ответ на сигналы из окружающих тканей в соответствии с потребностями данного органа в нутриентах;

б) посылать сигналы вверх по течению крови к артериолам, чтобы регулировать кровоснабжение обменных сосудов;

в) воздействовать на тонус прекапиллярных сфинктеров и тем самым изменять плотность капиллярной сети (число перфузируемых капилляров) в соответствии с метаболическими потребностями кровоснабжаемой ткани [13].

Эндотелий микрососудов и сам по себе является динамичной системой, способной к проявлению физиологической активности, включая захват, синтез и метаболизм многих веществ.

Существует ряд путей транскапиллярного обмена. Важнейшим фактором, контролирующим микроциркуляторный обмен, является структура капиллярной

стенки. В прерывистых и фенестрированных капиллярах обмен осуществляется в основном через разрывы между эндотелиальными клетками (эндотелиальные щели) и фенестры соответственно.

Диаметр эндотелиальных щелей колеблется от 100 до 1000 нм. Фенестры могут быть закрыты одиночной или двойной диафрагмой, и, являясь лабильной структурой, они способны быстро формировать открытые каналы через эндотелиальные клетки. Фенестры разного размера по структуре эквивалентны популяции малых и больших пор и являются путями для обмена воды, солей и макромолекул.

При непрерывном строении капиллярной стенки в эндотелиоцитах имеются плазмалеммальные везикулы и трансэндотелиальные каналы. Везикулы составляют до 25 % объема эндотелиальных клеток, но их плотность значительно различается в разных органах, будучи наибольшей в капиллярах миокарда и наименьшей в капиллярах мозга.

**Транспортные пути в этих капиллярах включают:**

а) эксклюзивные водные пути через эндотелиальные клетки;

б) везикулярный транспорт через эндотелиальные клетки;

в) трансэндотелиальные каналы;

г) межклеточные контакты.

Два последних пути описываются обычно как популяции малых пор диаметром 4–5 нм и больших пор диаметром 20–30 нм.

Площадь пор составляет около 0,4 % от общей площади капиллярной поверхности. Вода и гидрофильные растворы проникают через стенку микрососудов одними и теми же путями (через поры). Небольшая фракция (в пределах 10 %) воды обменивается через эксклюзивные трансэндотелиальные водные каналы (идентифицированные как аквапорин-1), но водные растворы через эти каналы не проходят. Высокодиффузионные жиры и жирорастворимые молекулы, включая газы, проходят через мембрану эндотелиальных клеток путем свободной диффузии. Везикулы эндотелиальных клеток диффундируют через цитозоль (за счет термальной кинетической энергии) между поверхностями клетки и сливаются с плазматической мембраной на внутренней или наружной стороне эндотелиальной клетки, где изливается содержимое везикул (содержащее либо плазму, либо интерстициальную жидкость). Площадь такого слияния может достигать 40 нм в диаметре, следовательно, везикулы могут функционировать как крупные поры, обеспечивая макромолекулярный транспорт. Повторное слияние и разъединение везикул на внутренней и наружной поверхностях мембран может вести к периодическому формированию трансэндотелиальных каналов.

Такие каналы могут служить путями для диффузионного и конвекционного транспорта воды, гидрофильных растворов и макромолекул, представляя собой сеть как малых, так и больших пор.

Эндотелиальные клетки соединены между собой плотными контактами. На этом уровне мембраны смежных клеток не сливаются, а разделены промежутками 4–8 нм шириной. В этих зонах могут формироваться межклеточные щели шириной около 20 нм (близко к размеру крупных пор). Транскапиллярный транспорт через межклеточные щели проходит через разрывы между нитями в плотных контактах. Молекулярный фильтр в этих контактах представляет собой волокнистый матрикс, связанный с гликокаликсом эндотелиальных клеток, распространяющимся в эндотелиальную щель.

Поскольку транскапиллярный обмен является преимущественно пассивным процессом, то его интенсивность зависит от транскапиллярных градиентов гидростатического давления и концентрации веществ, которые и являются движущей силой для этих потоков. Источниками энергии для этого являются работа сердца, метаболическое потребление нутриентов и продукция метаболитов.

Непрерывный поток крови через микрососудистое русло поддерживает градиенты концентрации растворов и гидростатического давления между кровью и тканями. Эти градиенты создают потенциальную энергию, которая рассеивается в процессе обмена из-за фрикционного сопротивления на путях пассивного микрососудистого транспорта.

**Варианты транспорта можно разделить на три категории:**

- а) везикулярный транспорт;
- б) диффузия;
- в) фильтрация и осмос.

Следует отметить, что в микроциркуляторном русле имеется также конвективный транспорт веществ (с потоком жидкости).

Диффузия представляет собой суммарный поток молекул из областей их высокой концентрации в область низкой концентрации из-за беспорядочных кинетических движений отдельных молекул. Скорость диффузии пропорциональна разнице концентраций веществ между внутренней и наружной поверхностью капиллярной стенки, общей площади обменной капиллярной поверхности и проницаемости капилляров.

На скорость диффузии влияют также размер молекул, их жиро- или водорастворимость, электрический заряд, гидростатическое давление и т. д.

С увеличением молекулярной массы объём и скорость диффузии уменьшается. Чем ближе размер молекул к размеру пор, тем больше ограничивается их диффузия.

Липофильные вещества способны диффундировать через всю площадь эндотелиальной поверхности, включая мембраны эндотелиальных клеток и наполненные водой каналы. Для диффузии гидрофильных веществ (глюкоза, аминокислоты, белки и т. д.) требуется наличие водных пор.

Растворы с суммарным положительным зарядом проникают через микрососудистую стенку легче, чем сходные (по размеру частиц) растворы с отрицательным зарядом, поскольку эндотелиальные клетки имеют отрицательный заряд как на внутренней, так и на наружной стороне мембраны.

Увеличение гидростатического давления в микрососудах усиливает диффузию веществ из крови в ткани. Все факторы, влияющие на проницаемость микрососудов, например, увеличение метаболизма тканей в физиологии или увеличение воспалительных медиаторов при патологии, также влияют и на скорость диффузии.

Фильтрация (абсорбция) и осмос являются главными детерминантами баланса жидкости в органах и тканях. Впервые Старлинг в 1896 г. предположил, что транскапиллярное движение жидкости является пассивным процессом, энергия для которого обеспечивается разницей гидростатического и коллоидно-осмотического давлений между кровью и тканями.

Справедливость старлинговской концепции сохраняется до сих пор. Гипотеза Старлинга гласит, что объём жидкости, проходящей через стенки капилляра ( $g_k$ ), зависит от коэффициента фильтрации ( $K_f$ ) и разности давлений:

$$g_k = K_f (P_{nl} - P_m - \pi_{nl} - \pi_m)$$

Где  $P_{nl}$  - гидростатическое давление плазмы;

$P_m$  - гидростатическое давление интерстициальной жидкости;

$\pi_{nl}$  - онкотическое давление плазмы;

$\pi_m$  - онкотическое давление тканевой жидкости.

Согласно расчётам Старлинга, проницаемость стенок сосудов не одинакова. Венозный отдел капилляров более проницаем для процессов транскапиллярного обмена, чем артериальный. Так, проницаемость венозных капилляров на 60% выше проницаемости артериального отдела капилляров. Площадь поверхности стенок в венозном отделе микроциркуляторного русла в 5 раз больше, чем в артериальном отделе.

Хотя некоторые капилляры по всей своей длине способны только к фильтрации жидкости, другие — только к абсорбции, считается, что в среднем фильтрация осуществляется на артериальном конце капилляра, где трансмуральное гидростатическое давление превышает трансмуральное коллоидно-осмотическое давление, а абсорбция — на венозном, где соотношение этих сил обратное. Таким образом, фильтруемая жидкость частично возвращается в кровь абсорбцией на венозном конце капилляра, а частично — через лимфатическую систему.

Многочисленные факторы, влияющие на какой-либо из параметров уравнения Старлинга, могут участвовать как в физиологических механизмах регуляции баланса жидкости в организме, так и в нарушениях этого равновесия.

Ярким свидетельством справедливости теоретической канцерогенеза и возможности управляемой дифференцировки злокачественной ткани вплоть до исчезновения признаков злокачественности являются разработанные С.В. Дзасоховым (1997) методы лечения солидных злокачественных опухолей. В основе методик лечения местнораспространённых опухолевых процессов лежит хирургическое изменение антеградного направления

кровотока опухоли на ретроградный, что приводит к изменению направления микроциркуляции в тканях, которое было названо сосудистым реверсом. Как показали эти исследования, при увеличении интенсивности тканевой фильтрации в 10 раз происходит трансформация злокачественной опухоли в костную ткань, а при ее увеличении в 20 раз опухоль рассасывается [3].

Еще одним уровнем регуляции тканевого гомеостаза и процесса дифференцировки клеток является тип клеточного дыхания и особенности энергетического обмена клеток. В работах Warburg (1923-1926) показано, что началу опухолевого роста соответствует замещение дыхания кислородом в нормальных клетках на ферментацию глюкозы, прогрессирующее по мере развития опухолевого процесса. Показано, что интенсивность гликолиза нарастает по мере омоложения клеточного состава опухоли (дифференцировки), что аналогично смене типа дыхания по мере развития (дифференцировки) клеток и тканей эмбриона. Смена типа дыхания является одним из важнейших патогенетических механизмов канцерогенеза [30, 36].

Известно, что у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, хроническая тканевая гипоксия развивается вследствие воздействия опухоли и продуктов ее жизнедеятельности на организм пациента и усугубляется острой тканевой гипоксией из-за токсического действия химиопрепаратов на здоровые ткани [1,2,4,11,12,26,27].

В ходе канцерогенеза происходит прогрессивное снижение  $\text{pO}_2$  в опухолевой ткани: от относительно невысокого уровня гипоксии на периферии опухоли и вплоть до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где  $\text{pO}_2$  было нулевым [1,3,4,12,36,37,38]. При этом практически во всех тканях организма в значительном объеме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что изменяет гомеостаз и способствует снижению окислительно-восстановительного потенциала в этих тканях. По мере прогрессирования опухолевого процесса снижение  $\text{pO}_2$  в тканях нарастает за счет того, что опухоль и продукты ее жизнедеятельности разобщают процессы окислительного фосфорилирования, а также за счет того, что опухоль изолирует себя от организма как на макроциркуляторном, так и на микроциркуляторном уровне [1,12,27,30,31,35].

Кроме того, происходит выраженное увеличение антиокислительной активности (АОА) опухолевой ткани, прямо пропорциональное массе злокачественной опухоли. АОА – это способность биологического субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные процессы. Свободные радикалы в тканях организма возникают как в ходе различных ферментативных реакций, так и в ходе непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Наиболее вероятный субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении – это липиды (отсюда возник термин «перекисное окисление липидов» (ПОЛ)) [12,27,28].

Продукты ПОЛ тормозят деление клеток и расщепляют поврежденные клетки и клеточные структуры, в том числе клетки и клеточные структуры злокачественных опухолей. В ткани злокачественной опухоли уровень окислительных свободнорадикальных реакций крайне низкий. Из этого можно сделать вывод о том, что перекисные свободные радикалы являются репрессорами клеточного деления. Доказано, что опухолевая ткань имеет мощную антиоксидантную систему (фосфолипиды, холестерин, токоферолы), которая блокирует действие репрессоров клеточного деления. При этом АОА опухолевой ткани больше АОА здоровых клеток, и при тканевой гипоксии наличие гипероксической среды в цитоплазме здоровых клеток, прилежащих к опухолевой ткани, оказывает повреждающее воздействие на здоровые клетки, тогда как клетки опухоли успешно подавляют свободнорадикальные процессы [12,32].

Таким образом, гипоксия является необходимым условием для возникновения, существования, роста опухолевой ткани и диссеминации опухоли в организме. Дополнительным фактором, усугубляющим гипоксию у пациентов в процессе противоопухолевого лечения, является цитостатическая терапия злокачественного заболевания.

Цитостатики после введения в организм инициируют стадийные изменения антиокислительной активности липидов опухоли и липидов здоровых тканей, приводящие к снижению антиокислительной активности (АОА) липидов. При этом выраженность противоопухолевого эффекта цитостатика прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов опухоли, а выраженность токсического воздействия химиотерапевтического лечения на организм больного прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов здоровых тканей [12,31]. Таким образом, снижение АОА липидов опухоли приводит, с одной стороны, к торможению вплоть до блокирования, деления опухолевых клеток (цитостатический эффект). С другой стороны, снижение АОА здоровых тканей способствует кратковременному ускорению свободнорадикальных окислительных реакций и увеличению расхода кислорода в тканях. В результате угнетения АОА липидов здоровых тканей возникает возрастающий дефицит кислорода, что в условиях артериальной гипоксемии приводит к прогрессирующему нарастанию тканевой гипоксии у пациента, получающего противоопухолевое лечение, и усугубляет токсический эффект действия цитостатической терапии [12,33].

Собственные наблюдения автора, полученные при обследовании более 700 пациенток в процессе первичного и противорецидивного лечения рака эндометрия, рака шейки матки и рака яичников, позволяют сделать обоснованный вывод о том, что кислородотерапия является способом повысить как эффективность противоопухолевого лечения, так и улучшить его переносимость [6, 7, 8, 14-23]. Данный вывод укладывается в концепцию тканевой теории канцерогенеза с учётом патогенетической роли, присущей тканевой гипоксии, а также с учётом мор-

фофункциональных изменений микроциркуляторного русла, возникающих и прогрессирующих при возникновении в ткани злокачественной опухоли.

### Выводы

Объединяя на новой основе молекулярно-генетическую и тканевую теорию, представляется целесообразным сформулировать основные принципы интегральной микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза:

1. Пусковым механизмом канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза вследствие воздействия на ткань механического, физического, химического, биологического или иммунного повреждающего фактора, обладающего канцерогенным профилем воздействия.

2. Изменения генома опухолевой клетки являются вторичными и возникают вследствие нарушения пролиферации под действием канцерогенного профиля воздействия внешнего фактора.

3. Интегрированным фактором, который определяет согласованную, синергичную и однонаправленную клиническую картину развития злокачественного процесса на основе дедифференцировки (эмбрионализации) клеток, является надклеточное (тканевое) нарушение регуляции клеточной пролиферации.

4. Тканевая гипоксия является не только одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессирования злокачественной опухоли, но и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.

5. Вторичная микроциркуляция, возникающая в тканях опухоли и опухоленосителя, изменения антиоксидательной активности, смена типа дыхания злокачественной клетки и ткани обеспечивают принципиально необходимые для канцерогенеза условия: изоляцию опухоли от организма опухоленосителя и тканевую гипоксию.

6. При условии индукции дифференцировки на микроциркуляторно-тканевом (надклеточном) уровне злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность.

Следовательно, можно считать, что увеличение интенсивности тканевой фильтрации и повышение парциального давления кислорода в крови и тканях являются теми механизмами, которые позволяют восстанавливать тканевый гомеостаз и приводят к управляемой дифференцировке злокачественных клеток, потенцируя лечебный эффект стандартного противоопухолевого лечения, одновременно уменьшая проявления токсических свойств цитостатической терапии.

### Список литературы

1. Баглей Е.А., Сидорик Е.П. Антиоксиданты и свободные радикалы липидов при опухолевом процессе // Вопросы онкологии. - 1970. - Т. 16. - №10. - С. 95-107.

2. Горбачевич Л.И., Тимофеев Н.Н. О внутриартериальном применении растворов перекиси водо-

рода в эксперименте и клинике // Вестник хирургии им. Грекова, 1972. - т. 108. - №2. - С. 119-123.

3. Дзасохов С.В., Хадарцев А.А. К обоснованию способа реверсивного кровотока // Вестник новых медицинских технологий. - 1997. - Т. IV. - №3. - С. 109-110.

4. Дзасохов А.С. Патогенетическое обоснование применения оксигенотерапии в онкологии // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. XVIII. - №4. - С. 196.

5. Дзасохов А.С. Патогенетические аспекты опухолевого роста в свете тканевой теории канцерогенеза (краткий литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. XIX. - №1. - С. 179-181.

6. Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Сравнительная характеристика вспомогательной роли гипербарической оксигенации и нормобарической оксигенации в лечении тошноты и рвоты при цитостатической терапии рака яичников // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6807> (дата обращения 01.06.2012).

7. Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Полная регрессия рака шейки матки IV стадии при комплексном лечении на фоне гипербарической оксигенации (клинический случай) // Сб. тезисов II конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. - М., 2012. - С. 26.

8. Дзасохов А.С., Савкова Р.Ф., Геращенко М.А. Эффективность цитостатической терапии рецидива рака эндометрия на фоне оксигенотерапии // Сб. тезисов II конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. - М., 2012. - С. 27.

9. Должанский О.В., Васютин Р.Ю., Савкова Р.Ф. и др. Особенности деградации РНК злокачественных опухолей яичников // Вестник новых медицинских технологий. - 2010. - Т. XVII. - №3. - С. 128-129.

10. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. - М: Медицина, 1986.

11. Козырева С.М., Козырев К.М. Результаты комплексного лечения больных раком яичников с применением аутогеомохиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. XIX. - №1. - С. 68-71.

12. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2008. - Т. 7. - №1(25). - С. 5-19.

13. Савкова Р.Ф., Константинова М.М., Юдина Л.Ф. и др. Современные методы коррекции анемии у больных, страдающих раком яичников, в процессе противоопухолевого лечения // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - Т. XV. - №1. - С. 138-139.

14. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - Т. XV. - №3. - С. 41.

15. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Объективизация и лечение болевого

синдрома при цитостатической терапии рецидивов рака шейки матки на фоне гипербарической оксигенации // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII. – №1. – С. 62-63.

16. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении рака шейки матки // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6796> (дата обращения 31.05.2012).

17. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Динамика регрессии метастазов в лёгкие при цитостатической терапии рецидивов рака эндометрия на фоне гипербарической оксигенации // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6797> (дата обращения 31.05.2012).

18. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Корреляция эффекта химиотерапии и размеров метастазов в лёгкие при цитостатической терапии рецидивов рака яичников // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6805> (дата обращения 01.06.2012).

19. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Сравнительная характеристика методов оксигенотерапии у больных, получающих цитостатическую терапию при комбинированном лечении рака яичников // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6808>. (дата обращения 01.06.2012).

20. Савкова Р.Ф., Ротобельская Л.Е., Юдина Л.Ф. и др. Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №3-4. – С. 160-164.

21. Хадарцев А.А., Геращенко М.А., Савкова Р.Ф. и др. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии // Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека // I Международная научно-практическая конференция. – СПб., 2010. – С. 393-395.

22. Хадарцев А.А., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Опыт применения методов кислородотерапии в онкогинекологии // Сб. тезисов I конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. – М., 2011. – С.77-78.

23. Черезов А. Е. Общая теория рака. Тканевый подход. – М.: Издательство МГУ, 1997.

24. Busk M., Walenta S., Mueller-Klieser W. et al. Inhibition of tumor lactate oxidation: consequences for

the tumor microenvironment // Radiother Oncol. – 2011. – Vol. 99. – P. 404-411.

25. Griffin J.L, Shockcor J.P. Metabolic profiles of cancer cells // Nat Rev Cancer. – 2004. – Vol. 4 (7). – P. 551-561.

26. Horiuchi A, Imai T, Shimizu M, et al. Hypoxia-induced changes in the expression of VEGF, HIF-1 alpha and cell cycle-related molecules in ovarian cancer cells // Anticancer Res. – 2002. – Sep-Oct. – Vol. 22(5). – P. 2697-2702.

27. Mattern J., Stammers G., Koomagi R et al. Spontaneous apoptosis in ovarian cancer: an unfavorable prognostic factor // Int J Oncol. – 1998. – Vol. 12(2). – P. 351-354.

28. Mueller-Klieser W., Schaefer C., Walenta S., et al. Assessment of tumor energy and oxygenation status by bioluminescence, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and cryospectrophotometry // Cancer Res. – 1990. – Mar. – Vol. 50(6). – P. 1681-1685.

29. Mujcic H., Rzymiski T., Rouschop K.M., et al. Hypoxic activation of the unfolded protein response (UPR) induces expression of the metastasis-associated gene LAMP3 // Radiother Oncol. – 2009. – Sep. – Vol. 92(3). – P. 450-459.

30. Owen M.R., Byrne H.M., Lewis C.E. Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites // J Theor Biol. – 2004. – Vol. 226(4). – P. 377-391.

31. Petre P.M., Baciewicz F.A., Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Jan. – Vol. 125. – № (1). – P. 85-95.

32. Poptani H., Bansal N., Jenkins W.T., et al. Cyclophosphamide treatment modifies tumor oxygenation and glycolytic rates of RIF-1 tumors: <sup>13</sup>C magnetic resonance spectroscopy, Eppendorf electrode, and redox scanning // Cancer Res. – 2003. – Dec. 15. – Vol. 63(24). – P. 8813-8820.

33. Raab S.S., Grzybicki D.M. Cytologic-histologic correlation // Cancer Cytopathol. – 2011. – Vol. 119. – P. 293-309.

34. Xu L., Xie K., Mukaida N., et al. Hypoxia-induced elevation in interleukin-8 expression by human ovarian carcinoma cells // Cancer Res. – 1999. – Nov 15. – Vol. 59 (22). – P. 5822-5829.

35. Yang Z.F., Poon R.T., To J. et al. The potential role of hypoxia inducible factor 1-alpha in tumor progression after hypoxia and chemotherapy in hepatocellular carcinoma // Cancer Res. – 2004. – Aug 1. – Vol. 64(15). – P. 5496-5503.

36. Yetkin F.Z., Mendelsohn D. Hypoxia imaging in brain tumors // Neuroimaging Clin N Am. – 2002. – Nov. – 12 (4). – P. 537-552.

## АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

**Р.Ш. Ишмуратова, Ш.Р. Кзыргалин, К.Ш. Ганцев,  
Р.С. Минигазимов, С.В. Соломенный, Л.В. Халикова**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
центральная научно-исследовательская лаборатория,  
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, г. Уфа

**Ишмуратова Рената Шамилевна,**

старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской  
лаборатории БГМУ, канд. мед. наук,

**Кзыргалин Шамиль Римович,**

ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии  
и патологической анатомии ИПО,

**Ганцев Камиль Шамилевич,**

д-р мед.наук, профессор кафедры онкологии с курсами  
онкологии и патологической анатомии ИПО,

**Минигазимов Рамиль Султанович,**

доцент кафедры анатомии человека БГМУ, канд. мед. наук,

**Соломенный Сергей Владимирович,**

аспирант кафедры онкологии с курсами  
онкологии и патологической анатомии ИПО,

**Халикова Лариса Вячеславовна,**

аспирант кафедры онкологии с курсами  
онкологии и патологической анатомии ИПО,

450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,  
тел. 8 (347) 237-43-58,

e-mail: secretary.kafonco@gmail.com

В статье описаны анатомические особенности строения брюшины согласно данным литературы, которые дополнены авторскими иллюстрациями. Исходя из строения, показаны функциональные различия различных областей брюшины. Также затронуты вопросы, касающиеся такой анатомической особенности брюшины как «серозно-лимфатические люки» и ее влияния на развитие перитонеального канцероматоза.

**Ключевые слова:** брюшина, строение, канцероматоз.

## BACKGROUND OF THE ANATOMY OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS. ANALYSIS OF LITERATURE AND SHAREHOLDERS DATA

**R.Sh. Ishmuratova, Sh.R. Kzyrgalin, K.Sh. Gantsev, R.S. Minigazimov,  
S.V. Solomenny, L.V. Khalikova**

Bashkir State Medical University, Central Research Laboratory,  
Oncology Chair with courses of Oncology and Pathoanatomy, Ufa

In the article the anatomical features of the peritoneum structure have been described in accordance with the medical records supplemented by the author's illustrations. The functional differences of various peritoneum areas are shown based on its structure. Also, issues relating to the anatomical features of the peritoneum such as «hatches» and its influence on the development of peritoneal carcinomatosis have been touched upon.

**Keywords:** peritoneum, anatomical structure, carcinomatosis.

Брюшина, обладающая множеством свойств и функций, в плане ее морфологии и в клиническом отношении с давних пор привлекает внимание ученых и является в том числе давним и очень информативным объектом для изучения

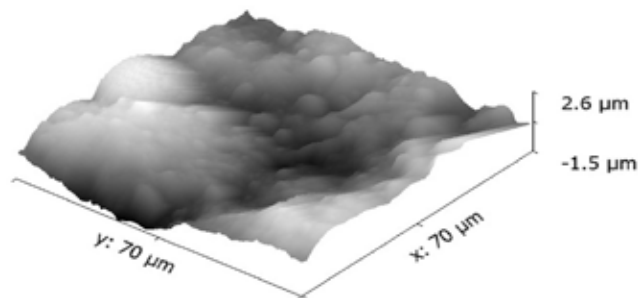
системы микроциркуляции - одной из важнейших проблем функциональной морфологии, экспериментальной и клинической медицины, которую решали многие отечественные и зарубежные исследователи.

Функция брюшины в организме полностью не изучена, однако она, несомненно, является жизненно важной системой. Общая площадь брюшины около 2 м<sup>2</sup>, примерно равна общей площади кожного покрова. Полость брюшины у мужчин замкнута, у женщин сообщается с внешней средой посредством парных отверстий маточных труб, полости матки и влагалища. В полости брюшины при нормальных условиях находится около 50-70 мл прозрачной серозной жидкости, которая увлажняет поверхность брюшины и капиллярным слоем заполняет щели между органами и стенками. Не вызывает споров тот факт, что серозный покров брюшины обладает выраженной способностью всасывать большое количество жидкостей [15,16], причем одновременно с всасыванием происходит и выделение. По данным многочисленных исследований определено, что в норме брюшина человека может всасывать в течение одного часа до 2,5 литров жидкости [3,9,11]. Щелевидная полость брюшины формирует лабиринт, изменяющий свою конфигурацию в зависимости от положения органов, большая часть которых обладает значительной подвижностью. Строение брюшины у различных органов имеет особенности. В брюшине печени резко преобладают коллагеновые структуры, и фиброархитектоника ее слоев совсем другая, приспособленная к роли «фиксационного аппарата» печени. В брюшине селезенки, напротив, преобладают эластические структуры, и фиброархитектоника слоев допускает значительные колебания объема этого органа. В париетальной брюшине стенки живота глубокий решетчатый коллагеново-эластический слой достигает особой толщины. В дубликатуре брюшины брыжейки тонкой кишки, помимо основной пластинки, являющейся самостоятельным образованием, имеется 14 различных слоев и т.д.

Строение брюшины обеспечивает такую фиксацию органов в брюшной полости, которая одновременно является и достаточно жесткой (препятствует значительным смещениям кишечной трубки, желудка, печени, селезенки, мочеполовых органов) и гибкой, так как не мешает перистальтике кишечника. Брюшина - сложнодифференцированная поверхностная часть органа, включающая ряд различных слоев, разных в морфологическом и функциональном отношении и приспособленных к особенностям деятельности данного органа. При изучении рельефа поверхности брюшины определяется на всем протяжении её структурная неоднородность. По сравнению со световой микроскопией, атомно-силовая микроскопия позволяет получить истинно трёхмерный микрорельеф поверхности брюшины, образованный мезотелиальными клетками (рис. 1).

Мезотелий - слой плоских клеток, границы между которыми импрегнируются серебром. Клетки мезотелия соединены друг с другом посредством поясков сцепления. Пограничная мембрана в поверхностной части гомогенна, в глубокой содержит нежное сплетение ретикулярных волокон. Поверхностный волнистый коллагеновый слой образован тонкими, компактно залегающими коллагеновыми волокнами, сильно извитыми и расположенными вдоль оси кишечника.

Поверхностная диффузная эластическая сеть - густая, и при слиянии волокон приобретает вид окончатой мембраны. Глубокая продольная эластическая сеть построена из толстых пробегающих вдоль кишки волокон и соединяющих их тонких анастомозов. Глубокий решетчатый коллагеново-эластический слой является наиболее мощной частью волокнистой конструкции брюшины. Грубые коллагеново-эластические пучки располагаются в виде двух пластин, спиралевидно обвивающих кишечник в противоположных направлениях. Пересекаясь под различными углами, эти пучки образуют решетчатую трубку брюшины [6].



**Рис. 1. Атомно-силовая сканограмма поверхности диафрагмальной брюшины**

Свойства брюшины определяются не только ее сосудистой системой, мезотелиоцитами и волокнистым каркасом, но также и межклеточным веществом брюшины, включающим гликозаминогликаны и гликопротеины. Мукополисахаридные комплексы, распределенные среди волокнистой основы брюшины, образуют интерстициальные каналы, через которые осуществляется конвекционный перенос жидкости, коллоидных и кристаллоидных растворов. Направление потоков жидкости в толще брюшины и через брюшину во многом определяется свойствами различных отделов микроциркуляторного русла [1]. Установлено, что на уровне артериальных сегментов капилляров брюшины возможен выход лишь макромолекулярных соединений, тогда как макромолекулярные соединения выходят через стенки веноулярных отделов микроциркуляторного русла. Караганов Я.Л. и соавт. (1981) показали, что в венозном эндотелии «пояски облитерации» не полностью изолируют просвет микрососудов от дистальной порции межклеточного промежутка. Кроме того, на уровне веноулярного сегмента микроциркуляторного русла формируются трансцеллюлярные и парацеллюлярные каналы [2, 3]. Таким образом, создается максимальное онкотическое и гидравлическое давление в области венозных микрососудов [7], откуда по основному веществу интерстиция осуществляется конвекционный перенос микро- и макромолекулярных соединений, тем более что коэффициент диффузии сывороточного альбумина в интерстициальном матриксе не отличается от диффузии в водной среде [7]. Перемещение жидкости и растворенных в ней веществ может происходить только при наличии механизмов резорбции этой жидкости. Для практической онкологии важным является ток био-

логических жидкостей в брюшине и около нее. Эти направления при патологических состояниях могут меняться, и связаны они со свойствами различных отделов микроциркуляторного русла [4]. Кровеносная и лимфатическая микроциркуляторные системы брюшины функционируют в тесной связи друг с другом. Фильтрация жидкости из сосудов в ткань осуществляется в кровеносной системе брюшины, а реабсорбция из тканей во внутреннюю среду главным образом - лимфатическими капиллярами [8,9]. Вместе с тем, в каждом участке брюшины существуют свои особые взаимоотношения между кровеносным и лимфатическим микроциркуляторными руслами [12,15]. Непосредственно под мезотелием имеется поверхностная сеть кровеносных капилляров. Крупные и мелкие артерии, вены, венулы и капилляры расположены в более глубоком - коллагеновом слое париетальной брюшины. Плотность кровеносных капилляров на поверхности брюшины превышает плотность лимфатических капилляров [5]. Наряду с прекапиллярными сфинктерами, в капиллярах брюшины отмечается особое расположение эндотелиоцитов, благодаря которому ядросодержащие части этих клеток, располагаясь друг против друга, при набухании перекрывают просвет капилляра.

Брюшина имеет 2 сети лимфатических капилляров - поверхностную и глубокую. В пристеночной брюшине боковой стенки живота, в диафрагмальной области и в брюшине печени лимфатические капилляры лежат более поверхностно, чем кровеносные, а в брюшине передней и задней брюшных стенок кровеносные капилляры располагаются над лимфатическими. Эти соотношения важны для понимания функциональных свойств различных участков брюшины, в частности, для объяснения механизмов преобладания процессов резорбции или трансудации жидкости, а также механизмов развития перитонеального канцероматоза.

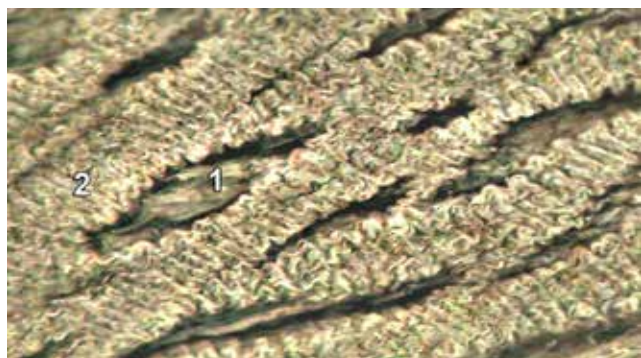
Поверхностная лимфатическая сеть состоит из синусоидальных капилляров и соединяющих их лимфатических капилляров, посткапилляров и сосудов, прилежащих к пограничной мембране. Кроме поверхностной лимфатической сети, в париетальной брюшине боковых частей брюшной стенки, в малом тазу и на мышечной части диафрагмы имеется вторая, более глубокая сеть, лимфатических капилляров, анастомозирующих с поверхностной сетью [5,11]. Стенка этих участков лимфатических капилляров образована эндотелиоцитами и прерывистой базальной мембраной. Лимфатические посткапилляры характеризуются регулярными клапанообразными складками эндотелиоцитов. Открытые межэндотелиальные щели в лимфатических капиллярах делают возможным поток жидкости из интерстиции в просвет сосудов.

В преобладающей части брюшины кровеносные и лимфатические сосуды залегают исключительно в пределах ее глубокого решетчатого коллагеново-эластического слоя. Они проникают сюда из подлежащих кровеносной и лимфатической серозно-мышечных сетей. Клеточные элементы брюшины сосредоточены в основном в ее глубоком

решетчатом коллагеново-эластическом слое, где они располагаются по ходу сосудов. Здесь имеются камбиальные клетки, малодифференцированные фибробласты, гистиоциты, лимфоциты и тучные клетки. Жировые дольки, подобно кровеносным сосудам, также локализуются исключительно в пределах глубокого коллагеново-эластического слоя и покрыты с поверхности эластическими сетями. Над последними встречаются немногочисленные фиброциты, вытянутые в направлении волокон, а непосредственно под пограничной мембраной - сгущение гистиоцитов. В брюшине большого сальника под мезотелием и пограничной мембраной располагаются переплетения рыхлых коллагеновых пучков с небольшим количеством эластических волокон. В этой волокнистой сети залегают многочисленные кровеносные сосуды и примыкающие к ним обильные скопления клеточных элементов (млечные пятна, периадвентициальные скопления), способные к фагоцитозу и аккумуляции [13,14]. Весьма своеобразно построена диафрагмальная брюшина. В ней расположены многочисленные серозно-лимфатические люки, энергично всасывающие не только полостную жидкость, но и взвешенные в ней клеточные элементы и частицы. Их можно обнаружить невооруженным глазом в виде белесоватых участков. В утолщенных участках коллагеново-волоконистые пучки плотно сращены друг с другом. Истонченные участки соответствуют местам расхождения пучков глубокого коллагеново-эластического слоя. Они ограничивают овальной формы просветы, через которые к поверхности брюшины поднимаются лимфатические сосуды и лимфатические капилляры. Это серозно-лимфатические люки, описанные главным образом как «насосывающие люки», определяющие специфическую резорбирующую способность диафрагмальной брюшины [17] (рис. 2, 3).



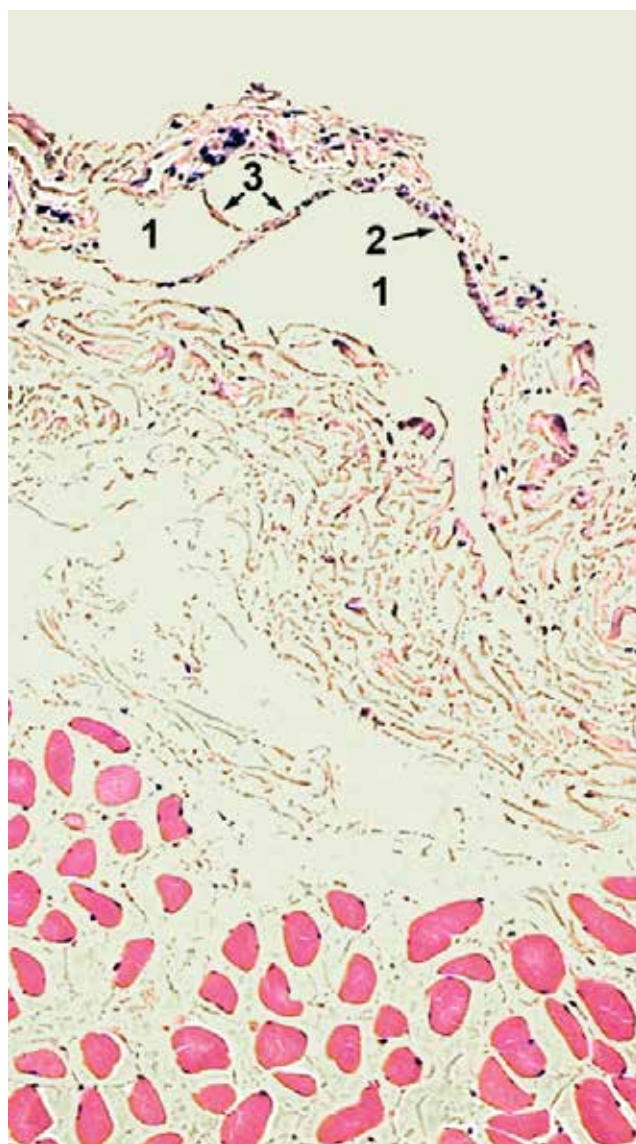
**Рис. 2. Просвет серозно-лимфатического люка в диафрагмальной брюшине, вскрытого микроманипуляционными иглами. 1 – просвет фрагмента лимфатического капилляра, 2 – трабекулы внутри в полости синусоидного лимфатического капилляра. Импрегнация азотнокислым серебром (мезотелиальные клетки сущены). Световая микроскопия в косом падающем освещении, х 150**



**Рис. 3. Диафрагмальная брюшина**  
1- «люк» брюшины, 2 –поверхностный волнистый  
коллагеновый слой. Импрегнация азотнокислым  
серебром (мезотелиальные клетки смущены).  
Световая микроскопия в косом падающем  
освещении, х 150

Лимфатические сосуды или лимфатические капилляры, формирующие люк, часто имеют значительные размеры (до 200-300 мкм в диаметре) и называются синусоидными капиллярами [18,19]. Лимфатический капилляр люка по периферии окружен коллагеново-волокнистым каркасом. Значительная часть коллагеновых волокон стенок этого каркаса консолидирована в трабекулы, укрепляющие противоположные стенки люка (рис. 4). В свою очередь, участки поверхностного коллагеново-эластического слоя брюшины, к которым примыкает лимфатический капилляр, имеют значительные изменения, адаптивные к функции люков. В частности, поверхностный коллагеново-эластический слой, плотно прилегающий друг к другу спиралевидными коллагеновыми волокнами, приобретает окончатый вид. При этом одинарный ряд коллагеновых волокон, собираясь в пучки, создает «окна разряжения» поверхностного коллагеново-волнистого слоя. Часто в просвете этих окон коллагеновые волокна вовсе отсутствуют, приводя к примыканию лимфатического капилляра к перфорированной пограничной мембране.

Принципиально важными предпосылками развития перитонеального канцероматоза в полости брюшины, с нашей точки зрения, являются «серозно-лимфатические люки», через которые реализуется выход раковых клеток на поверхность брюшины. Движущей силой для перемещения раковых клеток являются дыхательные движения диафрагмы. Они сопровождаются попеременным сжатием и расширением лимфатических сосудов люков [5,20]. Между клетками мезотелия образуются мельчайшие отверстия, способные значительно увеличиваться при некоторых состояниях брюшины. В перфорированной пограничной мембране количество отверстий возрастает. В поверхностном волнистом коллагеновом слое имеются крупных размеров «окна разряжения». Отверстия во всех этих трех слоях брюшины над «люками» дают возможность свободно проходить одиночным клеткам полостной жидкости и мелким частицам в лимфатические капилляры. В просветах «люков» лимфатические



**Рис. 4. Участок правого купола диафрагмы**  
1- «люк» брюшины, 2 – стенка люка, 3 – трабекулы,  
укрепляющие полость люка, расположенные в  
просвете лимфатического капилляра.  
Окраска гематоксилин-эозином, х 100

микрососуды непосредственно примыкают к перфорированным слоям истонченных участков брюшины [16,19].

С точки зрения оценки факторов перитонеального канцероматоза, необходимо учитывать, что в патологических условиях соотношение всасывания и транссудации может резко изменяться, и «всасывающие» участки на какой-то период становятся «транссудирующими» и наоборот [5,9].

В соответствии с движением лимфы от органов брюшной полости в грудной лимфатический проток человека и до места его впадения в венозные сосуды, для удобства изучения вопроса перитонеального канцероматоза Ш.Х. Ганцевым (2013) была предложена классификация лимфатического оттока в брюшной полости по уровням [10] (рис. 5):

1 уровень (А) – локальная лимфатическая сеть органов;

2 уровень (В) – внеорганные лимфатические сосуды и лимфатические узлы звена оттока лимфы;

3 уровень (С) – «воронка», сформированная внеорганными лимфатическими сосудами брюшной полости, забрюшинного пространства;

4 уровень (D) – грудной лимфатический проток;

5 уровень (Е) – лимфовенозный шлюз.

Данная классификация, исходящая из анатомических предпосылок, позволяет изучать распространение раковых клеток поэтапно на каждом из вышеуказанных уровней в зависимости от локализации опухоли.

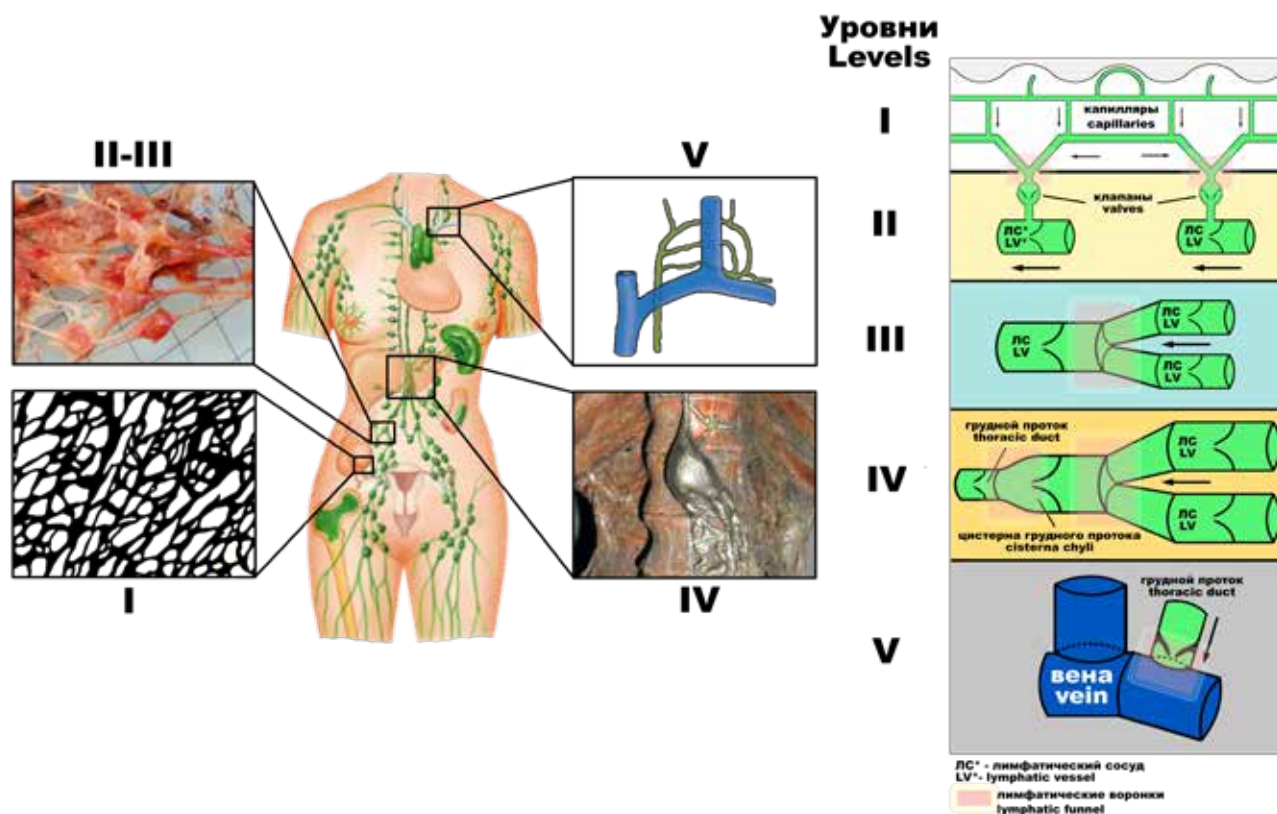


Рис. 5. Уровни лимфатического оттока от органов и систем брюшной полости

### Заключение

Брюшина анатомически разнородна на своем протяжении, что обуславливает различия в функциональном её «поведении», в том числе и при развитии канцероматоза. В этом плане строение и роль брюшины как компонента лимфатической системы, на наш взгляд, изучены недостаточно полно. Исследования в этом направлении позволят более детально понять механизмы развития перитонеального канцероматоза и разработать соответствующие методы для его предотвращения, а также лечения уже развивающегося процесса.

### Список литературы

1. Банин В.В. Физиологическое значение градиента сосудистой проницаемости в брюшине / В.В. Банин // Механизмы поддержания гомеостаза в системе микроциркуляции / Под ред. И.И. Новикова и Я.Л. Караганова. – М., 1981. – С.116-125.
2. Барон М.А. Локализация сосудов в толще серозы и ее барьерная функция // Сб. работ по физиологии. – М., 1939. – С. 3-24.
3. Ганцев Ш.Х. Перитонеальный канцероматоз – новый взгляд на проблему [Электронный ресурс] // Креативная онкология и хирургия.

– 2013. – №1 (10.03.2013). – URL: <http://eoncosurg.com/?p=3294> (дата обращения: 13.09.2013).

4. Димитров Н.Г. К микроскопической анатомии кровеносных сосудов диафрагмы // Морфологические основы микроциркуляции. – М., 1965. – С. 90-97.

5. Димитров Н.Г. К микроскопической анатомии кровеносных сосудов диафрагмы // Морфологические основы микроциркуляции. – М., 1965. – С. 90-97.

6. Иванова В.Ф. Роль мезотелия париетальной брюшины в процессе всасывания истинных растворов и взвеси туши из брюшной полости // Бюл. экпер. биол. и мед., 1986. – Вып.10. – С.1258-1261.

7. Козлов В.И. Гистофизиология капилляров / В.И. Козлов, Е.П. Мельман, Е.М. Нейко, Б.В. Шутка. – СПб.: Наука, 1994. – 234 с.

8. Иванова В.Ф. Роль мезотелия париетальной брюшины в процессе всасывания истинных растворов и взвеси туши из брюшной полости // Бюл. экпер. биол. и мед. – М., 1986. – Вып.10. – С.1258-1261.

9. Кораблев А.В. Петлевидный рост сосудов как основополагающий принцип васкулогенеза // Архив АГЭ, 1990. – Т. 99. – №10. – С. 45-52.

10. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции. – Кишинев: Изд-во Картя Молдовеняске, 1969. – 258 с.

11. Baez S. Bayliss response in the microcirculation // Fed. Proc. – 1968. – Vol. 27. – P. 1410-1415.
12. Chaffanjon P.C. Omental anatomy of non-human primates / P.C. Chaffanjon, N.M. Kenyon, C. Ricordi, N.S. Kenyon // Surg. Radiol. Anat., 2005. – Vol. 27. – №4. – P. 287-291.
13. Fedorko M.E. Studies on transport of macromolecules and small particles across mesothelial cells of the mouse omentum (I. Morphologic aspects) / M.E. Fedorko, J.G. Hirsch // Exp. Cell. Res. - 1971. – №69. – P. 113-127.
14. Flessner M.F. The importance of the interstitium in peritoneal transport / Perit. Dial. Int., 1996. – №16. – P. 76-79.
15. Healy J.C. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes / J.C. Healy, R.H. Reznick // Eur. Radiol. - 1998. – Vol. 8. – №6. – P. 886-900.
16. Johnson P.C. The microcirculation and local and humoral control of the circulation // In: cardiovascular physiology. - 1974. – P. 163-171.
17. Krediet R.T. Peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients. / R.T. Krediet, S. Van Esch, W. Smit, W.M. Michels, M.M. Zweers, M.M. Ho-Dac-Pannekeet, D.G. // Struik Blood Purif. - 2002. – Vol. 20. – №5. – P. 489-493.
18. Shinohara H., Kominami R., Taniguchi Y. et al. The distribution and morphology of lymphatic vessels on the peritoneal surface of the adult human diaphragm, as revealed by an ink-absorption method // Okajimas Folia Anat. - Jpn. - 2003. – Vol. 79. – №6. – P. 175-183.
19. Tsilibary E.C. S.L. Wissing Lymphatic absorption from peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata // Microvasc. Res. - 1983. – Vol. 25. – №1. – P. 22-39.
20. Tsilibary E.C. S.L. Wissing Lymphatic absorption from peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata // Microvasc. Res. - 1983. – Vol. 25. – №1. – P. 22-39.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭКСПРЕССИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И АМПЛИФИКАЦИЕЙ HER2

**Ф.В. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова,  
А.А. Богданов, И.Е. Елисеев, А.О. Иванцов, Н.А. Князев,  
И.Н. Тертеров, А.А. Корнев, М.В. Дубина**

**ФГБУ ВО Санкт-Петербургский Академический университет – научно-образовательный центр  
нанотехнологий Российской академии наук  
ГБУЗ Санкт-Петербургский Клинический Научно-практический Центр Специализированных  
Видов Медицинской Помощи (онкологический)  
ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России**

**Моисеенко Федор Владимирович,**

старший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий  
СПб АУ НОЦНТ РАН,  
194021, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 8, корпус 3,  
e-mail: Moiseenkofv@gmail.com

**Семиглазов Владимир Федорович,**

руководитель отдела опухолей молочной железы ФГБУ НИИ  
онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

**Семиглазова Татьяна Юрьевна,**

старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии  
ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

**Богданов Алексей Александрович,**

старший научный сотрудник лаборатории Нанобиотехнологий,  
СПб АУ НОЦНТ РАН,  
194021, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д.8, корпус 3,

**Елисеев Игорь Евгеньевич,**

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий  
СПб АУ НОЦНТ РАН,

**Иванцов Александр Олегович,**

врач отделения патоморфологии ФГБУ НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

**Князев Николай Александрович,**

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий  
СПб АУ НОЦНТ РАН,

**Тертеров Иван Николаевич,**

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий  
СПб АУ НОЦНТ РАН,

**Корнев Антон Анатольевич,**

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий  
СПб АУ НОЦНТ РАН,

**Дубина Михаил Владимирович,**

руководитель лаборатории нанобиотехнологий  
СПб АУ НОЦНТ РАН

С середины прошлого века рак молочной железы принято считать высоко гетерогенной группой опухолей. Гетерогенность основана на различном клиническом течении заболевания, а также на принципиально различной чувствительности к существующим терапевтическим подходам. В основе клинических решений о выборе тактики лечения на настоящий момент лежит сочетание клинических и патоморфологических прогностических и предиктивных маркеров. Наибольшую роль среди морфологических предиктивных маркеров играют рецепторы эстрогенов, прогестерона и эпидермального фактора роста HER2-neu. При этом клиническая группа, характеризующаяся проявлением всех трех маркеров, характеризуется относительно неблагоприятным прогнозом и невысокой чувствительностью к существующим лекарственным методам. Авторам представляется интересным суммировать имеющиеся данные о клинических особенностях данного типа опухолей молочной железы.

**Ключевые слова:** рак, молочная железа, лекарственная терапия, рецепторы, эстрогены, HER2.

## CLINICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER WITH STEROID RECEPTORS EXPRESSION AND HER2 AMPLIFICATION

**F.V. Moiseenko, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova,**

**A.A. Bogdanov, I.E. Eliseev, A.O. Ivantsov, N.A. Knyasev,**

**I.N. Terterov, A.A. Kornev, M.V. Dubina**

Since the middle of the previous century the heterogeneity of breast cancer became absolutely evident. This assumption was historically based on differences in clinical behavior and sensitivity to therapy. Treatment approach nowadays is based primarily on clinical and morphological prognostic and predictive markers. Among morphologically derived markers the most important are estrogen and progesterone receptors and HER2. Interestingly that tumors with expression of estrogen receptors and/or progesterone receptors that showed also hyperexpression or amplification of HER2 have very poor outcome and low sensitivity to all therapeutic approaches. Therefore we want to summarize the existing clinical information that is relevant to this topic.

**Keywords:** breast, cancer, drug therapy, estrogens, receptors, HER2.

### Введение

С середины XX века известно, что рак молочной железы (РМЖ) - одна из наиболее распространенных среди солидных опухолей, является гетерогенным заболеванием. Оставаясь в течение длительного времени первой в структуре заболеваемости и второй в структуре смертности от злокачественных опухолей у женщин, РМЖ может иметь разное клиническое течение - от индолентного (относительно доброкачественного) до высокоагрессивного и по-разному отвечать на существующие подходы к лечению [1,58].

Впервые доказательства правильности предположения о связи эстрогенов и опухолей молочной железы были опубликованы в журнале The Lancet более 100 лет назад. До 60-х годов XX столетия идентификация больных РМЖ с наибольшим шансом ответа на эндокринотерапию или гормоночув-

ствительностью основывалась на таких клинических признаках, как индолентное течение заболевания, длительный безрецидивный период, изолированное поражение костей и мягких тканей. Первым маркером, позволившим выделить среди опухолей молочной железы отдельно стоящую группу с относительно индолентным течением, был рецептор эстрогенов. Идентификация данной группы пациентов имела значение не только в связи с относительно благоприятным течением болезни, но и из-за выраженной чувствительности к препаратам, блокирующим действие эстрогенов на опухоль.

Современная эра использования эндокринных препаратов в лечении опухолей молочной железы началась с выявления и описания Jensen и соавт. протеина, который впоследствии оказался рецептором эстрогенов, а также создания McGuire и соавт. биохимического набора для количественного опре-

деления протеинов, связывающих эстрадиол, в последствии известных как рецепторы эстрогенов на основе покрытого декстраном угля [29,18]. При этом McGuire et al. (1994) была показана корреляция эффективности гормонотерапии и уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов.

До 70-х годов XX века с целью гормонотерапии больных РМЖ использовались аблативные методы (овариэктомия, адреналэктомия, гипофизэктомия) и синтетические гормоны (андрогены, прогестины, эстрогены). Первым истинным антиэстрогеном, показавшим свою активность при опухолях молочной железы, был разработанный для пероральной контрацепции препарат – тамоксифен [42]. Клиническое исследование по использованию тамоксифена у больных РМЖ с положительной экспрессией РЭ было опубликовано в 1996 году [57]. Вскоре в нескольких клинических исследованиях для больных РМЖ была показана прямая связь между клинической эффективностью тамоксифена и наличием клеточной экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или рецепторов прогестерона (РП) [66]. Позже была установлена также высокая активность препарата при использовании в адъювантном режиме у больных с признаками гормоночувствительности опухоли (ЭР+ПР+).

Изначально существовало несколько методов определения гормоночувствительности опухоли [18]. Одним из ранних был метод LBA (ligand binding assay), основанный на прямом определении уровня РЭ в тканях при помощи радиоактивного изотопа. Однако, вскоре он был заменен более точным и менее трудоемким иммуногистохимическим определением рецепторного статуса [26].

Параллельно с активным изучением роли стероидных половых гормонов в патогенезе опухолей молочной железы, к 90-м годам был идентифицирован и другой потенциальный прогностический маркер - HER-2/neu. Данный трансмембранный гликопротеин, являясь одним из членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста, активирует целый каскад внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в активации пролиферации, деления, а также выживания опухолевых клеток [16]. Многочисленные последующие исследования показали, что амплификация и/или гиперэкспрессия HER-2/neu встречается в 10-40% случаев опухолей молочной железы и связана с агрессивностью течения, частотой поражения регионарных лимфатических узлов, низкими показателями безрецидивной выживаемости [2,11,44,48,49].

В 2000 году биологическая гетерогенность впервые получила молекулярно-генетическое обоснование путем анализа транскрипционной активности в опухолевой ткани и определения различий в экспрессионном профиле опухолевых клеток [46]. Существование нескольких подтипов РМЖ, установленных в рамках этой работы, было подтверждено результатами многочисленных работ, проведенных позднее [15,60].

Несмотря на крайнюю сложность технологий, использованных для этого вида анализа, принципи-

альное разделение опухолей соответствовало классификации на основании основных клинико-биологических особенностей, выявленных и активно использованных для определения тактики лечения значительно раньше [8,55]. Так, основные подтипы определялись на основании присутствия экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ+): люминальные и нелюминальные подтипы, а также на основании наличия активации сигнального каскада HER2: HER2-enriched. Кроме того, в отдельную группу выделялись опухоли, не экспрессирующие ни рецепторы эстрогенов, ни HER2 - базальный подтип.

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению профиля экспрессии опухолей и определению их связи с клиническими и биологическими особенностями течения заболевания, опухоли, характеризующиеся одновременной повышенной экспрессией стероидных гормонов (рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона), а также гиперэкспрессией/амплификацией HER2, до настоящего времени остаются практически за рамками активного изучения [3,42].

Накопление данных о распространенности и прогностических особенностях опухолей в зависимости от наличия описанных выше маркеров привело к интересному выводу о негативной прогностической значимости одновременной экспрессии РЭ/РП и гиперэкспрессии/амплификации HER2 относительно опухолей без гиперэкспрессии/амплификации HER2 [43]. Так, в одном из самых крупных исследований, включившем более 4000 образцов, 5-ти и 10-ти летняя выживаемость больных с экспрессией всех трех рецепторов составила 75 и 60% соответственно [14]. Для сравнения аналогичные показатели для РЭ положительных опухолей составили 91% и 79%, а для негативного по всем трем показателям - 73% и 67% соответственно. То есть, больные как трипл-негативным, так и трипл-позитивным РМЖ характеризуются плохим прогнозом.

В другом исследовании, включившем более 10000 пациентов, выживаемость больных с экспрессией всех трех маркеров была хуже, чем в группе с экспрессией РЭ/РП, независимо от использования адъювантной эндокрино- или химиотерапии [8]. И наконец, в третьей работе, несколько меньшей по объему включенных образцов, 5-ти и 10-ти летняя безрецидивная выживаемость больных при экспрессии РЭ/РП и HER2 была достоверно ниже, чем в группе без экспрессии HER2 (89% и 78% против 98% и 92% соответственно) [13].

Все сказанное выше позволяет предположить наличие отдельной с прогностической точки зрения группы опухолей, характеризующейся экспрессией РЭ/РП и гиперэкспрессией/амплификацией HER2, которые отливаются по своим биологическим свойствам и течению от пациентов с экспрессией одного из указанных маркеров. Авторам представляется интересным проанализировать данные о чувствительности данной группы больных к существующим методам лекарственной терапии.

В крупных работах по изучению эндокринотерапии было показано, что около 1/3 всех больных

метастатическим раком молочной железы отвечают на терапию, при этом, например, на фоне приема тамоксифена длительность эффекта достигает 12-18 месяцев. Кроме того, еще у 20% больных достигается стабилизация болезни длительностью более 6-ти месяцев [45]. Внутригрупповой анализ показал, что наилучший ответ достигается у больных с экспрессией РЭ и РП. Опухоли, положительные по экспрессии РЭ и отрицательные по РП, также отвечают, но с меньшей частотой и выраженностью эффекта. Негативные по экспрессии РЭ и РП опухоли практически не отвечают на эндокринотерапию [50].

Как уже отмечалось выше, другим значимым открытием, сделанным в конце прошлого века в области изучения рака молочной железы, явилось выявление экспрессии HER-2 на опухолевых клетках. Так, было показано, что одновременная экспрессия РЭ/РП и гиперэкспрессия/амплификация HER2 наблюдается в 8% - 12% опухолей молочной железы [12].

Первоначальные единичные наблюдения исследователей о более низкой эффективности гормональной терапии при опухолях позитивных и по экспрессии РЭ, и по HER-2 были впоследствии подтверждены в экспериментах на клеточных линиях, показавших появление резистентности к тамоксифену при трансфекции в РЭ+ клетки гена HER-2 [5,47]. Ретроспективный анализ опухолевого материала, полученного у больных, получавших лечение в рамках ранних исследований тамоксифена, показал, что эффективность антиэстрогенной терапии у больных с экспрессией HER2 ниже, как с точки зрения частоты объективных ответов, так и с точки зрения времени до прогрессирования опухоли [32]. Так, в одном из исследований, в рамках которого 241 больная получала тамоксифен, была проведена ретроспективная оценка статуса HER2 иммуногистохимическим методом. В результате было показано, что время до прогрессирования в группе опухолей с гиперэкспрессией HER2 (n=170) на фоне терапии тамоксифеном было значимо ниже, чем в группе HER2 негативных опухолей (ВДП; 5,5 мес. против 11,2 мес.;  $P < 0,001$ ) [27]. Сходные результаты были получены и в проведенных позднее исследованиях [6,25,27,37,47,57,67].

Ингибиторы ароматазы являются другой группой препаратов, показавших свою эффективность при РЭ+ опухолях молочной железы [31]. В связи с тем, что механизм действия этих лекарственных средств принципиально отличен от антиэстрогенов и, в частности, тамоксифена в первую очередь за счет того, что влияет на общее снижение уровня гормонов в крови, а не на их взаимодействие с рецепторами, логично было предположить более высокую эффективность последних при HER2 положительных эндокриночувствительных опухолях [31]. Тем не менее, последующий анализ проведенных исследований показал, что, несмотря на наличие тенденции к более высокой эффективности ингибиторов ароматазы относительно тамоксифена в описываемой группе, во-первых, разница не достигает статистической значимости, а во-вторых, ВДП у

HER2 положительных больных, равно как и частота объективных ответов (ЧОО) значительно ниже, чем HER2 негативной группы [19,21,36,37]. В качестве примера можно привести результаты исследования, в котором было показано преимущество летрозолола перед тамоксифеном в первой линии лечения у РЭ+ больных в отношении ВДП и ЧОО (9,4 мес. против 6,0 мес.;  $P < 0,0001$  и 32% против 21%;  $P = 0,0002$  соответственно). Примечательны результаты внутригруппового анализа, которые показали, что в группе с гиперэкспрессией HER2 не было различий между летрозолом и тамоксифеном с точки зрения ЧОО и клинического эффекта (17% против 13%;  $P = 0,45$  и 33% против 26%;  $P = 0,31$  соответственно), однако была значимая тенденция к увеличению ВДП в группе, получавшей летрозол (6,1 месяц против 3,3 месяцев;  $P = 0,0596$ ) [37]. Довольно низкое ВДП в группе HER2 положительных опухолей особенно контрастирует с аналогичным показателем для опухолей без экспрессии HER2 (12,2 месяца для летрозолола и 8,5 месяцев для тамоксифена), полученными в рамках этого исследования.

Другим наблюдением, связывающим экспрессию HER2 и эндокринотерапию, является усиление регуляции HER2 и, как следствие этого - увеличение активности сигнального каскада HER2 при возникновении приобретенной резистентности к эндокринотерапии [34]. Данный феномен был показан для предклинической модели эндокриночувствительного рака молочной железы [21,25]. Кроме того, повышение экспрессии HER2 было выявлено при переходе от чувствительности к резистентности на фоне терапии летрозолом [38].

Целесообразность применения антиHER2 терапии у больных с гиперэкспрессией HER2 в настоящее время не вызывает сомнения [65]. Так, трастузумаб в комбинации с химиотерапией является стандартным методом терапии больных с HER2 положительными опухолями [59,64]. Однако, в предклинических исследованиях получены данные о возможном синергитическом действии антиHER2 и эндокринотерапии у больных с экспрессией РЭ, РП и гиперэкспрессией HER2. В связи с этим отдельного внимания заслуживает рассмотрение имеющихся данных о возможности лечения таких пациентов без использования цитостатической терапии.

На настоящий момент имеются данные двух проспективных исследований. Первая работа является исследованием второй фазы, в которой 33 постменопаузальные женщины с подтвержденным положительным статусом РЭ/РП и HER2 получали в качестве первой линии лечения летрозол и трастузумаб [39]. Большинство больных, включенных в исследование (55%), ранее уже получали адъювантную терапию и тамоксифен, а у 48% рецидив заболевания был выявлен на фоне адъювантной терапии тамоксифеном. ЧОО при исследуемой комбинации составила 26%, а ВДП - 5,8 месяцев. Несмотря на удовлетворительную переносимость этой комбинации, отсутствие в исследовании группы контроля не позволяет однозначно интерпретировать полученные данные.

Другой работой со сходной целью было мультицентровое исследование II/III фазы (TrAstuzumab in Dual HER2 ER Positive Metastatic breast cancer [TAnDEM trial]) [32]. В исследовании приняли участие 208 больных, все женщины не получали ранее системного лечения по поводу диссеминированного рака, имели постменопаузальный статус, а опухоли экспрессировали РЭ и/или РП, а также HER2. Больные рандомизировались в группу трастузумаб + анастрозол ( $n=103$ ) и монотерапию анастрозолом ( $n=104$ ). Основной целью работы было сравнение ВДП между группами. Медиана ВДП опухоли составила 4,8 месяцев для комбинированного режима против 2,4 месяцев для монотерапии ( $P = 0,0016$ ). ЧОО была значительно выше в группе с трастузумабом и составила 20,3% против 6,8% ( $P = 0,018$ ), равно как и частота клинического ответа (42,7% против 27,9%;  $P = 0,026$ ). При этом в первой группе была выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости (28,5 месяцев против 23,9 месяцев;  $P = 0,325$ ), которая сохранялась несмотря на то, что 70% женщин из группы монотерапии впоследствии получали трастузумаб.

На основании представленных исследований можно однозначно говорить о преимуществе в улучшении ВДП и ЧОО, а также тенденции к увеличению ОВ при использовании комбинированного блокирования РЭ и HER2 относительно монотерапии ингибиторами ароматазы. Тем не менее, низкая медиана ВДП и невысокая ЧОО относительно результатов комбинации антиHER2 и цитостатической терапии, показанная в исследованиях на аналогичной популяции больных, не позволяет говорить об оптимальности этого подхода для всех больных с экспрессией рецепторов стероидных гормонов и HER2. Кроме того, в настоящее время остается открытым вопрос о том, будет ли комбинация анастрозола или другого ИА с тирозинкиназным ингибитором, например лапатинибом, более эффективной относительно трастузумаба. В настоящее время этот вопрос изучается в исследовании 3-й фазы летрозолол против летрозолол и лапатиниба (EGF30008).

Несмотря на все сказанное выше, крайне интересным представляется противоположный взгляд на проблему чувствительности к эндокринотерапии среди HER2+ РЭ+ опухолей молочной железы, представленный R. Nahta и Ruth M. O'Regan [42]. Так, если рассмотреть результаты исследования TANDEM, часть больных однозначно выигрывает от монотерапии ИА, а у 20% пациентов в группе монотерапии не было прогрессирования в течение 1 года. Кроме того, больше чем 1/3 больных с РЭ+ HER2+ метастатическим раком молочной железы были живы в течение 3-х лет после включения в исследование TANDEM, несмотря на то, что не получали трастузумаб [32]. Неожиданно, что у части больных HER2-позитивным раком молочной железы, характеризующимся низкой или промежуточной грацией и отсутствием висцеральных метастазов, время до прогрессирования опухоли на фоне монотерапии ИА может достигнуть 15 месяцев [17].

К сожалению, однозначно говорить, может ли быть увеличена относительно невысокая ЧОО и ВДП на фоне комбинирования трастузумаба и ИА при использовании монотерапии ингибиторами HER2 или их комбинацией с цитостатическими препаратами. На настоящий момент нет проспективных исследований, сравнивших монотерапию трастузумабом с комбинированными режимами с ИА или цитостатиками. Тем не менее, можно однозначно сказать, что монотерапия трастузумабом позволит достичь относительно высокой частоты объективных ответов и длительности ВДП. Так, в одном из первых крупных исследований монотерапии трастузумабом 114 женщин, не получавших ранее лечения по поводу метастатического рака молочной железы, были рандомизированы в 2 группы с различными дозами трастузумаба. При внутригрупповом анализе в группе с амплификацией HER2, по данным FISH ЧОО, достигла 34%, а время до прогрессирования - 4,9 месяцев, что косвенно соответствует результатам исследования TAnDEM [28,64].

Наряду с этим, имеющиеся данные говорят о значительном улучшении общей выживаемости больных HER2+ РМЖ при комбинировании трастузумаба и цитостатической терапии относительно химиотерапии, независимо от статуса РЭ/РП [59]. В одном из ранних крупных рандомизированных исследований 469 больных HER+ РМЖ, не получавших ранее системного лечения, в качестве 1-й линии терапии рандомизировались в группу цитостатической терапии (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> или эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> или паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>) с трастузумабом и без него. Первичная цель исследования была достигнута - ВДП было статистически значимо выше в группе с моноклональным антителом (7,4 месяца против 4,6 месяцев;  $P < 0,001$ ). Кроме того, в экспериментальной группе были выше ЧОО (50% против 32%;  $P < 0,001$ ), а также увеличение общей выживаемости (25,1 месяц против 20,3 месяцев;  $P = 0,046$ ). В исследовании со сходным дизайном 186 больных были рандомизированы в группу монотерапии доцетакселом 100 мг/м<sup>2</sup> и доцетаксела и трастузумаба [40]. Результаты всех внутригрупповых анализов, в том числе и с учетом статуса РЭ и РП, показали увеличение ЧОО (61% vs 34%;  $P = 0,0002$ ), ВДП (11,7 месяцев vs 6,1 месяца;  $P = 0,0001$ ) и ОВ (31,2 месяца vs 22,7 месяца;  $P = 0,0325$ ) комбинированного режима [9,52].

Тем не менее, даже на фоне проведения химиотерапии в комбинации с антиHER2 препаратом, подгруппа больных с экспрессией РЭ и HER отличается от остальных HER2 положительных опухолей [42]. При этом по-видимому клинически выявляемые отличия основаны на сохраняющейся активности сигнального каскада РЭ. Так, в нескольких исследованиях, оценивавших роль препаратов, направленных на блокирование HER2, в монорежиме или комбинации с цитостатическими средствами в неоадьювантном режиме была выявлена более низкая частота полных патоморфологических регрессов среди опухолей с экспрессией РЭ [4,22,24,51,54,63]. Частота полных патоморфологических регрессов

различалась между исследованиями и зависела от использованного таргетного препарата, а также от вида цитостатической схемы в комбинации с ним. Так, частота полных патоморфологических регрессов колебалась от 6% для таргетной терапии трастузумаб + пертузумаб в исследовании Neosphere до 50% для комбинации трастузумаба, пертузумаба с доцетакселом и карбоплатином в исследовании TYPHAENA. Тем не менее, во всех исследованиях числовые значения частоты полных патоморфологических регрессов в группе РЭ позитивных опухолей были ниже таковых для остальных пациентов [42]. Прогностическое значение полного патоморфологического регресса было изначально показано в нескольких работах без разделения опухолей молочной железы на подтипы. Кроме того, в рамках этих работ было поставлено под сомнение прогностическое значение полного патоморфологического регресса для опухолей с экспрессией РЭ [62]. Несмотря на более низкую частоту полных патоморфологических регрессов для РЭ + опухолей, при использовании комбинации антиHER2 препаратов и цитостатиков она составляет, по разным данным, от 16% до 71%, что указывает на то, что только часть из пациентов в этой группе не отвечает на лечение, что косвенно говорит о ее гетерогенности. Таким образом, выделение различных подтипов, чувствительных к различным видам терапии, представляется крайне значимым с точки зрения улучшения результатов лечения РЭ+HER2+ пациентов.

Таким образом, можно однозначно говорить, что несмотря на некоторое увеличение токсичности при дополнении цитостатической терапии антиHER2 препаратами, результаты лечения, а именно ЧОО от 38% до 61% и ВДП от 6,9 до 10,7 месяцев, в значительной степени превосходят аналогичные показатели, полученные при использовании ИА и антиHER2 препаратов.

Интересно, что недавно среди HER2+ опухолей была выделена подгруппа, высокочувствительная к эндокринотерапии [23,33]. Принимая во внимание то, что уровень РЭ обратно коррелирует с чувствительностью к цитостатической терапии и находится в прямой связи с ответом на эндокринотерапию, можно предположить, что уровень экспрессии РЭ будет играть аналогичную роль и на фоне гиперэкспрессии HER2 [10,20,35]. Это теоретическое предположение подтверждается данными об обратной корреляции между частотой полных патоморфологических регрессов и уровнем экспрессии РЭ на фоне терапии с включением трастузумаба [7]. Так, Bhargava с соавторами разделили всех больных HER2+ РМЖ, получавших предоперационную терапию с включением трастузумаба на основе уровня экспрессии РЭ и РП, что привело к значительным различиям в ЧППР между опухолями, мало экспрессирующими РЭ/РП и опухолями с выраженной экспрессией последних. Сходные результаты были показаны и для метастатического РМЖ, где число опухолей с ЧОО было выше в группе с низкой экспрессией относительно группы с высокой экспрессией РЭ.

Все вышесказанное позволяет однозначно говорить об отсутствии стандартизированного подхода к группе пациентов с экспрессией РЭ и гиперэкспрессией/амплификацией HER2. Следствия этого можно найти, например, при рассмотрении вопроса о существующих стандартах адъювантной терапии описанной группы пациентов. Так, согласно рекомендациям ESMO, целесообразность использования эндокринотерапии в адъювантном режиме определяется на основании наличия следующих факторов: высокий уровень экспрессии РЭ и РП, низкий уровень злокачественности опухоли (Grade I), низкий уровень пролиферативной активности опухоли, относительно небольшие размеры опухоли, а также (что представляет особое значение в контексте описываемой группы пациентов) - отсутствие экспрессии HER2 [56]. При этом наличие гиперэкспрессии или амплификации гена HER2 определяет целесообразность использования адъювантной химиотерапии при наличии метастазов в регионарных л/узлах или размерах первичной опухоли более 0,6 см. Принимая во внимание высказанное выше предположение о наличии неоднородности трипл-позитивной РМЖ и существовании отдельных опухолей с выраженной чувствительностью к эндокринотерапии, можно предположить, что проведение химиотерапии для них является излишним ("перелечивание").

Кроме того, доступные на настоящий момент предклинические и клинические данные говорят о наличии сложного перекрестного взаимодействия между сигнальными каскадами РЭ и HER2 в опухолях, позитивных по обоим маркерам [30,42]. Так, активация сигнального каскада HER2 приводит к снижению активности РЭ за счет влияния на локализацию FOXO3A через активацию PI3K и увеличение активности NFκB через MAPK, что приводит к невысокой эффективности эндокринотерапии в группе позитивных опухолей [53,61]. При этом при инактивации HER2 происходит компенсаторная реактивация сигнального каскада РЭ, что может отчасти определять резистентность к анти-HER2 терапии [41]. Тем не менее, логичное предположение о целесообразности лечения таких пациентов при помощи одновременного использования эндокринотерапии и анти-HER2 препаратов не нашло подтверждения в проведенных клинических исследованиях [42]. На этом фоне значительно более низкая частота полных патоморфологических регрессов на фоне терапии цитостатиками в комбинации с анти-HER2 препаратами в группе РЭ+ HER2+ опухолей относительно РЭ негативных HER2-положительных опухолей говорит о наличии механизмов резистентности не только к таргетным препаратам (эндокринотерапия, анти-HER2 терапия), но и к стандартным цитостатическим средствам [10].

### **Заключение**

Таким образом, можно предположить, что описанная группа опухолей молочной железы является принципиально гетерогенной с точки зрения чувствительности к эндокрино- и цитостатической

терапии. Больные с быстро прогрессирующими опухолями, течение которых сопровождается поражением внутренних органов, по-видимому, должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с антиHER2 препаратами. При этом низкоквалифицированные опухоли с высоким уровнем экспрессии РЭ могут быть более чувствительны к комбинации эндокринотерапии и антиHER2 препаратов.

Сказанное выше предполагает большое значение дополнительного изучения молекулярно-генетических особенностей, которые, возможно, позволят более четко определять чувствительность к различным видам терапии.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение № 8294 от 10 августа 2012 г.

### Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Давыдов М.И. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас: изд. 2-е дополн. с переводом на англ. яз. - М.: МИА, 2011. - С. 193: ил.
2. Andrulis I.L., Bull S.B., Blackstein M.E et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. // J Clin Oncol. - 1998. - Vol. 16(4). - P. 1340-1349.
3. Badve S., Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications // J Clin Pathol. - 2009. - Vol. 62(1). - P. 6-12.
4. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H., et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet. - 2012. - Vol. 379(9816). - P. 633-640.
5. Benz C.C., Scott G.K., Sarup J.C. et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu // Breast Cancer Res Treat. - 1992. - Vol. 24(2). - P. 85-95.
6. Berns E.M., Foekens J.A., van Staveren I.L., et al. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment // Gene. - 1995. - Vol. 159(1). - P. 11-18.
7. Bhargava R., Dabbs D.J., Beriwal S., et al. Semiquantitative hormone receptor level influences response to trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // Mod Pathol. - 2011. - Vol. 24(3). - P. 367-374.
8. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K., et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies // PLoS Med. - 2010. - Vol. 7(5). - P. 1000-1279.
9. Burstein H.J., Harris L.N., Marcom P.K. et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm // J Clin Oncol. - 2003. - Vol. 21(15). - P. 2889-2895.
10. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L., et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes // Clin Cancer Res. - 2007. - Vol. 13(8). - P. 2329-2334.
11. Charpin C., Garcia S., Bouvier C., et al. c-erbB-2 oncoprotein detected by automated quantitative immunocytochemistry in breast carcinomas correlates with patients' overall and disease-free survival // Br J Cancer. - 1997. - Vol. 75(11). - P. 1667-1673.
12. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J Natl Cancer Inst. - 2009. - Vol. 101(10). - P. 736-750.
13. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J Natl Cancer Inst. - 2009. - Vol. 101(10). - P. 736-750.
14. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C., et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype // Clin Cancer Res. - 2008. - Vol. 14(5). - P. 1368-1376.
15. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // Nature. - 2012. - Vol. 490(7418). - P. 61-70.
16. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.C., et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene // Science. - 1985. - Vol. 230(4730). - P. 1132-1139.
17. De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E., et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer // Clin Cancer Res. - 2005. - Vol. 11(13). - P. 4741-4748.
18. Dowsett M. Estrogen receptor: methodology matters // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24(36). - P. 5626-5628.
19. Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer a study from the IM-PACT trialists // J Clin Oncol. - 2005. - Vol. 23(11). - P. 2477-2492.
20. Elledge R.M., Green S., Pugh R., et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study // Int J Cancer. - 2000. - Vol. 89(2). - P. 111-117.
21. Ellis M.J., Tao Y., Young O., et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24(19). - P. 3019-3025.
22. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. - 2012. - Vol. 13(1). - P. 25-32.

23. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 // *Ann Oncol.* - 2009. - Vol. 20(8). - P. 1319-1329.
24. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A., et al. Pre-operative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study // *J Clin Oncol.* - 2012. - Vol. 30(16). - P. 1989-1995.
25. Gutierrez M.C., Detre S., Johnston S., et al. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 23(11). - P. 2469-2476.
26. Harvey J.M., Clark G.M., Osborne C.K., Allred D.C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer // *J Clin Oncol.* - 1999. - Vol. 17(5). - P. 1474-1481.
27. Houston S.J., Plunkett T.A., Barnes D.M., et al. Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer // *Br J Cancer.* - 1999. - Vol. 79(7-8). - P. 1220-1226.
28. Hudis C.A. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice // *N Engl J Med.* - 2007. - Vol. 357(1). - P. 39-51.
29. Jensen E.V., Desombre E.R., Hurst D.J., et al. Estrogen-receptor interactions in target tissues // *Arch Anat Microsc Morphol Exp.* - 1967. - Vol. 56(3). - P. 547-569.
30. Johnston S.R. Combinations of endocrine and biological agents: present status of therapeutic and presurgical investigations // *Clin Cancer Res.* - 2005. - Vol. 11(2 Pt 2). - P. 889-899.
31. Johnston S.R., Dowsett M. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory // *Nat Rev Cancer.* - 2003. - Vol. 3(11). - P. 821-831.
32. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R., et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study // *J Clin Oncol.* - 2009. - Vol. 27(33). - P. 5529-5537.
33. Konecny G., Pauletti G., Pegram M., et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* - 2003. - Vol. 95(2). - P. 142-153.
34. Kurokawa H., Arteaga C.L. Inhibition of erbB receptor (HER) tyrosine kinases as a strategy to abrogate antiestrogen resistance in human breast cancer // *Clin Cancer Res.* - 2001. - Vol. 7(12 Suppl). - P. 4436-4442.
35. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2008. - Vol. 26(8). - P. 1275-1281.
36. Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 20(6). - P. 1467-1472.
37. Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen // *J Clin Oncol.* - 2003. - Vol. 21(10). - P. 1967-1972.
38. Long B.J., Jelovac D., Thiantanawat A., Brodie A.M. The effect of second-line antiestrogen therapy on breast tumor growth after first-line treatment with the aromatase inhibitor letrozole: long-term studies using the intratumoral aromatase postmenopausal breast cancer model // *Clin Cancer Res.* - 2002. - Vol. 8(7). - P. 2378-2388.
39. Marcom P.K., Isaacs C., Harris L., et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* - 2007. - Vol. 102(1). - P. 43-49.
40. Marty M., Cогnetti F., Maraninchi D., Snyder R. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 23(19). - P. 4265-4274.
41. Mittendorf E.A., Wu Y., Scaltriti M., et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes // *Clin Cancer Res.* - 2009. - Vol. 15(23). - P. 7381-7388.
42. Nahta R., O'Regan R.M. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* - 2012. - Vol. 135(1). - P. 39-48.
43. Nahta R., O'Regan R.M. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* - 2012. - Vol. 135(1). - P. 39-48.
44. O'Malley F.P., Saad Z., Kerkvliet N. et al. The predictive power of semiquantitative immunohistochemical assessment of p53 and c-erb B-2 in lymph node-negative breast cancer // *Hum Pathol.* - 1996. - Vol. 27(9). - P. 955-963.
45. Osborne C.K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer // *N Engl J Med.* - 1998. - Vol. 339 (22). - P. 1609-1618.
46. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* - 2000. - Vol. 406(6797). - P. 747-752.
47. Pietras R.J., Arboleda J., Reese D.M., et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells // *Oncogene.* - 1995. - Vol. 10(12). - P. 2435-2446.
48. Press M.F., Bernstein L., Thomas P.A., et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas // *J Clin Oncol.* - 1997. - Vol. 15(8). - P. 2894-2904.
49. Press M.F., Pike M.C., Chazin V.R., et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct

tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease // *Cancer Res.* - 1993. - Vol. 53(20). - P. 4960-4970.

50. Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M., et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study // *J Clin Oncol.* - 1992. - Vol. 10(8). - P. 1284-1291.

51. Rimawi M.F., Mayer I.A., Forero A., et al. Multi-center phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006 // *J Clin Oncol.* - 2013. - Vol. 31(14). - P. 1726-1731.

52. Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L., et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2006. - Vol. 24(18). - P. 2786-2792.

53. Sabnis G., Schayowitz A., Goloubeva O. et al. Trastuzumab reverses letrozole resistance and amplifies the sensitivity of breast cancer cells to estrogen // *Cancer Res.* - 2009. - Vol. 69(4). - P. 1416-1428.

54. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann Oncol.* - 2013.

55. Schnitt S.J. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy // *Mod Pathol.* - 2010. - Vol. 23. - Suppl 2. - P. 60-64.

56. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* - 2013.

57. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K. et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive

breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* - 2004. - Vol. 96(12). - P. 926-935.

58. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. // *CA Cancer J Clin.* - 2013. - Vol. 63(1). - P. 11-30.

59. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N Engl J Med.* - 2001. - Vol. 344(11). - P. 783-792.

60. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2003. - Vol. 100(14). - P. 8418-8423.

61. Stoica A., Saceda M., Doraiswamy V.L. et al. Regulation of estrogen receptor- $\alpha$  gene expression by epidermal growth factor // *J Endocrinol.* - 2000. - Vol. 165(2). - P. 371-378.

62. Untch M., Fasching P.A., Konecny G.E., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups // *J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 29(25). - P. 3351-3357.

63. Untch M., Loibl S., Bischoff J. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* - 2012. - Vol. 13(2). - P. 135-144.

64. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D., et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 20(3). - P. 719-726.

65. Vu T., Claret F.X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer // *Front Oncol.* - 2012. - Vol. 2. - P. 62.

66. Wolff A.C., Dowsett M. Estrogen receptor: a never ending story? // *J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 29(22). - P. 2955-2958.

67. Wright C., Nicholson S., Angus B., et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer // *Br J Cancer.* - 1992. - Vol. 65(1). - P. 118-121.

# ВИРОТЕРАПИЯ -

## СЕГОДНЯШНЯЯ РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ БУДУЩЕГО

Поиск новых эффективных и безопасных средств и методов лечения онкологических заболеваний - цель учёных практически всех развитых стран мира. Наряду с методами генной инженерии в Австралии, США, Канаде, Израиле, Китае, Финляндии, в 21 столетии стремительно развивается поиск онколитических вирусов, способных селективно поражать клетки злокачественных опухолей.

В Латвии и в России поиском таких вирусов начали заниматься уже в 60-ых годах прошлого столетия. Такие исследования проводились в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН имени М.П. Чумакова и сегодня - в Новосибирском Университете под руководством Пётра Михайловича Чумакова.

Виротерапия с использованием онколитических вирусов - это надежда для больных и перспектива медицины, так как онколитические вирусы, инфицируя клетки опухоли, не только вызывают их гибель за счет истощения внутренних биосинтетических ресурсов злокачественных клеток, но и видоизменяют их цитоплазматические мембраны, подвергая раковые клетки действию специфических цитотоксических иммунных механизмов, что осуществляется в соответствии с естественным противовирусным иммунным ответом.

В целях нахождения наиболее эффективных и безопасных, экспериментально и клинически изучаются различные вирусы - как нативные, так и генетически модифицированные. Целью генных манипуляций является внедрение таких генов, которые обеспечивали бы высокое родство вируса именно с опухолевыми клетками (обеспечение экспрессии антиген-распознающих адресных белков), одновременно внедряя гены, отвечающие за маскировку вируса или подавление естественного противовирусного иммунного ответа, способствуя циркуляции вируса в биологических жидкостях и препятствуя его элиминации.

Часто вводят также и гены, усиливающие онколитические свойства вирусов, которые обеспечивают биосинтез клеточных токсинов в раковой клетке. Онколитические свойства различных типов вирусов показаны в экспериментах с рекомбинантными вирусами герпеса, адено-, полио-, альфа-вирусами, энтеровирусами и т.д.

Несмотря на усилия многих ученых мира, на сегодняшний день в качестве лекарственного препарата зарегистрирован и применяется в онкологической практике уже с 2005-го года созданный на основе живого энтеровируса препарат Rigmir, разработанный в лаборатории Виротерапии рака института Микробиологии им. А. Кирхенштейн на АН Латвии под руководством проф. А.Я. Муцениеце.

Первую регистрацию в качестве противоопухолевого средства Rigmir получил в 2004-ом году в Латвии, и начиная с 2011 года этот препарат включён в список компенсируемых лекарственных препаратов для пациентов с меланомой.

Rigmir обладает противоопухолевым (онкотропным, онколитическим) и иммуномодулирующим действием. Этот вирус был получен путём адаптации к опухолевым тканям селекционированного вируса ECHO - 7. Rigmir является апатогенным для человека и лабораторных животных (подтверждено в преclinical и клинических испытаниях).

В результате экспериментальных и клинических исследований было установлено, что к препарату Rigmir чувствительны такие опухоли как меланома, рак желудка, рак прямой и толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак почки, рак лёгких, рак матки, рак мочевого пузыря, рак простаты, различные виды саркомы (лимфосаркома, ангиосаркома, ретикулосаркома, рабдомиосаркома), относительно которых проявляется его онкотропное, онколитическое и иммуномодулирующее действие.

В Латвии виротерапия применяется как безопасный и эффективный метод в борьбе с онкологическими заболеваниями, что подтверждает вывод о том, что виротерапия заслуживает больше внимания и больше ресурсов для ее развития как дополняющей терапии злокачественных новообразований.

В настоящее время использование виротерапии для пациентов из других стран доступно лишь посредством медицинского туризма в Латвию.

Тем не менее, очевидно, что для развития виротерапии как общепризнанного способа безопасной терапии онкологических заболеваний необходимо расширение научных исследований как в Латвии, так и в других странах мира.

- В связи с недостаточной эффективностью и весьма высокой токсичностью классической химиотерапии рака, часто сопровождающейся поражением иммунной и кроветворной системы, а также ряда других органов и тканей больного, необходимо приложить все усилия для того, чтобы изучить возможности применения вирусных препаратов в качестве лекарственных препаратов выбора.

- Ретроспективный анализ пациентов с меланомой, получивших терапию препаратом Rigmir, показал, что виротерапия существенно повышает сроки выживаемости, продлевает безрецидивный и/или безметастазный период больных при сохранённом качестве жизни пациентов.

- Виротерапия - это современный и перспективный метод лечения онкологических заболеваний, заслуживающий проведения интенсивных дальнейших исследований для широкого его применения в клинике.

**Ивар Калвиньш,**  
академик, профессор, директор Латвийского  
Института органического синтеза

**Юргис Аузиньш,**  
Латвийский центр Виротерапии

**11-13 сентября 2013 года в Санкт-Петербурге проходил VIII Всероссийский съезд онкологов, итогом которого была резолюция съезда. На итоговом Пленарном заседании был избран новый состав правления ассоциации онкологов России, который возглавил Главный онколог Российской Федерации, академик М.И.Давыдов**

## РЕЗОЛЮЦИЯ VIII ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ

В последнее десятилетие в Российской Федерации (РФ) и в субъектах РФ реализовано и продолжает реализовываться значительное количество государственных федеральных и региональных программ, направленных на вывод отечественного здравоохранения, в том числе специализированной онкологической помощи, на качественно новый уровень. Достигнуты значительные результаты в данном направлении, которые уже сейчас может ощутить население страны.

По статистике, в России более 2 миллионов 900 тысяч онкологических пациентов. Каждый год в нашей стране от злокачественных новообразований умирает более 300 тысяч россиян, фиксируется более 520 тысяч вновь заболевших. При этом каждый третий пациент погибает в течение первых 12 месяцев после постановки диагноза «рак». При этом, в отличие от развитых стран, наблюдается неусланный рост как заболеваемости, так и смертности.

Таким образом, проблема борьбы со злокачественными новообразованиями давно перестала быть сугубо медицинской и требует системного государственного подхода как наиболее острая, касающаяся всех слоев населения.

Онкология - уникальная специальность, включающая в себя практически все разделы теоретической и практической медицинской науки. Укрепление онкологической службы несомненно - важный шаг к развитию всей отечественной медицины.

Отдельного внимания требует проблема опухолей у детей, которая составляет важную часть всей онкологии. Развитие онкопедиатрии неотделимо от онкологической науки в целом и требует к себе самого серьезного отношения.

Подходы по развитию и модернизации онкологической помощи, осуществляемые в последние годы в соответствии с решениями профильных органов федеральной исполнительной власти, требуют профессионального и независимого контроля как со стороны общественности, так и со стороны экспертного медицинского сообщества. Решение о возложении ответственности за организацию и обеспечение специализированной онкологической помощи на субъекты РФ нашло свое отражение в статье 16 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Мы считаем этот раздел закона неэффективным, поскольку в стране отсутствует единый координационный и контролирующий орган (институт, служба, центр), способный обеспечивать экспертное, административное и информационное обеспечение использования единых подходов в диагностике и лечении онкологических заболеваний.

**Учитывая изложенное, VIII Всероссийский съезд онкологов постановил:**

**I. Ассоциации онкологов России, иным профильным медицинским профессиональным и некоммерческим организациям и общественным объедине-**

**ниям, осуществляющим свою деятельность в сфере охраны здоровья граждан:**

1. Рекомендовать всем профессиональным онкологическим сообществам (общество онкологов-химиотерапевтов; общество онкоурологов; общество онкогинекологов, специалистов по опухолям органов женской репродуктивной системы; общество специалистов по онкологической колопроктологии; общество по лечению сарком; общество онкогематологов, ассоциация специалистов по паллиативной медицине и др.) войти в состав ассоциации онкологов России для координации деятельности по развитию онкологической службы, написанию и внедрению в клиническую практику стандартов и протоколов лечения злокачественных опухолей.

2. Во взаимодействии с органами управления здравоохранением всех уровней заинтересованными институтами гражданского общества, представителями работодателей и средствами массовой информации обеспечить разработку и практическую реализацию программ:

- активной пропаганды здорового образа жизни среди широких контингентов населения;
- профилактики онкологических заболеваний, ответственного отношения к своему здоровью;
- популяризации участия граждан в добровольных программах софинансирования специализированной медицинской помощи.

3. Провести полный аудит текущего состояния Государственного ракового регистра, его федерального и региональных сегментов, в том числе проанализировать фактическое исполнение соответствующих нормативно-правовых и распорядительных предписаний Министерства здравоохранения с 1996 по 2013 годы.

**II. Министерству здравоохранения Российской Федерации:**

1. Совместно с заинтересованными федеральными органами исполнительной власти разработать комплекс мер, направленный на создание устойчивой системы финансового обеспечения специализированной онкологической помощи населению РФ на всех уровнях оказания путем увеличения тарифов ОМС и региональных программ «онкология».

2. Пересмотреть модель работы онкологической службы России;

- задача федеральных институтов - разрабатывать и развивать научные направления, совместно с профессиональными сообществами создавать стандарты и протоколы;
- задача онкологических диспансеров - реализовывать данные стандарты и разработки, отчитываться перед главным онкологом и руководителем регионального здравоохранения о результатах работы онкологической службы в регионе.

3. Определить круг задач и обязанностей главного онколога Минздрава РФ, главных онкологов Федеральных округов и регионов (по подчиненности).

4. Внести необходимые коррективы в номенклатуру специальностей врачей и иных медицинских работников, занятых в оказании специализированной онкологической помощи населению РФ для адаптации данных специальностей к нуждам практического здравоохранения и ликвидации дефицита медицинских кадров в профильных медицинских организациях с созданием механизма преемственности.

5. Установить медицинские специальности.

6. Принять нормативный документ о преемственности специальности «радиология» (для специалистов, проводящих лучевую терапию) и специальности «радиотерапия», что даст легитимность сертификатам и квалификационным категориям до очередной переаттестации.

7. Обеспечить нормативно-правовое регулирование перехода на определение классификации злокачественных опухолей по системе TNM седьмого пересмотра и морфологической классификации болезней МКБО третьего пересмотра, рекомендованных Международным противораковым союзом (UICC).

8. Завершить работу по утверждению стандартов и протоколов медицинской помощи, необходимых для организации диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

9. Разработать изменения и дополнения к приказу Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 г. №915н, позволяющие оказывать специализированную онкологическую помощь населению в стационарах, имеющих возможность проведения полного спектра противоопухолевого комплексного лечения первичных, рецидивных и метастатических опухолей. Повысить роль Ассоциации онкологов в сертификации медицинских организаций и медицинских работников в допуске к оказанию онкологической помощи населению.

10. Совместно с Министерством труда и социальной защиты РФ, Роспотребнадзором разработать и внедрить санитарно-гигиенические нормы, связанные с работой и утилизацией цитостатиков (класс профессиональной вредности 3.4) для снижения профессионального риска и угрозы загрязнения окружающей среды.

11. Разработать предложения, направленные на устранение противоречий действующего законодательства (ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан», ФЗ «О персональных данных», ФЗ «О погребении и похоронном деле», ФЗ «Об актах гражданского состояния»), препятствующих надлежащему ведению Государственного ракового регистра.

12. Обеспечить нормативно-правовое регулирование внесения изменений и дополнений в научную платформу «Онкология», предусмотренную «Стратегией развития медицинской науки в РФ», которая в действующей редакции не предусматривает хирургические аспекты, являющиеся наиболее перспективными при раннем выявлении опухолей, решающими в оценке распространенности опухолевого процесса и реабилитации больных.

**III. Органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, главным внештатным специалистам-онкологам федеральных округов и субъектов РФ, руководителям профильных меди-**

**цинских организаций, руководителям кафедр онкологии и радиотерапии образовательных организаций медицинского профиля:**

1. Обратиться к главам министерств здравоохранения регионов на тему необходимости согласования кандидатуры руководителя онкологической службы региона с Главным онкологом РФ и последующим обсуждением с президиумом Ассоциации онкологов.

2. Обратит внимание высшего должностного лица и законодательного (представительного) органа власти субъекта РФ на критическую ситуацию, складывающуюся в связи с принятием «Основных направлений бюджетной политики на 2014 год и плановый период 2015 и 2016 годов», которая неминуемо влечет возрастание нагрузки на бюджеты субъектов РФ в части финансового обеспечения онкологической помощи населению регионов.

3. Предложить уполномоченным органам власти субъектов РФ принять комплекс региональных мер, направленных на поиск дополнительных источников финансирования онкологической помощи населению субъекта РФ.

4. С учетом общемировой тенденции возрастания роли частного (негосударственного) сектора в разделении с государством финансового бремени диагностики и терапии онкологических заболеваний, рекомендовать уполномоченным органам власти субъектов РФ развивать механизмы привлечения негосударственных материальных ресурсов в сферу онкологической помощи населению, вовлекая в данную работу промышленные, банковские и страховые институты, работодателей.

5. Содействовать внедрению новых технологий и передовых разработок специалистов онкологов из различных стран.

6. Поощрять международный и межрегиональный обмен опытом, а также участие специалистов-онкологов в совместных исследованиях, проектах, конференциях, программах и публикациях.

7. Интенсифицировать работу по дальнейшему внедрению и совершенствованию в клиническую практику эффективных скрининговых программ, направленных на активное раннее выявление онкологических и предопухолевых заболеваний, особенно занимающих лидирующее положение в структуре заболеваемости.

8. Главному внештатному специалисту-онкологу Минздрава РФ:

1. Во взаимодействии с Минздравом РФ и Ассоциацией онкологов России обеспечить разработку комплекса мер, направленных на построение единой интегрированной системы оказания онкологической помощи населению РФ, отвечающей современным требованиям и имеющей вертикально интегрированное методическое обеспечение.

2. Во взаимодействии с Ассоциацией онкологов России организовать динамический мониторинг правоприменительной практики и исполнения Приказа Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»» с целью выработки конкретных предложений по его дальнейшему совершенствованию.

**IV. Направить настоящую резолюцию высшему руководству Российской Федерации и руководителям субъектов РФ.**

**ГАЛЕЕВ  
МАХМУТ  
АХМЕТ-ВАЛЕЕВИЧ*****К 85-летию со дня рождения***

Галеев Махмут Ахмет-Валеевич родился 16 сентября 1928 года в семье рабочего в г. Оренбурге. Окончил Оренбургский медицинский институт в 1952 году. Работал хирургом районной больницы и заведующим райздравотделом Темирского района Актюбинской области Казахской ССР. С 1955 по 1958 гг. обучался и окончил с отличием аспирантуру при кафедре общей и госпитальной хирургии санитарно-гигиенического факультета 1-го Московского ордена Ленина медицинского института. Успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Техника панкреато-кишечного анастомоза при резекции поджелудочной железы». Был направлен на работу ассистентом кафедры госпитальной хирургии Башкирского медицинского института. С ноября 1960 по август 1961 и с сентября 1966 по май 1967 гг. исполнял обязанности проректора БГМИ по учебной части, работал доцентом, профессором кафедры госпитальной хирургии. 22 января 1968 г. в Москве им успешно защищена докторская диссертация на тему «К вопросу этиологии, патогенеза и хирургического лечения желчно-каменной болезни». Решением Высшей аттестационной Комиссии от 25 декабря 1968 года Галееву М.А. присуждена ученая степень доктора медицинских наук. 26 сентября 1969 г. он утвержден ВАКом в звании профессора. С сентября 1968 по сентябрь 1970 гг. работал заведующим кафедрой детской хирургии, с сентября 1970 по февраль 1979 гг. — заведующим кафедрой общей хирургии. С февраля 1979 г. избран заведующим кафедрой факультетской хирургии; с 1982 г. — заведующим кафедрой хирургических болезней № 3, где



продолжал работать до 1993 г. В 1993 г. избран профессором кафедры общей хирургии БГМУ.

М.А. Галеев опубликовал более 370 печатных работ по вопросам хирургии поджелудочной железы, желчных путей, печени, гнойной хирургии, онкологии, травматологии, эндокринологии, гипербарической медицины. Им опубликовано 9 монографий, под его редакцией изданы 4 сборника научных работ, получено 28 удостоверений БГМИ на различные рационализаторские предложения по хирургии. Галеев М.А. награжден орденом Дружбы Народов, медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина», за плодотворную научно-педагогическую работу и активное участие в общественной жизни неоднократно награждался Почетными грамотами института. За заслуги в области медицинской науки Президиумом Верховного Совета Башкирской АССР 10 ноября 1976 г. профессору Галееву М.А. присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки БАССР». 16 апреля 1997 г. Указом Президента РФ профессору Галееву М.А. присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 1994 г. он был избран членом-корреспондентом Инженерной Академии Республики Башкортостан.

**Редакционная коллегия журнала поздравляет  
профессора Галеева Махмута Ахмет-Валеевича  
с юбилейной датой и желает ему здоровья  
и долгих лет жизни.**

**ГАТАУЛЛИН  
НАИЛЬ  
ГАЙНАТОВИЧ*****К 85-летию со дня рождения***

Известный российский хирург Гатауллин Наиль Гайнатович отметил свой юбилей. Ему исполнилось 85 лет, его трудовой стаж составил более 65 лет.

Он родился 10 августа 1928 г. в д. Чуюнчи Белебеевского кантона БАССР, ныне Давлекановского района Республики Башкортостан в крестьянской семье. Тяжелые годы Великой Отечественной войны наложили свой отпечаток на сознание юноши. Изнурительная работа, недоедание, горе потерянных из-за войны родственников определили его дальнейшую судьбу – медицина. Поступал в медицинский вместе с участниками войны. Выпуск студентов 1951 года до сих пор считается одним из самых сильных. Среди них были мистр, профессора, доценты и просто замечательные врачи, которые отдали всю свою жизнь служению народу. По распределению Гатауллин Н.Г. был направлен в Ермолаевскую ЦРБ хирургом, где стал главным врачом и за годы своей работы в районе он преобразил хирургическую службу. Им были внедрены сложные по тем временам операции в условиях ЦРБ, такие как струмэктомия, холецистэктомия и др. Желание дальнейшего роста подтолкнуло молодого хирурга и дальше осваивать хирургию. В 1955 году он поступил в аспирантуру в легендарный Институт хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР (Москва). Его учителем в те годы был профессор Краковский Н.И. После успешной защиты кандидатской диссертации Гатауллин Н.Г. вернулся в родной медицинский институт. В его трудовой книжке после этого только одна запись: «1958 год – принят в Башкирский медицинский институт ассистентом кафедры госпитальной хирургии». В дальнейшем этот пункт лишь изменялся – заведующий кафедрой, профессор. Любовь к своей работе, пациентам не оставили Гатауллина Н.Г. равнодушным к большой науке. Будучи ассистентом, заведующим торакальным отделением, он выполнил крупное научное исследование, которое было посвящено вопросам спаянной болезни брю-



шины и блестяще было защищено на заседании докторского диссертационного совета (1966 год). Это исследование не потеряло своего значения и на сегодня. С 1967 по 1993 профессор Гатауллин Н.Г. – заведующий кафедрой госпитальной хирургии, с 1993 – профессор той же кафедры. За годы руководства кафедрой и клиникой он сформировал новые направления в хирургии сердца и сосудов, абдоминальной и торакальной хирургии. По его инициативе в Республике созданы центры: кардиохирургический, сосудистый, торакальный, по реабилитации больных со спаянной болезнью брюшины и контрастным методом исследований. Научные достижения юбиляра были признаны в академической среде, последовательно он был избран член-корреспондентом АН РБ, а в дальнейшем – академиком АН РБ. В 1991 году ему присвоено почетное звание Заслуженного деятеля науки РФ, ранее он был награжден орденом Трудового Красного Знамени (1971). В 2013 г. удостоен Государственной премии РБ в области науки и техники. Длительное время был председателем общества хирургов Башкирии, входил в правление Общества хирургов России, с 1973 года – член Международного Общества хирургов. Академик Гатауллин Н.Г. написал сотни научных работ, монографий, обладатель десятков патентов, Подготовил плеяду учеников-практиков и ученых. Среди них такие известные хирурги, как профессор Плечев В.В., Хунафин С.Н., Нартайлаков М.А. и многие другие.

Н.Г. Гатауллин заложил основы медицинской династии, он счастлив, что его внук и внучка продолжают начатое им дело.

**Редакционная коллегия журнала поздравляет академика АН РБ Гатауллина Наиля Гайнатовича с юбилейной датой и желает ему здоровья и долгих лет жизни.**

**ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ»**

«Креативная хирургия и онкология» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются результаты оригинальных исследований, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы.

Редакция руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» — так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься только статьи, оформленные в соответствии с этими требованиями.

В редакцию направляется 1 экземпляр статьи и ее электронный вариант (подписанный) с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на CD-диске (CD-RW) только в формате \*.doc. Диск должен быть подписан (фамилия автора и название статьи). Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются. Электронный вариант статьи должен полностью соответствовать печатному тексту.

Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные 20 мм. Объем статьи должен составлять не менее 5 страниц печатного текста.

На последней странице основного текста должны быть подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Креативная хирургия и онкология». Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных. Редакция журнала не несет никакой ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи.

Для публикации статей аспирантов и соискателей обязательно рекомендательное письмо научного руководителя. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Редакция вправе изъять уже опубликованную статью, если выяснится, что в процессе публикации статьи были нарушены чьи-либо права или общепринятые нормы научной этики.

О факте изъятия статьи редакция сообщает автору, который представил статью рецензенту и организации, где работа выполнялась.

**Схема построения статьи:**

**1.** В начале 1-й страницы приводятся название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, наименование учреждения, где была выполнена работа. Далее приводятся полные Фамилия, Имя, Отчество автора и соавторов, должности, место работы с указанием индекса, рабочего телефона с кодом региона, адрес электронной почты. Далее следует резюме статьи на русском языке, ключевые слова (не более пяти). Резюме должно отражать основную цель исследования и его результат.

**2.** Далее на английском языке название статьи, инициалы, фамилия авторов, учреждение, где выполнена работа, резюме статьи, ключевые слова. Текст на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту.

**3.** Статья должна иметь введение (содержать краткое введение в проблему), цели и задачи исследования, материалы и методы исследования, результаты, заключение (выводы).

**4.** Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе. Список литературы печатается в алфавитном порядке (сначала публикации на русском языке, далее – иностранные), согласно ГОСТ 7.1-84. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников, то через запятую без пробела) в соответствии с номером в списке литературы.

**5.** Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например, рак молочной железы (РМЖ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

**6.** Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы готовятся в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

**7. Рисунки** должны быть четкими, фотографии — контрастными. Иметь порядковый номер и название. Место в тексте, где должен быть помещен рисунок, обозначается по тексту иллюстрацией либо квадратом с указанием в нем номера и названия рисунка. Иллюстрации (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) **представляются в электронном виде отдельными файлами в формате TIFF** (расширение для PC \*.tif) в натуральную величину с расширением 300 dpi (точек на дюйм). Рисунки в виде внедренных в Word'95/97 файлов НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

**8. Таблицы** должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Таблицы должны быть внедрены в текст.

**9. Диаграммы** оформляются аналогично рисункам и **представляются в виде отдельных файлов в формате EXCEL** (\*.xls) с указанием номера и названия диаграммы. Место в тексте, где должна быть помещена диаграмма, обозначается по тексту иллюстрацией либо квадратом с указанием в нем номера и названия диаграммы.

**10.** Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

**11.** Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

**Образцы оформления литературы:**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Статья в журнале</b>                          | Суконко О.Г. Лимфодиссекция при раке почки // Хирургия. – 2003. – №7. – С. 2–5.                                                                                                                                                                                              |
| <b>Книга</b>                                     | Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Михина З.П. и др. Консервативное лечение рака легкого. - М.: Литтерра, 2005. - 128 с.                                                                                                                                                          |
| <b>Глава в книге, статья в сборнике</b>          | Сидоров М.А., Гансе В.В. Экстренные полостные эндоскопические исследования и операции // Хирургия: наука и труд. - Н.Новгород: НГМА, 1999. - С. 48—50.                                                                                                                       |
| <b>Редакторы, составители в качестве авторов</b> | Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. А.Н.Климова. - Л.: Медицина, 1989. - 176 с.                                                                                                                                                              |
| <b>Материалы конференций</b>                     | Рак молочной железы. Возможности комбинированного лечения // Тез. докл. II Всерос. науч.практ. конф. с международным участием. - Н. Новгород, 1995. - С. 211-224.                                                                                                            |
| <b>Иностранные издания</b>                       | 1. Irwin D. Antibody responses to hepatitis / D. Irwin, S. Millership // Commun. Dis. Public Health. – 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 139-140.<br>2. Control of hepatitis / F. Averboff, C. Shapiro, B. Bell et al. // J. Amer. Med Assoc. - 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 148-211. |