

Креативная хирургия и онкология

научно-практический журнал

**Creative
surgery and
oncology**
scientific journal

+18

ISSN 2076-3093

2013/4

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

Секретарь

О. 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);

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);

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ФАКТОРЫ ПРЕДИКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ш.Х. Ганцев, Р.Ш. Ишмуратова, Ш.Р. Кзыргалин, Д.С. Турсуметов

PREDICTION FACTORS IN BREAST CANCER

Sh.Kh. Gantsev, R.Sh. Ishmuratova, Sh.R. Kzyrgalin, D.S. Tursumetov

4

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ПЕЧЕНИ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РАКОВ ПЕЧЕНИ

В.В. Плечев, Ш. Х. Ганцев, Ф.Ф. Муфазалов, В.Ш. Ишметов., М.О. Логинов, Р.Э. Абдрахманов

FEATURES ARTERIAL ANATOMY OF THE LIVER AND ENDOVASCULAR CHEMOEMBOLIZATION OF THE HEPATIC ARTERY IN THE TREATMENT OF PRIMARY AND METASTATIC LIVER CANCERS

V.V. Plechev, Sh. Kh. Gantsev, F.F. Mufazalov, V.Sh. Ishmetov, M.O. Loginov, R.A. Abdrakhmanov

8

РЕЦЕПТОР ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА HER2 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Х.К. Чанг, Уай-Джей Бенг, Дж.М. Ху, Ф.Лордик, А. Саваки, О.Липатов, М.Леле, М. Пикл, Дж. Рюшофф, Е. Ван Кутцем

HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER2) IN GASTRIC CANCER (GC) (RESULTS OF THE MULTICENTER CLINICAL TRIAL)

H.C. Chung, Y-J Bang, J.M. Xu, F. Lordick, A. Sawaki, O. Lipatov, M. Lehle, M. Pickl, J. Ruschoff, E. Van Cutsem

16

ЖЕЛЕЗИСТАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ. ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

В.А. Пушкарев, Г.Т. Мустафина, Ш.М. Хуснутдинов, Е.В. Кулавский, И.М. Мазитов, Е.К. Голов, А.В. Пушкарев

GLANDULAR HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM. DIAGNOSTIC, CLINIC, TREATMENT

V.A. Pushkarev, G.T. Mustafina, Sh.M. Khusnutdinov, E.V. Kulavskiy,

I.M. Mazitov, E.K. Golov, A.V. Pushkarev

23

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ И БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ

Е.В. Воробьева, Э.М. Васильева, Г.Ф. Галикеева, В.Ю. Горбунова

MOLECULAR GENETICS STUDY FUNCTIONING POLYMORPHIC GENE VARIANTS CYTOKINE NETWORK AND BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS FOR CANCER

E.V. Vorobyeva, E.M. Vasilyeva, G.F. Galikeeva, V.Y. Gorbunova

28

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ

Р.Т. Аюпов, А.Ю. Парфенов

LOCALLY ADVANCED COLORECTAL CANCER. CURRENT STATE OF CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY ISSUES

R.T. Ayupov, A.Yu. Parfenov

36

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА МНОГОЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

И.Р. Рахматуллина, Д.Т. Арыбжанов, А.М. Ханов, Г.Х. Ахмадуллина

ANALYSIS ADVANCED GASTRIC CANCER IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN FOR A MULTIYEAR PERIOD OBSERVATIONS

I.R. Rakhmatullina, D.T. Arybzhanov, A.M. Khanov, G.Kh. Akhmadullina

44

ОПЫТ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ЭКТОПИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.З. Альмяшев

THYROID ECTOPIA: ANALYSIS OF THE LITERATURE DATA AND CLINICAL OBSERVATIONS

A.Z. Almyashev

54

ИССЛЕДОВАНИЕ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ НЕБНЫХ МИНДАЛИН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

И.В. Андриянова

RESEARCH APOPTOSIS LYMPHOCYTES OF PALATAL ALMONDS AT PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

I.V. Andriyanova

59

ОСТЕОМИЕЛИТ ПОСЛЕ ОСТЕОСИНТЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАКРЫТЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ Р.А. Крючков, М.С. Кунафин, С.Н. Хунафин OSTEOMYELITIS AFTER OSTEOSYNTHESIS USING OF METAL IN PATIENTS WITH CLOSED FRACTURES OF TUBULAR BONES R.A. Kryuchkov, M.S. Kunafin, S.N. Khunafin	62
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ Л.Н. Кудряшова, А.А. Кудряшов, О.М. Петрова TREATMENT OF THE CHRONIC PAIN SYNDROME AT THE INCURABLE ONCOLOGICAL PATIENTS L.N. Kudryashova, A.A. Kudryashov, O.M. Petrova	65
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИОРГАНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ А.Ю. Парфенов LONG-TERM RESULTS OF MULTIORGAN PROCEDURES IN TREATMENT OF COLORECTAL CANCER A.Yu. Parfenov	70
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФТОРАФУРА Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов, А.В. Султанбаев THE RESULTS OF CHEMORADIATION FOR CERVICAL CANCER USING FTORAFUR D.D. Sakaeva, F.F. Mufazalov, A.A. Sultanbaev	77
БОЛЬШОЙ САЛЬНИК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ Л.В. Халикова THE GREATER OMENTUM IN WOMEN WITH OVARIAN CANCER L.V. Khalikova	80
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА Д.Т. Арыбжанов, И.Р. Рахматуллина ADJUVANT TREATMENT OF GASTRIC CANCER D.T. Arybzhonov, I.R. Rakhmatullina	84
ПРЕДПОСЫЛКИ К ПОНИМАНИЮ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Р.Р. Бакиев PREREQUISITE TO UNDERSTANDING THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF BREAST CANCER R.R. Bakiev	91
ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА (НА ПРИМЕРЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ). Р.Ш. Ишмуратова, Р.Р. Бакиев ADIPOSE TISSUE, ITS ROLE IN DEVELOPMENT AND CANCER METASTASIS (FOR EXAMPLE BREAST CANCER) R.Sh. Ishmuratova, R.R. Bakiev	95
СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ИНДУЦИРОВАННОГО НЕОЛИМФАНГИОГЕНЕЗА В ПРОЦЕССЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ Ш.Р. Кзыргалин MODERN REPRESENTATIONS OF THE ROLE OF POSTNATAL INDUCED NEOLYMPHANGIOGENESIS IN METASTATIC PROCESS Sh.R. Kzyrgalin	100
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ И.Л. Микитин, Г.Э. Карапетян, Л.В. Кочетова, С.В. Якимов, Р.А. Пахомова MODERN VIEW ON TREATMENT OF TROPHIC ULCERS I.L. Mikitin, G.E. Karapetyan, L.V. Kochetova, S.V. Yakimov, R.A. Pakhomova	108
ИНДУКЦИЯ НЕОЛИМФОГЕНЕЗА Р.А. Рустамханов INDUCTION OF NEOLIMFOGENESIS R.A. Rustamkhanov	112
ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОМАТОЗ. ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА С.В. Соломенный, Р.С. Минигазинов PERITONEAL CARCINOMATOSIS. REVIEW OF WORLD EXPERIENCE S.V. Solomenny, R.S. Minigazimov	115

ФАКТОРЫ ПРЕДИКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Ш.Х. Ганцев, Р.Ш. Ишмуратова, Ш.Р. Кзыргалин, Д.С. Турсуметов**

БГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, г. Уфа,
Научно-исследовательский институт онкологии,
Центральная научно-исследовательской лаборатория

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, директор клиники онкологии, д-р мед. наук, профессор,
450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1,
тел. 8 (347) 248-40-58,
e-mail: prfg@mail.ru

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 БГМУ,

Турсуметов Давлат Сайтмуратович,

ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, канд. мед. наук

В статье представлены результаты исследования зависимости выживаемости пациенток при раке молочной железы (РМЖ) IIIb стадии от степени неоплазматического ангиогенеза. Данные свидетельствуют о том, что чем выше степень неоплазматического ангиогенеза на уровне лимфангиона в бассейне «сторожевого» лимфатического узла, тем более выражены местные компенсаторно-защитные реакции организма, влияющие на продолжительность жизни при раке молочной железы.

Ключевые слова: неоплазматический ангиогенез, рак молочной железы, выживаемость, предикция.

PREDICTION FACTORS IN BREAST CANCER**Sh.Kh. Gantsev, R.Sh. Ishmuratova, Sh.R. Kzyrgalin, D.S. Tursumetov**

**Bashkir State Medical University, Oncology Chair with Courses of Oncology and Pathanatomy
Scientific Research Institute of Oncology, Ufa, Russia
Central Scientific Research Laboratory**

The article presents the results of the study - depending survival of patients with breast cancer (BC) stage IIIb degree from neolymphangiogenesis. The results show that the higher the degree neolymphangiogenesis on the level lymphangion at the drainage area "sentinel" lymph node, the more pronounced local compensatory and protective reactions of the organism affecting the duration of life in breast cancer.

Keywords: neolymphangiogenesis, breast cancer, survival, predictions.

В резолюции VIII съезда онкологов Российской Федерации (Санкт-Петербург, 2013 г.) отмечена необходимость развития превенции и предикции в онкологии. Этой тематике была посвящена Евразийская противораковая конференция, которая прошла в Уфе (2013 г.), где также было указано на необходимость развития третичной профилактики рака на основе изучения факторов предикции (А.В. Петровский). Анализ мировой литературы свидетельствует о повышенном внимании исследователей именно к предикции и исходя из этих результатов - развитие персонализации лечения и

превенции. За этим, на наш взгляд, будущее медицины и онкологии, в частности.

Фактор метастазирования опухоли - существенный аспект, влияющий на выживаемость онкологических больных. В реальных условиях чаще всего клиницисты сталкиваются с лимфогенным метастазированием опухоли. При этом чем более выражена степень развития самой опухоли, ее размеров, как одного из главных факторов предикции, тем больше наблюдается перестройка регионарной лимфатической системы (в отношении к опухоли). В настоящее время изучение зональной лимфати-

ческой системы при раке проводится по так называемым «лимфатическим картам». Чаще эти карты рассматриваются при раке ограниченных зон метастазирования, где хорошо просматривается зональность, например, при раке молочной железы. Есть и другие локализации, где можно применить картирование. Построение лимфатических карт и их изучение *ex vivo* служит методической основой для оценки факторов прогноза для конкретного пациента. При этом важным, на наш взгляд, является неоплимфангиогенез (НЛАГ) - характерная и неотъемлемая часть развития опухоли и метастазирования. НЛАГ – фактор предикции.

Гипотетически можно предположить 3 варианта значения НЛАГ при раке:

1. Степень НЛАГ (высокая или низкая) не влияет на течение заболевания и не влияет на продолжительность жизни.

2. Высокая степень выраженности НЛАГ является неблагоприятным фактором, способствует распространению рака и выходу опухолевого процесса за пределы зональных границ. А это, в свою очередь, ухудшает прогноз.

3. Низкая степень выраженности НЛАГ является неблагоприятным фактором, так как процесс метастазирования происходит в обход лимфатических узлов и приводит к быстрым системным поражениям благодаря микст метастазам (лимфогенным и гематогенным).

О благоприятных факторах при оценке лимфатических карт при раке говорить нет необходимости, так как они формируются по принципу обратной связи.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных исследователей расходятся во мнениях по вопросу механизма стимуляции НЛАГ. Этот процесс стимулируется опухолью или этот процесс связан с реакцией регионарного лимфатического аппарата, или это другие факторы. Так или иначе, эти вопросы пока не имеют четкого ответа, но все исследователи признают значимость «сторожевого» лимфатического узла (СЛУ). Наши наблюдения и данные литературы свидетельствуют об одном: СЛУ - это ключевой узел, это ключевой фактор предикции. Не без его участия осуществляется трансфер раковых клеток в зональном бассейне - логику метастазирования без участия СЛУ трудно себе представить. В настоящее время практически всеми исследователями признано, что СЛУ - это лимфатический узел, анатомически наиболее близко расположенный к опухоли. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что это определение не является точным и верным. СЛУ нужно рассматривать не только с точки зрения анатомического расположения и близости к опухоли, а с точки зрения его функционально-статуса, как например:

1) является первым и сдерживающим барьером при лимфогенном метастазировании;

2) является распределителем потоков лимфы по лимфатическим путям и лимфатическим узлам второго и последующих порядков, при этом не выполняет сдерживающие функции;

3) является локальным генератором вторичных раковых клонов и усиливает агрессивность и тяжесть заболевания.

Все эти функциональные возможности в СЛУ развиваются при наличии выраженных или умеренно выраженных признаков неоплимфангиогенеза. Чтобы лимфатический узел стал «главным», ему мало находиться по пути следования лимфы, необходимо чтобы он имел развитую внутреннюю структуру и развитую систему притока и оттока лимфы. А это возможно при запуске процесса НЛАГ и его формировании. Таким образом, нам представляется, что СЛУ это главная функциональная единица анатомической зоны, определяющей логику лимфогенного метастазирования при раке и характеризующейся наиболее выраженной степенью НЛАГ. К такому заключению мы пришли, осуществив многочисленные анатомические и физиологические исследования, проведенные в НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета на протяжении последних 5 лет. Часть данных была опубликована в отечественных научных изданиях, часть - в зарубежных.

Объектами наших исследований служили препараты молочной железы с жировой клетчаткой подмышечной области, из которых формировались лимфатические карты. Отправными точками карты являлись опухоль и СЛУ. Детально было изучено 25 лимфатических карт больных, оперированных по поводу рака молочной железы IIIb стадии (основная группа). В качестве иллюстрации на рис. 1 представлена лимфатическая карта (без первичной опухоли) с маркированными лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами (с метками диаметров), полученная по оригинальной авторской технологии.

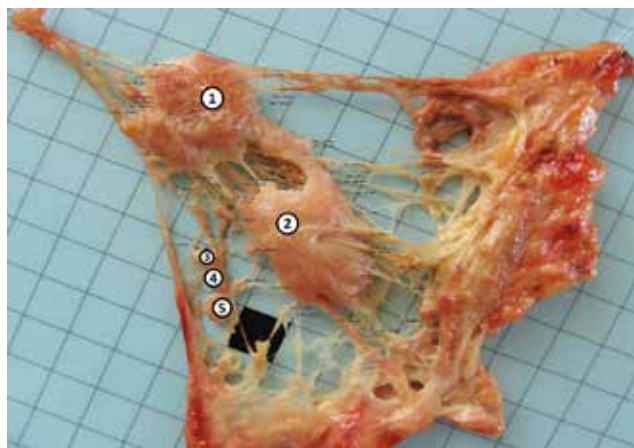


Рис. 1. Лимфатическая карта подмышечного лимфатического коллектора. 1-СЛУ, макроскопически тотально поражен метастазами рака; 2 – лимфатический узел второго порядка, также вовлечен в опухолевый процесс; 3,4,5 – лимфатические узлы регионарной зоны

Группа сравнения была сформирована из лимфатических карт, которые были получены путем диссекций жировой клетчатки подмышечной об-

ласти у женщин, погибших в результате несчастных случаев и не имевших в анамнезе онкологических заболеваний.

Диссекция лимфатического аппарата из жировой клетчатки с сохранением анатомических взаимоотношений - сложный технический вопрос. До сих пор нет стандартных методик, отвечающих всем требованиям. Это связано с малыми размерами сосудов в этой области (рис. 2, 3), легкой повреждаемостью лимфатических узлов и вновь образованных лимфатических сосудов.

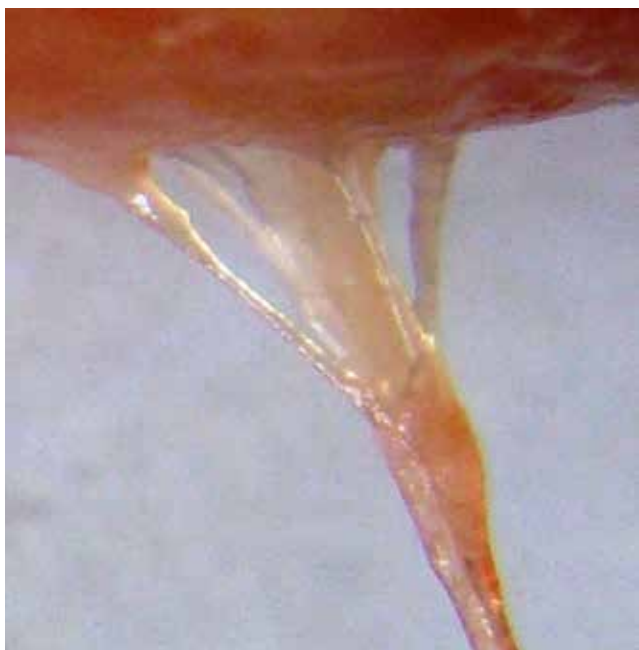


Рис. 2. Лимфатические микрососуды области лимфонодулярного перехода, мобилизованные по авторской методике



Рис. 3. Лимфатические микрососуды, отделенные от лимфатического узла вместе с капсулой

Реально полученную лимфатическую карту подмышечной области с минимальным повреждением тканей и лимфатического аппарата можно рассматривать как положительный технический результат.

С этой целью нами разработана технология ультразвуковой диссекции с целью формирования лимфатических карт определенных зон, оценки НЛАГ и СЛУ, что позволяет сформировать факторы риска прогрессии рака и негативного прогноза. Во всех случаях мы использовали аппарат LySonix 3000® с PulseSelect™ (производство США).

Диссекцию проводили по нескольким вариантам: от опухоли в дистальном направлении (дистальная диссекция), от СЛУ в дистальном и проксимальном направлениях и от периферии зоны лимфатического оттока к опухоли (проксимальная диссекция). На начальном этапе работы чаще использовалась методика дистальной диссекции, затем преимущественно использовали комбинированную, от СЛУ. Как оказалось, это оптимальный вариант, хотя риски повреждения сосудов возрастают, но приобретенный опыт позволял с минимальной травмой проводить диссекцию. Полученный анатомический комплекс (обезжиренный) в виде лимфатической карты и опухоли регистрировали на цифровую фотокамеру и переносили в компьютер для детального изучения и морфометрии, которую выполняли с использованием программы «Image Pro plus 6.0». Использование компьютерных технологий во многом упрощает процесс последующего анализа, так как позволяет увеличить изображение, вырезать фрагмент, рассмотреть детали, не видимые при обычной визуальной оценке. Количество лимфатических сосудов и измерение диаметра лимфатических сосудов, впадающих в «сторожевой» лимфатический узел, выполняли на расстоянии от 2 до 5 мм от капсулы лимфатического узла. Ранее нами была предложена классификация степеней НЛАГ при раке с метастазами в лимфатические узлы. Некоторые исследователи обозначают этот феномен как плотность НЛАГ. Нам представляется, что количественная оценка НЛАГ более приемлема, особенно при использовании для диссекции ультразвуковых, более щадящих мобилизационных технологий.

Так, при 0 степени НЛАГ число приносящих лимфатических сосудов составляет 3-7 (норма). При I степени НЛАГ количество сосудов может достигать 8-16, при II степени число сосудов может быть 17-25 и при III степени – 26 и более приносящих лимфатических сосудов.

Распределение больных по степени НЛАГ по нашим данным представлено в таблице 1.

Таблица 1
Степень НЛАГ в основной и контрольной группах

Группы	Степень НЛАГ-количество больных				Количество сосудов	
	0	I	II	III	минимальное количество сосудов	максимальное количество сосудов
Основная	-	5	8	12	12	40
Контрольная	10	-	-	-	4	6

После оценки степени НЛАГ на лимфатической карте оценивается состояние СЛУ (рис. 4) и лимфатических узлов, расположенных в регионарной зоне.

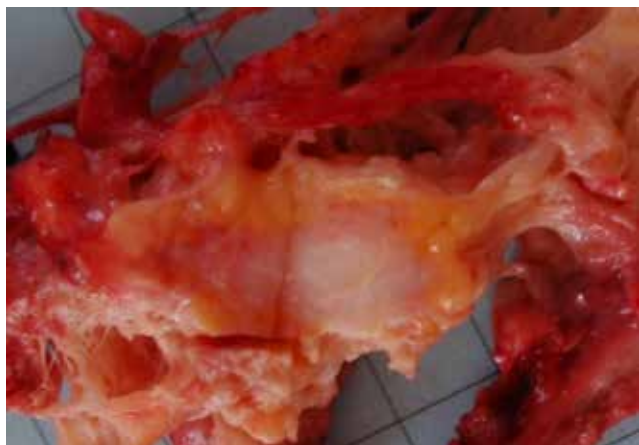


Рис. 4. Рак молочной железы с метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Продольный срез СЛУ.

Субтотальное метастатическое поражение, жировая трансформация капсулы и подкапсульного пространства

Необходимо отметить, что больные основной группы получили стандартное лечение, которое предусмотрено протоколами ведения больных IIIБ ст. рака молочной железы. В дальнейшем нами проведена ретроспективная оценка 3-х и 5-летних отдаленных результатов в связи со степенью НЛАГ и состояния СЛУ.

По трехлетней выживаемости пациенты разделены на две подгруппы: умершие в течение 3-х лет после операции и живые. На основании полученных данных были вычислены средние величины (M), средние ошибки (m). Достоверность различий исследуемых показателей между исследуемыми группами определяли по критерию Стьюдента (t). Связь между количеством афферентных лимфатических сосудов и продолжительностью жизни пациенток, а также между диаметром афферентных лимфатических сосудов и продолжительностью жизни больных определяли методом корреляционного анализа Спирмена. Связь между количеством лимфатических сосудов и их диаметром определяли корреляционным анализом Пирсона (таблица 2).

Таблица 2
Среднее количество и диаметр афферентных лимфатических сосудов ($M \pm m$)

Группы пациентов	Диаметр афферентных лимфатических сосудов, мм	Количество лимфатических сосудов, n
Контрольная группа (n=10)	$0,48 \pm 0,08$	$5,0 \pm 2,0$
Основная группа (n=25)	$0,84 \pm 0,12^*$	$23,87 \pm 4,61^*$

* - $p < 0,05$ (в сравнении с контрольной группой)

Как представлено в таблице 2, количество афферентных лимфатических сосудов при IIIБ стадии рака молочной железы в сравнении с контрольной группой увеличивалось более чем в 4 раза. Диаметр лимфатических сосудов увеличивался в 2 раза. Это факторы прогноза, определяющие процесс метастазирования.

В течение трех лет в результате прогрессии заболевания умерли 5 пациенток (рис. 5). По трехлетней продолжительности жизни пациенты разделены на две подгруппы: I подгруппа пациенток – живые, II – умершие в результате прогрессии рака.



Рис. 5. Показатели выживаемости за трехлетний период

Количество лимфатических сосудов и их диаметр в I и II подгруппах пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 3
Среднее количество и диаметр афферентных лимфатических сосудов в I и II подгруппах пациенток РМЖ, ($M \pm m$)

Подгруппы	Количество лимфатических сосудов	Диаметр афферентных лимфатических сосудов, мм	Минимальное количество сосудов	Максимальное количество сосудов
I-живые	$28,63 \pm 1,54$	$0,71 \pm 0,046$	19	40
II-умершие	$13,0 \pm 0,54$	$0,546 \pm 0,057$	12	15

По результатам исследования (через 3 года после лечения) определено, что при IIIБ стадии рака молочной железы по количеству лимфатических сосудов в группе живых и умерших пациентов определяются статистически значимые различия ($t=5,074225$; $p=0,000044$). По диаметру афферентных лимфатических сосудов СЛУ в группе живых и умерших пациенток статистически значимых различий нет ($p=0,0956$).

Между количеством лимфатических сосудов и продолжительностью жизни определена сильная корреляционная связь, $r=0,73$, $p < 0,5$. Полученные результаты указывают на достоверную значимость продолжительности жизни пациенток (3-х летний период) по количеству лимфатических сосудов СЛУ при IIIБ стадии рака молочной железы. Между диаметром афферентных лимфатических сосудов и продолжительностью жизни пациентов при раке молочной железы определяется слабая положительная корреляционная связь, $p > 0,05$. Нами сделаны предварительные

выводы, что фактором предикции при раке молочной железы является степень НЛАГ. Отдельного рассмотрения и оценки требует анализ площади метастатического поражения СЛУ. Наши предварительные данные свидетельствуют о высокой значимости этих нарушений как фактора предикции.

Заключение

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что при развитии рака молочной железы отмечается увеличение диаметра и количества лимфатических сосудов в регионарном бассейне. При IIIb стадии рака молочной железы латеральной локализации у пациенток с большим количеством лимфатических сосудов в первые 3 года показатель продолжительности жизни выше, чем у пациенток с небольшим количеством вновь образованных лимфатических сосудов. У пациенток, умерших в течение трех лет, отмечалась низкая степень НЛАГ по сравнению с группой пациенток с продолжительностью жизни более трех лет.

Эти данные противоречат результатам более ранних исследований в отношении влияния выраженности неоплазматического ангиогенеза на выживаемость, необходимо продолжение исследований в этом направлении.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас (на русском и английском языке). - М., ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - 194 с.: цв. ил.
2. Фильченков А.А.. Лимфоангиогенез и метастазирование опухолей // Онкология. - 2009. - №11 (2). - С. 94-103.
3. Gantsev Sh.Kh, Ishmuratova R.S., Tatunov M.A. et al. Lymphoangionodular anastomosis in cancer with metastases in lymph nodes / Biomedicine & Pharmacotherapy. - 2013. - Vol.67. - №7. - P.637-642.
4. Shayan R., Achen M.G., Stacker S.A Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gaps // Oxford Journals. Carcinogenesis, 2006. - № 27(9). - P. 1729-1738.
5. Swartz M.A, Skobe M. Lymphatic function, lymphangiogenesis, and cancer metastasis // Microsc Res Tech. - 2001. - Vol. 55. - P. 92-99.
6. Wang Y, Oliver G. Current views on the function of the lymphatic vasculature in health and disease // Genes Dev. - 2010. - Vol. 24. - P. 2115-2126.

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ПЕЧЕНИ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РАКОВ ПЕЧЕНИ

В.В. Плечев, Ш.Х. Ганцев, Ф.Ф. Муфазалов, В.Ш. Ишметов, М.О. Логинов, Р.Э. Абдрахманов

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа**

Плечев Владимир Вячеславович,

зав. кафедрой госпитальной хирургии БГМУ, д-р мед. наук, профессор,

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, д-р мед. наук, профессор,

Муфазалов Фагим Фанисович,

профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии БГМУ, д-р мед. наук,

Ишметов Владимир Шамильевич,

зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, доцент кафедры госпитальной хирургии БГМУ, д-р мед. наук, 450083, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Шафиева, д. 2 отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, тел. 8 (347)223-92-35, e-mail: ishv75@mail.ru

Логинов Максим Олегович,

врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Клиники БГМУ, e-mail: mlogin08@rambler.ru

Абдрахманов Рустам Эрнстович,

врач-специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Клиники БГМУ

В статье представлены обзор и результаты эндоваскулярного лечения злокачественных новообразований печени методом химиоэмболизации печеночных артерий у 141 профильного больного. Проведен анализ результатов применения данной методики.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, метастазы, печень, химиоэмболизация.

FEATURES ARTERIAL ANATOMY OF THE LIVER AND ENDOVASCULAR CHEMOEMBOLIZATION OF THE HEPATIC ARTERY IN THE TREATMENT OF PRIMARY AND METASTATIC LIVER CANCERS

V.V. Plechev, Sh. Kh. Gantsev, F.F. Mufazalov, V.Sh. Ishmetov, M.O. Loginov, R.A. Abdrakhmanov

Bashkir State Medical University, Ufa
Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

This article presents an overview and results of treatment of malignant neoplasms of the liver hepatic artery chemoembolization methods in 141 patients. The analysis of the results of this method of treatment.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver metastases, chemoembolization.

Введение

Проблема лечения злокачественных опухолей печени остается актуальной и сегодня. Во всем мире наблюдается общая тенденция к увеличению доли рака печени в структуре онкологических заболеваний. Большинство пациентов на момент выявления злокачественного процесса признаются неоперабельными. Заболеваемость первичным раком печени в России не превышает 3-5% среди всех злокачественных опухолей, что, однако, не снижает актуальности его изучения.

Первичный и метастатический рак печени в республике Башкортостан

По данным статистической отчетности ГБУЗ РКОД МЗ РБ за 2012 г., всего в республике на учет взято 170 больных первичным раком печени. Морфологическая верификация диагноза получена у 29 пациентов. На первом году наблюдения умерло 23 больных (показатель одногодичной летальности - 13,5%). Всего в 2012 умерло 127 пациентов с первичным раком печени, взятым на учет в разные годы.

За первые 6 месяцев 2013г. впервые диагноз рака печени установлен у 59 жителей республики, из них морфологическая верификация получена в 19 случаях. В эти же сроки умер 41 пациент от всех больных, взятых на онкологический учет за все годы.

Статистика по метастатическому раку печени отдельно в рамках республиканского канцер-регистра не ведется. По имеющимся данным организационно-методического отдела РКОД, полученных "вручную", наиболее корректна данная статистика по больным раком ободочной и прямой кишки. Всего за 2012 г метастазы в печень выявлены у 190 больных раком прямой кишки и у 235 больных раком ободочной кишки. Поскольку практически все эти пациенты были прооперированы, постольку доля верифици-

рованных случаев оказалась значительно выше - соответственно 141 при раке прямой кишки и 180 - при раке ободочной кишки. На первом году наблюдения умерло 70 больных метастатическим раком прямой кишки (показатель одногодичной летальности - 49,6%) и 106 пациентов с метастатическим раком ободочной кишки (показатель одногодичной летальности - 45,1%). Всего в 2012 г. умерло 146 пациентов с метастатическим раком прямой кишки и 176 больных метастатическим раком ободочной кишки, взятым на учет в разные годы.

За первые 6 месяцев 2013 г. впервые метастазы рака прямой кишки в печени установлены у 79 жителей республики, из них морфологическая верификация получена в 69 случаях. Аналогичные данные при метастатическом раке ободочной кишки оказались соответственно 90 и 88. В эти же сроки умерли от метастазов в печень 57 больных раком прямой кишки и 80 пациентов с метастатическим раком ободочной кишки среди всего контингента больных, взятых на онкологический учет за все годы.

Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей печени остается оперативное вмешательство, позволяющее добиться длительной выживаемости при первичном и метастатическом раке печени. Однако неудовлетворительная функция печени (>75% пациентов имеют хроническое заболевание печени), билобарное распространение процесса, внепеченочное метастазирование при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) позволяют провести радикальное лечение лишь в 10-30% случаев. При вторичном опухолевом поражении печени оперативное лечение возможно не более чем у 10 - 20% больных и то только при наличии солитарных или единичных очагов. При нерезектабельном опухолевом поражении печени

прогноз крайне неблагоприятный, выживаемость составляет всего несколько месяцев. Вместе с тем, более чем у 80% пациентов после радикальной резекции в течение 5 лет развивается рецидив заболевания.

Низкий показатель резектабельности злокачественных опухолевых поражений печени обуславливает необходимость разработки консервативных методов лечения, основанных как на применении новых противоопухолевых препаратов, так и в совершенствовании способов их введения. Так, в 2009 г. экспертная комиссия Американской Ассоциации по Изучению Заболеваний печени (AASLD) провела сравнение эффективности методов лечения злокачественных новообразований печени и показала, что химиоэмболизация является альтернативным методом лечения при невозможности проведения хирургического лечения.

Лекарственное лечение злокачественных новообразований печени и сегодня остается сложной проблемой. Существует лишь несколько лекарственных препаратов, проявляющих противоопухолевую активность, например, Доксорубин. Поскольку эффективность системной химиотерапии невелика, в клиническую практику были внедрены различные варианты регионарной химиотерапии, представляющие новое направление в консервативном и комплексном лечении злокачественных опухолей. Длительная экспозиция препарата за счет внутриартериальных инфузий или создание депо препарата при химиоэмболизации артерий, питающих опухоль, может реализоваться в повышении непосредственной эффективности лечения. Химиоэмболизация микросферами основана на введении в питающие опухоль артерии микросфер с адсорбированным на них химиопрепаратом (доксорубин).

Изучение вариантов артериального кровоснабжения печени проводится уже более двухсот лет (Haller A., 1756). Несмотря на это, до сих пор исследователи периодически обнаруживают новые варианты отхождения печеночных артерий (Suzuki T. et al., 1971; Tarazov P.G., 1999), особенно если исследуют большие – от 500 до 1000 наблюдений – группы (Gruttadauria S. et al., 2001; Covey A. et al., 2002). В связи с этим, актуальным представляется изучить артериальную анатомию печени на большой группе больных и определить, все ли варианты отхождения артерий печени описаны ранее или могут встречаться и новые, еще не наблюдавшиеся. Это имеет не только академическое, но и практическое значение в связи с развитием хирургии, трансплантологии и рентгенохирургических вмешательств на печени (Soin A. et al., 1996).

В настоящее время в лечении злокачественных опухолей печени все шире используются рентгенохирургические вмешательства. В связи с тем, что новообразования печени кровоснабжаются преимущественно из артериального русла, в то время как паренхима печени на 2/3 питается из системы воротной вены, наиболее часто применяемыми методами лечения первичного и метастатическо-

го поражения печени являются химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПА) и химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА). Однако вопросы о влиянии вариантов артериальной анатомии на технический успех рентгенохирургического вмешательства, а также на клиническую эффективность регионарной химиотерапии остаются не изученными.

Из истории следует, что возникновение методики химиоэмболизации было бы невозможно без использования всей совокупности научных и клинических исследований, проводившихся учеными на протяжении столетий в области других методик. По сути, химиоэмболизация в ее современном виде возникла на основе опыта внутрисосудистых исследований, интервенционной радиологии, системной химиотерапии и эмболизации.

Целенаправленные экспериментальные и клинические исследования с обоснованием внутрисосудистого введения масляных рентгеноконтрастных веществ были опубликованы в 1966 году нашими соотечественниками. Русские ученые Гранов А.М. и Датиашвили Д.С. показали целесообразность введения рентгеноконтрастных веществ в воротную вену, в том числе и с химиопрепаратом. В дальнейшем полученные результаты оказались идентичным обоснованием для введения смеси липиодола и цитостатика в печеночную артерию при масляной химиоэмболизации. Таким образом, труды Гранова А.М., Датиашвили Д.С., Ганичкина А.М. предвосхищали современную химиоэмболизацию в частности и основополагающие принципы интервенционной радиологии в целом. В 70-ые годы были разработаны усовершенствованные виды катетеров, а также новые эмболизирующие материалы, такие как гель-фоам, поливиниловый спирт (ивалон), изобутил, цианоакрилат (букрилат), а также съемные баллоны, которые вместе с прогрессом в катетерной технике вызвали огромный интерес к процедурам эмболизации. С этого момента интервенционная радиология стала приобретать черты той клинической дисциплины, которую мы видим сегодня. Усовершенствование ангиографических систем и эндоваскулярных инструментов позволило интервенционной радиологии из диагностического превратиться в самостоятельное лечебное направление медицины, особенно в лечении злокачественных новообразований. К концу 70-х годов с появлением новых химиотерапевтических препаратов, разработкой химиотерапевтических портов и помп, усовершенствованием мониторинга процесса лечения наметилось возобновление интереса к методике химиоинфузии. Результаты исследований показали значительно более высокую эффективность и безопасность химиоинфузии по сравнению с системной химиотерапией, увеличив выживаемость и качество жизни пациентов. Несомненно, подобные достижения заставляли исследователей развивать внутрисосудистые методы лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. В 1972 году французский ученый M. Laval-Jeantet в своих работах доказал высокую диагностическую эффективность

селективной инъекции липиодола в печеночную артерию у пациентов со злокачественными опухолями печени. Однако автором метода артериальной масляной ангиографии исследователь считает своего соотечественника J. Causse, опубликовавшего в виде тезисов результаты 250 подобных процедур в 1970 г. В 1973 году появились первые работы о сочетании чрескатетерной эмболизации с введением цитостатика. Группа ученых во главе с Регенсбергом (С. Regensberg) разработали методику введения в сосуды, питающие опухоль, смесь кариолизина, гемостатической губки и тромбовара. При этом карилизин, обладая цитостатическим действием, оказывал локальное химиотерапевтическое действие, а гемостатическая губка и тромбовар, эмболизируя сосуды, приводила к ишемизации и некрозу злокачественных клеток. Так впервые была использована химиоэмболизация - метод двойного локального воздействия на опухоль, сочетающий эффекты химиоинфузии и эмболизации, который значительно усовершенствовался и эффективно используется в настоящее время. В 1983 году Т. Конно разработал и впервые применил масляную химиоэмболизацию печеночной артерии. Хорошие результаты локального воздействия смеси масляного контрастного препарата и цитостатика на злокачественную опухоль стимулировали ученых совершенствовать новую методику, разрабатывать более эффективные схемы лечения. С этого времени, благодаря появлению более эффективных противоопухолевых препаратов, совершенствованию ангиографической техники, катетеров и проводников химиоэмболизация стала пользоваться повышенным интересом среди исследователей и врачей.

Анатомия печеночной артерии. История изучения артериальной анатомии печени насчитывает более 250 лет. Первое описание в литературе вариантов отхождения артерий чревного ствола (ЧС) было выполнено А. Haller в 1756 г. Им же впервые описаны некоторые «аномалии» кровоснабжения печени, в частности, целиакомезентериальный ствол (ЦМС), отхождение левой желудочной артерии (ЛЖА) от аорты и левой печеночной артерии (ЛПА) от ЛЖА. В 1822 г. F. Tiedemann опубликовал данные 500 аутопсий и отметил, что печеночная артерия может отходить от аорты и верхней брыжеечной артерии (ВБА), а ЛПА от ЛЖА; эти варианты могли быть множественными. Обе эти работы носили исключительно описательный характер.

Основоположителем современной классификации печеночных артерий по праву является американский анатом N. Michels. В 1955 году им была издана книга "Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas", материалы которой были основаны на изучении 200 анатомических комплексов. В данной работе автором впервые была предложена простая и удобная для практического применения в хирургии классификация основных вариантов отхождения печеночных артерий, согласно которой все они были разделены на 10 типов, в результате вошли два основных источника aberrантного кровоснабжения печени:

ЛЖА для ЛПА и ВБА для ППА, а также было включено два варианта нетипичного отхождения ОПА: от ВБА и от ЛЖА.

В своей работе N. Michels отмечал, что источниками отхождения aberrантной ППА, кроме ВБА (по данным других авторов), могут быть аорта, ЛЖА, ГДА, поверхностная пузырная и ретродуоденальная артерии, дорзальная панкреатическая артерия, а также ЧС. Источником отхождения aberrантной ЛПА, кроме ЛЖА, в свою очередь, могут быть ВБА, аорта и СелА. Однако N. Michels считал, что эти артерии, отходящие не от ЛЖА или ВБА, не имеют практического значения в хирургии. Автор писал, что в большинстве случаев - это очень маленькие ветви, и их повреждение не приводит к серьезным нарушениям гемодинамики печени. В связи с этим такие более редкие варианты не вошли в классификацию и длительное время рассматривались как не имеющие большого практического значения.

Первый этап изучения артериальной анатомии печени, связанный с расширением числа рутинных оперативных вмешательств и основанный на анализе аутопсийного материала, хотя и явился основным, но был ограничен небольшим числом наблюдений в каждом из исследований (не более 500), а, соответственно, и значительными погрешностями статистики. Так, в частности, описанный N. Michels 10-й тип кровоснабжения (наблюдался в 0,5%), при котором ОПА отходит ЛЖА, описан до настоящего времени только в одном исследовании, где частота его составила 0,16% (8 из 135002 наблюдений) (Song S.Y. et al., 2010). Кроме того, пренебрежительное отношение к вариантам отхождения артерий печени, не вошедшим в классификацию, привело к тому, что в большинстве исследований эти варианты не учитывались вовсе и подробно описаны только в исследовании О.П. Большакова (1990).

В настоящее время цифровая субтракционная ангиография, несмотря на появление МСКТ-ангиографии и МРТ-ангиографии, остается золотым стандартом определения источников кровоснабжения печени. В связи с этим, является актуальным проведение исследования артериальной анатомии печени путем субтракционной ангиографии на максимально большой группе пациентов с учетом всех редких вариантов кровоснабжения печени. Также представляется важным создание относительно простой и удобной классификации редких вариантов артериального кровоснабжения печени.

Таким образом, исследования, направленные на изучение артериальной анатомии печени на большом клиническом материале с созданием простой классификации 30 редких вариантов кровоснабжения, изучение влияния нетипичных вариантов кровоснабжения на успешность проведения ХЭПА, анализ причин развития гемодинамически значимых изменений артериального русла, возникающих в процессе регионарной химиотерапии (ХИПА и ХЭПА), а также оценка безопасности и эффективности перераспределительной эмболизации aberrантных печеночных артерий, являются весьма актуальными (рис. 1 а,б,в, 2).

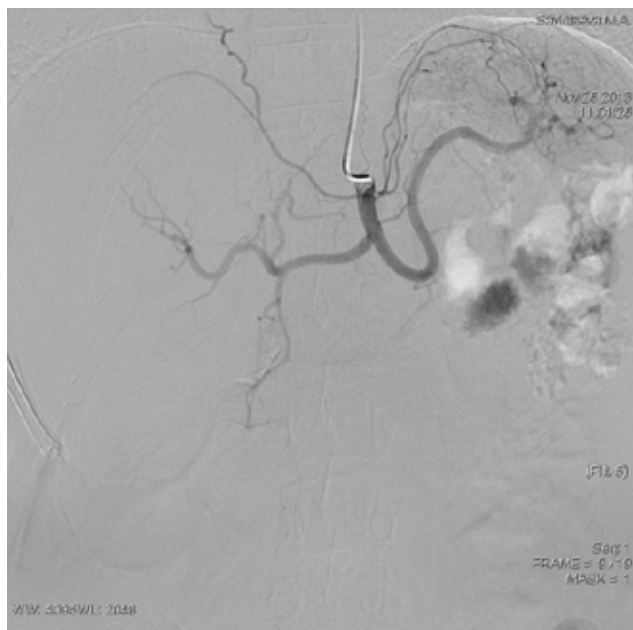


Рис. 1 а. Целиакография. Чревный ствол делится на общую печеночную, селезеночную, левую желудочную артерии. Правая и левая печеночные артерии являются ветвями собственной печеночной артерии

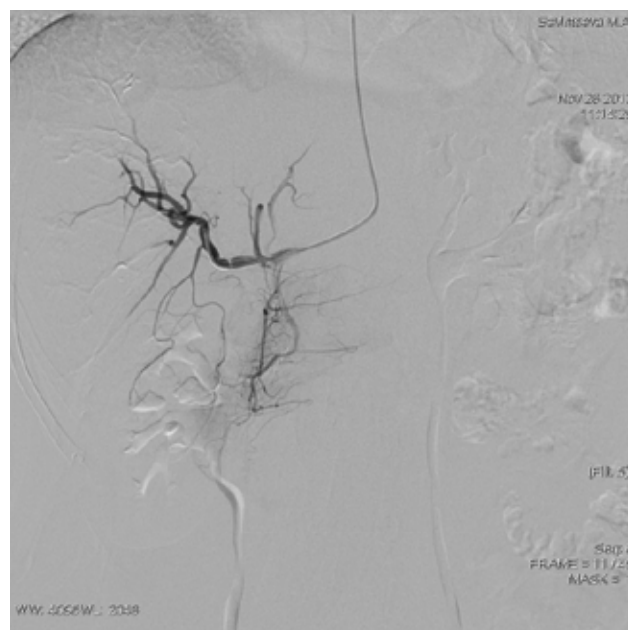


Рис. 1 в. После химиоэмболизации. Стаз контраста. Дистальные отделы печеночных артерий не контрастируются



Рис. 1 б. До химиоэмболизации

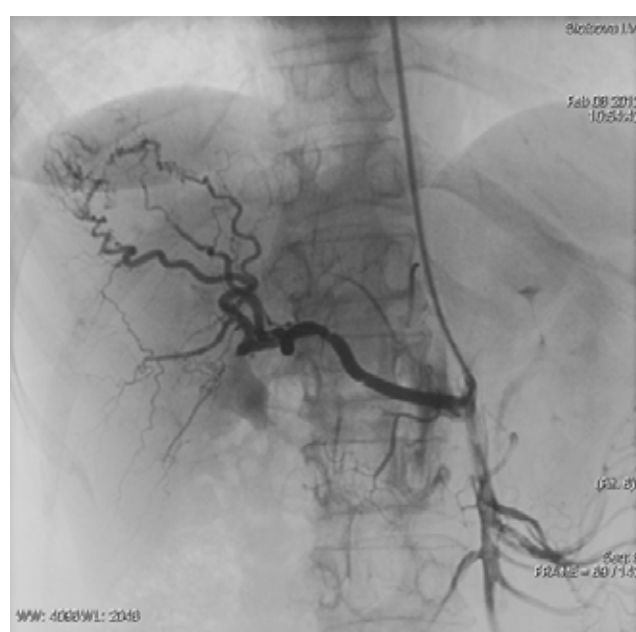


Рис. 2. Мезентерикография. Правая печеночная артерия является ветвью верхней брыжеечной артерии и активно кровоснабжает очаг в печени

Материалы и методы

В период с 2009 по октябрь 2013 года прооперирован 141 больной с первичным и метастатическим раком печени. Возраст больных варьировал в пределах от 34 до 82 лет и в среднем составил $63,7 \pm 9,2$ года. Мужчин было 112 (79,4%), женщин - 29 (20,6%). С первичным поражением 31 (29,9%) больной, 110 (78,1%) с метастатическим поражением. Распределение больных в зависимости от

локализации первичного процесса оказалось следующим: рак ободочной кишки - 65 (59,1%), рак желудка - 27 (24,5%), рак молочной железы - 18 (16,4%) больных. Только у 26 (23,6%) больных имелись изолированные метастазы в печень, у остальных 84 (76,4%) обнаружены метастазы в легкие, кости, надпочечники, лимфоузлы, по поводу чего было проведено цикловое химиотерапевтическое лечение по различным программам (FOLFOX, XELOX и др.).

Методика химиоэмболизации печеночной артерии обладает следующими достоинствами: воздействие оказывается селективно на опухолевую ткань; время выведения (элиминации) химиопрепарата с поверхности микросфер составляет от 1 недели до 2 месяцев в зависимости от размера микросфер; хемотоксичность практически отсутствует, т.к. концентрации химиопрепарата в системном кровотоке низкие (значительно ниже терапевтических при системной химиотерапии), поэтому возможно одномоментное введение больших доз доксорубицина (до 150 мг); опухолевая ткань ишемизируется посредством микросфер, при этом можно регулировать глубину ишемии опухоли, подбирая размер микросфер. Для катетеризации чревного ствола и верхнебрыжеечной артерии возможно использование нескольких доступов. Классический доступ - через бедренную артерию и доступы через пункцию подмышечных артерий. Трансаксиллярный доступ может использоваться как альтернативный доступ при невозможности катетеризации чревного ствола и верхнебрыжеечной артерии, так и основной, учитывая анатомические особенности отхождения целевых артерий. Трансаксиллярный доступ дает возможность катетеризации «по ходу» целевых артерий.

Для проведения химиоэмболизации используется эмболизационный материал - носитель. HeparSphere™ (Гепасферы) – это новейший эмболизационный материал с высокими абсорбционными свойствами, производимый компанией Biosphere Medical (Франция). Гепасферы поставляются в сухом виде в упаковках по 25 и 50 мг Гепасфер на вial. Препарат проходит стерилизацию гамма-излучением.

Гепасферы представляют собой точно калиброванные частицы сферической формы размером 50-100 мкм, состоящие из суперабсорбирующего полимера (САП). При контакте с различными жидкостями (плазмой крови, неионными контрастными препаратами, раствором цитостатика или физиологическим раствором – кроме воды!) Гепасферы способны абсорбировать их с 4-х кратным увеличением диаметра частиц. Т.е. размер сухих микросфер 50-100 мкм увеличивается до 200-400 мкм, что соответствует 64-х кратному увеличению объема. После набухания размер Гепасфер остается стабильным даже после высвобождения лекарственного препарата.

Особая структура САП позволяет эффективно насыщать химиопрепаратом не только поверхность, но и весь объем микросферы.

Механизм «загрузки» цитостатика заключается в том, что отрицательно заряженный полимер микросферы связывается с положительно заряженным препаратом посредством реакций ионных взаимодействий. При этом насыщение является обратимым. С течением времени происходит разрыв ионных связей и высвобождение лекарственного препарата.

Гепасферы могут насыщаться различными препаратами (Доксорубин, Эпирубин, Цисплатин, Оксалиплатин, Митомин С, Индометацин). При

этом характер загрузки и кинетика высвобождения препарата из микросферы зависит от физико-химических свойств самого лекарственного препарата.

Гидрофильная поверхность и сферическая форма Гепасфер препятствует их слипанию при прохождении через катетер и внутри сосуда.

Точно калиброванный размер Гепасфер облегчает их доставку и делает ее максимально точной.

Способность Гепасфер к выраженной абсорбции лекарственных препаратов позволяет ввести большее количество лекарственного препарата одномоментно.

Эластичность Гепасфер позволяет им временно деформироваться, проходя по катетерам небольших диаметров и восстанавливать изначальную сферическую форму после исчезновения деформирующего механического воздействия. При этом временная деформация не изменяет эмболизирующих и абсорбционных свойств микросферы.

Абсолютное совпадение диаметров Гепасфер и просветов соответствующих сосудов в месте окклюзии обеспечивает максимально эффективную эмболизацию (рис. 3).

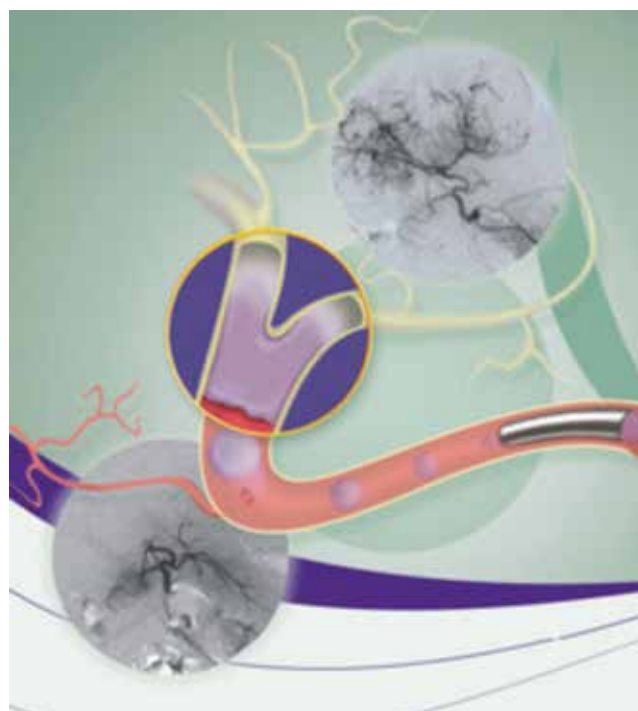


Рис. 3. Продвижение эмболизата по просвету катетера

Благодаря вышеперечисленным свойствам Гепасферы могут более эффективно, по сравнению с аналогами, применяться в качестве носителя при проведении процедуры артериальной химиоэмболизации, а высокотехнологичные способы их производства обеспечивают им еще одно преимущество – относительно низкую по сравнению с аналогами, стоимость.

Преимущества:

- сферическая форма;
- точно калиброванный размер частиц;
- отсутствие агрегации частиц.

Гидрофильная поверхность и сферическая форма микросфер препятствует их слипанию при прохождении через катетер и внутри сосуда, что облегчает их доставку и делает ее максимально точной.

- Эластичность частиц. Благодаря свойственной способности сжиматься микросферы могут временно деформироваться, что позволяет им беспрепятственно продвигаться по катетерам небольших диаметров.

- Высокоточная доставка частиц. Абсолютное совпадение диаметров микросфер и просветов соответствующих сосудов в месте окклюзии обеспечивает максимально эффективную эмболизацию.

- Полная и постоянная окклюзия. Нерезорбируемый, покрытый желатином материал, из которого изготавливаются частицы, гарантирует полную и постоянную окклюзию просвета сосуда.

Для введения эмболизирующих частиц используются микрокатетеры. Новый ряд микрокатетеров VASCO компании BALT Extrusion отвечают поставленным задачам, несмотря на то, что основное их предназначение - доставка спиралей при эмболизации аневризм сосудов головного мозга. Катетеры VASCO армированы двумя независимыми спиралями по всей длине. Это придает им непревзойденную устойчивость к скручиванию при прохождении наиболее извитых участков.

Из возможных осложнений следует отметить:

- некроз печени. Развивается при недостаточном воротном кровотоке в пораженном опухолью сегменте(ах) печени и передозировке гемостатической губкой на заключительном этапе процедуры. Во избежание осложнений необходимо соблюдать технологию процедуры;

- абсцесс печени. Развивается при некрозе опухолевого узла. Для ликвидации необходима общая противовоспалительная терапия, при необходимости аспирация и/или дренирование полости абсцесса;

- перфорация сосуда с возникновением кровотечения. При развитии осложнения показана экстренная операция.

В нашей практике только в одном случае возник тромбоз места доступа - левой подмышечной артерии, который был устранен открытой операцией: тромбэктомией сосудистым хирургом Клиники БГМУ.

ПОСТЭМБОЛИЗАЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Постэмболизационный синдром (ПЭС) стоит рассматривать как естественное течение постпроцедурного периода. Постэмболизационный синдром различной степени выраженности наблюдается у всех больных и проявляется болями в верхних отделах живота, тошнотой, реже рвотой, повышением температуры тела до фебрильных цифр, повышением в крови уровня трансаминаз, ЩФ, ГГТП. Изменения состава форменных элементов в клиническом анализе крови достоверно не отличается от дооперационных. Достоверно в первые сутки после ХЭПА отмечалось повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, которые на фоне проводимой терапии возвращались к дооперационным показателям. Бо-

левой синдром возникает непосредственно во время или сразу после введения химиоэмболизирующей смеси. Тошнота и рвота I и II степени возникла в 63% случаев и зависела от применяемого препарата. Температура тела повышалась у всех больных, чаще в диапазоне 37,5-38,2°C. Для купирования применяются обезболивающие, антибиотики, спазмолитики, антиэметики.

Оценка эффективности

Непосредственные результаты проведенного лечения можно оценивать спустя 4 недели после химиоэмболизации по данным рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al (рис. 4а и 4б).

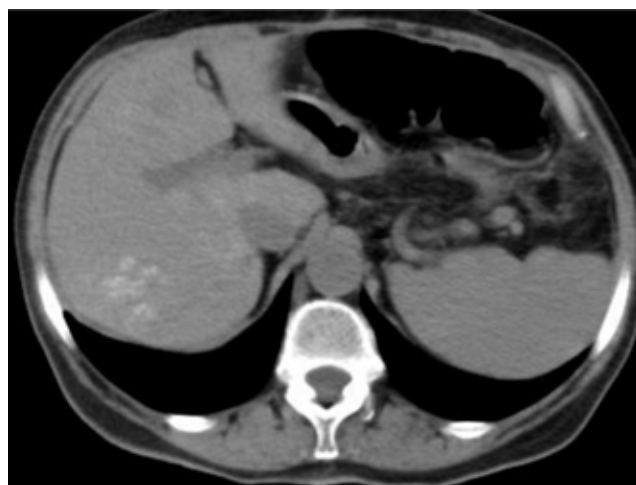


Рис. 4. Томограммы больной Ж., 70 лет. Сравнение томографической картины печени после химиоэмболизации печеночной артерии.
а) Состояние печени через 1 месяц после первого курса химиоэмболизации. В правой доле печени визуализируются метастатические очаги, в которых сохраняется эмболизат, введенный во время процедуры

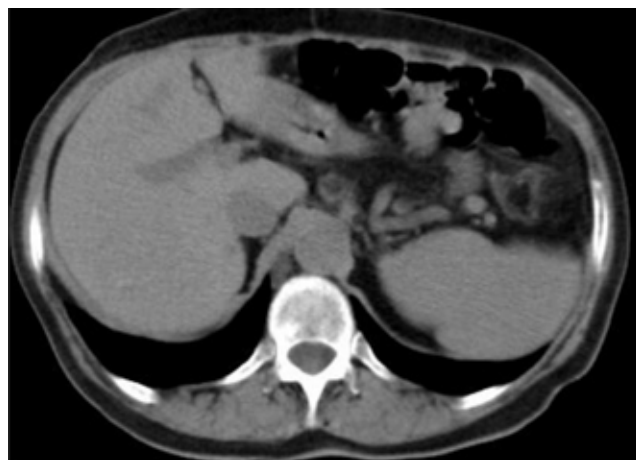


Рис. 4 б. Состояние печени через 1 месяц после второго курса химиоэмболизации. В правой доле печени узел не визуализируется (положительная динамика)

Для оценки противоопухолевого ответа должен был быть предварительно точно рассчитан на компьютерной томограмме наибольший поперечный размер (диаметр), по крайней мере, одного очага в печени в двух измерениях.

При этом полный ответ определяли как исчезновение всех целевых и нецелевых очагов и отсутствие новых, частичный ответ – уменьшение общего объема опухоли по сравнению с базовой оценкой не менее чем на 30%, прогрессирование – увеличение общего объема опухоли по сравнению с наименьшей суммой в течение исследования (включая базовую оценку, если она является наименьшей) как минимум на 20%, но не менее чем на 5 мм в абсолютном измерении (появление одного или более новых очагов является прогрессированием), стабилизация – уменьшение в сравнении с базовой оценкой, недостаточное для того, чтобы классифицировать ответ как частичный или увеличение в сравнении с наименьшим полным объемом опухоли в течение исследования, которое недостаточно для того, чтобы зафиксировать прогрессирование.

У всех 31 больного с первичным поражением печени противоопухолевый эффект химиоэмболизации оказался частичным и потребовал проведения повторных (2-3) курсов химиоэмболизации с удовлетворительным результатом.

Непосредственная эффективность лечения у больных с метастатическим раком (локальный контроль) приведена в таблице 1.

Таблица 1

Непосредственные результаты химиоэмболизации печеночных артерий при метастатическом поражении по данным рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием в соответствии с критериями RECIST

Количество больных	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование
110 (100%)	6 (5,5%)	25 (22,8%)	67 (69,9%)	2 (1,8%)

Токсичность проведенного оперативного лечения у всех 141 больного первичным и метастатическим поражением печени была вполне толерантной. Достаточно отметить, что 126 больных были выписаны из Клиники БГМУ на следующие сутки после проведенного лечения – химиоэмболизации. Лишь у 8 больных длительно (более недели) персистировала гипертермия свыше 38 градусов, что потребовало парентерального назначения глюкокортикостероидов.

Заключение

Таким образом, анализ непосредственных результатов химиоэмболизации печеночных артерий гепасферами с доксирубицином свидетельствует о хорошем локальном контроле первичного и метастатического рака печени при вполне удовлетворительной переносимости процедуры, а благодаря тесному сотрудничеству сообщества онкологов, химиотерапевтов и рентгенэндоваскулярных хирургов

при бурном развитии рентгенохирургических методов диагностики и лечения (современного оборудования, инструментария и эмболизационного материала) в комплексе создается благоприятная почва для развития в данном направлении, тем самым значительно продлевая и повышая качество жизни у этого столь тяжелого контингента онкологических больных.

Список литературы

1. Аниханова М.Д. Детали топографии кровеносных сосудов и печеночных протоков в пределах ворот печени // Вестн. хирургии. – 1963. – №3. – С. 59-64.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // Сб: Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – С. 85-106.
3. Большаков О.П. Некоторые анатомические факторы и зоны риска при операциях на желудке и внепеченочных желчных путях // Вестн. хирургии. – 1990. – Т. 144. – № 5. – С.101-103.
4. Возможности регионарной химиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в печень / Е.М. Роцин, Д.В. Комов, В.А. Хайленко, Г.А. Кучинский, Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке // Маммология. – 1997. – №3. – С. 41-45.
5. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульников А.М. Трансплантация печени. – М.: Мед. информ. Агентство, 2008.
6. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени // Анн. хир. гепатол. – 2002. – Т. 7. – №2. – С. 9-17.
7. Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. – СПб.: «Фолиант», 2002.
8. Руммо О.О., Коротков С.В., Щерба А.Е. с соавт. Анатомия печеночной артерии: клиническое значение при трансплантации печени // Анн. хир. гепатол. – 2011. – Т. 16. – №3. – С. 72-78.
9. Таразов П.Г. Артериальная химиоинфузия в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени // Вопр. онкологии. – 2000. – Т. 46. – № 5. – С. 521-528.
10. Таразов П.Г. Эмболизация печеночной артерии при нетипичных анатомических вариантах ее строения у больных злокачественными опухолями печени // Вестн. рентгенологии. – 1990. – №2. – С.28-32.
11. Химиоэмболизация в лечении больных первичным раком печени / Е.М. Роцин, Д.В. Комов, Г.А. Кучинский, Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, А.В. Полтавский и др.: методические рекомендации. – Нижний Новгород, 1996.
12. Юльчиев И.Ю. Особенности формирования артерий печени человека и их практическое значение. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. 86. – № 6. – С. 31-35.

13. Allen P., Nissan A., Picon et al. Technical complications and durability of hepatic artery infusion pumps for unresectable colorectal liver metastases: An institutional experience of 544 consecutive cases // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – Vol. 201. - №1. – P. 57-65.
14. Arnold M., Kreel L., Lo Y., Law H. Are the hepatic arteries «end arteries»? // Invest. Radiol. – 1991. – Vol. 26. - №4. – P. 337-342.
15. Branco R.S. Tronc coeliaque et ses branches de artere hepaticque en particulier. – Paris: G. Steinheil, 1912.
16. Braun M.A., Collins M.B., Wright P. An aberrant right hepatic artery from the right renal artery: Anatomical vignette // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 1991. – Vol. 14. - №6. – P. 349-351.
17. Charnsangavej C., Carrasco C., Wallase S. et al. Hepatic arterial flow distribution with hepatic neoplasms: significance in infusion chemotherapy // Radiology. – 1985. – Vol. 165. - №10. – P. 71-73.
18. Chitra R. Clinically relevant variations of the coeliac trunk // Singapore Med. J. - 2010. – Vol.51. - №3. – P. 216 – 219.
19. Chuang V.P., Wallace S. Hepatic arterial redistribution for intraarterial infusion of hepatic neoplasms // Radiology. – 1980. – Vol. 135. - №2. – P. 295-299.
20. Hirai Y., Yamaki K., Saga T. Two anomalous cases of the hepato-mesenteric and the gastro-splenic trunks independently arising from the abdominal aorta // Kurume Medical J. – 2000. – Vol. 47. - №3. – P. 249-252.
21. Lopep-Andurjar R., Moya A., Montalvar E. et al. Lessons learned from anatomic variants of the hepatic artery in 1081 transplanted livers // Liver Transplantation. – 2007. – Vol.13. - №10. – P. 1401-1404.
22. Martins P. N. Liver graft vascular variant with 3 extra-hepatic arteries // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2010. – Vol. 9. - №3. – P. 319-320.
23. Seki H., Kimura M., Yoshimura N. et al. Development of extrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic arterial infusion chemotherapy // Eur. Radiol. – 1998. – Vol. 8. - №9. – P. 1613-1618.
24. Seki H., Ozaki T., Takaki S., et al. Using slow-infusion MR arteriography and an implantable port system to assess drug distribution at hepatic arterial infusion chemotherapy // AJR. – 2003. – Vol. 180. - №3. – P. 681-686.
25. Suzuki T., Nacayasu A., Kawabe K. et al. Surgical significance of anatomic variations of the hepatic artery // Amer. J. Surg. – 1971. – Vol. 122. - №10. – P. 505-512.
26. Suzuki T., Imamura M., Kawabe K., Honjo I. Selective demonstration of the variant hepatic artery. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1972. – Vol. 135. -№2. – P. 209-215.
27. Takahashi S., Murakami T., Takamura M. et al. Multi-detector row helical CT angiography of hepatic vessels : Depiction with dual-arterial phase acquisition during single breath hold // Radiology. – 2002. – Vol. 222. - №1. – P. 81-88.
28. Winter T.C., Ngbiem H.V., Freeny P.C. et al. Hepatic arterial anatomy: Demonstration of normal supply and vascular variants with three-dimensional CT angiography. // Radiographics. – 1995. – Vol. 15. - №4. – P. 771-780.

РЕЦЕПТОР ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА HER2 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

**Х.К.Чанг, Уай-Джей Бенг, Дж.М. Ху, Ф. Лордик, А. Саваки,
О. Липатов, М. Леле, М. Пикл, Дж. Рюшофф, Е. Ван Кутцем**

Онкологический центр Йонсей, медицинский колледж университета Йонсей,
г. Сеул, Южная Корея
Национальная больница Сеульского университета, г. Сеул, Южная Корея
Больница 307, филиал Онкологического Центра, г. Пекин, Китай
Национальный Центр Опухолевых заболеваний, г. Хайдельберг, Германия
Онкологический центр Аичи, г. Нагоя, Япония
ГБУЗ Башкирский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Россия
Ф.Хоффманн Ля Рош, г. Базель, Швейцария
ООО Рош Диагностикс, г. Пензберг, Германия
ООО ТАРГОС Молекулярная патологическая лаборатория, г. Кассель, Германия
Университетская больница Gasthuisberg, г. Левен, Бельгия

Чанг Х.К.,
сотрудник Онкологического центра Йонсей,
Бенг Уай-Джей,
сотрудник Национальной больницы Сеульского университета,

Ху Дж.М.,

доктор филиала Онкологического Центра,

Лордик Ф.,

Национальный Центр Опухолевых заболеваний,

Саваки А.,

сотрудник Онкологического центр Аичи,

Липатов Олег Николаевич,

д-р мед.наук, профессор кафедры онкологии с курсами онкологии

и патологической анатомии ИПО БГМУ,

зав.курсом онкологии ИПО БГМУ,

450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа,

Пр. Октября, д.73/1,

тел. 8 (347) 248-40-58,

e-mail: rkod@mail.ru

Леле М., сотрудник фармацевтической компании

Ф. Хоффманн Ля Рош,

Пикл М., сотрудник ООО Рош Диагностикс,

Дж. Рюшофф, сотрудник Молекулярной патологической лаборатории,

Кутцем Е. Ван, сотрудник Университетской больницы Gasthuisber

В статье приведены данные многоцентрового исследования. Показаны успешные результаты лечения трастузумабом больных с HER2 позитивным раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, тест HER2, трастузумаб.

HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER2) IN GASTRIC CANCER (GC) (RESULTS OF THE MULTICENTER CLINICAL TRIAL)

H.C. Chung, Y-J Bang, J.M. Xu, F. Lordick, A. Sawaki, O. Lipatov, M. Lehle, M. Pickl, J. Ruschoff, E. Van Cutsem

Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea

Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea

Affiliated Hospital (307 Hospital) Cancer Centre, Beijing, China

National Centre for Tumour Diseases, Heidelberg, Germany

Aichi Cancer Centre, Nagoya, Japan

Bashkortostan Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia

F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany

TARGOS Molecular Pathology Laboratory GmbH, Kassel, Germany

University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

In this article results of the multicenter trial are displayed. Data of successful efficacy of trastuzumab treatment in HER2 positive gastric cancer patients has shown.

Keywords: gastric cancer, chemotherapy, HER2 testing, trastuzumab.

Введение

Рак желудка занимает 4 место среди всех опухолей и 2 место по смертности у мужчин [4]. При распространенном метастатическом раке желудка имеется неблагоприятный прогноз, средняя пятилетняя выживаемость составляет около 20%, в связи с этим необходимо внедрять новые эффективные методы лечения. Трастузумаб (Герцептин) - моноклональное HER2 антитело, блокирующее функции HER2 и активизирующее антителозависимую цитотоксичность [1]. Трастузумаб показал высокую эффективность у женщин с HER2-положительным раком молочной железы [5,6], этот препарат также

эффективен при HER2-положительном раке желудка in vitro и in vivo [2]. Данное международное рандомизированное исследование III фазы показало, что применение Трастузумаба увеличило выживаемость больных с местно-распространенным раком желудка и раком желудка с переходом на пищевод [7]. Риск смертности снизился на 26% при применении трастузумаба как в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, так и без них. Средняя выживаемость составила 13,8 месяцев в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. При добавлении Герцептина в схему лечения пациентам с высоким уровнем экспрессии

HER2 продолжительность жизни увеличивается в среднем до 16 месяцев.

Материалы и методы

В задачи исследования входило определение эффективности в подгруппах с HER2, предоставление данных по увеличению числа рандомизированных пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2, а также обсуждение и подведение результатов рутинного тестирования HER2 у пациентов с раком желудка. Данное исследование - это международное рандомизированное исследование III фазы по изучению применения Герцептина в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами или без них у 584 больных местнораспространенным, рецидивирующим и / или метастатическим HER2-положительным раком желудка или гастрорезектома аденокарциномы. Больные с HER2-позитивными опухолями были распределены в две группы, в каждой из которых в качестве первой линии терапии использовался один из следующих режимов: 1) Капецитабин (Кселода или 5-ФУ внутривенно) и цисплатин; 2) Трастузумаб в комбинации с капецитабином и цисплатином. Были включены пациенты с оценкой 3+ по иммуногистохимии и HER2 (IHC 3+) и HER2 с положительной флуоресцентной гибридизацией *in situ*. Образцы опухоли были зафиксированы в формалине и запечатаны в парафин. Скрининг проходил в центральной лаборатории. Иммуногистохимия была сделана с помощью ГерцептТеста, используя модифицированные оценочные критерии, предложенные Хофманн и др8. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) проводилась, используя отчеты pharmDx, положительность HER2 была определена как HER2:CEP17 пропорция, равная >2.

Результаты и обсуждение

Положительный HER2 статус у больных раком желудка в исследовании

В исследовании было скринировано 3807 пациентов для определения HER2 статуса. 3667 пациентов успешно прошли этап скрининга: из них у 810 пациентов была обнаружена опухоль с положительным HER2 (IHC3+ или FISH +), что соответствует 22,1% (таблица 1). Из этих 810 пациентов с HER2-положительным рецептором 594 больных раком желудка были рандомизированы в данное исследование в соответствии с критериями включения/невключения.

Таблица 1

Распределение всех HER2-положительных случаев в исследовании (n=810)

Пациенты, n	IHC 0	IHC 1+	IHC 2+	IHC 3+	Нет результата IHC
FISH+	94	96	212	354	10
FISH-	-	-	-	19	-
Нет результата FISH	-	-	-	25	-

У пациентов с HER2-положительным раком желудка не было выявлено расовых различий между европейцами и азиатами (23,6% и 23,5% соответственно). Из 3667 образцов опухолей скринированных пациентов результаты исследований методом IHC и FISH были получены у 3280 образцов (таблица 2): совпадение между двумя методами составило 87,2%.

Согласно методу IHC, у 2519 образцов опухоли результат статуса HER2 был 0/1+, из них 190 образцов (7,5%), определяемых методом FISH, показали положительный результат.

Согласно методу IHC, у 761 образцов опухоли результат статуса HER2 был 2+/3+, из них 566 образцов (74,4%), определяемых методом FISH, показали положительный результат.

Таблица 2

Сравнение результатов исследования IHC и FISH у пациентов, прошедших скрининг

Пациенты, n %	IHC 0	IHC 1+	IHC 2+	IHC 3+	Общее
FISH+	94 (4,9)	96 (15,7)	212 (54,6)	354 (94,9)	756 (23)
FISH-	1,815 (95,1)	514 (84,3)	176 (45,4)	19 (5,1)	2,524 (77)
Общее	1.909	610 (100)	388 (100)	373 (100)	3.280 (100)

Количество больных, включенных в исследование с HER2 статусом по IHC 0/1+ и FISH +, было примерно таким же, как и количество больных с положительным HER2 статусом по IHC 2+ и FISH+ (23% и 26% соответственно) (таблица 1).

Анализ эффективности и безопасности был проведен у 584 пациентов, которые получили, по крайней мере, один курс лечения исследуемым препаратом (таблица 3).

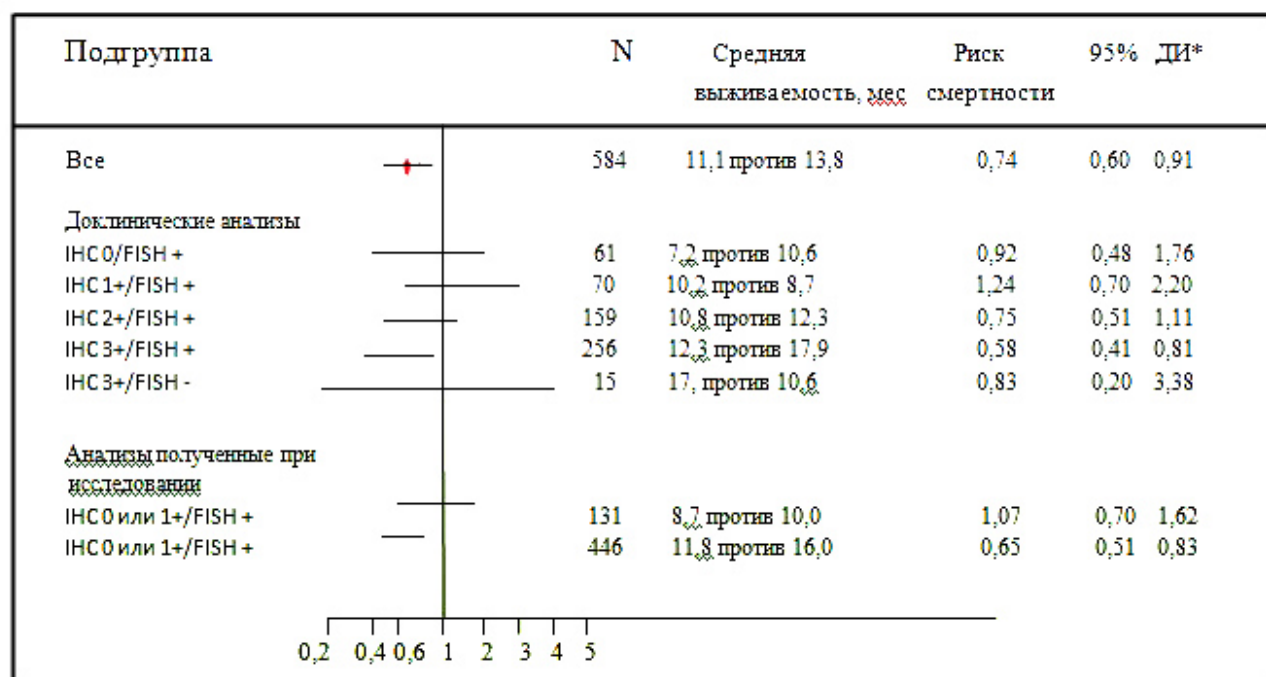
Таблица 3

Рандомизированные группы HER2-положительных пациентов по выбору лечения

Пациенты, n (%)	ХР/ФР	Трастузумаб + ХР/ФР
IHC 0/FISH +	38 (13,1)	23 (7,8)
IHC 1+/FISH +	32 (11,0)	38 (12,9)
IHC 2+/FISH +	79 (27,2)	80 (27,2)
IHC 3+/FISH +	125 (43,1)	131 (44,6)
IHC 3+/FISH -	6 (2,1)	9 (3,1)
IHC нет результата/FISH +	2 (0,7)	5 (1,7)
IHC 3+/FISH нет результата	8 (2,8)	8 (2,7)
Общее	38 (13,1)	294 (100)

Эффективность Трастузумаба исходя из HER2 статуса

Ранее предполагалось, что лечение трастузумабом увеличит медиану выживаемости у пациентов с более ярко выраженной экспрессией HER2 статуса IHC2+/FISH+ и IHC3+ / FISH+(рис. 1).



* ДИ - доверительный интервал.

Рис. 1. Общая выживаемость, исходя из HER2-статуса

Основываясь на этом наблюдении, был проведен научный анализ сравнения эффективности трастузумаба в сочетании с химиотерапией кселода+цисплатин/5 фторурацил+цисплатин либо просто стандартная химиотерапия в 2 подгруппах:

- пациентов с низким уровнем экспрессии HER2 (IHC 0/FISH+, или IHC1+ /FISH+);
- пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2 (IHC2+ /FISH+ или IHC3+).

Были выявлены существенные различия в лечении трастузумабом между пациентами с низким уровнем экспрессии и пациентов с ярко выраженной экспрессией HER2 статуса (таблица 4).

Средняя выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2, получающих комбинированную терапию трастузумаба в сочетании с химиотерапией кселода+цисплатин/5 фторурацил+цисплатин, составила 16 месяцев (таблица 4).

Приводим клиническое наблюдение пациента, принимавшего участие в данном исследовании.

Больной М., 1939 г.р. Впервые рак желудка установлен в 1981 году. 08.06.1981 года произведена проксимальная резекция желудка. 18.12.1986 года - пилоропластика по Heineke – Mikulicz по поводу пострезекционного синдрома. В 1988 году реконструкция по Ру. 12.09.2005 года экстирпация культи

желудка по поводу аденокарциномы. В послеоперационном периоде в декабре 2005 года проведено 2 курса ПХТ по схеме 5 ФУ, цисплатин, метотрексат.

Прогрессия заболевания зарегистрирована 14.02.2007 года. (МТС в печень, лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства.).

Гистология - аденокарцинома, Her2 +++ и FISH+.

В рамках протокола больному проводилась химиотерапия цисплатином, кселодой, трастузумабом.

В период с 10.03.2007 года по 08.06.2007 года пациент получил 6 курсов ПХТ по схеме цисплатин 126 мг. В 1-й день - трастузумаб 321 мг. В 1-й день - капецитабин 3300 мг, в течение 14 дней. Дважды - на 5 и 6 курсах дозы цисплатина редуцировали в связи со снижением клиренса креатинина. Эффективность проводимой терапии оценивалась по данным КТ согласно критериям RECIST. После 6-го курса зарегистрирован частичный ответ (рис. 2).

В период с 23.07.2007 года по 12.03.2008 года проведено 12 курсов терапии трастузумабом в монорежиме в дозе 321 и 368 мг. По данным контрольного КТ исследования от 28.03.2008 года отмечалась прогрессия заболевания - появление новых очагов в печени. Размеры предыдущих очагов существенно не менялись.

Таблица 4

Риск смертности и 95% доверительный интервал при общей выживаемости

Общая выживаемость	ХР/ФР			Трастузумаб + ХР/ФР				
	пациенты, n	случаи, n	месяцы	пациенты, n	случаи, n	месяцы	риск смертности	ДИ
IHC 0/FISH+ или IHC 1+/FISH+	70	45	8,7	61	43	10,0	1,07 0,70	1,62
IHC 2+/FISH+ или IHC 3+	218	136	11,8	218	120	16,0	0,65 0,51	0,83



Рис. 2. Компьютерная томограмма. Метастаз в печень до (а) и после 6 курсов ХТ с трастузумабом (б)

На фоне проводимой терапии отмечались явления ладонно-подошвенного синдрома 1 и 2 ст., слабость 2 ст., тошнота, рвота, снижение клиренса креатинина до 45 мл/мин., диспептические расстройства. В целом качество жизни пациента согласно опросникам EORTC QLQ – C30, EORTC QLQ – STO22, EQ – 5D – Health Questionnaire на протяжении лечения оставалось относительно удовлетворительным. Функциональный статус по ECOG – 1-2 балла.

Определение HER2 статуса при раке желудка: ключевые моменты в исследовании

Коэффициент HER2:CEP17 был сравнен в IHC подгруппах: имелась тенденция соотношения HER2 FISH в пределах 2-4 объединять с IHC 0/FISH + и IHC 1+/FISH+.

В 88% (53/60) – IHC 0/FISH + и 86% (60/70) IHC 1+/FISH + случаев имели соотношение FISH 2-4 в сравнении с 11% (28/256) IHC 3+/FISH +.

Эти данные показывают, что в подгруппах с IHC 0 и IHC 1+ в основном встречаются низкодифференцированные амплифицированные случаи.

Анализ сигнала CEP17 в образцах опухоли (n584) показал, что полисомия (по определению сигнал CEP17 ≥ 3) несвойственна при HER2 положительном раке желудка или гастроэзофагеальном раке, встречаясь только у 23 из 567 исследуемых пациентов (4,1%) (рис. 3).

Белок HER2, окрашенный при исследовании методом IHC, был высоко гетерогенным во всех образцах.

Все 446 случаев IHC 2+/FISH + или IHC 3+ были пригодны для детализированного изучения экспрессии белка HER2 на протяжении всего среза ткани.

В особенности, 111 из 446 (25%) всех оцененных IHC 2+/FISH + или IHC3+ случаев показали реактивность HER2 в 10-30% опухолевых клеток.

Подгруппа пациентов, в которой экспрессия HER2 по IHC2+/FISH+ или IHC3+, показала большую выживаемость при лечении трастузумабом в сочетании с химиотерапией (таблица 4). Это подтверждает, что порог в 10%, предложенный Хоф-

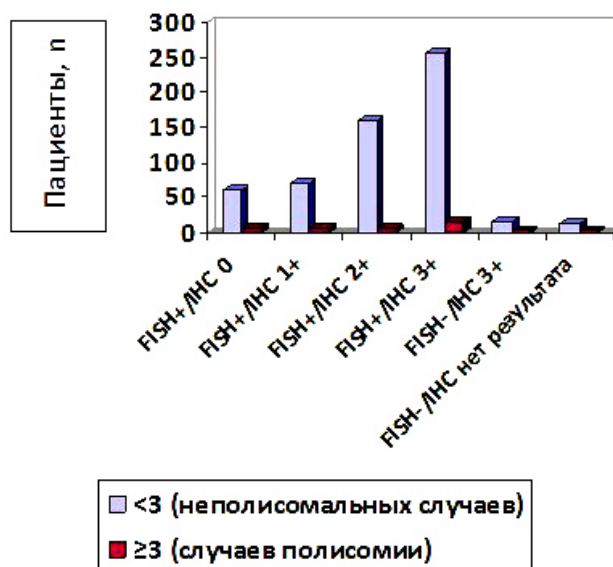


Рис. 3. Случаи полисомии у HER2-положительных пациентов, вовлеченных в исследование

манн и др. [3], используемый в данном исследовании, целесообразен для определения HER2 статуса методом IHC.

Эти данные подтверждают, что модифицированные критерии анализа IHC, предложенные Хофманн и др. [3], должны применяться при раке желудка (рис. 4).

Анализ данных показал, что выживаемость при получении комбинированной терапии трастузумабом в комбинации с другой химиотерапией выше у пациентов с высокой экспрессией белка HER2 (IHC 2+/FISH+ или IHC 3+) (рис. 1).

В соответствии с определением положительного HER2 статуса, у 16,6% пациентов была HER2 положительная экспрессия, т.е. те пациенты, у которых статус HER2 был IHC2+/FISH+ или IHC 3+ (рис. 4).

Основываясь на этих данных, алгоритм определения HER2, показанный на рис. 5, применим для пациентов с раком желудка или гастроэзофагеальной переходной зоны.

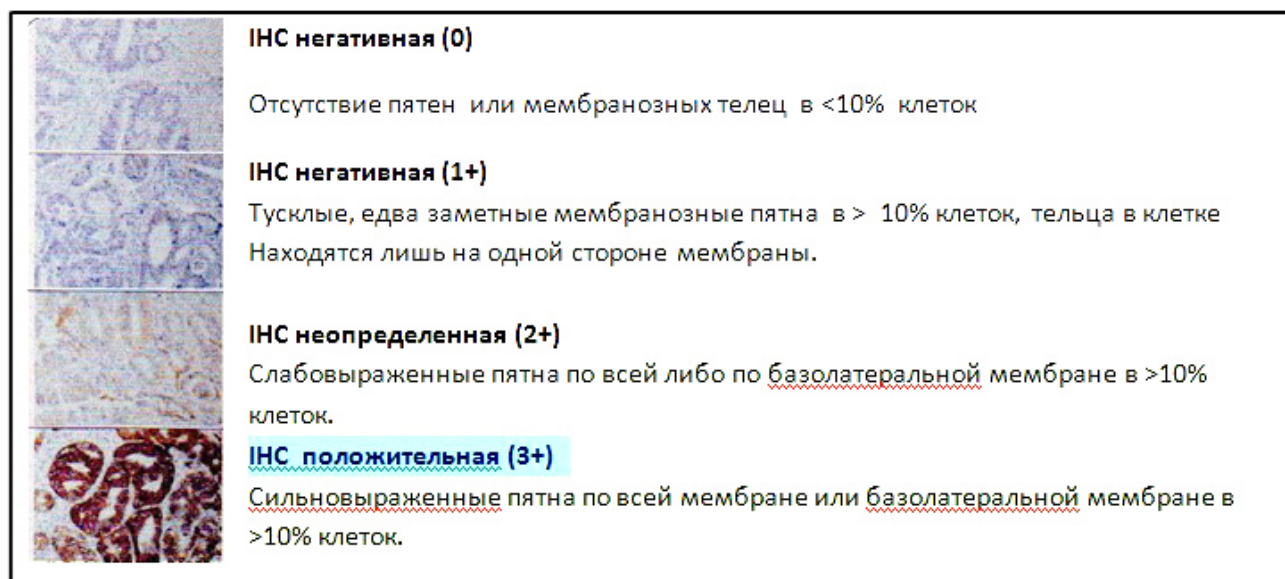


Рис. 4. HER2 ИНС шкала показателей при раке желудка

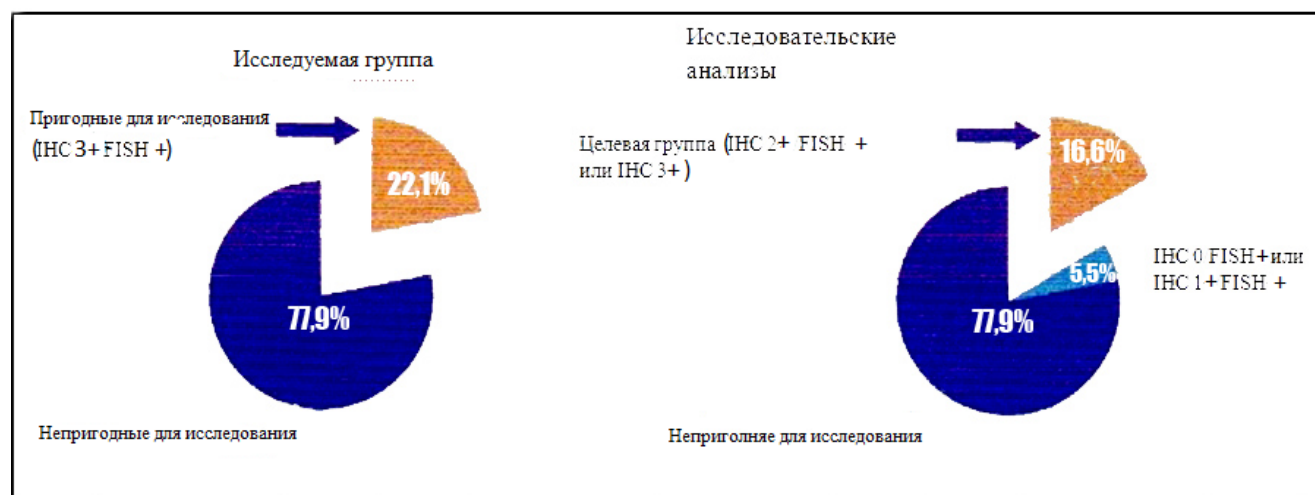


Рис. 5. Показатель положительности HER2 у больных раком желудка или гастроэзофагеальной переходной зоны

Метод ИНС подходит для первичного определения статуса HER2 при раке желудка. Пациенты, у которых наблюдается ярко выраженная экспрессия HER2 (ИНС3+), должны получать лечение трастузумабом; те пациенты, у которых ИНС2+, рекомендован метод ISH для определения экспрессии HER2. Пациенты, у которых ИНС2+/FISH+, также должны получать герцептин. Умеренная степень соответствия наблюдалась между методом FISH и методом, обогащенным серебром ISH (SISH) (данные не представлены). Предположительно, что можно также использовать метод ISH.

Выводы

1. У всех пациентов с раком желудка или раком гастроэзофагеальной переходной зоны должен определяться HER2 статус.
2. Для первичного анализа предпочтительным методом исследования является ИНС. ИНС позво-

ляет обнаружить HER2 положительные области в гетерогенных тканях опухоли. Должна использоваться система подсчета, предложенная Хофманн.

3. Опухоли ИНС 2+ должны быть повторно анализированы методом ISH.

4. Светлопольная технология, такая как SISH, позволяет одновременно проводить анализ в морфологии опухоли. Соотношение сравнения методов FISH и SISH показало, что SISH может быть использована как альтернативный метод обнаружения амплификации гена HER2 (данные не предоставлены).

5. Полисомия при раке желудка встречается очень редко.

6. ИНС0 и ИНС 1+ рассматривались как HER2 негативный статус, независимо от статуса FISH.

7. В идеале, определение статуса HER2 должно проводиться в проверочной лаборатории.

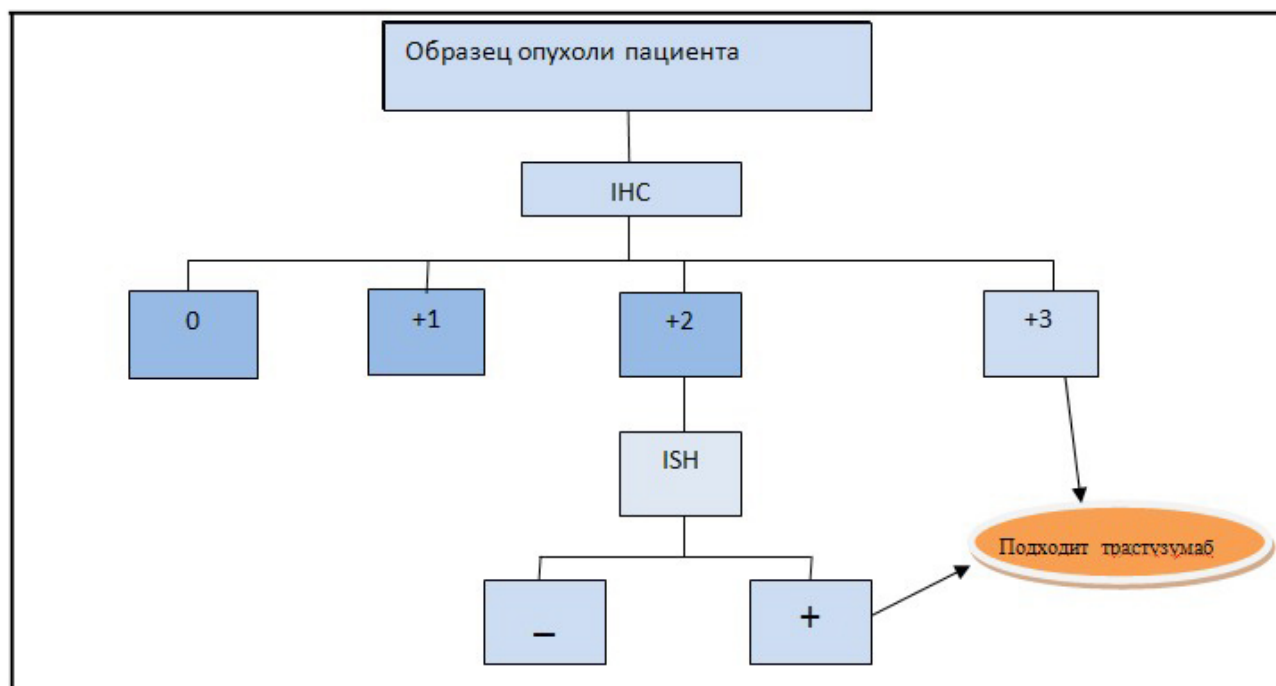


Рис. 6. Алгоритм исследования HER2 у пациентов с раком желудка или гастроэзофагеальной переходной зоны

Список литературы

1. Barok M., Isola J., Palyi-Krekk Z. et al. Trastuzumab causes antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediated growth inhibition of submacroscopic JIMT-1 breast cancer xenografts despite intrinsic drug resistance // *Mol. Cancer Ther.* - 2007. - Vol. 6. - P. 2065-2072.
2. Fujimoto Duchi K. et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models // *Cancer Chemother. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 59. - P. 795-805.
3. Hofmann M., Stoss O., Shi D., Buttner R., et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study // *Histopathology.* - 2008. - Vol. 52(7). - P. 797-805.
4. Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce

cancer disparities in different geographic regions of the world // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - Vol. 24. - P.2137-2150.

5. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H. 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
6. Smith I. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2007. - Vol. 369. - P. 29-36.
7. Van Cutsem E., Kang Y., Chung H., Shen L., et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) // *JCO.* - 2009. - Abstract 4509.

ЖЕЛЕЗИСТАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ. ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

**В.А. Пушкарев, Г.Т. Мустафина, Ш.М. Хуснутдинов,
Е.В. Кулавский, И.М. Мазитов, Е.К. Голов, А.В. Пушкарев**

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа
ГБУЗ МЗ РБ Городская клиническая больница № 21, г. Уфа
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии ИПО, кафедра онкологии с курсами
онкологии и патологической анатомии ИПО, г. Уфа

Пушкарев Василий Александрович,

зав. отделением оперативной гинекологии РКОД, д-р мед. наук,
450079, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,
тел. 8 (347) 237-30-35,

e-mail: rkod@mail.ru

Мустафина Гульнара Талгатовна,

глав. врач ГКБ №21, канд. мед. наук,

Хуснутдинов Шамиль Мазгутович,

доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической
анатомии ИПО БГМУ, канд. мед. наук,

Кулавский Евгений Васильевич,

доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО БГМУ,
канд. мед. наук,

Мазитов Ильдус Маратович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии

и патологической анатомии ИПО БГМУ,

e-mail: mazitov.ildus82@mail.ru

Голов Евгений Константинович,

врач-интерн кафедры онкологии с курсами онкологии

и патологической анатомии ИПО БГМУ

Пушкарев Александр Васильевич,

магистр кафедры «Э4» МГТУ им. Н.Э. Баумана

Представлены результаты обследования и лечения 105 пациенток с железистой гиперплазией эндометрия. Возраст женщин колебался от 24 до 55 лет, в среднем был равен 42,3±3,1 года; в репродуктивном возрасте находилась 61 больная, в периоде перименопаузы - 44. Диагноз железистой гиперплазии эндометрия (ЖГЭ) установлен на основании данных УЗИ, ТВУЗИ, гистероскопии, морфологического исследования соскоба слизистой оболочки матки. Всем пациенткам проводилась гормонотерапия в течение 6 месяцев: эстроген-гестагенами, антиэстрогенами, гестагенами, прогестагенами. Эффективность у больных репродуктивного возраста отмечена у 43 (70,5%) пациенток, у больных в перименопаузе - у 30 (68,2%).

У 34,8% пациенток выявлен рецидив ЖГЭ (за период от 1 до 3 лет). Им была выполнена трансцервикальная электрохирургическая резекция (абляция) эндометрия. Результаты абляции эндометрия показали эффективность операции у 90,6% больных. Таким образом, при отсутствии лечебного эффекта гормонотерапии, рецидивах маточных кровотечений и железистой гиперплазии эндометрия высокой эффективностью обладает гистероскопическая операция-резекция (абляция) эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, диагностика, клиника, лечение.

GLANDULAR HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM. DIAGNOSTIC, CLINIC, TREATMENT

**V.A. Pushkarev, G.T. Mustafina, Sh.M. Khusnutdinov, E.V. Kulavskiy,
I.M. Mazitov, E.K. Golov, A.V. Pushkarev**

Oncology Clinical Dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa

Clinical Hospital № 21, Ufa

Bashkir State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Oncology Chair with
Oncology and Pathoanatomy Courses, Ufa

The results of examination and treatment of 105 patients with glandular hyperplasia of the endometrium, have done. The age of women ranged from 24 to 55 years, the average was equal to 42.3 +3.1 years ; reproductive age was 61 patients, 44 - menopausal period. The diagnosis of glandular endometrial hyperplasia (ZHE) is set on the basis of ultrasound TVUZI, hysteroscopy, morphological study scraping the uterine mucosa. All patients carried hormone therapy for 6 months: estrogen- progestin, antiestrogen , progestin, progestogens. Efficacy in patients of reproductive age was observed in 43 (70.5 %) patients, in patients with perimenopausal - in 30 (68.2 %) coses.

In 34,8% patients relapse glandular hyperplasia of the endometrium (for the period from 1 to 3 years). Transcervical electrosurgical resection (ablation) of the endometrium were performed. The results showed the effectiveness of endometrial ablation surgery in 90.6% of patients. Thus, in the absence of therapeutic effect of hormone therapy, recurrent uterine bleeding and endometrial hyperplasia, glandular, has hysteroscopic resection surgery (ablation) of the endometrium the high efficacy.

Keywords: endometrial hyperplasia, diagnosis, manifesfation, treatment.

Введение

Железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ) является самым частым вариантом гиперпластических изменений слизистой матки и означает синдром, характеризующийся избыточным эстрогенным влиянием на эндометрий [3, 4]. Различные виды гиперплазии функционального слоя эндометрия - это структуры, не наблюдающиеся при нормальном менструальном цикле. При данной патологии имеются ясно выраженные признаки повышенной пролиферации, функциональный и базальный слои не дифференцируются. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) возникает как реакция слизистой на более продолжительную, чем в норме, гормональную стимуляцию [3,4,6].

Основу патогенеза гиперпластических процессов эндометрия составляет ановуляция, реже – недостаточность лютеиновой фазы, формирование которых обуславливают нарушения центральных механизмов регуляции репродуктивной системы. При длительном повышении уровня эстрогенов в эндометрии нередко возникают различные гормоноассоциированные патологические состояния. Продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия, которая в отсутствие уравнивающего действия прогестерона прогрессирует до состояния железистой гиперплазии и может служить фоном для формирования атипической гиперплазии и рака эндометрия [3,4,5,6].

В период полового созревания к развитию гиперпластических процессов эндометрия в основном приводит ановуляция по типу атрезии фолликулов, что сопровождается пролонгированной стимуляцией эндометрия низкими дозами эстрогенов и прогестеронодефицитным состоянием. Клиническая картина характеризуется длительными (более 7 дней), обильными и анемизирующими ациклическими маточными кровотечениями. Ановуляторные менструальные циклы при склерокистозе яичников приводят к развитию такой же картины. В преклимактерическом периоде, наоборот, происходят кратковременные выбросы высоких доз эстрогенов, оказывающих интенсивную стимуляцию с выраженным увеличением объема пролиферативного эндометрия – активная ЖГЭ. Этот же тип желези-

стой гиперплазии, только в постоянном (хроническом) варианте, наблюдается при эндометриозе и ювенильных маточных кровотечениях. Особого внимания заслуживают гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузальном периоде, причиной которых в основном бывают гормонально-активные структуры яичников (стромальная гиперплазия, текаматоз, тека- и гранулезоклеточные опухоли) или обменно-эндокринные нарушения (ожирение, диэнцефальная патология) [4,7,11,12].

Основными методами диагностики ГПЭ на современном этапе являются трансвагинальные УЗИ (ТВУЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), гистероскопия [4,8,9,10].

Как правило, больные с гиперпластическими процессами эндометрия в детородном и климактерическом периодах жалуются на длительные кровянистые выделения, совпадающие с менструациями, либо наступающие после их задержки; некоторые женщины отмечают появление межменструальных кровянистых выделений. В период менопаузы кровянистые выделения из половых путей могут появиться в самые различные сроки после прекращения менструаций (от 1 года до 20 лет и более), и какой-либо определенной закономерности в развитии гиперпластических процессов в зависимости как от возраста, так и от длительности менопаузы, отметить не удается [3,4,5,6,7].

Методы терапии ГПЭ разнообразны, начиная с простого выскабливания эндометрия с последующим динамическим наблюдением и заканчивая пангистерэктомией. Гиперплазия эндометрия, за исключением атипической, редко переходит в рак и зачастую подвергается обратному развитию. По данным некоторых авторов, терапевтический эффект кюретажа составляет не более 60%, и это обосновывает необходимость проведения последующей гормонотерапии [1,2,5,10,11,12].

Консервативные методы лечения ГПЭ направлены на нормализацию состояния эндометрия, регуляцию ритма менструаций и профилактику маточных кровотечений, которые являются одной из основных причин обращения женщин к акушер-гинекологу.

В последние годы значительно расширился ар-

Таблица 1

Распределение больных гиперпластическими процессами эндометрия в зависимости от возраста

Возраст, лет	До 30		31-35		36-40		41-45		46-50		51-55		Всего	
Количество	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	4	3,8	17	16,2	19	18,1	21	20,0	26	24,8	18	17,1	105	100

сенал гормональных препаратов, применяемых для лечения ГПЭ. В терапии ГПЭ одно из ведущих мест занимают лекарственные препараты с прогестагенными свойствами. Широкое применение прогестагенов основано на их выраженном антипролиферативном эффекте на эндометрий, который реализуется посредством механизмов, схожих с влиянием прогестерона на эстроген-опосредованную клеточную пролиферацию [1,2,10,12].

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения больных с железистой гиперплазией эндометрия.

Материалы и методы

Обследовано и проведено лечение 105 больным с железистой гиперплазией эндометрия. Возраст пациенток колебался от 24 до 55 лет, в среднем был равен $42,3 \pm 3,1$ года; в репродуктивном периоде находилась 61 больная и в периоде перименопаузы – 44 (таблица 1).

Результаты и обсуждение

Раннее начало менархе (до 11 лет) отмечалось у 5 (4,8%) пациенток, позже 17 лет – у 3 (2,9%), средний возраст – $14,2 \pm 0,66$ года; длительность менструации составляла от 3 до 8 дней, в среднем – $4,9 \pm 0,18$ дня; длительность менструального цикла – от 21 до 32 дней, в среднем – $27,8 \pm 0,56$ дня. Ановуляторные циклы в анамнезе встречались у 11 (10,5 %) пациенток. Роды в анамнезе отсутствовали у 10 (9,5 %) женщин, аборт – у 11 (10,5%).

Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний ожирение встречалось у 32 (30,5%) больных, болезни желудочно-кишечного тракта – у 22 (21,0%), гипертоническая болезнь – у 10 (9,5%), сахарный диабет – у 8 (7,6%). Из гинекологических заболеваний в анамнезе миома матки была у 28 (26,7%) больных, эндометриоз – у 19 (18,1%), воспалительные заболевания (метроэндометрит, сальпингоофорит) – у 15 (14,3%), нарушения менструального цикла – у 11 (10,5%), бесплодие – у 8 (7,6%), поликистоз яичников – у 5 (4,8 %).

Диагноз железистой гиперплазии эндометрия установлен на основании данных УЗИ, ТВУЗИ, гистероскопии, морфологического исследования соскоба слизистой оболочки матки.

Всем пациенткам проводилась диагностическая гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием слизистой матки. Показаниями к проведению гистероскопии явились различные нарушения менструального цикла, кровянистые выделения из половых путей, данные ультразвукового обследования.

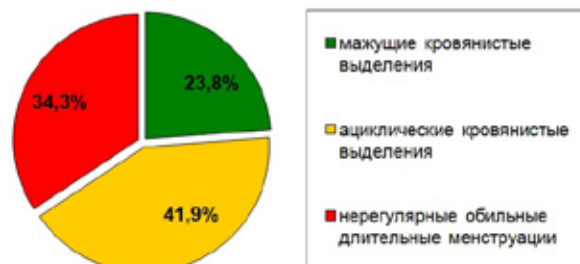


Рис. 1. Клинические проявления железистой гиперплазии эндометрия у обследованных пациенток

Клинические проявления гиперплазии эндометрия у обследованных больных представлены на рис. 1.

Чаще клинические проявления были связаны с сопутствующими гинекологическими заболеваниями (миома матки, поликистоз яичников, аденомиоз).

Гистероскопическая картина была различной и зависела от распространенности гиперплазии (очаговая или диффузная), наличия кровотечения и его длительности.

В анамнезе у 52 (49,5 %) обследованных было от 2 до 4 раздельных диагностических выскабливаний слизистой матки по поводу различных нарушений менструального цикла, выявлялись гиперпластические процессы эндометрия.

При гистологическом исследовании слизистой матки у всех пациенток была выявлена железистая гиперплазия эндометрия, им была назначена гормональная терапия различными препаратами (I этап лечения). Через 6 месяцев на фоне гормонотерапии проводилась контрольная гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием слизистой матки. Перечень использованных гормональных препаратов и их эффективность представлены в таблице 2.

Эстроген-гестагены (монофазные КОК) применяли в течение 6 месяцев в циклическом режиме. Они оказывают постоянное (нециклическое) действие на уровень гонадотропинов, незначительно его снижая, препятствуя пролиферации эндометрия (Логест, Новинет, Марвелон).

Лечение осуществлялось также гестагенами, производными прогестерона и 19-норстероидов. Чистый гестаген дюфастон назначался в дозе 10-20 мг в день с 5 по 26-й дни менструального цикла в течение 6 месяцев (после диагностического выскабливания стенок матки).

Даназол – синтетическое производное 17 α -этинилэстрадиола – вызывает состояние гипогонадизма и атрофические изменения эндометрия. Препарат назначался по 400 мг в сутки в течение 6 месяцев непрерывно.

17-оксипрогестерона капронат (17 ОПК) обладает противоопухолевым действием, угнетает синтез ДНК в клетках опухоли. Применялся по 250 мг внутримышечно 2 раза в неделю во вторую фазу менструального цикла в течение 3-6 месяцев.

Медоксипрогестерона ацетат (МПА) – противоопухолевый препарат – является гестагенным средством, не обладает эстрогенной активностью.

Подавляет секрецию гипоталамических гонадотропинов, что предотвращает созревание фолликулов, вызывая ановуляцию у женщин детородного возраста. Назначался по 100 мг 2 раза в неделю в течение 3-6 месяцев в непрерывном режиме.

На II этапе гормонального лечения женщинам репродуктивного возраста с целью восстановления овуляторного цикла назначался кломифен, действие которого основано на блокаде рецепторов эстрадиола. После его отмены по механизму обратной связи происходит усиление секреции ГнРГ, что нормализует выброс ЛГ и ФСГ и, соответственно, рост и созревание фолликулов. Препарат применялся с 5 по 9-й дни менструального цикла по 50 мг в сутки в течение 2-3 месяцев. Данный метод лечения применен у 14 пациенток.

Таблица 2

Эффективность различных гормональных препаратов в лечении железистой гиперплазии эндометрия

Гормональный препарат	Длительность лечения (мес.)	Возраст до 45 лет (n = 61)		Возраст от 46 до 55 лет (n = 44)	
		эффект	отсутствие эффекта	эффект	отсутствие эффекта
Эстроген-гестагены (КОК) (логест, новинет, марвелон)	6	15	4	–	–
Антиэстрогены (даназол)	6	5	3	6	2
Гестагены (дюфастон)	6	14	6	4	4
Прогестаген (17 – ОПК)	3 – 6	4	2	8	4
Прогестаген (медоксипрогестерона ацетат)	3 – 6	5	3	12	4
Итого...		43	18	30	14

Как видно из таблицы 2, эффективность гормонального лечения у больных репродуктивного возраста отмечена у 43 (70,5 %) пациенток, отсутствие эффекта – у 18 (29,5 %), у больных в перименопаузе – у 30 (68,2%) и 14 (31,8%) соответственно. Неэффективность лечения отмечена в виде реци-

дивов гиперплазии эндометрия (по данным УЗИ) и повторных маточных кровотечений. Рецидивы маточных кровотечений чаще отмечались у больных с миомой матки, аденомиозом. Таким образом, эффективность гормональной терапии отмечена в репродуктивном возрасте у 70,5 % больных, в перименопаузальном возрасте – у 68,2%. В ближайшие 6 месяцев после гистероскопии и проводимой гормонотерапии 6 пациенткам произведена гистерэктомия. Показаниями для операции были маточные кровотечения, не поддающиеся гормональным методам лечения на фоне миомы матки или аденомиоза.

Отдаленные результаты удалось проследить у 92 пациенток с железистой гиперплазией эндометрия за период от 1 года до 3 лет. У 32 (34,8 %) больных выявлен рецидив ЖГЭ, им была выполнена трансцервикальная электрохирургическая резекция эндометрия, из них 18 женщин были репродуктивного возраста и 14 – периода перименопаузы.

Ранее проводимая гормональная терапия у данного контингента больных была следующей: 4 женщинам детородного возраста назначались эстроген-гестагены, даназол – 3, дюфастон – 6, 17 ОПК – 2, медоксипрогестерона ацетат – 3; женщинам в перименопаузе: даназол – 2, дюфастон – 4, 17 ОПК – 4, медоксипрогестерона ацетат – 4.

Из гинекологических заболеваний в данной группе у 14 (43,8 %) пациенток была миома матки, у 10 (31,3%) – аденомиоз (по данным гистероскопии и УЗИ). Таким образом, у большинства больных, подвергшихся оперативному лечению, отмечено увеличение размеров матки до 6-7 недель (75,1%). Выявлено, что ранее у 11 (34,4%) больных были осложненные роды и аборт (ручное отделение и выделение плаценты, кровотечения с выскабливанием стенок матки, метроэндометриты).

У всех пациенток детородного возраста отмечались нарушения менструального цикла в виде длительных и обильных кровотечений, а у больных в перименопаузе основной жалобой являлись мажущие кровянистые выделения.

У всех оперированных больных сукровичные выделения из матки продолжались от 10 до 30 дней, в среднем составили $23,3 \pm 1,8$ дня. У 4 пациенток спустя месяц после операции в течение 1-2 дней отмечались небольшие кровянистые выделения. После проведенной операции за пациентками проводилось динамическое наблюдение: через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев. Отдаленные результаты после операции прослежены у всех пациенток. Оценивались характер маточных выделений, производились гинекологический осмотр и ультразвуковое сканирование.

Проанализированы отдаленные результаты резекции (абляции) эндометрия у пациенток репродуктивного и перименопаузального периодов отдельно. Полученные результаты представлены в таблице 4. Эффективность резекции (абляции) эндометрия была выше в группе пациенток с железистой гиперплазией эндометрия репродуктивного возраста (94,4 %). Частота наступления аменореи

была выше в периоде перименопаузы (78,6%), а гипоменореи – в репродуктивном возрасте (27,8 %).

Аменорея наступила у 23 (71,9%) больных, гипоменорея – у 6 (18,8%) оперированных. Операция оказалась неэффективной у 3 (9,4 %) пациенток. Рецидивы маточных кровотечений возникли у 1 пациентки репродуктивного возраста, у 2 – в периоде перименопаузы. Им произведена гистерэктомия. Гистерэктомия выполнена 2 пациенткам в возрасте 42 и 50 лет с рецидивирующей железистой гиперплазией эндометрия на фоне аденомиоза, одной в возрасте 54 лет с рецидивирующей железистой гиперплазией эндометрия и фибромиомой матки. Рецидив ЖГЭ и маточных кровотечений возник у них в течение первого года после резекции эндометрия, величина матки соответствовала 6-7 неделям беременности.

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения пациенток репродуктивного и перименопаузального возрастов после резекции (абляции) эндометрия

Период жизни	Отдаленные результаты		
	аменорея (n = 23)	гипоменорея (n = 6)	отсутствие эффекта (n = 4)
Репродуктивный (до 45 лет) (n = 18)	12	5	1
Перименопауза (46-55 лет) (n = 14)	11	1	2

Из анамнеза выявлено, что в группе пациенток с ЖГЭ раннее и позднее менархе наблюдались у 7,7% пациенток, ановуляторные менструальные циклы – у 10,2%, бесплодие – у 7,6%. Неэффективность гормонотерапии отмечена у 18 (29,5 %) больных репродуктивного возраста и у 14 (31,8 %) – периода перименопаузы, чаще в сочетании с миомой матки, аденомиозом. Результаты абляции эндометрия показали эффективность операции у 90,6 % больных.

Заключение

Таким образом, при отсутствии лечебного эффекта гормонотерапии, рецидивах маточных кровотечений и железистой гиперплазии эндометрия, небольших размерах матки довольно высокой эффективностью обладает гистероскопическая операция – резекция (абляция) эндометрия.

Список литературы

1. Ахундова С.С., Кирикова Ю.М., Миллер А.П., Караченцева И.В. Ближайшие и отдаленные результаты использования биполярной гистерорезекции

для лечения различных видов внутриматочной патологии у пациенток различных возрастных групп // Вестник РГМУ. – 2008. – №3(62). – С. 9-11.

2. Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Каппушева Л.М., Мишиева О.И., Кирикова Ю.М., Цечоева Т.С.. Современный подход в лечении пролиферативных процессов в постменопаузе // Избранные лекции. – М.: Из-во «МЕДпрессинформ», 2007. – С. 315-323.

3. Берека Дж. Гинекология по Эмилю Новаку / Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. – М.: Практика, 2002. – 892 с.

4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 540 с.

5. Бочкарева Н.В. Сочетание гиперплазии и рака эндометрия с миомой матки: роль половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова // Вопр. Онкологии. – 2005. – Т. 51. – №4. – С. 427-433.

6. Кондрикова Н.И., Силакова А.В. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации // Архив патологии. – 2010. – Т. 72. – №1. – С. 60-62.

7. Клинышкова Т.В. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, С.И. Мозговой // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №3. – С. 16-20.

8. Кузнецов Р.Э., Соколова Л.М. Применение амбулаторной гистероскопии у больных пожилого возраста // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. CCCXXX. – №7. – С.69.

9. Мартиросян К.А. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия пациенток в постменопаузе / Соломатина А.А., Мишиева О.И., Мартиросян К.А. // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», – Судак, 2012. – С. 331-332.

10. Современные методы диагностики гиперпластических процессов эндометрия / О.С. Лобачевская, Л.С. Гуляева, О.В. Сасина [и др.] // Медицинская панорама. – 2005. – №8. – С.24-25.

11. Solomatina A., Martirosyan K., Tikhonov D. Influence of the receptor gene expression of the reproductive hormones at patients with endometrium pathology in postmenopause // XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Rome, 2012.

12. Simsek T. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period: tibolone versus transdermal hormonal replacement system / T. Simsek, C. Karakus // Vaturitas. – 2002. – Vol. 42. – P. 243-246.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ И БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ

Е.В. Воробьева, Э.М. Васильева, Г.Ф. Галикеева, В.Ю. Горбунова

**Башкирский государственный педагогический университет им. М.Акумуллы,
кафедра генетики, г. Уфа, Россия**

Воробьева Елена Владимировна,
доцент кафедры генетики БГПУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан,
г. Уфа, ул. Октябрьской революции, д. 3а,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: obg_bspu@mail.ru

Васильева Эльвира Мансуровна,
ст.преподаватель кафедры генетики БГПУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г.Уфа,
ул. Октябрьской революции, д. 3а,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: vemgen@gmail.com

Галикеева Гузель Фанилевна,
ст.преподаватель кафедры генетики БГПУ,
450000, Респ. Башкортостан,
г. Уфа, ул. Октябрьской революции, д. 3а,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: obg_bspu@mail.ru

Горбунова Валентина Юрьевна,
профессор кафедры генетики БГПУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан,
г.Уфа, ул. Октябрьской революции, д. 3а,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: obg_bspu@mail.ru

Установлена взаимосвязь полиморфных локусов генов цитокинового профиля с показателями спонтанной продукции цитокинов. Выявлены сочетания генотипов семейства интерлейкин-1, имеющих функциональную и адаптивную значимость: «непротективные» аллели (*E2/*II/*C) в генах семейства интерлейкина-1 достоверно чаще встречаются у онкологических больных с «рисковыми» аллелями в гене супрессора опухоли - TP53. Выявлено, что у онкобольных в генотипе сочетаются «непротективные» аллели не только в гене NQO1, но и в изученных генах семейства интерлейкин-1.

Ключевые слова: цитокины, онкосупрессор, сывороточные показатели цитокинов, генетическое типирование.

MOLECULAR GENETICS STUDY FUNCTIONING POLYMORPHIC GENE VARIANTS CYTOKINE NETWORK AND BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS FOR CANCER

E.V. Vorobyeva, E.M. Vasilyeva, G.F. Galikeeva, V.Y. Gorbunova

M. Akmula's Baskortostan State Pedagogical University, Chair of Genetics, Ufa, Russia

The interrelation of polymorphic loci genes cytokine profile with indicators spontaneous cytokine production exists. Combination of genotypes identified family interleukin -1, and having functional significance adaptive "mutant" alleles (*E2/*II/*C) in the genes of the interleukin -1 was significantly more frequent in cancer patients "risk" alleles of the tumor suppressor gene - TP53. It's revealed that the cancer patients in the combined genotype "mutant" alleles in the gene not only NQO1, but also genes of the interleukin -1 which were studied.

Keywords: cytokines, tumor suppressor gene, serum cytokines indices, genetic typing

Введение

Цитокиновая система относится к центральным регуляторам гомеостаза, так как обладает широким спектром биологических эффектов [1,10]. Одной из важнейших функций цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем, при котором происходит модуляция как локальных, так и глобальных механизмов защиты. Образование и высвобождение этих высокоактивных молекул жестко регулируется генетическими механизмами [9,10]. Генетически детерминированная дисрегуляция цитокинов ведет к инициации не только хронических воспалительных процессов, но и к генерализированным нарушениям. Показано, что дисбаланс в продукции белков семейства IL-1 (IL-1 β /IL1RA/IL1RI) влияет на характер протекания воспалительных заболеваний и является одним из пусковых механизмов патологических процессов [4]. В последние десятилетия активно изучается роль цитокинов в регуляции состояний, связанных с развитием иммунопатологии: острых и хронических воспалительных процессов инфекционной природы, аутоиммунных реакций и различных проявлений аллергии. Особый интерес вызывает вопрос о влиянии цитокинов на процесс неопластической трансформации клеток. Имеется достаточно подтверждений тому, что хроническое воспаление является фактором риска развития опухоли, ее прогрессирования и метастазирования [18,21,29,37,41,32]. Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются такие цитокины, как IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, α -TNF и др. Для ряда онкологических заболеваний показана взаимосвязь между концентрацией цитокинов в сыворотке крови и агрессивностью течения, метастатическим потенциалом и риском развития рецидивов [23,40].

На функционирование системы цитокинов могут влиять ксенобиотики, образующие реактивные метаболиты в ходе биотрансформации, которые могут выступать в роли аутоантигенов, вызывающих клеточный или гуморальный иммунный ответ [8].

В настоящее время, для определения степени напряженности регуляторных механизмов иммунного ответа в клинической практике проводится оценка концентрации цитокинов в сыворотке крови, что лишь констатирует сам факт её повышения или понижения у данного индивида, без учета его генетической конституции. В связи с этим, возрастает необходимость исследования индивидуального генетического профиля, соответствующего его иммунному статусу, что определит направление превентивной и предиктивной корректировки образа жизни каждого человека. Поэтому имеется настоятельная необходимость изучения функционирования полиморфных вариантов генов цитокинового каскада не только семейства интерлейкина-1, но и других цитокинов про- и противовоспалительного ряда, а также генов, регулирующих систему био-

трансформации ксенобиотиков в норме и при патологических состояниях.

Цель исследования

Комплексный анализ содержания цитокинов в сыворотке крови при различных сочетаниях аллелей генов цитокинового каскада и системы биотрансформации ксенобиотиков в норме и при онкопатологии.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК 1180 человек в возрасте от 18 до 72 лет (медиана 30,57), проживающих в Республике Башкортостан. Среди них: 816 здоровых индивидов без отягощенного онкологического анамнеза и 364 онкологических больных, находившихся на стационарном лечении в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ Республики Башкортостан. У 212 обследованных обнаружен рак молочной железы (РМЖ), у 152 выявлены злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. В исследование включены индивиды с различными стадиями заболевания, соответствующих по клинико-морфологической (TNM) классификации опухолей: T1-4N0-2M0.

Группа сравнения для анализа распределения частот генотипов и аллелей гена BRCA1 (rs803357629, rs1799966) была сформирована из числа здоровых индивидов без семейного онкологического анамнеза (816 человек), являющихся носителями нормальных аллелей гена TP53 (280 человек).

Для выделения ДНК из цельной венозной крови использовали стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции. Выделение ДНК из опухолевой ткани проводили с использованием наборов фирмы «Fermentas». Генотипирование полиморфных локусов исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) и рестрикционным анализом с последующим электрофорезом фрагментов ДНК в 7% полиакриламидном геле. Окрашивание гелей проводили раствором этидия бромид (1%), последующую визуализацию с помощью видеогель-документирующей системы (Gel Imager). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови здоровых индивидов и больных раком молочной железы (стадии T1-3N0-2M0) измеряли иммуноферментным методом с использованием реактивов ЗАО «Вектор-бест» (Новосибирск). Сыворотка крови взята до проведения операции по удалению опухоли и через 14 дней после проведения операции.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия между параметрами считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения статистических параметров использовались программы MS Excel и Statistica 6.0. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) проводили с использованием статистического пакета SPSS, версия 13.0. При анализе межгенных взаимодействий

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса 1 у больных РМЖ до операции и здоровых индивидов

Показатели	Больные РМЖ					Здоровые					p
	n	Xmin	Xmax	$\pm m$	δ	n	Xmin	Xmax	$\pm m$	δ	
IL-1 β	44	0,4	8,5	2,5 $\pm$ 0,21	1,4	56	0,56	9,97	3,8 $\pm$ 0,28	2,1	<0,0001
IL1RA	44	101,2	3449,7	1031,43 $\pm$ 75,71	502	56	0	767	215 $\pm$ 23,8	178	0,01
IL2	44	0	6,54	1,26 $\pm$ 0,06	0,4	56	0	85,6	9,6 $\pm$ 0,6	4,5	<0,0001
IL4	44	0	5,51	1,3 $\pm$ 0,09	0,6	56	0	6,26	1,8 $\pm$ 0,06	0,5	<0,0001
IL6	44	0,8	115	25 $\pm$ 1,96	13	56	0	8,21	11,3 $\pm$ 0,52	3,9	<0,0001
IL10	44	0	70	22,8 $\pm$ 1,85	12,3	56	0	48	10,3 $\pm$ 0,6	4,5	<0,0001
α -TNF	44	0	7,5	3,62 $\pm$ 0,22	1,5	56	0	7,78	1,86 $\pm$ 0,09	0,7	<0,0001
CRP	44	0,1	1,44	1,2 $\pm$ 0,18	0,3	56	0,05	11,09	2,6 $\pm$ 0,12	0,9	0,01

Примечание: 1 - значение клинической нормы продукции цитокинов приведены в таблице 2

использовали метод моделирования ген-генных и ген-средовых взаимодействий с помощью непараметрической программы MDR - Multifactor-Dimensionality Reduction.

Результаты и обсуждение

При оценке спонтанной продукции цитокинов в группе условно здоровых лиц, проживающих в Республике Башкортостан, выявлены различия по концентрации IL-1 β в сыворотке крови относительно клинической нормы. У части здоровых индивидов выявлено повышение концентраций IL-1 β , IL6 и α -TNF (таблица 1). Причем, высокая концентрация интерлейкина-1 β в сыворотке крови обуславливает высокие уровни других провоспалительных медиаторов - IL6 и α -TNF, так как они синергидно участвуют в иммуно-воспалительном ответе [13, 14, 22].

Анализ содержания основных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных РМЖ показывает достоверное изменение их уровня по сравнению со здоровыми (таблица 1).

Так, выявлена повышенная продукция IL6, IL10, α -TNF и IL1RA у больных РМЖ. Полученные результаты вполне адекватно согласуются с данными других исследователей [17,38], показавших ассоциацию этих изменений с ростом и ангиогенезом опухоли.

В послеоперационный период не выявлено динамики концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных РМЖ.

Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов со средними значениями количественных показателей цитокинов (ANOVA)

У здоровых индивидов обнаружена ассоциация повышенной концентрации IL-1 β с аллелем *E2 гена интерлейкина IL-1 β (p=0,001, рис. 1) и ассоциация низких значений IL-1 β с аллелем I гена рецепторно-антагониста (p=0,005).

Выявлено также влияние не только соответствующего гена, но и комплекса генов цитокинов близкой или противоположной функциональной направленности на концентрацию цитокинов в сыворотке крови.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов цитокиновой системы у здоровых индивидов и в группе с онкопатологией

При сравнении здоровых индивидов без отягощенного онкологического анамнеза и больными мы не акцентировали внимание на видах рака, его стадии и локализации, так как рассматривали группу лиц с онкопатологией как вариант срыва адаптационного механизма. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу rs1143634 в гене IL-1 β выявил достоверное повышение частоты гомозиготного генотипа E2E2 (p=0,05, $\chi^2=3,81$, рис. 2) и аллеля *E2 (p=0,006, $\chi^2=7,65$) в группе онкобольных.

При типировании по минисателлиту в гене рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL1RA), у онкологических больных достоверно чаще встречается генотип IL-1RA *II/*II с частотой 24,39% (p=0,0005, $\chi^2=36,24$) и аллель IL-1RA*II с частотой 51,83% (p=0,0005, $\chi^2=22$). Согласно литературным данным, по аллелю IL1RA*II отмечается увеличение продукции IL1RA in vitro и in vivo [19,26] и кроме этого, наличие аллеля IL1RA*II ассоциируют с повышением продукции IL-1 β in vitro. Некоторые авторы рассматривают носительство аллеля IL1RA*II как генетическую детерминанту в развитии онкологических заболеваний, в частности, рака шейки матки [34], рака яичников [39] и рака молочной железы [24].

Также выявлены статистически значимые различия между группой здоровых индивидов и онкобольными по полиморфному локусу rs1800796 в промоторной области гена интерлейкина-6 (IL6). Генотип GC встречается достоверно чаще в группе онкобольных (p=0,0005, $\chi^2=30,25$). Исходя из литературных данных, носители аллеля *C гена IL6 обладают более высокой продукцией провоспалительного интерлейкина-6 [16]. В свою очередь, IL-6, являясь мощным ростовым и дифференцировочным фактором В-клеток, обладает также и ангиогенным действием, играет важную роль не только в росте опухолевых клеток при различных онкопатологиях [17,20,25,27], но и усиливает метастазирование опухолевых клеток [2,11,31].

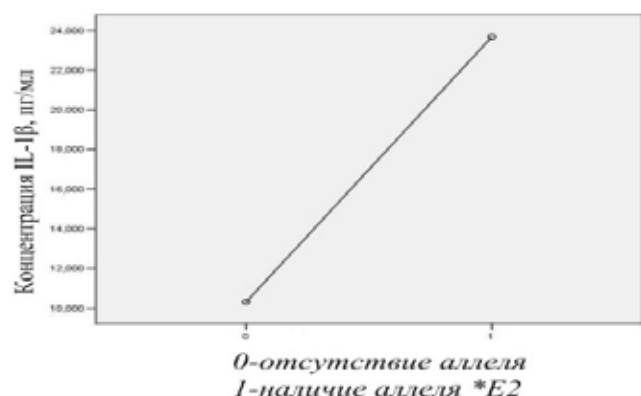


Рис. 1. Ассоциация повышенной концентрации IL-1β с аллелем *E2 гена IL-1β

Анализ межгенных взаимодействий

Анализ ассоциации отдельных полиморфных вариантов генов, вовлеченных в контроль многофакторных заболеваний, не дает достаточно полного представления о механизмах формирования наследственной предрасположенности. Поэтому было проведено моделирование ген-генных взаимодействий для трех полиморфных локусов в генах семейства IL-1 (IL-1β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047)) с помощью непараметрической программы GMDR. Обнаружены статистически значимые двух- и трехлокусные модели (рис. 3).

В двухлокусной модели (IL-1β (rs1143634), IL1Ra (VNTR)) в группе онкобольных достоверно чаще встречаются следующие сочетания генотипов: E1E1/II II ($\chi^2=10,68$, $p=0,0019$); E1E2/II II ($\chi^2=6,72$, $p=0,01$); E2E2/I II ($\chi^2=6,82$, $p=0,0098$). В трехлокусной модели (IL-1β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047)) в группе онкобольных выявлено достоверное повышение частоты сочетания генотипов E1E1//II/II//TC ($\chi^2=6,84$, $p=0,0097$).

Полученные данные свидетельствуют о важной роли генов цитокинового каскада, в частности генов семейства интерлейкин-1, так как именно интерлейкин-1 является ключевым цитокином как в регуляции воспалительного процесса, так и при пролиферации и апоптозе [12,13].

Анализ сочетаний генотипов по генам семейства IL-1 и их влияние на концентрацию цитокинов в сыворотке крови

Для понимания закономерностей функционирования цитокиновой системы в качестве контроля были взяты индивиды, являющиеся носителями «протективных» генотипов E1E1//I/I//TT полиморфных вариантов генов семейства интерлейкин-1 (IL-1β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047)). У данных индивидов цитокины и белок острой фазы С-реактивный белок (CRP) в сыворотке крови находятся в пределах физиологической нормы (таблица 2) и определяют гармоничное функционирование иммунной системы.

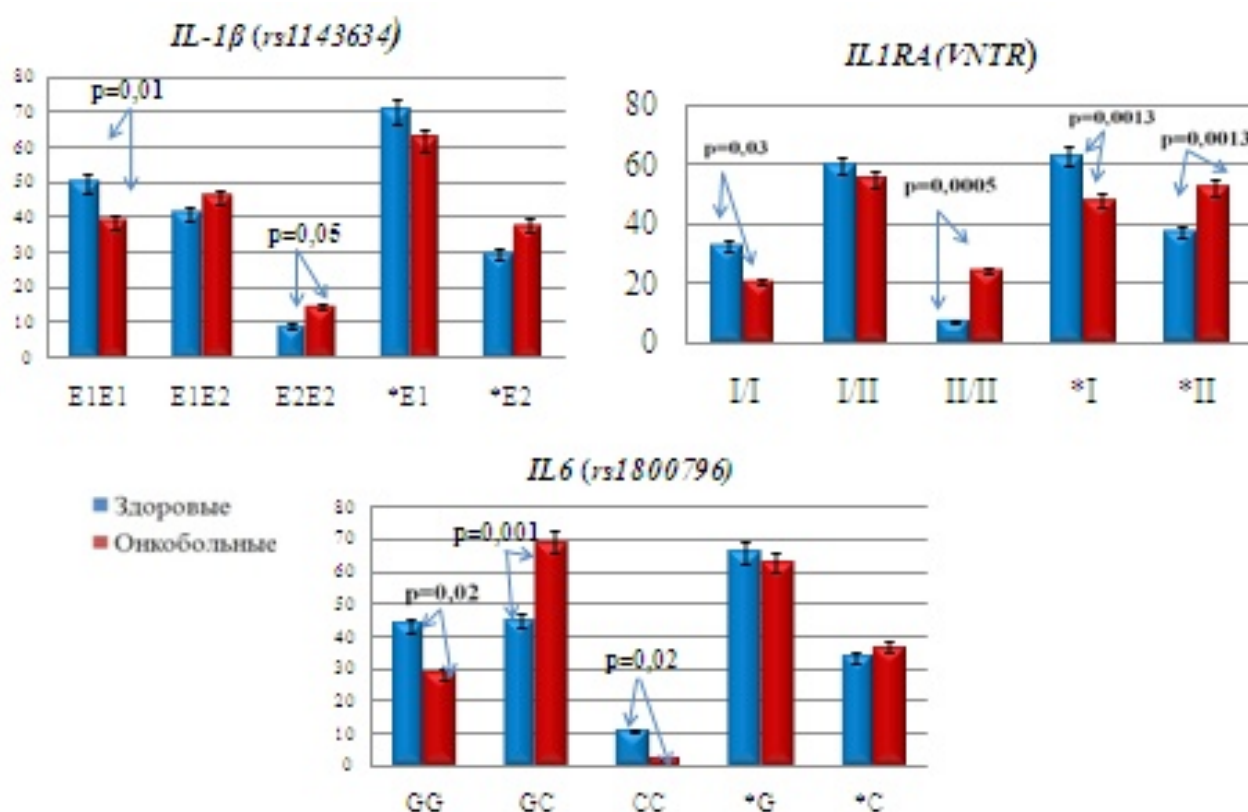


Рис. 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов цитокиновой системы у здоровых индивидов и в группе с онкопатологией, %

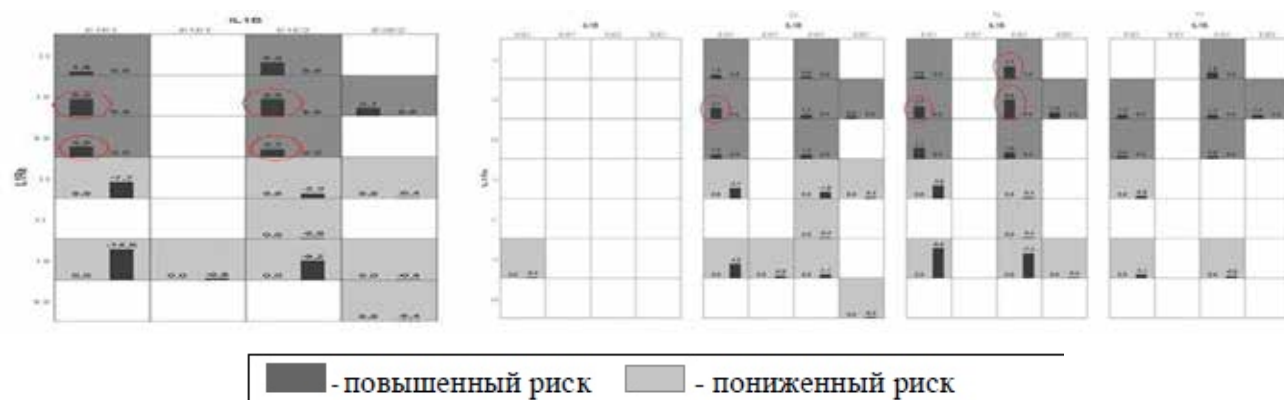


Рис. 3. Комбинации генотипов полиморфных локусов генов (IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047), 1-й столбик в квадрате – онкобольные, 2-й столбик – группа здоровых индивидов

Таблица 2

Концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и белка острой фазы – CRP в сыворотке крови у носителей различных сочетаний генотипов, в пг/мл

Показатели	Значения в норме, пг/мл	E1E1//I/I//TT		E1E1//I/I//TC		E1E2//I/I//TC	
		$\pm m$	δ	$\pm m$	δ	$\pm m$	δ
IL-1 β	0-11	8,71 $\pm$ 2,56	5,73	45,07 $\pm$ 6,53	14,58	48,82 $\pm$ 9,3	23,79
IL1RA	50-1000	443,72 $\pm$ 111,42	248,47	479,82 $\pm$ 123	275,69	526,52 $\pm$ 93,5	231
IL2	0-10	3,31 $\pm$ 1	2,23	6,31 $\pm$ 2,1	5,52	2,54 $\pm$ 0,7	1,78
IL4	0-4	1,16 $\pm$ 0,43	0,97	1,08 $\pm$ 0,2	0,46	1,16 $\pm$ 0,23	0,52
IL6	0-10	1,57 $\pm$ 0,47	1,05	343,27 $\pm$ 118	286,2	338,13 $\pm$ 40,9	91,4
IL10	0-20	5,86 $\pm$ 1,8	4,07	7,97 $\pm$ 3,13	7	9,3 $\pm$ 1,3	3
α -TNF	0-6	0,89 $\pm$ 0,21	0,48	24,8 $\pm$ 1,31	2,93	29,25 $\pm$ 5,7	17,2
CRP	0-5	1,32 $\pm$ 0,8	1,84	0,35 $\pm$ 0,1	0,24	1,32 $\pm$ 0,3	0,77

Показано, что при ряде других сочетаний генотипов у здоровых индивидов (рис.4) наблюдается повышение концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL6, α -TNF) в сыворотке крови в несколько раз. Например, при сочетании генотипов E1E1//I/I//TC, имеющих два «непротективных» аллеля (высокопродуцирующий аллель IL1RA*II рецепторного антагониста интерлейкина-1 и аллель *C в гене рецептора интерлейкина-1, приводящий к изменениям в конформации белка рецептора) выявлены высокие значения. При анализе сочетаний генотипов трех изученных генов семейства интерлейкин-1 (IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047) в группе онкологических больных выявлен 21 вариант из 27 возможных, а у здоровых индивидов – 13 сочетаний. В группе онкобольных наблюдается достоверное повышение частоты сочетаний генотипов E1E1//I/I//TC ($\chi^2=3,76$, $p=0,05$). А в группе здоровых индивидов частота сочетания «протективных» генотипов E1E1//I/I//TT достоверно выше ($\chi^2=3,43$, $p=0,06$).

У носителей трех «непротективных» аллелей E1E2//I/I//TC также отмечается повышение концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL6, α -TNF) в сыворотке крови в несколько раз. Носительство одного или нескольких «непротективных» аллелей любого из изученных генов приводит

к изменению фоновых концентраций IL-1 β и других провоспалительных цитокинов (IL6, α -TNF).

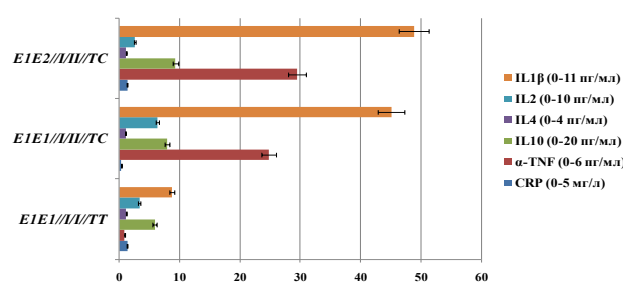


Рис. 4. Концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и белка острой фазы – CRP в сыворотке крови у носителей различных сочетаний генотипов, в пг/мл

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков у здоровых индивидов и в группе с онкопатологией

Исследование полиморфных локусов rs1800566 и rs1131341 в гене NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы (NQO1) в выборке онкобольных и контроле показало статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей. У здоровых инди-

видов отмечена повышенная частота гомозиготного генотипа СС ($rs1131341$, $p=0,001$, $\chi^2=12,98$), тогда как гомозиготный генотип, несущий «непротективные» аллели ТТ ($p=0,001$, $\chi^2=12,23$) встречался достоверно чаще в группе онкобольных. Кроме того, у онкобольных в сравнении с контролем отмечено повышение частоты «непротективного» аллеля *Т ($p=0,001$, $\chi^2=12,23$). Согласно данным литературы, NQO1 кодирует фермент, метаболизирующий многие ксенобиотики, а также предотвращает образование свободных радикалов, защищая клетку от окислительного стресса [35, 36]. Носительство аллеля NQO1*Т ($rs1800566$) характеризуется практически полным отсутствием ферментативной активности, а аллеля NQO1*Т ($rs1131341$) - снижением активности фермента на 25 % [33]. В результате снижения ферментативной активности происходит накопление метаболитов, проявляющих себя в качестве аутоантигенов.

Исходя из этого, нами проанализированы сочетания аллелей генов семейства интерлейкин-1 (IL-1 β ($rs1143634$), IL1Ra (VNTR), IL1RI ($rs2287047$)) в группе больных РМЖ, являющихся носителями «непротективных» генотипов по полиморфным вариантам ($rs1800566$; $rs1131341$) гена NQO1 (рис. 5).

Таким образом, выявлено, что у онкобольных в генотипе сочетаются «непротективные» аллели не только в гене NQO1, но и в изученных генах семейства интерлейкин-1.

Анализ сочетаний генотипов полиморфных локусов в генах семейства интерлейкин-1 и TP53

В лаборатории молекулярно-генетических исследований кафедры генетики БГПУ им. М.Акумуллы были изучены три полиморфных варианта ($rs1042522$, $rs1625895$, Ins16bp) гена-онкосупрессора TP53 и было показано, что у онкобольных достоверно чаще, чем у здоровых, встречаются «рисковые» аллели гена TP53, что согласуется с литературными данными [3, 5, 28, 42]. В разных популяциях активность белка p53 в значительной степени модифицирована генетическим полиморфизмом. Наиболее значимыми и хорошо изученными являются три полиморфных варианта ($rs1042522$, $rs1625895$, Ins16bp) гена TP53: точечная замена гуанина на цитозин в 72-м кодоне 4-го экзона ($rs1042522$, Arg72Pro), в зависимости от того, какой аминокислотный остаток находится в положении 72 полипептидной цепи белка p53, меняется способность p53 запускать апоптоз.

Белок p53 с остатком Arg в положении 72 более эффективно вызывает индукцию апоптоза, чем белок, содержащий аминокислотный остаток пролин [15]; полиморфный локус в 6-м интроне ($rs1625895$) и инсерция/делеция 16 п.н. в 3-м интроне изменяют «дозу» гена, таким образом, влияя на активность белка p53 [43].

Исходя из этого, мы проанализировали характер распределения частот генотипов трех изученных генов семейства интерлейкин-1 (IL-1 β ($rs1143634$),

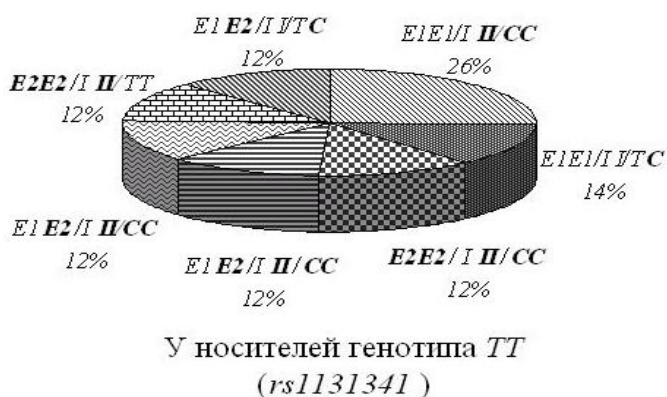


Рис. 5. Распределение частот генотипов по локусам IL-1 β ($rs1143634$), IL1Ra (VNTR), IL1RI ($rs2287047$) у носителей «непротективных» аллелей гена NQO1, %

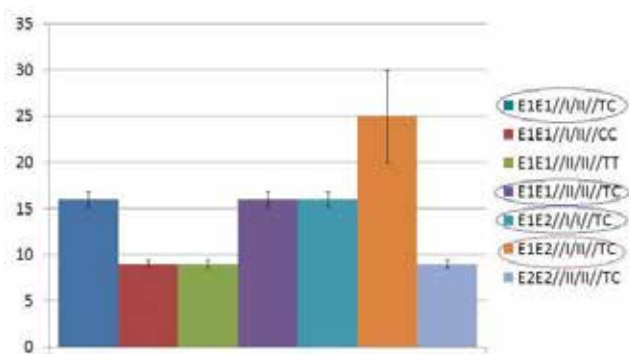


Рис. 6. Распределение частот сочетаний генотипов IL-1 β /IL1Ra/IL1RI у носителей генотипа Pro/Pro по гену TP53 у онкобольных, %

IL1Ra (VNTR), IL1RI ($rs2287047$)) в группе больных РМЖ, являющихся носителями генотипа Pro/Pro гена TP53 ($rs1042522$, Arg72Pro). Было обнаружено 7 сочетаний из 27 возможных (рис. 6). На долю сочетания генотипов E1E2//I/II//TC приходилось 25%, сочетания генотипов E1E1//I/II//TC, E1E1//II/II//TC, и E1E2//I/I//TC встречались с частотой 16,6% каждый и с частотой по 9% - сочетания E1E1//I/II//CC, E1E1//II/II//TT и E2E2//II/II//TC.

Выводы

1. Установлено, что у больных РМЖ в до- и послеоперационном периоде достоверно понижено содержание противовоспалительного цитокина IL4 ($p<0,0001$), достоверно повышен уровень IL1Ra ($p=0,01$) и IL6 ($p<0,0001$) в сыворотке крови.

2. На основании сравнительного анализа спонтанной продукции цитокинов в сыворотке крови показано, что нормальный цитокиновый профиль наблюдается только у гомозигот E1E1//I/I//TT по аллелям генов семейства интерлейкина 1: IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR 2 интрона), IL1RI (rs2287047).

3. Выявлено две модели межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов семейства интерлейкина-1: двухлокусная (IL-1 β (rs1143634)/IL1Ra (VNTR) E1E1//II II ($p=0,0019$), E1E2//II II ($p=0,01$), E2E2//II II ($p=0,0098$) и трехлокусная (IL-1 β (rs1143634)/IL1Ra(VNTR)/IL1RI(rs2287047) – E1E1//II II//TC ($p=0,0097$).

4. Установлено, что у онкобольных сочетаются в генотипе от 6 до 10 (*G rs1048943; *T rs1800566, rs1131341; *E2 rs1143634; *II VNTR (IL1RA); *C rs2287047; *B2 VNTR (IL4); *A rs1800629; *m rs1042522; *Pro rs1625895)) «непротективных» аллелей в генах цитокинового каскада и биотрансформации ксенобиотиков, в том числе у всех онкобольных встречаются «непротективные» аллели сразу по двум полиморфным локусам в гене NQO1.

5. Выявлено, что гомозиготные генотипы по «протективным» аллелям *E1/*I/*T генов семейства интерлейкин-1: IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047) встречаются только у здоровых индивидов с «протективными» аллелями (*Arg (rs1042522), *w (rs1625895), *180 (Ins 16bp)) в гене TP53. Сочетание «непротективных» аллелей (*E2/*II/*C) в генах семейства интерлейкина-1 достоверно чаще ($p=0,0034$) встречается у онкологических больных.

Список литературы

1. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины // Вестник РАМН. - 2000. - №10. - С. 27–37.
2. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. - 2009. - Т.11. - №2. - С. 86–93.
3. Галикеева Г.Ф., Васильева Э.М., Каюмова Л.Р. и др. Анализ полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1и p53 у больных раком молочной железы // Вестник Оренбургского государственного университета. - 2009. - Т. 4. - С. 659–661.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. - 2005. - №5. - С. 10–12.
5. Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Слонимская Е.М., Малиновская Е.А., Бабышкина Н.Н., Стегний В.Н., Белявская В.А., Воевода М.И., Чердынцева Н.В. Изучение взаимосвязи Arg72Pro полиморфизма и соматических мутаций гена TP53 у больных раком молочной железы // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. - Новосибирск: Альфа Виста, 2009. - Вып. 13. - С. 66–74.
6. Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Стахеева М.Н. и др. Мутации в гене-супрессоре TP53 и их связь с особенностями клинического течения рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - №2. - С. 32–36.
7. Курчанов Н.А. Генетика человека с основами общей генетики // СпецЛит. - 2009. - С. 191.
8. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. Роль ферментов биотрансформации в предрасположенности к БА и формировании особенностей ее клинического фенотипа // Вестник РАМН. - 2000. - №12. - С. 36–41.
9. Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Альтернативный сплайсинг в формировании полиморфной структуры системы цитокинов. - Новосибирск: Наука, 2004. - 324 с.
10. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.1. - №1. - С. 9–16.
11. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. 2007. - Т.8. - №4. - С. 211–218.
12. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы // СПб.: Наука, 2000. С. 27–29.
13. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник РАМН. - 1999. - №5. - С. 28–32.
14. Aggarwal B., Pocsik E. Cytokines: from clone to clinic // Arch. Biochem. Biophys. - 1992. - Vol. 292. - P. 335–345.
15. Bourdon J.C., Fernandes K., Murray-Zmijewski F. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity // Genes Dev. - 2005. - Vol. 15. - №19(18). - P. 2122–2137.
16. Brull D.J., Montgomery H., Sanders J., Dhamriat S., Luong L., Rumley, Humphries S. Interleukin – 6 gene -174G>C and -572 G>C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin – 6 levels after coronary artery bypass surgery // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2001. - Vol. 21. - P. 1458–1463.
17. Carpi A, Nicolini A, Antonelli A, Ferrari P, Rossi G. Cytokines in management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation // Curr Cancer Drug Targets. - 2009. - Vol. 9(8). - P. 888–903.
18. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer // Nature. - 2002. - Vol. 420 (6917). - P. 860–867.
19. Daly A.K., Day C.P., Donaldson P.T. Polymorphisms in Immunoregulatory Genes // Am J Pharmacogenomics. - 2002. - Vol. 2. - P. 13–23.
20. Drachenberg D.E., Elgamel A.A., Rowbotham R. Circulating levels of interleukin-6 in patients with hormone refractory prostate cancer // Prostate. - 1999 Vol. 41. - P. 127–133.
21. Fidler I.I. The influence of organ microenvironment on the response of metastases to chemotherapy. In: Abstr Int Conf «Tumor microenvironment». - Israel: Tiberias, 1995. - P. 13.
22. Gantsev S.K., Gorbunova V.Y., Galikееva G.F., Vorobyeva E.V., Vasilyeva E.M., Rustamhanov R.A. Molecular Genetic Study of the Allelic State of the Cell Cycle Genes (TP53, BRCA1) and Features of the Regulation of the Cytokine Cascade in Breast Cancer // Journal of Cancer Research Updates. - 2013. - Vol. 2. - P. 211–219

23. Glas J., Torok H.P., Schneider A. et al. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22. - №23. - P. 4694-4700.
24. Grimm C, Kantelhardt E, Heinze G. et al. The prognostic value of four interleukin-1 gene polymorphisms in Caucasian women with breast cancer: a multicenter study // *BMC Cancer.* - 2009. - Vol. 6. - P.78.
25. Hoosein N., Abdul M., McCabe R. Clinical significance of elevation in neuroendocrine factors and interleukin-6 in metastatic prostate cancer // *Urol Oncol.* - 1995. - Vol. 1. - P. 246-251.
26. Hurme M, Helminen M. Resistance to human cytomegalovirus infection may be influenced by genetic polymorphisms of the tumor necrosis factor- α and interleukin-1 receptor antagonist genes // *Scand J Infect Dis.* - 1998. - Vol. 30. - P. 447-456.
27. Kawano M., Hirano T., Matsuda T., et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas // *Nature.* - 1988. - Vol. 332. - P. 83-85.
28. Kinzler K. W., Vogelstein B. Life (and death) in a malignant tumour // *Nature.* - 1996. - Vol. 379. - P. 19-20.
29. Lee K. The biphasic role of the hypoxia-inducible factor prolyl-4-hydroxylase, PHD2, in modulating tumor-forming potential // *Mol Cancer Res.* - 2008. - Vol. 6(5). - P. 829-842.
30. Lou W., Ni Z., Dyer K. Interleukin-6 induces prostate cancer cell growth accompanied by activation of stat3 signaling pathway // *Prostate.* - 2000. - Vol. 42. - P. 239-242.
31. Lu C., Rak J.W., Kerbel R.S. Interleukin-6 in progression of human solid tumors: transitional changes in the regulation of cell growth, apoptosis and angiogenesis // *Cancer J.* - 1997. - Vol. 10. - P. 256-261.
32. Mantovani A. Cancer-related inflammation // *Nature.* - 2008. - 454 (7203). - P.436-44.
33. Moran CJ, Joyce M, McAnena OJ. CDH1 associated gastric cancer: a report of a family and review of the literature // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2005. - Vol. 31. - P. 259-264.
34. Mustea A, Sehouli J, Könsgen D, Stengel D, Sofroni D, Lichtenegger W. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA) polymorphism in women with cervical cancer // *Anticancer Res.* - 2003. - Vol. 23. - P. 1099-1102.
35. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular of human breast tumours // *Nature.* - 2000. - Vol. 406. - P. 747-752.
36. Pineda-Molina E., Lamas S. Nitric oxide as a regulator of gene expression: studies with the transcription factor proteins cJun and p50 // *Biofactors.* - 2001. - Vol. 15. - P. 113-115.
37. Porta C. Tumor promotion by tumor-associated macrophages // *Adv Exp Med Biol.* - 2007. - Vol. 604. - P. 67-86.
38. Sangaletti S, Tripodo C, Ratti C, et al. Oncogene-driven intrinsic inflammation induces leukocyte production of tumor necrosis factor that critically contributes to mammary carcinogenesis // *Cancer Res.* - 2010. - Vol. 70(20). - P. 7764-7775.
39. Sehouli J, Mustea A, Koensgen D, Lichtenegger W. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in epithelial ovarian cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2003. - Vol. 11. - P. 1205-1213.
40. Sivaparvathi M., R. Sawaya R., Wang S.W. et al. Overexpression cytokines during the progression of human gliomas // *Clin. Exp. Metastasis.* - 1995. - Vol.13 (1). - P. 49-56.
41. Tan T.T., Coussens L.M. Humoral immunity, inflammation and cancer // *Curr Opin Immunol.* - 2007. - Vol. 19 (2). - P.209-216
42. Weinberg R. A. How cancer arises // *Sci. Amer.* - 1996. - Vol. 275. - P. 32-41.
43. Whibley C., Pharoah P.D., Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications // *Nat. Rev. Cancer.* - 2009. - Vol. 9. - №2. - P. 95-107.

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ

Р.Т. Аюпов, А.Ю. Парфенов

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

Аюпов Рустем Талгатович,

доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, канд. мед. наук, 450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. 8 (347) 237-43-58, ru2003@bk.ru

Парфенов Андрей Юрьевич,

врач-онколог отделения колопроктологии РКОД, канд. мед. наук, 450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1

Статья посвящена анализу и обобщению вопросов терминологии и классификации местнораспространенного колоректального рака. В настоящее время в мире не определено однозначных стандартов относительно данной патологии, что препятствует проведению анализа заболеваемости и результатов лечения пациентов с данной патологией. Необходима констатация однозначной классификации, определяющей как распространенность опухолевого процесса, так и адекватный объем хирургического лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, классификация, мультиорганная операция.

LOCALLY ADVANCED COLORECTAL CANCER. CURRENT STATE OF CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY ISSUES

R.T. Ayupov, A.Yu. Parfenov

Bashkir State Medical University, Oncology Ghair with courses of Oncology and Pathoanatomy
Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

This article is devoted to the analysis and synthesis of classification and terminology issues of colorectal cancer. There is no standards about this pathology nowadays in the world. This fact prevents analysis of the morbidity and outcomes of treatment patients with colorectal cancer. It is necessary to compose a classification which can determine the generalization of the cancer and adequate surgical treatment.

Keywords: colorectal cancer, classification, multiorgan surgery.

В понятие местнораспространенный колоректальный рак различными авторами аккумулярованы весьма разнообразные суждения о распространении опухолевого процесса. Разные взгляды авторов на этот процесс объясняют большое разнообразие статистических данных о частоте выявления больных местнораспространенным раком толстой кишки [2]. Следовательно, возникает вопрос, какие формы, вернее, стадии опухолевого процесса следует обозначать этим термином, так как это определяет лечебную тактику. Разнообразие признаков местнораспространенного рака толстой кишки обуславливает различные возможности в подходах к лечению таких пациентов. Так, одни авторы

к местнораспространенному раку толстой кишки относят те опухоли, для радикального удаления которых требуется расширение типичных операций за счет одномоментного удаления единым блоком или резекции органов, прилежащих к опухоли толстой кишки и интимно связанных с ней за счет истинного прорастания или воспалительной перифокальной инфильтрации. Другие характеризуют местнораспространенный рак толстой кишки как иммобильную опухоль, прорастающую всю стенку кишки и врастающую в окружающие ткани или соседние органы. При врастании опухоли в верхние отделы крестца, боковые стенки таза с вовлечением в процесс общих или наружных подвздошных сосудов

радикальное хирургическое лечение становится невозможным. Вместе с тем, массивное врастание опухоли в параректальную клетчатку до стенок таза, во влагалище и матку, уретру, семенные пузырьки, предстательную железу у мужчин и мочевого пузыря не исключают при определенных условиях выполнение комбинированного радикального хирургического вмешательства. Ряд авторов считает, что под местнораспространенным раком толстой кишки следует понимать прорастание опухоли во все слои стенки кишки с распространением ее на собственную клетчатку кишки и вовлечением в опухолевый процесс близлежащих органов. К местнораспространенному раку толстой кишки относят обширные циркулярные, несмещающиеся или ограничено смещающиеся опухоли, прорастающие смежные органы и ткани, стенозирующие просвет кишки и вызывающие симптоматику кишечной непроходимости при отсутствии отдаленных метастазов во внутренних органах, то есть это опухоли в стадии T3-4N0-1M0.

Из вышеизложенного ясно – однозначных официальных критериев местнораспространенного колоректального рака на сегодняшний день в нашей стране и в мире нет.

Термин местнораспространенного колоректального рака нами сформулирован следующим образом – злокачественное новообразование толстой кишки с перфорацией/пенетрацией в периректальные ткани (параколон) или в смежные органы или ткани.

Так же нами введено понятие порядка органа поражения. Орган, первично пораженный опухолью, нами обозначается как орган первого порядка. Орган, вторично пораженный опухолью, в следствии пенетрации опухолью, нами обозначен как орган второго порядка. Органов второго порядка может быть несколько. В случае распространения опухоли из органов второго порядка на смежные органы, данные органы нами трактуются как органы третьего порядка [1].

Перед тем как формулировать понятие мультиорганной операции, необходимо дать определение понятию хирургической операции. В литературе под хирургической операцией понимают механическое воздействие на ткани и органы с лечебной или диагностической целью. Нам представляется, что данное определение не совсем полно отражает суть хирургических вмешательств. По нашему мнению, хирургическая операция – это внешнее воздействие на организм человека с лечебной или диагностической целью. Чаще всего воздействие механическое, сопровождается рассечением, иссечением, удалением органов или его частей, соединением органов и тканей, кровопотерей, травмой тканей, послеоперационным нарушением функции оперированных органов с риском возникновения осложнений.

Стандарт операции – это исторически сложившийся и патогенетически необходимый объем хирургического вмешательства, достаточный для радикального лечения определенного патологического процесса. Эти операции являются основными в практической онкологии и хирургии. Они вклю-

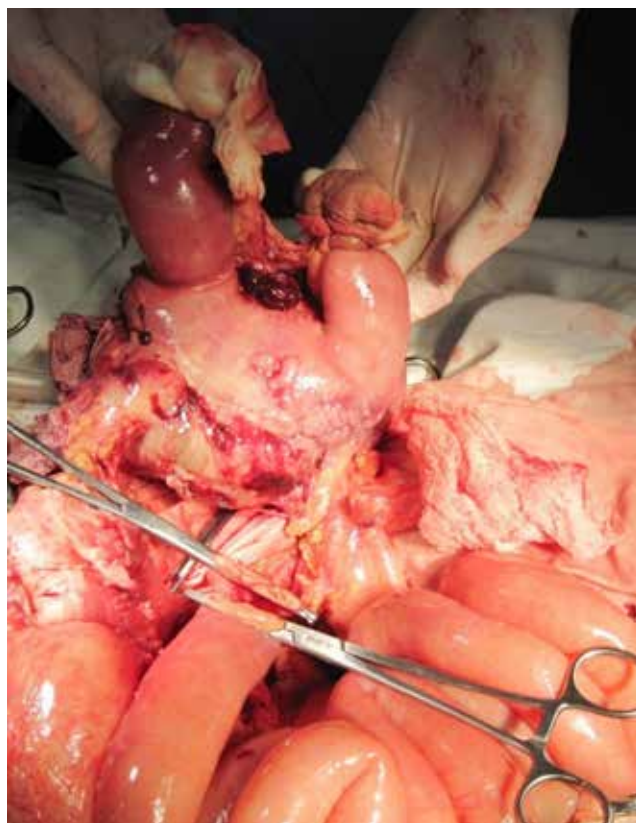


Рис. 1. Этап операции. Отсечен пораженный отрезок тощей кишки в 5 см от связки Трейца, ободочная кишка подготовлена к резекции

чены в Федеральные стандарты как базовые опции, рекомендуемые операции при лечении онкологических больных.

Однако оперативное вмешательство – это всегда процесс творческий, индивидуальный, эксклюзивный. Невозможно выполнить дважды в точности одну и ту же операцию, потому что не существует двух абсолютно одинаковых больных с совершенно одинаковыми патологическими процессами. Поэтому хирург нередко выходит за рамки «исторически сложившегося и патогенетически необходимого объема» в сторону его расширения (чаще всего), сужения или же видоизменения (модернизации). С этой точки зрения, большинство операций, выполняемых хирургами при новообразованиях различных локализаций, носят индивидуальный характер и являются нестандартными [3].

Таким образом, говоря о стандартах хирургических операций, мы имеем в виду идеальную модель. С этой точки зрения разумно разделять оперативное пособие на этапы, и уже эти этапы приводить к идеалу. Например, при сочетанных операциях при симультанном поражении или при комбинированных операциях на нескольких органах. Существование стандартов необходимо. Это не требует особых доказательств. И если мы не можем определить стандарты для нестандартных операций, мы должны определить стандарты для различных этапов хирургических операций и сформулировать рекомендации по их выполнению. Имея подобные стандарты, для различных этапов хирургической



Рис. 2. Послеоперационный макропрепарат. Удалены левый фланг ободочной кишки и пораженный отрезок тощей кишки длиной порядка 35 см. Опухоль размером более 15 см в диаметре



Рис. 3. Послеоперационный макропрепарат. Вскрыт просвет тощей кишки. Пенетрация опухоли толстой кишки в тощую кишку, размер пенетрации – более 10 см в диаметре

операции, мультиорганные операции можно будет трактовать как стандартные [4].

Пример. Пациентка Г., 47 лет. После проведенного обследования установлен диагноз: забрюшинная опухоль ст. II, гр. II. Пациентка госпитализирована на хирургическое лечение. После предоперационной подготовки пациентке произведена лапаротомия, по факту ревизии диагноз – местнораспространенный рак левого фланга ободочной кишки с пенетрацией в тощую кишку в 10 см от связки Трейца. Первым этапом произведена резекция тощей кишки с анастомозом в 5 см от связки Трейца, вторым этапом гемиколэктомия слева с иссечением забрюшинной клетчатки. Послеоперационный период без осложнений. Отдаленные результаты: контроль через 3 года – данных за рецидив не выявлено.

В данном случае операция – нестандартная, однако, если разделить операцию на этапы: резек-

ция петли тонкой кишки, гемиколэктомия слева, то для каждого этапа можно разработать стандарты и принципы выполнения.

Мультиорганные операции – хирургическая операция, выполненная по поводу одного патологического процесса на нескольких органах одновременно. В широком понимании, любая операция в онкопроктологии является мультиорганной, так как при стандартном удалении пораженного органа удаляются и окружающие ткани, и лимфатические коллекторы. Часто операции на первичном пораженном органе расширяются. Но эти операции сегодня не считаются полноценно мультиорганными.

Классификация местнораспространенного колоректального рака

Сегодня в России и в мире нет унифицированной классификации местнораспространенного колоректального рака. В мире нет единого мнения относительно определения местнораспространенного колоректального рака, очевидно, не может быть и его классификации. Те классификации, которые разработаны и в настоящее время предложены для использования, при первичном изучении не выдерживают критики. Для того, чтобы проводить мультицентровое исследование проблемы, в первую очередь, необходимо создание единой классификации и терминологии. Повсеместное введение классификации TNM ситуацию не только не улучшает, а даже по некоторым вопросам усугубляет. Казалось бы, данная классификация унифицирует стадии онкологических процессов и диктует необходимые объемы. Однако, на деле сама классификация не точна и не однозначна, для типичных онкологических процессов в ней предлагается разная оценка критериев стадирования, критерий Т определяется для прямой кишки исходя из периметра инвазии, а для ободочной кишки – глубины инвазии, определение критерия N0 трактуется как вторая стадия заболевания независимо от первичного распространения опухоли. Категория M в данной классификации только лишь верифицирует наличие отдаленного метастатического очага, ни каким образом не характеризуя его. Классификация TNM является моделью сверх упрощенного стадирования, она хороша для формирования отчетности, но не более того. В клинической практике опираться на нее при решении тактических вопросов не представляется возможным. В случаях местнораспространенного колоректального рака ситуация еще более осложняется, так как в данном случае по классификации TNM вся информация о распространении опухоли выражается формулой T4NanyMany. Для определения тактики необходима классификация, которая будет отражать всю необходимую информацию как для хирургов – онкологов, так и для радиологов и химиотерапевтов.

Группой ученых Донецкого областного противоопухолевого центра была разработана классификация местнораспространенного рака прямой кишки, где выделены три степени распространения опухолевого процесса. К IVA1 стадии относят опухоли, прорастающие соседние органы и ткани и по-

верхностные слои близлежащих органов на ограниченном участке размером до 3 см. Это вовлечение в процесс паравезикальной клетчатки, параметрия, стенки мочевого пузыря вне устьев мочеточников и его шейки, матки, придатков, влагалища, семенных пузырьков, предстательной железы, уретры, петель кишечника, сфинктерного аппарата. Больным с этой формой рака могут быть выполнены комбинированные операции в радикальном объеме. К IVA2 стадии относят опухоли, перфорирующие и пенетрирующие соседние органы и ткани с образованием свищей, абсцессов. Опухоль поражает соседние структуры на значительном участке, имеющем размер более 3 см или прорастает все слои близлежащих органов. Резектабельность при таких опухолях весьма сомнительна. Рак прямой кишки IVA3 – это абсолютно неподвижные, вколоченные в малый таз опухоли больших размеров, прорастающие костные структуры таза, магистральные сосуды, устья мочеточников и шейку мочевого пузыря. Это группа истинно неоперабельных больных, которым хирургическое лечение может быть выполнено лишь в симптоматическом объеме.

Вышеизложенная классификация не корректна и не представляет особой ценности для практикующих хирургов. Опухоли, отнесенные данной классификацией к IVA1 стадии, практически не требуют расширения объема хирургического пособия. Выделение данной группы опухолей имеет лишь научную ценность. Опухоли, пенетрирующие соседние органы с образованием свищей, отнесены к опухолям, резектабельность которых оценена как сомнительная. Данный постулат не обоснован. Опухоли, отнесенные к данной группе, успешно оперируют, наблюдая вполне удовлетворительные отдаленные результаты. Группа же опухолей, отнесенная данной классификацией к истинно нерезектабельным, весьма разнообразна. Она включает в себя опухоли, пенетрирующие в костные структуры, когда органуносущий объем превышает разумные пределы. Так как качество жизни после подобных операций чрезмерно страдает, и увеличение продолжительности жизни пациентов не имеет значимого клинического смысла. Наряду с тем, в эту же группу включены пациенты с опухолями, пенетрирующими в крупные магистральные сосуды. Однако и этот постулат не выдерживает критики. В специализированной печати представлены публикации, в которых описаны случаи успешного оперирования подобных опухолей. На базе городской больницы №26 Санкт-Петербурга внедрено и проводится протезирование сосудов после расширенных операций по поводу местнораспространенного колоректального рака. Таким образом, и прорастание крупных сосудов не является препятствием к проведению мультиорганных операций.

Классификации Dukes – широко применяются зарубежными колоректальными хирургами, но мало известны отечественным хирургам.

Стадия А – опухоль ограничена стенкой кишки без прорастания в окружающие ткани и без метастазов в регионарные лимфатические узлы.

Стадия В – опухоль прорастает в окружающие ткани, но отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Стадия С1 – опухоль с или без прорастания в окружающие ткани, но с наличием метастазов в околокишечных лимфатических узлах.

Стадия С2 – опухоль, пенетрирующая все слои кишечной стенки с наличием метастазов в лимфатических узлах, расположенных в области перевязанных питающих сосудов.

Стадия D – наличие отдаленных метастазов.

Из представленных данных видно, что распространению первичной опухоли в данной классификации так же не уделено достойного места. И для клинициста стадирование заболевания по данной классификации так же не несет значимой информационной нагрузки. Классификация имеет значение для формирования отчетности и весьма приблизительного прогноза.

Представим так же классификацию, разработанную в РНЦХ им. Б.В. Петровского. Основным принципом этой классификации является определение количества и расположения по окружности прямой кишки в поперечной плоскости точек фиксации (F – от англ. «fixation») опухоли к соседним с прямой кишкой структурам и органам. В соответствии с количеством точек фиксации (ни одной – 0, одна – 1, две – 2 или три – 3) и расположением фиксированных к опухоли прямой кишки соседних образований («а» – спереди, «l» – сбоку, «р» – сзади), можно выделить несколько вариантов местной фиксации опухоли, которые получили собственное буквенно-цифровое обозначение: при одной точке фиксации: F1(a), F1(l), F1(p), при двух точках фиксации – F2(al) и F2(lp) и при трех точках фиксации – F3(alp). Предложенная классификация может использоваться для обозначения степени распространения злокачественных опухолей прямой кишки, основываясь на данных предоперационного обследования больных, в ходе интраоперационного выделения органа и в результате патоморфологического исследования удаленного препарата. При местнораспространенных опухолях, фиксированных по передней полуокружности малого таза, вовлеченными в опухолевый процесс могут оказаться органы мочеполовой системы. У женщин, в зависимости от локализации и степени инфильтрации опухолью различных образований, может быть выполнена экстрафасциальная резекция прямой кишки с удалением единым блоком с опухолью придатков матки, надрезом влагалищной ампутацией или экстирпацией матки, резекцией задней стенки влагалища. У мужчин при инфильтрации семенных пузырьков или предстательной железы производят их резекцию или одномоментную простатэктомию. Как у мужчин, так и у женщин при фиксации к опухоли задней стенки мочевого пузыря следует выполнить резекцию пораженного участка единым блоком с новообразованием или произвести цистэктомию с последующим реконструктивным этапом создания мочевого резервуара из подвздошной кишки различными способами. При местнораспростра-

ненных опухолях, распространяющихся по боковой полуокружности малого таза, фиксированными к опухолевому конгломерату могут оказаться тазовые нервные сплетения, подвздошные сосуды, мочеточники и боковые стенки таза. Если к опухоли интимно прилежит тазовое нервное сплетение, то выполняют его резекцию в зоне фиксации, по возможности сохраняя гипогастральные нервы, корешки sacralных нервов и дистальную часть сплетения. При тесном прилежании опухоли к висцеральным ветвям внутренних подвздошных сосудов выделять новообразование следует осторожно, с применением методов остановки и профилактики кровотечения в малом тазу. При местнораспространенных опухолях, фиксированных по задней полуокружности малого таза, на пути опухолевого роста могут оказаться пресакральная фасция, расположенные под ней пресакральное венозное сплетение и крестцовая кость, покрытая по висцеральной поверхности передней продольной связкой крестца, в нижнеампулярном отделе прямой кишки – мышцы, поднимающие задний проход, и копчик. При отсутствии признаков инвазии в кость можно планировать выполнение экстрафасциальной резекции прямой кишки с резекцией пресакральной фасции единым блоком с опухолью. Если новообразование проникает в костную структуру крестца, то необходимо удаление части крестцовой кости вместе с прямой кишкой. При опухолях, расположенных на уровне перехода прямой кишки в анальный канал, одним из вариантов применения экстрафасциального подхода при операциях по поводу местнораспространенной опухоли является «экстралеваторная» брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Таким образом, зная на дооперационном этапе преимущественное направление опухолевого роста, количество и расположение точек фиксации опухоли, можно эффективно планировать хирургическое вмешательство, в том числе с привлечением смежных специалистов и прогнозировать сложность операции.

При ознакомлении с данной классификацией можно согласиться с тем, что при планировании операции имеет смысл знать, куда пенетрирует опухоль. Но подсчет количества органов, вторично пораженных опухолью, не несет необходимой информации для клинициста ни в дооперационном периоде, ни в послеоперационном. Также количество вторично пораженных органов, удаленных при операции, не формирует прогноз относительно послеоперационного течения. И самое основное – количество вторично пораженных органов ни каким образом не определяет необходимого, целесообразного объема хирургического вмешательства и не комментирует тяжесть планируемого хирургического объема. Вообще, в предлагаемых классификациях не учитывается не только индивидуальная тяжесть оперативного пособия, но даже общий риск ни в одной из них не фигурирует. Расчет индивидуального риска анестезиологического и хирургического пособия имеет первостепенное зна-

чение при планировании хирургической операции. Это естественно, ведь в силу объективных причин один объем оперативного пособия неоднозначен в плане переносимости для разных пациентов.

Существует много классификаций степеней риска общей анестезии и хирургической операции. Риск анестезии и операции обуславливается множеством факторов: физическим состоянием больного, зависящим от возраста, характера основного и сопутствующих заболеваний, видом хирургического вмешательства (степенью травматичности, обширности и длительности), опытом и квалификацией хирурга и анестезиолога, наличием условий, необходимых для проведения операции и анестезии.

В мире сегодня наиболее распространена классификация степеней риска общей анестезии, утвержденная Американской ассоциацией анестезиологов (ASA) и основанная на градациях физического состояния больных.

Предложены и другие классификации степеней риска анестезии и операции (Малиновский Н.Н. и др., 1973; Александров И.Н. и др., 1981; Рябов Г.А. и др., 1983, и др.). Известны также попытки математического прогнозирования риска оперативных вмешательств с целью облегчить клиницистам принятие решения о плановой операции. Риск ее не должен превышать опасности самого заболевания ([Вишневский А.А., 1975; Хай Г.А., 1978]).

В 1989 г. Московским научным обществом анестезиологов и реаниматологов принята и рекомендована к практическому применению новая классификация, предусматривающая количественную (в баллах) оценку операционно-анестезиологического риска по трем основным критериям:

- 1) общее состояние больного;
- 2) объем и характер хирургической операции;
- 3) характер анестезии.

Исходя из вышеизложенного понятно, что для четкого понимания проблемы и формулирования стандартов первостепенное значение имеет создание однозначной и конкретной классификации местнораспространенного колоректального рака. Необходимо, чтобы предложенная классификация была проста для применения, удовлетворяла бы интересы не только хирургов, но и анестезиологов, однозначно определяла тактику ведения пациента, а именно регламентировала объемы оперативных пособий в каждом конкретном случае.

Нами сформулирована и предложена к использованию классификация местнораспространенного колоректального рака. В отличие от классификаций, предложенных ранее, в основу предлагаемой классификации нами положен не объем опухолевого поражения, а объем оперативного пособия, необходимого для проведения наиболее полной циторедукции.

Классификация местнораспространенного колоректального рака:

1. Местное распространение опухоли не требует расширения объема, т.е. выполняется объем как при стандартной операции при локализованном

колоректальном раке (рис. 4, 5). Риск анестезиологического и хирургического пособий – 4-6 балла, соответствует III степени.

К данной группе относятся опухоли толстой кишки с инвазией в мезоректум или параколون, также опухоли, пенетрирующие в париетальную брюшину, забрюшинную клетчатку вдали от анатомически важных структур (мочеточник, магистральные сосуды). На первый взгляд кажется, что данная группа, хотя и отнесена нами к местнораспространенным опухолям толстой кишки, не является ею в полном смысле этого слова и не представляет клинического интереса для изучения. Однако следует понимать, что выход опухоли за пределы анатомической зоны ведет к опухолевой дессименации, что требует проведения мероприятий по повышению абластичности проведения хирургического пособия. Таким образом, даже при условии минимального местного распространения опухоли за пределы анатомической зоны требуется либо расширение оперативного пособия, либо проведение дополнительной циторедукции. Данное утверждение согласуется с сегодняшними стандартами ESMO, исходя из положений которых при колоректальном раке стадии T4N+/-M0 рекомендуется послеоперационное проведение химиотерапии либо лучевой терапии [5,6].



Рис. 4. Послеоперационный макропрепарат. Прямая кишка, totally поражённая опухолью, мезоректум выполнен опухолевой тканью

В данном случае представлен минимальный случай распространения опухоли прямой кишки по классификации автора. Опухоль пенетрировала в мезоректум, totally поражая его, и хотя ни каких важных анатомических структур не поражалось, при мобилизации опухоли отмечены объективные трудности ввиду огромных размеров опухоли. Однако свободные для превентивного лигирования центральные сосуды практически нивелировали анестезиологический и хирургический риски.



Рис. 5. Послеоперационный макропрепарат. Прямая кишка, просвет вскрыт. Прямая кишка totally поражённая опухолью, некроз опухоли

2. Местное распространение опухоли, требующее расширения объема до органосохранных резекций смежных органов, хирургическое пособие в данном случае удлиняется по времени, но без высокого риска острых массивных кровотечений. Риск анестезиологического и хирургического пособий 4-7 балла, соответствует III-IV степени.



Рис. 6. Послеоперационный макропрепарат. Рак сигмовидной кишки, пенетрация в петлю подвздошной кишки и в переднюю брюшную стенку



Рис. 7. Послеоперационный макропрепарат. Рак сигмовидной кишки, пенетрация в петлю подвздошной кишки. Просвет кишки вскрыт, истинная пенетрация с образованием свища



Рис. 8. Послеоперационный макропрепарат. Саркома малого таза. Прямая кишка, мезоректум, матка, шейка матки тотально поражены опухолью, некроз опухоли

3. Местное распространение опухоли, требующее расширения объема до органосохраняющих (либо до массивных органосохраняющих) резекций смежных органов, хирургическое пособие в данном случае значительно удлиняется по времени, риск острых массивных кровотечений средний (рис. 8-11). Риск анестезиологического и хирургического пособий 5,5-7 баллов, соответствует IV степени.



Рис. 9. Послеоперационный макропрепарат. Рак селезеночного изгиба ободочной кишки с пенетрацией в хвост поджелудочной железы и селезенку



Рис. 10. Послеоперационный макропрепарат. Рак селезеночного изгиба ободочной кишки с пенетрацией в хвост поджелудочной железы и селезенку. Вскрыт просвет кишки, визуализируется циркулярная язвенная опухоль

4. Местное распространение опухоли, требующее резекций и реконструкций магистральных сосудов, хирургическое пособие в данном случае значительно удлиняется по времени, риск острых массивных кровотечений высокий. Риск анестезиологического и хирургического пособий – 6-9 баллов, соответствует IV-V степени.

5. Опухоль пенетрирует в кости скелета. Данная группа опухолей отнесена нами к истинно нерезектабельным. Естественно, к данной группе мы не относим случаи пенетрации опухоли в копчик или ребро, а только в позвоночный столб, либо в его собственную фасцию.



Рис. 11. Послеоперационный макропрепарат. Рак селезеночного изгиба ободочной кишки с пенетрацией в хвост поджелудочной железы и селезенку. Прицельно показан участок пенетрации опухоли в селезенку



Рис. 12. Этап операции. Подвздошная лимфодиссекция, мочеточники взяты на лигатуры, лигирована левая внутренняя подвздошная вена



Рис. 13. Послеоперационный макропрепарат. Рак ректосигмоидного отдела, пенетрация в петлю сигмовидной кишки, в матку, придатки матки, мочевого пузыря (вид сверху)



Рис. 14. Послеоперационный макропрепарат. Рак ректосигмоидного отдела, пенетрация в петлю сигмовидной кишки, в матку, придатки матки, мочевого пузыря (вид снизу)

6. Комбинированные случаи опухолевой пенетрации. В данном случае рекомендуется, суммируя вторичное поражение, руководствоваться наивысшей степенью сложности хирургического пособия.

Заключение

Использование однозначной терминологии и классификации позволит планировать хирургическое лечение пациентов данной группы с учетом риска как анестезиологического пособия, так и операционной травмы. Как следствие можно ожидать улучшения непосредственных результатов лечения.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М., Парфенов А.Ю. Обоснование объема мультиорганных операций при колоректальном раке // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – №1. – С. 4.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. – М., 2010. – С. 90.
3. Ганцев Ш.Х., Аюпов Р.Т., Акмалов Ю.М. Нестандартные операции при раке толстой кишки // Медицинский Вестник Башкортостана, 2007. – №6 (приложение). – С. 43-45.
4. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – №4. – С. 5-11.
5. Корытов О.В. Основные прогностические факторы при местно-распространенном раке прямой кишки // Вестник хирургии им. Грекова. – 2008. – Т. 167. – № 3. – С. 46-48.
6. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. – М., 2005. – 158 с.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА МНОГОЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

И.Р. Рахматуллина, Д.Т. Арыбжанов, А.М. Ханов, Г.Х. Ахмадуллина

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия
ГБОУ ВПО Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан

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

Арыбжанов Дауранбек Турсункулович,
зав. отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии
ГККП Южно-Казахстанского областного онкологического
диспансера, канд. мед. наук,

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

Ахмадуллина Гульнур Хайдарьяновна,
зам. декана лечебного факультета БГМУ по старшим курсам,
канд. мед. наук

В статье проанализированы показатели заболеваемости раком желудка в Республике Башкортостан с 1993 по 2002 гг. и с 2003 по 2012 гг. Проведен сравнительный анализ показателей первичной онкологической заболеваемости новообразованиями желудка, получены закономерности уровня, динамики заболеваемости в разные годы в зависимости от пола и возраста.

Ключевые слова: рак желудка, заболеваемость, темп прироста.

ANALYSIS OF ADVANCED GASTRIC CANCER IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN FOR A MULTIYEAR PERIOD OBSERVATIONS

I.R. Rakhmatullina, D.T. Arybzhonov, A.M. Khanov, G.Kh. Akhmadullina

Bashkir State Medical University, Ufa
South Kazakhstan Regional Oncology Dispensary, Shymkent, Kazakhstan

The article analyzed the incidence of gastric cancer in the Republic of Bashkortostan from 1993 to 2002 and from 2003 to 2012. A comparative analysis of cancer incidence rates of primary tumors of the stomach, obtained regularities level dynamics of disease in different years, depending on age and gender.

Keywords: gastric cancer, incidence, the rate of growth.

Актуальность исследования

Рак желудка является одной из основных причин смертности во всем мире, но его частота колеблется в широких пределах во всем мире таким образом, что не может полностью объяснить наше сегодняшнее понимание этиологии заболевания. Согласно GLOBOCAN 2008, около одного миллиона новых случаев рака желудка было зарегистрировано в 2008 году (988 000 случаев, 7,8% от общего числа), что делает его в настоящее время четвертым

по распространенности злокачественным новообразованием в мире после рака легкого, молочной железы и колоректального рака [3,5]. Более 70 % случаев (713 000 случаев) приходится на развивающиеся страны (467 000 мужчин, 246 000 женщин), а половину от общемирового показателя выявляется в Восточной Азии (особенно в Китае) [4]. Стандартизированные показатели заболеваемости по возрасту в два раза выше у мужчин, чем у женщин, начиная с 3,9 в Северной Африке до 42,4 в Восточной

Азии у мужчин и от 2,2 в Южной Африке до 18,3 в Восточной Азии для женщин. Рак желудка является второй ведущей причиной смерти от рака у обоих полов во всем мире (736 000 смертей, 9,7% от общего числа). Самые высокие показатели смертности оцениваются в Восточной Азии (28,1 на 100000 у мужчин, 13,0 на 100000 женщин), самые низкие в Северной Америке (2,8 и 1,5, соответственно). Высокая смертность также присутствует у обоих полов в странах Центральной и Восточной Европы и Центральной и Южной Америки [4,5].

Рак желудка относится к одной из ведущих локализаций в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России, с удельным весом 7,3% в 2011 году; занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России (9,1%), является также ведущей онкологической патологией у женского населения России (5,8%). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования желудка в РФ снизилось с 26963 случаев в 2001 году до 21846 случаев в 2011 году. Заболеваемость раком желудка снизилась с 32,66 на 100000 населения (2001 г., «грубые показатели») до 26,8 в 2011 году, с отрицательным среднегодовым темпом прироста 1,87; в том числе, среди мужчин от 40,09 до 33,04, а среди женщин произошло снижение показателя с 26,13 до 21,43, соответственно. Смертность от рака желудка также снизилась в РФ с 29,66 на 100000 населения (2001 г., «грубые показатели») до 23,23 на 100000 населения в 2011 г, с отрицательным среднегодовым темпом прироста - 2,26%, в том числе, среди мужчин произошло снижение показателя с 36,39 до 28,79, а среди женщин 23,74 до 18,45, соответственно. Абсолютное число умерших от рака желудка мужчин снизилось в РФ с 24473 в 2001 г. до 19031 в 2011 г., а женщин - с 18164 до 14182, соответственно [1,2].

В связи с актуальностью вышеизложенных вопросов и определяющего значения эпидемиологических исследований для разработки противораковых мероприятий нами выполнено исследование по изучению заболеваемости раком желудка 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 раком желудка за 20 лет (1993-2002 гг. и 2003-2012 гг.) женского и мужского 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 злока-

чественными новообразованиями (форма №35). Исследование проводилось сплошным методом. Были получены показатели первичной онкологической заболеваемости новообразованиями желудка, закономерности уровня, динамики заболеваемости в разные годы в зависимости от возраста и пола. Сведения о численности и поло-возрастном составе населения РБ были получены в Госкомстате РБ.

Результаты и обсуждение

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости раком желудка с 1993 по 2002 гг. был наибольшим в возрастной группе мужского населения 75-79 лет, составляя 284,0 на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста, стандартизованный – в группе 65-69 лет (6,08 на 100 тыс. населения). Среди женского населения наибольшим усредненный «грубый» показатель заболеваемости за 1993-2002 гг. был в возрастной группе 75-79 лет (126,0 на 100 тыс. населения), стандартизованный – в 65-69 лет (2,57 на 100 тыс. населения). В среднем «грубый» показатель заболеваемости всего взрослого мужского населения старше 15 лет новообразованиями желудка составлял 47,4 на 100 тыс. населения, женского – 27,9 на 100 тыс. населения, в популяции населения старше 15 лет в целом – 36,7 на 100 тыс. населения. Стандартизованные показатели заболеваемости мужчин старше 15 лет были равны 41,9 на 100 тыс. населения, женщин – 16,9 на 100 тыс. населения, во взрослой популяции населения в целом – 26,5 на 100 тыс. населения. Заболеваемость новообразованиями желудка как мужчин, так и женщин старше 15 лет в РБ была в 1,3 раза выше, чем в мужской и женской популяции в целом (таблицы 1-3).

Среднегодовой темп убыли «грубых» показателей заболеваемости взрослого мужского и женского населения за 1993-2002 гг. составил 1,3% и 1,7%, соответственно; во взрослой популяции в целом заболеваемость убывала со средней скоростью 1,5% в год (рис. 1).

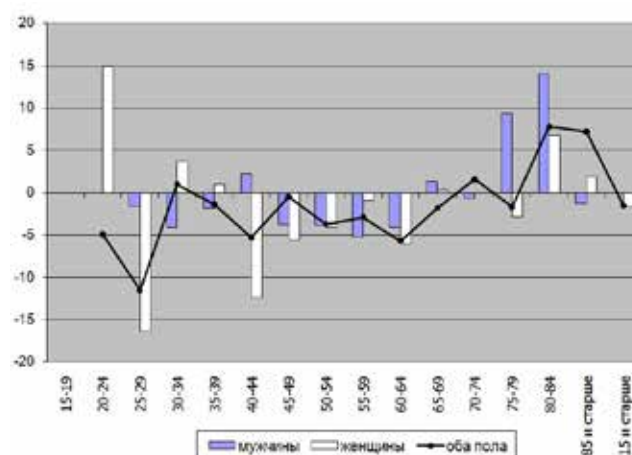


Рис. 1. Среднегодовой темп прироста и убыли «грубых» показателей заболеваемости новообразованиями желудка возрастных групп населения РБ старше 15 лет с 1993 по 2002 гг., (%)

Таблица 1
Тенденции первичной заболеваемости раком желудка возрастных групп мужского 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.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.	гр.б.	станд.		
1	15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,4	0	0,04	0
2	20-24	0	0	0,7	0,1	0	0	1,4	0,1	0	0	0,7	0,1	0	0	0	0	0	0	0,7	0,1	0,35	0,04
3	25-29	0,7	0,1	2,1	0,2	2,2	0,2	1,5	0,1	0,7	0,1	0,7	0,1	0,7	0,1	2,2	0,2	0,7	0,1	0,7	0,1	1,22	0,13
4	30-34	4,4	0,3	6	0,4	3,7	0,2	4,9	0,3	2,6	0,2	0	0	1,5	0,1	3	0,2	0,8	0	3,8	0,2	3,07	0,19
5	35-39	7,3	0,4	15,9	1	13,7	0,8	9,3	0,6	10,8	0,6	4,9	0,3	7,8	0,5	8,2	0,5	9,4	0,6	5	0,3	9,23	0,56
6	40-44	21,2	1,3	22,7	1,4	22,6	1,4	15,3	0,9	18,1	1,1	18,6	1,1	20,8	1,3	19,6	1,2	14,6	0,9	18	1,1	19,2	1,17
7	45-49	27	1,6	69,7	4,2	26,7	1,6	32,1	1,9	38,2	2,3	34,4	2,1	34,4	2,1	18	1,1	29,2	1,8	32,7	2	34,2	2,07
8	50-54	62,9	3,1	73,3	3,7	79,3	4	54	2,7	69,2	3,5	65,1	3,3	66,4	3,3	62,4	3,1	67,9	3,4	44,9	2,2	64,5	3,23
9	55-59	104	4,2	101	4,1	108	4,3	99,5	4	106	4,3	94,7	3,8	82,9	3,3	71,3	2,9	81,7	3,3	73,7	2,9	92,4	3,71
10	60-64	177	7,1	143	5,7	163	6,5	154	6,2	151	6	128	5,1	130	5,2	135	5,4	137	5,5	109	4,3	143	5,7
11	65-69	233	7	251	7,5	220	6,6	207	6,2	191	5,7	208	6,2	192	5,8	180	5,4	187	5,6	160	4,8	203	6,08
12	70-74	237	4,7	268	5,4	235	4,7	238	4,8	304	6,1	294	5,9	241	4,8	250	5	270	5,4	267	5,3	260	5,21
13	75-79	326	3,3	313	3,1	341	3,4	259	2,6	303	3	229	2,3	241	2,4	306	3,1	214	2,1	306	3,1	284	2,84
14	80-84	84,8	0,4	113	0,6	143	0,7	244	1,2	192	1	359	1,8	197	1	238	1,2	250	1,2	190	1	201	1,01
15	85 и старше	77	0,4	116	0,6	241	1,2	138	0,7	100	0,5	242	1,2	140	0,7	185	0,9	126	0,6	252	1,3	162	0,81
16	15 и старше	48	43,4	51,3	48,3	57,9	45,7	53,3	41,3	49,1	44	47,7	42,5	34,9	39,1	44,1	38,5	45,1	39	42,5	36,8	47,4	41,9
17	Все население	35,9	33,8	38,4	37,7	38,4	35,6	35,3	32,2	37,7	34,3	37	33,2	44,5	30,5	35	30,1	36,2	30,4	34,1	28,7	37,3	32,7

Таблица 2
Тенденции первичной заболеваемости раком желудка 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.м. п-ль, гр.	Ср.м. п-ль, ст.
		груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.		
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	0,2	0,2	0,8	0,1	0	0	0	0	0,7	0,1	0	0	0	0	0,7	0,1	0	0	0,7	0,1	0,31	0,06
3	25-29	3,5	0,3	2,8	0,2	0	0	2,3	0,2	0,8	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,7	0,1	1,01	0,09
4	30-34	3,9	0,2	2,8	0,2	3,7	0,2	4,9	0,3	3,2	0,2	3,4	0,2	3,6	0,2	3	0,2	2,3	0,1	5,4	0,3	3,62	0,21
5	35-39	6,1	0,4	7,3	0,4	4,4	0,3	7,2	0,4	6,5	0,4	7,6	0,5	3,9	0,2	1,2	0,1	4,3	0,3	6,7	0,4	5,52	0,34
6	40-44	16,1	1	17,6	1,1	12,9	0,8	11,6	0,7	13,7	0,8	6	0,4	8,7	0,5	8,4	0,5	3,8	0,2	4,9	0,3	10,4	0,63
7	45-49	18,3	1,1	24,9	1,5	19,8	1,2	12,4	0,7	17,8	1,1	13,1	0,8	11,9	0,7	15,5	0,9	6,5	0,4	11	0,7	15,1	0,91
8	50-54	28	1,4	14	0,7	21,4	1,1	32	1,6	13,5	0,7	25,1	1,3	20,7	1	14,7	0,7	25,9	1,3	19,2	1	21,5	1,08
9	55-59	35,8	1,4	45	1,8	28,2	1,1	33,2	1,3	28,8	1,2	26	1	31,2	1,2	25,1	1	25,1	1	33	1,3	31,1	1,23
10	60-64	68	2,7	61,9	2,5	61,9	2,5	59,4	2,4	50,4	2	48,8	2	49,7	2	48,7	1,9	47,2	1,9	38,9	1,6	53,5	2,15
11	65-69	89,5	2,7	106	3,2	93,5	2,8	83,1	2,5	85,5	2,4	69,3	2	76,1	2,3	90	2,7	76,7	2,3	92,3	2,8	86,2	2,57
12	70-74	99,7	2	83,6	1,7	101	2	126	2,5	121	2,4	118	2,4	91,5	1,8	101	2	89,6	1,8	99,8	2	103	2,06
13	75-79	163	1,6	145	1,4	120	1,2	148	1,5	122	1,2	90,6	0,9	139	1,4	107	1,1	107	1,1	126	1,3	126	1,27
14	80-84	50,2	0,3	38,2	0,2	124	0,6	77,6	0,4	75,2	0,4	104	0,5	79,5	0,4	54,7	0,3	83	0,4	89,9	0,4	77,7	0,39
15	85 и старше	37	0,2	29,5	0,1	64,9	0,3	54,7	0,3	43,2	0,2	42,5	0,2	70,9	0,4	51,6	0,3	40,3	0,2	43,7	0,2	47,8	0,24
16	15 и старше	30,5	19,8	29,2	19,3	32,8	18,1	33,4	19	27,4	16,8	25,5	15,6	25,8	15,6	24,9	15	23,4	14,1	26,1	15,8	27,9	16,9
17	Все население	23,9	15,4	22,9	15,1	23,2	14,1	23,6	14,8	21,9	13,1	20,6	12,1	21	12,2	20,5	11,7	19,5	11	21,7	12,3	21,9	13,2

Таблица 3
Тенденции первичной заболеваемости раком желудка возрастных групп населения РБ за 1993–2002 гг. в «грубых» и стандартизованных показателях

№	Воз- растные группы	1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		Ср.мн. п-ль, гр.	Ср.мн. п-ль, ст.
		груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.		
1	15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0	0,02	0
2	20-24	1,1	0,1	0,7	0,1	0	0	0,7	0,1	0,4	0	0,3	0	0	0	0,3	0	0	0	0,7	0,1	0,42	0,04
3	25-29	2,1	0,2	2,5	0,2	1,1	0,1	1,9	0,2	0,8	0,1	0,4	0	0,4	0	1,1	0,1	0,4	0	0,7	0,1	1,14	0,1
4	30-34	4,2	0,3	4,4	0,3	3,7	0,2	4,9	0,3	2,9	0,2	1,7	0,1	2,5	0,2	3	0,2	1,5	0,1	4,6	0,3	3,34	0,22
5	35-39	6,7	0,4	11,6	0,7	9,1	0,5	8,2	0,5	8,7	0,5	6,3	0,4	5,9	0,4	4,7	0,3	6,8	0,4	5,9	0,4	7,39	0,45
6	40-44	18,6	1,1	20,1	1,2	17,7	1,1	13,5	0,8	15,9	1	12,2	0,7	14,7	0,9	14	0,8	9,2	0,5	11,4	0,7	14,7	0,88
7	45-49	22,5	1,4	46,4	2,8	23,1	1,4	21,8	1,3	27,7	1,7	23,4	1,4	22,8	1,4	16,7	1	17,5	1	21,5	1,3	24,3	1,47
8	50-54	43,8	2,2	41	2	47,9	2,4	42,1	2,1	39,3	2	43,7	2,2	42	2,1	36,9	1,8	45,5	2,3	31,2	1,6	41,3	2,07
9	55-59	66,3	2,7	70,1	2,8	63,1	2,5	62,3	2,5	62,8	2,5	56,1	2,2	53,8	2,2	45,3	1,8	50,1	2	50,9	2	58,1	2,32
10	60-64	115	4,6	96,9	3,9	105	4,2	100	4	93,1	3,7	82,3	3,3	83,5	3,3	84,7	3,4	84,3	3,4	67,8	2,7	91,3	3,65
11	65-69	141	4,2	158	4,8	144	4,3	132	4	125	3,8	125	3,7	123	3,7	126	3,8	120	3,6	119	3,6	131	3,95
12	70-74	139	2,8	136	2,7	141	2,8	159	3,2	178	3,6	176	3,5	142	2,8	153	3,1	155	3,1	160	3,2	154	3,08
13	75-79	202	2	186	1,9	176	1,8	176	1,8	167	1,7	126	1,3	164	1,6	158	1,6	135	1,4	173	1,7	166	1,68
14	80-84	57,2	0,3	53,4	0,3	128	0,6	111	0,6	99,4	0,5	158	0,8	105	0,5	95,5	0,5	121	0,6	113	0,6	104	0,53
15	85 и старше	43	0,2	43,3	0,2	94,1	0,5	68,4	0,3	52,7	0,3	76,1	0,4	82,7	0,4	74,7	0,4	55,4	0,3	80,3	0,4	67,1	0,34
16	15 и старше	38,6	28,7	39,4	30,5	44,3	28,8	42,5	27,6	37,4	27,4	35,8	25,7	27,6	25	33,8	24	33,5	24	33,7	23,7	36,7	26,5
17	Все население	29,6	22,4	30,2	23,8	30,4	22,4	29,1	21,5	29,4	21,4	28,4	20,1	34,5	19,5	27,4	18,7	27,4	18,7	27,6	18,5	29,4	20,7

Максимальные уровни убыли по возрасту показателя заболеваемости раком желудка выявлены в группе мужчин 60-64 года (5,2% в год) и в группе женщин 25-29 лет (16,4% в год). Однако при общей тенденции снижения заболеваемости новообразованиями желудка следует отметить, что в возрастных группах мужского населения 80-84 и 85 лет и старше заболеваемость нарастала со средней скоростью 9,4% и 14,1% в год. Во взрослой женской популяции в возрастных группах 20-24 и 80-84 лет отмечен рост заболеваемости со средней скоростью 14,9% и 6,7% в год.

При рассмотрении показателей заболеваемости в период с 2003 по 2012 гг. усредненный «грубый» и стандартизованный показатели заболеваемости раком желудка ниже аналогичного показателя за предыдущий период наблюдения во всех изучаемых группах населения (таблицы 4, 5).

В период с 2003 по 2012 гг. усредненный «грубый» показатель заболеваемости был наибольшим в возрастной группе мужского населения 80-84 лет, составляя 254,7 на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста, стандартизованный – в группе 60-64 лет (4,58 на 100 тыс. населения). Среди женского населения наибольшим усредненный «грубый» показатель заболеваемости за 1993-2002 гг. был в группе 75-79 лет (91,7 на 100 тыс. населения), стандартизованный был выше в более молодых возрастных группах – в 65-69 лет и 60-64 лет (1,8 на 100 тыс. населения). В среднем «грубый» показатель заболеваемости всего мужского населения старше 15

лет новообразованиями желудка составлял 38,2 на 100 тыс. населения, женского – 22,3 на 100 тыс. населения, в популяции населения старше 15 лет в целом – 29,6 на 100 тыс. населения. Стандартизованные показатели заболеваемости мужчин старше 15 лет были равны 32,5 на 100 тыс. населения, женщин – 13,2 на 100 тыс. населения, во взрослой популяции населения в целом – 20,6 на 100 тыс. населения. Заболеваемость новообразованиями желудка мужчин и женщин старше 15 лет в РБ в период с 2003 г. по 2012 г. была в 1,2 раза выше, чем в мужской и женской популяции в целом (таблицы 6-8).

В период с 1993 по 2002 гг. соотношение усредненного показателя заболеваемости одновозрастных групп взрослого мужского и женского населения РБ приближалось к 1,0 в группах 20-34 лет, далее неуклонно нарастало, достигая 3,0 в группах 50-59 лет. В возрастных группах 60-84 лет мужчины заболевали чаще женщин в среднем приблизительно в 2,5 раза, в возрастной группе 85 лет и старше это соотношение достигало максимума – 3,4 (табл. 9).

В период с 2003 по 2012 гг. соотношение усредненного показателя заболеваемости одновозрастных групп взрослого мужского и женского населения РБ не превышало значения 2,0 в возрастных группах младше 45-49 лет. В возрастной группе 50-54 года мужчины болели раком желудка чаще женщин в 2,7 раза. Это соотношение достигало максимального значения в возрастной группе 85 лет и старше, составляя 4,6.

Таблица 4

Динамика усредненных «грубых» показателей заболеваемости раком желудка (на 100000 населения)

Периоды наблюдения	Мужчины 15 лет и старше	Все мужское население	Женщины 15 лет и старше	Все женское население	Население 15 лет и старше	Все население
1993-2002 гг.	47,4	37,3	27,9	21,9	36,7	29,4
2003-2012 гг.	38,2	30,9	22,3	18,7	29,6	24,4
Темпы роста (убыли) с 1993-2002 по 2003-2012 гг., %	80,6	82,8	79,9	85,4	68,9	57,2

Таблица 5

Динамика усредненных стандартизованных показателей заболеваемости раком желудка (на 100000 населения)

Периоды наблюдения	Мужчины 15 лет и старше	Все мужское население	Женщины 15 лет и старше	Все женское население	Население 15 лет и старше	Все население
1993-2002 гг.	41,9	32,7	16,9	13,2	26,5	20,7
2003-2012 гг.	32,5	25,5	13,2	10,3	20,3	15,8
Темпы прироста с 1993-2002 по 2003-2012 гг., %	77,6	78,0	78,1	78,0	76,6	76,3

Таблица 6
Тенденции первичной заболеваемости раком желудка возрастных групп мужского 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.
		груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.		
1	15-19	0,5	0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,005	0,005
2	20-24	1,3	0,1	0,7	0,05	0	0	0,6	0,05	0	0	0	0	0	0	1,1	0,1	0,6	0,05	0,6	0,05	0,49	0,04
3	25-29	0,7	0,06	0	0	0	0	1,4	0,1	0,7	0,06	0	0	0,6	0,05	0,6	0,04	0	0	0,6	0,05	0,46	0,04
4	30-34	2,2	0,1	4,5	0,3	3,8	0,2	0,8	0,05	4,5	0,3	0,8	0,05	0	0	2,9	0,2	2,2	0,1	2,1	0,1	2,38	0,14
5	35-39	4,7	0,3	8,1	0,5	6,4	0,4	4,4	0,3	5,3	0,3	7,6	0,5	1,5	0,09	1,6	0,1	3,9	0,2	3,1	0,2	4,66	0,29
6	40-44	15,9	1,0	10,98	0,7	10,8	0,6	12,0	0,7	8,9	0,5	9,4	0,6	9,2	0,5	11,0	0,7	11,3	0,7	9,3	0,6	10,9	0,66
7	45-49	26,7	1,6	22,8	1,4	22,7	1,4	25,5	1,5	16,1	1,0	24,7	1,5	20,4	1,2	20,4	1,2	16,4	1,0	16,1	1,0	21,2	1,28
8	50-54	58,9	2,9	56,4	2,8	53,7	2,7	48,3	2,4	50,8	2,5	39,6	2,0	34,8	1,7	38,2	1,9	42,4	2,1	35,0	1,8	45,8	2,28
9	55-59	74,1	3,0	93,0	3,7	86,2	3,4	76,2	3,0	71,5	2,9	79,6	3,2	79,1	3,2	70,2	2,8	61,9	2,5	55,4	2,2	74,7	2,99
10	60-64	93,5	3,7	111,3	4,5	118,6	4,7	106,1	4,2	142,5	5,7	127,3	5,1	112,2	4,5	110,4	4,4	107,6	4,3	118,0	4,7	114,8	4,58
11	65-69	147,3	4,4	172,2	5,2	162,6	4,9	165,6	5,0	141,0	4,2	136,0	4,1	108,0	3,2	106,0	3,2	96,2	2,9	130,4	3,9	136,5	4,1
12	70-74	215,3	4,3	194,5	3,9	234,5	4,7	192,9	3,9	180,3	3,6	192,0	3,8	224,0	4,5	191,0	3,8	164,7	3,3	161,0	3,2	195,0	3,9
13	75-79	268,8	2,7	310,1	3,1	237,6	2,4	230,5	2,3	222,3	2,2	198,0	2,0	171,6	1,7	215,1	2,2	157,1	1,6	227,4	2,3	223,9	2,25
14	80-84	327,1	1,6	366,3	1,8	384,2	1,9	260,1	1,3	236,9	1,2	243,6	1,2	225,3	1,1	152,7	0,8	176,8	0,8	173,5	0,9	254,7	1,26
15	85 и старше	205,5	1,0	267,2	1,3	85,5	0,4	113,5	0,6	247,5	1,2	212,1	1,1	219,3	1,1	244,8	1,2	214,8	1,1	224,3	1,1	203,5	1,01
16	15 и старше	40,8	34,5	43,3	37,4	42,0	35,6	39,4	32,6	37,8	33,0	37,9	32,0	35,8	29,4	35,9	28,9	33,2	26,5	35,4	35,4	38,2	32,5
17	Все население	32,8	26,9	34,7	29,2	34,0	27,8	31,8	25,4	31,0	25,7	31,0	25,0	29,2	23,0	29,1	22,6	27,1	20,7	28,7	28,7	30,9	25,5

Таблица 7
Тенденции первичной заболеваемости раком желудка возрастных групп женского населения РБ за 2003–2012 гг. в «грубых» и стандартизованных показателях

№	Воз- растные группы	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ср.мн. н-лр,гр.	Ср.мн. н-лр,ст.
		груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.		
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	1,0	0	0	0,6	0,05	0,6	0,05	0	0	0	0	1,1	0,09	0,5	0,04	0	0	0	0	0,4	0,1
3	25-29	0	0	1,4	0,1	0,7	0,06	0,7	0,05	0,7	0,05	0,7	0,05	0,6	0,05	1,2	0,1	1,2	0,1	1,2	0,1	0,84	0,07
4	30-34	0,7	0,04	2,9	0,2	1,5	0,09	2,2	0,1	2,9	0,2	0,7	0,04	2,8	0,2	0,7	0,04	1,4	0,1	2,1	0,1	1,79	0,1
5	35-39	4,0	0,2	4,0	0,2	3,5	0,2	5,7	0,3	8,8	0,5	3,7	0,2	6,7	0,4	1,5	0,09	1,5	0,1	4,4	0,3	4,38	0,2
6	40-44	11,3	0,7	6,4	0,4	11,0	0,7	8,2	0,5	6,1	0,4	5,2	0,3	6,1	0,4	7,7	0,5	6,5	0,4	6,7	0,4	7,52	0,5
7	45-49	15,9	1,0	10,6	0,6	16,1	1,0	11,6	0,7	9,2	0,6	10,8	0,6	10,9	0,7	11,2	0,7	4,7	0,3	10,0	0,6	11,1	0,7
8	50-54	15,1	0,8	20,2	1,0	18,1	0,9	22,7	1,1	16,9	0,8	19,5	1,0	13,2	0,7	14,0	0,7	14,7	0,7	12,7	0,6	16,7	0,8
9	55-59	27,6	1,1	32,6	1,3	27,3	1,1	20,3	0,8	33,8	1,4	29,4	1,2	26,4	1,1	27,7	1,1	19,1	0,8	20,6	0,8	26,5	1,1
10	60-64	59,1	2,4	37,3	1,5	46,6	1,9	42,3	1,7	37,0	1,5	52,2	2,1	44,3	1,8	50,4	2,0	44,9	1,8	41,0	1,6	45,5	1,8
11	65-69	64,7	1,9	69,7	2,1	70,5	2,1	64,9	1,9	53,8	1,6	52,1	1,6	52,9	1,6	64,8	1,9	63,3	1,9	59,7	1,8	61,6	1,8
12	70-74	80,4	1,6	75,4	1,5	86,7	1,7	94,7	1,9	83,6	1,7	70,2	1,4	75,8	1,5	82,0	1,6	72,7	1,5	73,2	1,5	79,5	1,6
13	75-79	95,4	1,0	112,6	1,1	102,1	1,0	106,6	1,1	74,8	0,7	76,1	0,8	87,2	0,9	93,8	0,9	90,3	0,9	77,9	0,8	91,7	0,9
14	80-84	74,8	0,4	71,4	0,4	63,6	0,3	111,3	0,5	87,7	0,4	107,8	0,5	72,6	0,4	77,8	0,4	58,1	0,3	58,4	0,3	78,4	0,4
15	85 и старше	53,1	0,2	36,8	0,2	38,2	0,2	22,3	0,1	35,6	0,2	59,8	0,3	44,1	0,2	31,6	0,2	43,0	0,2	77,3	0,4	44,2	0,2
16	15 и старше	23,6	14,6	22,7	13,6	23,8	14,4	24,7	14,1	24,1	12,8	21,5	12,9	20,8	12,5	22,2	13,2	19,4	11,5	20,1	11,9	22,3	13,2
17	Все население	19,6	11,4	18,9	10,6	19,9	11,3	20,3	11,0	20,4	10,0	18,2	10,1	17,6	9,8	18,7	10,3	16,4	9,0	16,9	9,3	18,7	10,3

Таблица 8
Тенденции первичной заболеваемости раком желудка возрастных групп населения РБ за 2003–2012 гг. в «грубых» и стандартизованных показателях

№	Возрастные группы	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ср. м.н. п-ль, гр.	Ср. м.н. п-ль, ст.
		груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.	груб.	станд.		
1	15-19	0,3	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03	0,002
2	20-24	1,3	0,1	0,3	0,03	0,3	0,02	0,6	0,05	0	0	0	0	0,5	0,04	0,8	0,06	0,3	0,02	0,3	0,02	0,4	0,03
3	25-29	0,4	0,03	0,7	0,06	0,4	0,03	1,0	0,08	0,7	0,05	0,3	0,03	0,6	0,05	0,9	0,07	0,6	0,05	0,9	0,07	0,7	0,05
4	30-34	1,5	0,09	3,7	0,2	2,6	0,2	1,5	0,09	3,7	0,2	0,7	0,04	1,5	0,09	1,8	0,1	1,8	0,1	2,1	0,1	2,1	0,1
5	35-39	4,4	0,3	6,0	0,4	4,9	0,3	5,1	0,3	7,0	0,4	5,6	0,3	4,2	0,3	1,5	0,09	2,7	0,2	3,8	0,2	4,5	0,3
6	40-44	13,6	0,8	8,7	0,5	10,9	0,7	10,1	0,6	7,5	0,4	7,2	0,4	7,6	0,5	9,3	0,6	8,9	0,5	8,0	0,5	9,2	0,6
7	45-49	21,1	1,3	16,5	1,0	19,3	1,2	18,3	1,1	12,6	0,8	17,5	1,1	15,5	0,9	15,7	0,9	10,4	0,6	12,9	0,8	16,1	0,97
8	50-54	35,5	1,8	37,0	1,9	34,7	1,7	34,6	1,7	32,7	1,6	28,8	1,4	23,3	1,2	25,4	1,3	27,7	1,4	23,2	1,2	30,3	1,52
9	55-59	48,2	1,9	59,4	2,4	53,4	2,1	45,1	1,8	50,6	2,0	51,8	2,1	50,0	2,0	46,7	1,9	38,3	1,5	36,2	1,4	48,0	1,91
10	60-64	73,2	2,9	67,7	2,7	76,2	3,0	68,7	2,7	81,2	3,2	84,1	3,4	73,0	2,9	75,8	3,0	71,4	2,9	73,7	2,9	74,5	2,96
11	65-69	96,9	2,9	109,7	3,3	106,2	3,2	103,6	3,1	87,2	2,6	84,0	2,5	73,9	2,2	80,5	2,4	76,0	2,3	87,3	2,6	90,5	2,71
12	70-74	129,9	2,6	119,1	2,4	140,5	2,8	130,4	2,6	118,4	2,4	113,8	2,3	128,2	2,6	120,3	2,4	104,8	2,1	103,7	2,1	120,9	2,43
13	75-79	146,2	1,5	170,4	1,7	143,5	1,4	145,8	1,5	122,3	1,2	115,2	1,2	114,5	1,1	132,7	1,3	111,8	1,1	125,6	1,3	132,8	1,33
14	80-84	126,8	0,6	132,2	0,7	130,4	0,7	143,2	0,7	121,6	0,6	140,5	0,7	111,2	0,6	97,6	0,5	90,6	0,5	90,5	0,5	118,5	0,6
15	85 и старше	78,4	0,4	74,9	0,4	46,0	0,2	37,2	0,2	70,6	0,4	84,7	0,4	73,5	0,4	68,6	0,3	73,6	0,4	104,8	0,5	71,2	0,36
16	15 и старше	31,5	22,1	32,2	22,5	32,2	22,5	31,5	21,3	30,4	20,5	29,0	20,3	27,7	18,9	28,5	19,2	25,8	17,4	27,1	18,2	29,6	20,3
17	Все население	25,8	17,2	26,3	17,5	26,5	17,5	25,7	16,6	25,3	16,0	24,2	15,8	23,1	14,8	23,6	15,0	21,3	13,6	22,4	14,2	24,4	15,8

Таблица 9

Соотношение усредненных повозрастных показателей заболеваемости раком желудка (1993–2002 гг., 2003–2012 гг.) возрастных групп мужского и женского населения РБ

№	Возрастные группы	1993-2002 гг.	2003-2012 гг.
1	15-19	-	0
2	20-24	1,1	1,2
3	25-29	1,2	0,5
4	30-34	0,8	1,3
5	35-39	1,7	1,1
6	40-44	1,8	1,4
7	45-49	2,3	1,9
8	50-54	3	2,7
9	55-59	3	2,8
10	60-64	2,7	2,5
11	65-69	2,4	2,2
12	70-74	2,5	2,5
13	75-79	2,3	2,4
14	80-84	2,6	3,2
15	85 лет и старше	3,4	4,6
16	15 лет и старше	1,7	1,7
17	Все население	1,7	1,7

Среднегодовой темп убыли «грубых» показателей заболеваемости мужского и женского населения старше 15 лет за 2003-2012 гг. составил 1,6% и 1,8%, соответственно; в популяции в целом заболеваемость убывала со средней скоростью 1,66% в год (таблица 10).

Максимальные уровни убыли повозрастного показателя заболеваемости раком желудка выявлены в группе мужчин 80-84 года (6,8% в год), 40-44 года (5,8%), 45-49 лет (5,5%), 50-54 года (5,6%) и в группе женщин 40-44 лет (5,7% в год), 45-49 лет (5,0%), 60-64 года (4,0%). Также, как и в предыдущий период наблюдения, при общей тенденции снижения заболеваемости новообразованиями желудка в возрастных группах мужского и женского населения 85 лет и старше заболеваемость нарастала со средней скоростью 0,96% и 4,3% в год.

Заключение

Таким образом, учитывая высокие показатели заболеваемости раком желудка в исследованном регионе за многолетний период, низкую выявляемость на ранних стадиях заболевания, поиск новых подходов профилактики заболевания, предикторов заболевания, применение новых комбинированных методов лечения с применением локорегионарной химиотерапии при радикальном и паллиативном лечении больных раком желудка, а также

Таблица 10

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

№	Возрастные группы	Мужское население	Женское население	Оба пола
1	15-19	-	-	-
2	20-24	-	-	-
3	25-29	-	-	9,4
4	30-34	-	8,0	3,8
5	35-39	-4,5	1,1	-1,6
6	40-44	-5,8	-5,7	-3,4
7	45-49	-5,5	-5,0	-5,3
8	50-54	-5,6	-1,9	-4,6
9	55-59	-0,6	-3,2	-3,1
10	60-64	2,6	-4,0	0,08
11	65-69	-1,4	-0,9	-1,1
12	70-74	-3,2	0,2	-2,5
13	75-79	3,4	-2,2	-1,7
14	80-84	-6,8	-2,7	-3,7
15	85 и старше	0,96	4,3	3,3
16	15 и старше	-1,6	-1,8	-1,66
17	все население	-1,5	-1,6	-1,5

выработка методических рекомендаций, технологий лечения рака желудка на основе локо-регионарной химиотерапии и других современных методов абляции и циторедукции остается актуальной проблемой онкологии.

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.
3. Azevedo, Gulnar, Mendonça, Silva. Evolução da mortalidade por câncer de estômago no Estado do Rio de Janeiro: uma comparação entre a região metropolitana e o interior no período de 1979 a 1986 // Cadernos de Saúde Pública. – 1997. – Vol. 13 (suppl 1). – P. 79-84.
4. Plummer M., Franceschi S., Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer // IARC Sci Publ. – 2004. – Vol. 157. – P. 311-326.

ЭКТОПИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.З. Альмяшев

ГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
кафедра онкологии, г. Саранск, Россия

Альмяшев Али Закирович,

зав. кафедрой онкологии Мордовского государственного
университета им. Н.П. Огарева, канд. мед. наук, доцент,
430005, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Большевикская, д. 68,
тел. 8 (8342) 35-49-54,
e-mail: almyashev_2005@mail.ru

Различные варианты эктопии щитовидной железы редко встречаются в рутинной клинической практике и связаны с дефектом тиреоидного эмбриогенеза на ранних его этапах. Симптомы зависят от локализации и размеров эктопированной щитовидной железы, ее функции и морфологической структуры. Диагностика основана на лучевых методах исследования. Выбор метода лечения: гормональная супрессия, радиойодабляция, хирургия.

Ключевые слова: щитовидная железа, диагностика, лечение.

THYROID ECTOPIA: ANALYSIS OF THE LITERATURE DATA AND CLINICAL OBSERVATIONS

A.Z. Almyashev

N.P. Ogarev's Mordovia State University, Oncology Chair, Saransk, Russia

Different versions of ectopic thyroid gland are rare in routine clinical practice and are associated with a defect of thyroid embryogenesis in its early stages. Symptoms depend on the location and size of ectopic thyroid function and its morphological structure. Diagnosis is based on ray methods of investigation. Choice of treatment: hormone suppression, radiofrequency ablation, surgery.

Keywords: thyroid, diagnosis, treatment.

Введение

Спектр врожденных аномалий или дисгенезий (dysgenesis – неполное развитие, нарушение развития) щитовидной железы достаточно широк: агенезия (отсутствие), гипоплазия (недоразвитие). Среди тиреоидной дисгенезии наиболее частой формой (48 – 61 %) является тиреоидная эктопия (от греч. «ektopos», т.е. «смещенный»: смещение органа в соседние структуры в результате порока развития, травмы) [41]. Существуют и другие смысловые аналоги, мало- (не)употребляемые в специальной эндокринологической литературе: 1) аберрантный (от лат. «aberrans, aberrantis», т.е. отклоняющийся от нормального строения, расположения или состояния). Термин в основном ассоциируется с нервно-сосудистой аномалией; 2) дистопия (от греч. «dys + topos», т.е. расположение органа или ткани в необычном для них месте); 3) аллотопия (от греч. «allos + topos», т.е. аномальное расположение органа, ткани, структуры); 4) malposition – неправильное расположение, англо-

язычный термин, получивший распространение в акушерстве (неправильное расположение головки плода). Распространенность в популяции тиреоидной эктопии составляет 1 случай на 100 000 – 300 000 человек (1 случай на 4000 – 8000 пациентов с тиреоидной патологией) [34]. Асимптомные формы тиреоидной эктопии при аутопсии выявляют у 7-10% взрослых. В 1869 г. Hickman первым сообщил о случае эктопированной щитовидной железы в корень языка, смещавшей надгортанник и гортань вниз, что вероятно послужило причиной смерти от асфиксии через 16 часов после рождения ребенка. С 1869 г. по 1969 г., т.е. за 100 лет с момента описания данной патологии, в мировой литературе опубликовано 373 случая струмы корня языка. По некоторым данным, в англоязычной литературе было опубликовано всего около 440-500 случаев тиреоидной эктопии: из Европы, Азии (преимущественно) и Америки, с небольшим числом наблюдений из Африки [41]. Среди заболевших в 65 – 80 % случаев – это женщины.

Щитовидная железа у плода развивается приблизительно к 24 дню беременности: пролиферируют эпителиальные клетки энтодермы первичной кишки в области глотки. Смещение тиреоидной ткани связывают с нарушением эмбриологического процесса формирования и миграции (неполный, незавершенный акт) по тиреоглоссальному пути: корень языка (*foramen seacum*) – подъязычная кость – гортань – трахея. В норме опускание тиреоидной ткани ниже тела подъязычной кости с финальной позицией по передней поверхности трахеи от 2 до 5 ее колец завершается к 7 неделе гестации. Нарушенный тиреоидный морфогенез и тиреоидная дисгенезия могут быть связаны с поломкой молекулярных механизмов регуляции экспрессии генов: соматические мутации тиреоидных транскрипционных факторов TITF-1 (Nkx2-1), Foxe 1 (TITF-2), генная транслокация факторов PAX-8 (что было показано на модели экспериментальных животных, у человека данные о конкретных молекулярных механизмах тиреоидной дисгенезии пока отсутствуют [15,17,42,52]. Механизмы миграции щитовидной железы, например, в брюшную полость или малый таз тем более непонятны) [14]. Лингвальная (язычная) щитовидная железа является наиболее частой формой тиреоидной эктопии – 90% всех случаев, сублингвальная форма встречается гораздо реже: интраларинготрахеальная локализация щитовидной железы встречается в 7% случаев [28,30,54,63]. Выделяют супрахиоидные и инфрахиоидные варианты: в зависимости от уровня локализации процесса по отношению к подъязычной кости. У 70-75% пациентов с лингвальной эктопированной щитовидной железой отмечается отсутствие тиреоидной ткани в обычном месте. Возраст пациентов колеблется от 5 месяцев до 85 лет, средний 40,5 года. Локализация эктопированной щитовидной железы в области головы и шеи разнообразна и может включать в себя: трахею, боковую поверхность шеи, поднижнечелюстную область, небные миндалины, каротидную бифуркацию, радужную оболочку глаза, гипофиз [25,37,57]. Казуистические случаи эктопированной щитовидной железы описаны в подмышечной впадине, полости сердца, стенке восходящей аорты, тимусе, пищеводе, дуоденуме, желчном пузыре, желудке, поджелудочной железе, брыжейке тонкой кишки, воротах печени, надпочечнике, яичниках, фаллопиевых трубах, матке, влагалище [9,10,16,20,21,23,32,35,44,48,49,50,53,55]. Наличие двух и более фокусов (очагов) эктопированной ткани щитовидной железы являются еще более редкой аномалией (в литературе описано около 27 случаев 2 очагов эктопированной ткани щитовидной железы) [24,38].

Эктопированная щитовидная железа может быть представлена паренхиматозным зобным узлом с гипотиреозом выявляемым у 33% пациентов с эктопированной щитовидной железой, из них в 70% диагностируют субклинический гипотиреоз, в 25-30% случаев – клинический) или гиперфункцией (значительно реже – описаны лишь единичные случаи болезни Грейвса с локализацией эктопированной

щитовидной железы в корне языка, средостении, поднижнечелюстной области, боковой поверхности шеи и брыжейке тонкой кишки, в т.ч. и с офтальмопатией) [6, 18, 27, 29, 33]. Эктопированная щитовидная железа является одной из основных причин врожденного гипотиреоза у детей [45, 58]. Редко в эктопированной ткани щитовидной железы выявляют доброкачественные, злокачественные опухоли или тиреоидит Хашимото [51, 62]. Злокачественные опухоли в эктопированной щитовидной железе представлены фолликулярной (преимущественно), папиллярной (23%), смешанной, гюртлеклеточной и медуллярной карциномами (редко) [39, 60, 61, 65]. Частота рака в эктопированной в корень языка щитовидной железе составляет примерно 1 случай на 100 больных, соотношение мужчин и женщин варьирует от 1:3 до 1:8. Описаны единичные случаи незрелых тератом, В-клеточных лимфом в эктопированной щитовидной железе [11, 46]. Симптомы обычно связаны с локализацией эктопированной щитовидной железы и ее эндокринной дисфункцией. Лингвальная щитовидная железа клинически манифестирует в возрасте от 12,5 лет до 50 лет (пик – 40 лет). Общие симптомы: кашель, цервикальная боль, дисфагия, дисфония, диспноэ, кровотечение [59]. Большие размеры опухоли могут вызвать обструкцию верхних дыхательных путей, особенно у детей [31]. У 30% пациентов симптоматика обусловлена степенью тяжести гипотиреоза. Апноэ во сне описано у взрослых пациентов с лингвальной локализацией эктопированной щитовидной железы [5]. При внешнем осмотре цвет эктопированной щитовидной железы может варьировать от красноватого до белесоватого, поверхность от гладкой до неровной, могут быть изъязвления, кровоизлияния и кровотечение. При сублингвальной локализации процесса в плане дифференциальной диагностики нужно помнить, что патологический процесс на шее может быть представлен метастазами рака органов головы и шеи, эпидермоидной кистой, лимфаденопатией, липомой, лимфангиомой, гигромой, дермоидной кистой, атеромой, бранхиогенной кистой, амилоидозом, эхинококкозом и др [8]. Диагностика основана преимущественно на лучевых методах исследования: УЗИ, РКТ, МРТ, радиойоддиагностика с ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (в 95-97% случаев позволяет установить правильный диагноз), иммуноферментный анализ уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4, Т3, ТГ, АТПО и др.) [1,2,4,12,13,26,27,36,39,43]. Асимптомный пациент с эктопированной щитовидной железой обычно не требует специального лечения и может наблюдаться в динамике. Лечение симптомных больных связано с размерами эктопированной щитовидной железы, ее локализацией, доминантными симптомами и данными морфологической структуры узла. Пациентам с язычной, сублингвальной и локализацией эктопированной щитовидной железы на боковой поверхности шеи, с интратрахеальной дистопией и гипотиреозом показано назначение синтетических аналогов тиреоидных гормонов (эутирокс) в супрессивной дозе

с целью редукции размеров щитовидной железы. Пациентов в эутиреозе, но с симптомами обструкции также переводят на супрессивную терапию тиреоидными гормонами. Хирургическое лечение рекомендуется в случае неэффективности консервативной терапии, при нарастании симптомов обструкции, изъязвлении и кровотечении, кистозной дегенерации и злокачественной трансформации (частота малигнизации эктопированной щитовидной желез низка – не более 1%, преобладают женщины) [22,40]. В ряде случаев с успехом применяют малоинвазивные технологии: лазерную и радиочастотную абляцию, эндоскопическую хирургию, в т.ч. роботизированную, аутотрансплантацию ткани щитовидной железы [3,7,19, 47, 56]. После удаления эктопированной щитовидной железы и отсутствия тиреоидной ткани в обычном месте развивается послеоперационный гипотиреоз (гипопаратиреоз), требующий заместительной терапии тиреоидными гормонами. Радиойодабляция ^{131}I может стать альтернативой хирургическому лечению.

Материалы и методы

Больная С., 1963 г. рождения, жительница г. Саранска Республики Мордовия, обратилась в ГБУЗ РМ РОД 21 мая 2013 г. с жалобами на затрудненное глотание и боли при приеме твердой пищи, изменение тембра голоса. Больна около полугода. Ранее на диспансерном учете с патологией щитовидной железы не состояла, не наблюдалась и не лечилась.

При осмотре: повышенного питания, вес – 120 кг, рост – 168 см, ИМТ – 42, 5 (ожирение III степени). Шея толстая, короткая, осмотр и пальпация передней поверхности шеи из-за избыточного развития подкожной жировой клетчатки затруднены и малоинформативны: в проекции подъязычной кости нечетко определяется плотная малосмещающаяся, безболезненная опухоль 5 x 4 см., кожа над ней не изменена. В полости рта, в области корня языка, в толще определяется опухоль 5 x 6 см, резко суживающая просвет глотки, слизистая над ней не изменена, гладкая, блестящая. При пункционной биопсии опухоли на передней поверхности шеи 21.05.2013 г. получен коллоид, пролиферирующие клетки фолликулярного эпителия. При УЗИ шеи: тиреоидная ткань в нормальном месте отсутствует: выше и ниже подъязычной кости имеется новообразование повышенной эхогенности, неоднородной структуры, характерное для тиреоидной ткани с явлениями тиреоидита, размером 6 см в диаметре. При компьютерной томографии (КТ) головы и шеи без введения контраста выявлено: в области корня языка, по средней линии имеется дополнительное гиперденное образование округлой формы, с неровными, четкими контурами, неомогенной структуры, с наличием очагов обызвествления, размерами 58,7 мм x 50,9 мм x 56,4 мм. КТ плотность 40–80 ед. НУ, деформирующее и суживающее просвет ротоглотки, оттесняющее надгортанник. Щитовидной железы в обычном месте нет. Подъязычная кость не изменена. Увеличенных шейных лимфоузлов не выявлено (рис. 1). Осмотрена ЛОР-онкологом,

эндокринологом, челюстно-лицевым хирургом, оториноларингологом МРКБ. ИФА на тиреоидные гормоны: ТТГ – 7,9 мкМЕ/мл (норма 0,2 – 3,2, субклинический гипотиреоз), Т4 своб. в норме, антитела к тиреопероксидазе не увеличены.

Для исключения новообразования корня языка рекомендована прицельная пункционная биопсия и магнитно-резонансная томография головы и шеи. Ввиду отказа пациентки от инвазивных вмешательств назначена супрессивная терапия: эутирокс 200 мкг/сутки. Через 1 мес. дала согласие на операцию – опухоль удалена. Гистологическое заключение: эктопированная ткань щитовидной железы.

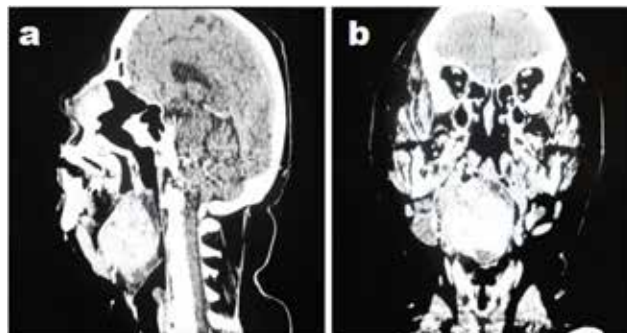


Рис. 1. Компьютерная томограмма головы и шеи пациентки С., 50 лет

Фронтальный (а) и сагиттальный (б) срезы: су-прахиоидная эктопированная щитовидная железа

Заключение

Эктопированная щитовидная железа редко встречается в повседневной клинической практике, заболевание является малоизвестным для практикующих врачей-эндокринологов, хирургов и онкологов.

Хотя конкретные молекулярно-биологические механизмы тиреоидной дисгенезии пока точно не установлены, генетические факторы, несомненно, ассоциируются с аномалией миграции щитовидной железы в эмбриогенезе.

В эктопированной щитовидной железе диагностируют разнообразные патологические процессы, идентичные тем, что выявляются в обычно расположенном органе. Большинство клинических наблюдений эктопии щитовидной железы небольших размеров протекают бессимптомно и выявляются случайно. Симптоматика может появиться в период полового созревания, беременности, стресса. При нарастании обструкции верхних дыхательных путей ситуация может быть близка к ургентной, а иногда и критической. Лучевые методы исследования играют ключевую роль в оценке распространенности процесса, морфологическая верификация и оценка функции эктопированной тиреоидной ткани позволяют выбрать оптимальный метод лечения. С успехом используют супрессивную гормональную терапию, радиойодабляцию, хирургический метод лечения – метод выбора (включая малоинвазивные технологии: радиочастотную абляцию, эндоскопическую хирургию, в т.ч. роботизированную).

Список литературы

1. Aklotun C., Demir H., Berk F. et al. Diagnosis of Complete Ectopic Lingual Thyroid with Tc-99m Pertechetate Scintigraphy // Clin. Nucl. Med. - 2001. - Vol. 26. - P. 933-935.
2. Al-Jurayyan N.A., El-Desouki M.I. Transient iodine Organification Defect in Infants With Ectopic Thyroid Glands // Clin. Nucl. Med. - 1997. - Vol. 22. - P. 13-16.
3. Al-Samarrai A.Y., Crankson S.J., Al-Jobori A. Autotransplantation of lingual thyroid into the neck // Br. J. Surg., 1988. - Vol. 75. - P. 287.
4. Ashwani Sood, Rakesh Kumar The ectopic thyroid gland and the role of nuclear medicine techniques in its diagnosis and management // Hell J. Nucl. Med. - 2008. - Vol. 11. - №3. - P. 168-171.
5. Barnes T.W., Olsen K.D., Morgenthaler T.I. Obstructive lingual thyroid causing sleep apnoea: a case report and review of the literature // Sleep Med. - 2004. - Vol. 5. - P. 605-607.
6. Basaria S., Cooper D.S. Graves' Disease and Recurrent Ectopic Thyroid Tissue // Thyroid. - 1999. - Vol. 9. - P. 1261-1264.
7. Bodner J., Fish J., Lottersberger A.C. et al. Robotic Resection of an Ectopic Goiter in the Mediastinum // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. - 2005. - Vol. 15. - P. 249-251.
8. Choi J.Y., Kim J.H. Case of an Ectopic Thyroid Gland at the Lateral Neck Masquerading as a Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma // J. Korean Med. Sci. - 2008. - Vol. 23. - P. 548-550.
9. Cicek Y., Tasci H., Gokdogan C. et al. Intra-abdominal ectopic thyroid // Br. J. Surg. - 1993. - Vol. 80. - P. 316.
10. Comajuan S.M., Ayerbe J.L., Ferrer B.R. et al. An intracardiac ectopic thyroid mass // Eur. J. Echocardiogr. - 2009. - Vol. 10. - P. 704-706.
11. Demirag F., Cakir E., Aydin E. et al. Ectopic primary B cell lymphoma of the thyroid presenting as an anterior mediastinal mass. A case report // Acta. Chir. Belg. - 2009. - Vol. 109. - P. 802-804.
12. Djemli A., Fillion M., Belgoudi J. et al. Twenty years later: a re-evaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism // Clin. Biochem. - 2004. - Vol. 37. - P. 818-822.
13. El-Desouki M., Al-Jurayyan N., Al-Nuaim A. et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate discharge test in the diagnosis of congenital hypothyroidism // Eur. J. Nucl. Med. - 1995. - Vol. 22. - P. 1005-1008.
14. Evuboglu E., Kapan M., Ipek T. et al. Ectopic thyroid in the abdomen: report of a case // Surg. Today. - 1999. - Vol. 29. - P. 472-474.
15. Felice M.D., Lauro R.D. Thyroid Development and its disorders: Genetic and molecular mechanisms // Endocrine Reviews. - 2004. - Vol. 25. - P. 722-746.
16. Ghanem N., Bley Y., Althoefer C. et al. Ectopic thyroid gland in the Porta Hepatis and Lingua // Thyroid. - 2003. - Vol. 13. - P. 503-507.
17. Gillam M.P., Kopp P. Genetic regulation of thyroid development // Curr. Opin. Pediatr. - 2001. - Vol. 13. - P. 358-363.
18. Gunqor B., Kebat T., Ozaslan C. et al. Intraabdominal ectopic thyroid presenting with hyperthyroidism: report of a case // Surg. Today. - 2002. - Vol. 32. - P. 148-150.
19. Hafidh M.A., Sheahan P., Khan N.A. et al. Role of CO2 laser in the management of obstructive ectopic lingual thyroids // J. Laryngol. Otol. - 2004. - Vol. 118. - P. 807-809.
20. Hagiuda J., Kuroda I., Tsukamoto T. Ectopic thyroid in an adrenal mass: a case report // BMC Urol. - 2006. - Vol. 6. - P. 18.
21. Harach H.R. Ectopic thyroid tissue adjacent to the gallbladder // Histopathology. - 1998. - Vol. 32. - P. 90-91.
22. Hari C.K., Kumar M., Abo-Khatwa M.M. et al. Follicular variant of papillary carcinoma arising from lingual thyroid // Ear. Nose Throat. J. - 2009. - Vol. 88. - P. 7.
23. Hoda S.A., Huvos A.G. Struma salpingis associated with struma ovarii // Am. J. Surg. Pathol. - 1993. - Vol. 17. - P. 1187-1189.
24. Huang T.S., Chen H.Y. Dual thyroid ectopia with a normally located pretracheal thyroid gland: case report and literature review // Head Neck. - 2007. - Vol. 29. - P. 885-888.
25. Ibrahim N.A., Oludara M.A. Lateral cervical ectopic thyroid masses with eutopic multinodular goiter: an unusual presentation // Hormones (Athens). - 2009. - Vol. 8. - P. 150-153.
26. Iglesias P., Olmos-Garcia R., Riva B. et al. Iodine 131 and Lingual Thyroid // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93. - P. 4198-4199.
27. Intenzo C.M., dePapp A.E., Jabbour S. et al. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis // Radiographics. - 2003. - Vol. 23. - P. 857-869.
28. Kalan A., Tariq M. Lingual thyroid gland: clinical evaluation and comprehensive management // Ear. Nose Throat. J. - 1999. - Vol. 78. - P. 340-341, 345-349.
29. Kamijo K. Lingual Thyroid Associated with Graves' Disease Graves' Ophthalmopathy // Thyroid. - 2005. - Vol. 15. - P. 1407-1408.
30. Kansal P., Sakati N., Rifai A. et al. Lingual thyroid. Diagnosis and treatment // Arch. Intern. Med. - 1987. - Vol. 147. - P. 2046-2048.
31. Koch C.A., Picken C., Clement S.C. et al. Ectopic Lingual Thyroid: an otolaryngologic emergency beyond childhood // Thyroid. - 2000. - Vol. 10. - P. 511-514.
32. Kuffner H.A., McCook B.M., Swaminatha R. et al. Controversial Ectopic Thyroid: A Case Report of Thyroid Tissue in the Axilla and Benign Total Thyroidectomy // Thyroid. - 2005. - Vol. 15. - P. 1095-1097.
33. Kumar R., Gupta R., Bal C.S. et al. Thyrotoxicosis in a patient with submandibular thyroid // Thyroid. - 2000. - Vol. 10. - P. 363-365.
34. Larochelle D., Arcand P., Belzile M. et al. Ectopic thyroid tissue - a review of the literature // J. Otolaryngol. - 1979. - Vol. 8. - P. 523-530.
35. Liang K., Liu J.F., Wang Y.H. et al. Ectopic thyroid presenting as a gallbladder mass // Ann. R. Coll. Surg. Engl. - 2010. - Vol. 92. - P. 4-6.

36. Lim-Dunham J.E., Feinstein K.A., Yousefzadeh D.K. et al. Sonographic demonstration of a normal thyroid gland excludes ectopic thyroid in patients with thyroglossal duct cyst // *Am. J. Roentgenol.* - 1995. - Vol. 164. - P. 1489-1491.
37. Malone Q., Conn J., Gonzales M. et al. Ectopic pituitary fossa thyroid tissue // *J. Clin. Neurosci.* - 1997. - Vol. 4. - P. 360-363.
38. Misaki T., Koh T., Shimbo S. et al. Dual-site thyroid ectopy in a mother and son // *Thyroid.* - 1992. - Vol. 2. - P. 325-327.
39. Mishriki Y.Y., Lane B.P., Lozowski M.S. et al. Hurthle cell tumour arising in the mediastinal ectopic thyroid and diagnosed by fine needle aspiration: light microscopic and ultrastructural features // *Acta. Cytol.* - 1983. - Vol. 27. - P. 188-192.
40. Mussak E.N., Kacker A. Surgical and medical management of midline ectopic thyroid // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2007. - Vol. 136. - P. 870-872.
41. Nasiru Akamnu Ibrahim, Idowu Olusegun Fadeyibi Ectopic thyroid: etiology, pathology and management // *Hormones.* - 2011. - Vol. 10. - №4. - P. 261-269.
42. Nitsch R., Di Dato V., di Gennaro A. et al. Comparative genomics reveals a functional thyroid-specific element in the far upstream region of the PAX8 gene // *BMC Genomics.* - 2010. - Vol. 11. - P. 306.
43. Ohnishi H., Sato H., Noda H. et al. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2003. - Vol. 88. - P. 5145-5149.
44. Ozpolat B., Dogan O.V., Gökaslan G. et al. Ectopic thyroid gland on the ascending aorta with a partial pericardial defect: report of a case // *Surg. Today.* - 2007. - Vol. 37. - P. 486-488.
45. Rahbar R., Yoon M.J., Connolly L.P. et al. Lingual Thyroid in Children: A Rare Clinical Entity // *Laryngoscope.* - 2008. - Vol. 118. - P. 1174-1179.
46. Ranaldi R., Morichetti D., Goteri D. et al. Immature teratoma of the mediastinum arising in ectopic thyroid tissue; a case report // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* - 2009. - Vol. 31. - P. 233-238.
47. Rojananin S., Ungkanont K. Transposition of the lingual thyroid: A new alternative technique // *Head Neck.* - 1999. - Vol. 21. - P. 480-483.
48. Roth L.M., Miller A.W., Talermin A.M. Typical Thyroid-Type Carcinoma Arising in Struma Ovarii: A Report of 4 Cases and Review of the Literature // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 2008. - Vol. 27. - P. 496-506.
49. Salam M.A. Ectopic thyroid mass adherent to the oesophagus // *J. Laryngol. Otol.* - 1992. - Vol. 106. - P. 746-747.
50. Shah B.C., Ravichand C.S., Juluri S. et al. Ectopic thyroid cancer // *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 13. - P. 122-124.
51. Shakir K.M. Lingual thyroid associated with hypothyroidism and lymphomatous thyroiditis: a case report // *Mil. Med.* - 1982. - Vol. 147. - P. 591.
52. Silberschmidt D., Rodriguez-Mallon A., Mithboakar P. et al. In vivo role of different domains and of phosphorylation in the transcription factor Nkx2-1 // *BMC Dev. Biol.* - 2011. - Vol. 11. - P. 9.
53. Spinner R.J., Moor K.L., Gottfried M.R. Thoracic intrathymic Thyroid // *Ann. Surg.* - 1994. - Vol. 220. - P. 91-96.
54. Sung Y.M., Lee K.S., Han J. et al. Intratracheal ectopic thyroid tissue with adenomatous hyperplasia in a pregnant woman // *Am. J. Roentgenol.* - 2008. - Vol. 190. - P. 161-163.
55. Takahasi T., Ishikura H., Kato H. et al. Ectopic thyroid follicles in the submucosa of the duodenum // *Virchows Arch. A pathol. Anat. Histopathol.* - 1991. - Vol. 418. - P. 547-550.
56. Terris D.J., Seybt M.W., Vaughters R.B. A new minimally invasive lingual thyroidectomy technique // *Thyroid.* - 2010. - Vol. 20. - P. 1367-1369.
57. Tiberti A., Damato B., Hiscott P. et al. Iris Ectopic Thyroid Tissue: Report of a Case // *Arch. Ophthalmol.* - 2006. - Vol. 124. - P. 1497-1500.
58. Tojo K. Lingual Thyroid Presenting as Acquired Hypothyroidism in the Adulthood // *Inter. Med.* - 1998. - Vol. 37. - P. 381-384.
59. Toso A., Colombani F., Averono G. et al. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature // *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* - 2009. - Vol. 29. - P. 213-217.
60. Tucci J., Rulli F. Follicular Carcinoma in ectopic thyroid gland. A case report // *G. Chir.* - 1999. - Vol. 20. - P. 97-99.
61. Wang Y.J., Chu P.Y., Tai S.K. Ectopic thyroid papillary carcinoma presenting as bilateral neck masses // *J. Chin. Med. Assoc.* - 2010. - Vol. 73. - P. 219-221.
62. Wein R.O., Norante J.D. Hashimoto's thyroiditis within ectopic thyroid gland mimicking the presentation of thyroglossal duct cyst // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2001. - Vol. 125. - P. 274-276.
63. Wong R.J., Cunningham M.J., Curtin H.D. Cervical ectopic thyroid // *Am. J. Otolaryngol.* - 1998. - Vol. 19. - P. 397-400.
64. Wu Z.X., Zheng L.W., Dong Y.J. et al. Modified approach for lingual thyroid transposition: report of two cases // *Thyroid.* - 2008. - Vol. 18. - P. 465-468.
65. Yadav S., Singh I., Singh J. et al. Medullary carcinoma in a lingual thyroid // *Singapore Med. J.* - 2008. - Vol. 49. - P. 251-253.

ИССЛЕДОВАНИЕ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ НЕБНЫХ МИНДАЛИН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

И.В. Андриянова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра ЛОР-болезней с курсом ПО

Андриянова Ирина Владимировна,

ассистент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО Красноярского
государственного медицинского университета им. проф. В. Ф.

Войно-Ясенецкого, канд. мед. наук,
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1,

тел. 8 (391) 220-16-25,

e-mail: irina-doc@mail.ru

Критериями эффективности консервативной терапии хронического тонзиллита являются повышение жизнеспособных лимфоцитов и уменьшение апоптотических лимфоцитов. Комплексное лечение хронического тонзиллита, включающее промывание лакун небных миндалин раствором мирамистина, контактную ультразвуковую обработку небных миндалин, применение препарата имудон, позволяет сохранить оптимальное соотношение количества живых лимфоцитов к количеству лимфоцитов в состоянии апоптоза на срок до 6-7 месяцев.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, жизнеспособные лимфоциты, апоптотические лимфоциты.

RESEARCH APOPTOSIS LYMPHOCYTES OF PALATAL ALMONDS AT PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

I.V. Andriyanova

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University
Chair ENT Diseases Chair

Criteria of efficiency of conservative therapy of chronic tonsillitis are increase of viable lymphocytes and reduction of the apoptotic of lymphocytes. The optimum ratio of quantity of live lymphocytes to quantity of lymphocytes being able apoptosis for a period of up to 6-7 months allows to keep the complex treatment of chronic tonsillitis including washing of lacunas of palatal almonds by solute of miramistin, contact ultrasonic processing of palatal almonds, preparation application.

Keywords: chronic tonsillitis, viable lymphocytes, apoptotic lymphocytes.

В оториноларингологии не известно другого заболевания, которое вызывало бы столько осложнений со стороны внутренних органов, сколько их вызывает хронический тонзиллит. Согласно современным данным ему обязаны своим происхождением более 100 патологических симптомов, синдромов и заболеваний внутренних органов [2,4].

Рядом авторов [2,3] доказаны достоверные изменения в показателях местного иммунитета и отсутствие достоверных изменений в показателях общего иммунитета при хроническом тонзиллите. Но и иммунодефицитные состояния организма человека, возникшие по различным причинам, могут в свою очередь приводить к развитию хронического тонзиллита [6]. Различные причины (генетические,

токсические, химические, радиационные и другие) приводят к активации процесса апоптоза, важного в созревании и дифференцировке лимфоцитов в тимусе, а, следовательно, и к развитию иммунодефицитного состояния [4]. В последнее время в литературе встречается мнение, что небные миндалины, как место образования лимфоцитов, должны быть отнесены к центральным органам иммунитета [1]. В то же время, в доступной нам литературе мы не нашли данных о состоянии уровня апоптоза лимфоцитов в небных миндалинах.

Между тем апоптоз являет собой универсальное общебиологическое явление, сущность которого заключается в опосредованных механизмах самоуничтожения клетки с сохранением структурной целостности биологических мембран (цитоплаз-

матической мембраны и мембран органелл) [4]. Как подавление, так и стимуляция апоптоза ведут к нарушению гомеостаза лимфоидной ткани небных миндалин, поэтому проявления программированной клеточной гибели лимфоцитов в лимфоидной ткани могут отражать степень поражения органа и эффективность проводимой терапии.

Цель исследования

Изучить динамику соотношения уровня живых лимфоцитов к уровню лимфоцитов в состоянии апоптоза в смывах из лакун небных миндалин у здоровых людей и на фоне проводимого консервативного лечения хронического тонзиллита.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2004 гг. нами было проведено лечение 90 больных компенсированной и декомпенсированной частыми ангинами формами хронического тонзиллита по классификации Солдатова И.Б., 1975. Среди больных были 34 мужчины и 56 женщины в возрасте от 15 до 45 лет, проживавших в городской и сельской местности Центрального Сибирского региона.

Исследование концентраций иммуноглобулинов в лакунарном секрете проводили при поступлении, через 1, 3, 6 месяцев после проведенного лечения и в отдаленные сроки через 10-12 месяцев после консервативного лечения. Забор лакунарного секрета производили по методу, разработанному в Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи [6].

В методе диагностики программированной клеточной гибели использовался набор Apo Direct Kit (BD Phar Mingen, Germany). Мазки, приготовленные из смывов с лакун небных миндалин, окрашивали по методу TUNEL. Принцип TUNEL метода: в ядре клеток в состоянии апоптоза имеются разрывы в ДНК, к которым достраивается флуоресцентная метка FITC-dUTP. Реакция происходит при воздействии катализатора - терминал деоксинуклеотидил трансферазы (TdT).

Все больные были распределены на четыре группы. Распределение в группах было случайным по возрасту, полу, особенностям функционального состояния и структурных изменений небных миндалин.

Первую группу составили 30 больных, у которых проводилась санация небных миндалин раствором антисептика широкого спектра действия - мирамистина.

Вторую группу составили 30 больных, у которых наряду с санацией небных миндалин мирамистином применялся имудон ("Solvay Pharma", Франция) - лиофилизированный лизат ряда микроорганизмов, являющийся топическим бактериальным иммунокорректором на уровне системы местного иммунитета.

Третью группу составили 30 больных, которым проводилось комплексное лечение хронического тонзиллита, включающее промывание лакун небных миндалин раствором мирамистина, контакт-

ную ультразвуковую обработку небных миндалин, а также применение препарата имудон.

Кроме того, были обследованы 30 пациентов ранее не болевших ангинами, и у которых не обнаружены признаки хронического тонзиллита при фарингоскопии. Они составили группу контроля.

Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS 20.0 на персональном компьютере.

Для оценки статистической значимости различий, учитывали отсутствие нормального распределения переменных в исследуемых группах, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни.

Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 30 пациентов без клинических признаков хронического тонзиллита в смывах из лакун небных миндалин при окраске мазков методом TUNEL определяется примерно равное количество живых лимфоцитов и лимфоцитов в состоянии апоптоза.

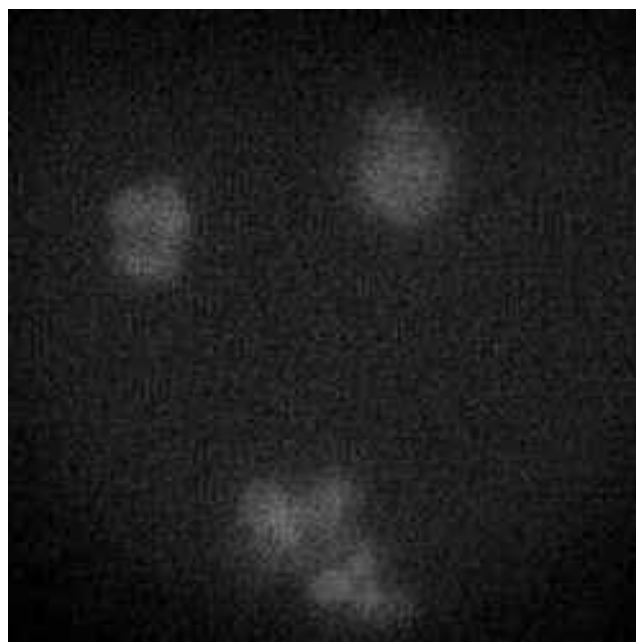


Рис. 1. Лимфоциты в состоянии апоптоза (участки дефрагментации лимфоцитов внутри целой цитоплазматической мембраны)

С целью подтверждения предположения о создании иммунологической модели антигенной нагрузки лизатами бактерий нами было изучено изменение уровня жизнеспособности лимфоцитов на фоне проводимого консервативного лечения хронического тонзиллита.

Исследуя влияние консервативных методов лечения на генез лимфоцитов, мы отметили следующую динамику. В I группе наблюдения на фоне санации лакун небных миндалин мирамистином достоверного изменения уровней живых лимфоцитов и лимфоцитов в состоянии апоптоза не выявлено (таблица 1).

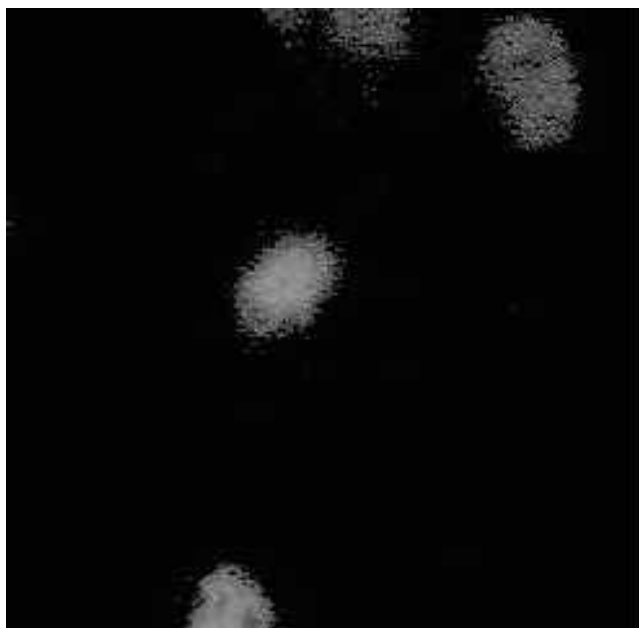


Рис. 2. Живые лимфоциты

В группах II-II в первый месяц после консервативного лечения хронического тонзиллита возрастает количество живых лимфоцитов ($p < 0,001$) и соответственно снижается количество лимфоцитов в состоянии апоптоза ($p < 0,001$). Но в III группе наблюдения на фоне комплексного лечения количество живых лимфоцитов сохраняется на достаточно высоком уровне ($p < 0,001$) и к 6 месяцу наблюдения. В III группе количество живых лимфоцитов выше, чем в других группах наблюдения к 6 месяцу после проведенного курса соответственно количество лимфоцитов в состоянии апоптоза ниже, чем в других группах наблюдения ($p < 0,001$).

Важно отметить, что количество живых лимфоцитов всегда выше количества апоптотичных лимфоцитов, даже на исходном патологическом уровне. Лишь у небольшого числа пациентов уровень апоптотичных лимфоцитов превышал уровень живых лимфоцитов в смывах с лакун небных

миндалин. У этих пациентов по всем методикам исследования функциональной активности небные миндалины соответствовали декомпенсированной форме хронического тонзиллита. Пациентам, у которых такое патологическое соотношение не изменилось и на фоне лечения, была произведена тонзиллэктомия.

Таким образом, лишь комплексное лечение хронического тонзиллита, влияя на все звенья патогенеза, позволяет сохранить высокое лимфоцитотобразованное, а соответственно и оптимальное соотношение количества живых лимфоцитов к количеству лимфоцитов в состоянии апоптоза на срок до 6-7 месяцев.

Список литературы

1. Быкова В.П. Морфофункциональная организация небных миндалин как лимфоэпителиального органа // Вестник оториноларингологии. - 1998. - №1. - С. 41-45.
2. Лисовская Т.Л., Рязанцев С.В., Полевщиков А.В. Местное применение препарата "Циклоферон" в профилактике обострений хронического тонзиллита и синусита // Новости оториноларингологии. - 2001. - №3. - С. 107-108.
3. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки // Вестник оториноларингологии. - 2001. - №3. - С. 62-64.
4. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель. - СПб.: "Наука", 1996. - 275 с.
5. Попов Е.Л., Пущина П.Н. Способ получения содержимого из лакун небных миндалин // Журн. Ушных, носовых и горловых болезней. - 1987. - № 4. - С. 84-85.
6. Черныш А.В., Гофман В.Р., Мелконян Э.Р. К вопросу о патогенезе хронического тонзиллита // Сборник статей всероссийской конференции "Лимфоэпителиальные образования верхних дыхательных путей в норме и при патологии". - Белокуриха, 2002. - С. 251-262.

Таблица 1

Динамика цитоморфологической картины на фоне проводимого лечения. N=30

Признак	Сроки наблюдения	I группа $M \pm m$	II группа $M \pm m$	III группа $M \pm m$
Лимфоциты живые	до лечения	$58,00 \pm 4,55$	$57,25 \pm 1,56$	$58,02 \pm 1,26$
	через 1 месяц	$68,75 \pm 4,90$	$80,25 \pm 2,76^{**}$	$84,00 \pm 0,36^{***}$
	через 6 месяцев	$65,69 \pm 0,32$	$68,36 \pm 1,45$	$80,56 \pm 1,47^*$
	через год	$61,35 \pm 0,65$	$65,32 \pm 1,15$	$62,45 \pm 1,5$
Лимфоциты в состоянии апоптоза	до лечения	$44,10 \pm 4,34$	$42,14 \pm 1,3$	$45,56 \pm 2,06$
	через 1 месяц	$41,67 \pm 5,27$	$26,33 \pm 2,88^{***}$	$16,00 \pm 0,36^{***}$
	через 6 месяцев	$39,75 \pm 2,54$	$38,15 \pm 2,69$	$26,17 \pm 0,58^{***}$ $p_{2-4} \pm 0,001$ $p_{3-4} \pm 0,01$
	через год	$40,12 \pm 0,32$	$38,15 \pm 1,34$	$39,75 \pm 1,34$

Примечание: * - здесь и далее – различия с точкой до лечения достоверны при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,01$, *** - при $p < 0,001$ согласно критерию t Стьюдента

ОСТЕОМИЕЛИТ ПОСЛЕ ОСТЕОСИНТЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАКРЫТЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Р.А. Крючков, М.С. Кунафин, С.Н. Хунафин

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, кафедра скорой помощи и медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии ИПО, г. Уфа
МБУЗ Городская клиническая больница №18, хирургическое отделение

Крючков Роман Александрович,

заочный аспирант кафедры скорой помощи и медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии БГМУ, 450075, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Блюхера, д. 3, тел: 8 (347) 235-30-47, e-mail: rkryuchkov@yandex.ru

Кунафин Марат Саубанович,

зав. кафедрой скорой помощи и медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии БГМУ, д-р мед. наук, профессор,

Хунафин Саубан Нурлыгаянович,

д-р мед. наук, профессор

В связи с расширением показаний к остеосинтезу с применением металлоконструкций при оперативном лечении закрытых переломов костей увеличивается частота послеоперационного остеомиелита. Нами анализированы результаты лечения 102 больных с послеоперационным остеомиелитом, находившихся на лечении в МУ ГКБ №18 в 2008-2011 гг.

Мы исследовали лабораторные показатели (уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и лейкоцитарный индекс интоксикации) у 25 больных, перенесших остеосинтез с применением металлоконструкций при закрытых переломах трубчатых костей.

После металлостеосинтеза закрытых переломов трубчатых костей в 3,2% случаях развивался послеоперационный остеомиелит. Выявлены изменения лабораторных показателей у 16(64%) больных, в остальных случаях показатели были в пределах нормы. Исследование уровней прокальцитонина, С-реактивного белка и лейкоцитарного индекса интоксикации не имеют значимой практической ценности для прогнозирования послеоперационного остеомиелита.

Ключевые слова: остеомиелит, послеоперационное осложнение, послеоперационный остеомиелит.

OSTEOMYELITIS AFTER OSTEOSYNTHESIS USING OF METAL IN PATIENTS WITH CLOSED FRACTURES OF TUBULAR BONES

R.A. Kryuchkov, M.S. Kunafin, S.N. Khunafin

Bashkir State Medical University, Department of First Aid and Disaster Medicine with courses of Thermal Injury and Transfusion, Ufa
City Clinical Hospital №18, Surgical Department

In connection with the expansion of indications for osteosynthesis with the use of metal, the surgical treatment of closed fractures of the bones, increases the frequency of postoperative osteomyelitis. We analyzed the results of treatment of 102 patients with postoperative osteomyelitis treated at City Clinical Hospital number 18 in 2008-2011.

We investigated laboratory parameters (levels of procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte index of intoxication) in 25 patients undergoing osteosynthesis using metal structures in closed fractures of tubular bones.

After osteosynthesis using metal structures in closed fractures of tubular bones in 3,2% of cases developed postoperative osteomyelitis. The changes in laboratory parameters in 16 (64%) patients, in other cases results were within normal limits. Study of the levels of procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte index of intoxication do not have significant practical value for predicting postoperative osteomyelitis.

Keywords: osteomyelitis, postoperative complication, postoperative osteomyelitis.

Введение

В последние годы широко внедряется в клиническую практику остеосинтез с применением металлоконструкций при лечении изолированных закрытых переломов трубчатых костей и при поли-травме [5].

Совершенствование, разработка и внедрение новых материалов, менее травматичных технологий, не привели к снижению количества послеоперационных осложнений в целом. В связи с расширением показаний к остеосинтезу с применением металлоконструкций при оперативном лечении закрытых переломов костей, увеличивается число гнойных осложнений [1].

Частота возникновения послеоперационного остеомиелита, по данным различных авторов, колеблется от 2 до 22,4% [2,4,6].

На протяжении многих лет для диагностики послеоперационного остеомиелита используется рентгенологический метод. Однако, большинство исследований показывают, что клинично-рентгенологические признаки остеомиелитического процесса различной этиологии манифестируют лишь на поздних стадиях развития заболевания [3,7].

Анализируя многочисленные работы, посвященные диагностике послеоперационного остеомиелита, остается еще много не решенных вопросов.

Цель исследования явилось определение частоты возникновения и структуры послеоперационного остеомиелита и разработка методов ранней диагностики.

Задачи исследования

1. Изучить частоту возникновения, структуру послеоперационного остеомиелита по данным МУ ГКБ №18 за 2008-2011 гг.

2. Оценить значимость определения уровней прокальцитонина, С-реактивного белка и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) в ранней диагностике послеоперационного остеомиелита.

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты лечения 102 больных с послеоперационным остеомиелитом, находившихся на лечении в МУ ГКБ №18 в 2008-2011 гг.

Для прогнозирования развития послеоперационного остеомиелита (классификация Амирасланов Ю.А., 2005г) у 25 больных с изолированными закрытыми переломами, перенесших остеосинтез с применением металлоконструкций исследовали лабораторные показатели (уровень прокальцитонина, С-реактивного белка и ЛИИ). Забор анализов проводился трехкратно: до оперативного лечения, на 5-7-е сутки и на 30-40-е сутки после операции,

исследования выполнены в иммунологической лаборатории ГКБ №18.

Для полуколичественного определения уровня прокальцитонина в плазме использовался иммунохроматографический прокальцитонин экспресс тест (BRAHMS PCT-Q, Германия). Иммуноферментным анализом определялось количественное содержание С-реактивного белка в плазме. Высчитывался ЛИИ по методике Я.Я. Кальф-Калифа:

$$\text{ЛИИ} = (\text{С} + 2\text{П} + 3\text{Ю} + 4\text{Ми}) \times (\text{Пл} + 1) / (\text{Мо} + \text{Ли}) \times (3 + 1)$$

где С - сегментоядерные нейтрофилы, П - палочкоядерные, Ю - юные, Ми - миелоциты, Пл - плазматические клетки, Мо - моноциты, Ли - лимфоциты, Э - эозинофилы.

Результаты и обсуждение

Больных, оперированных в отделении травматологии ГКБ №18, было 80 (78,43%), в ГКБ №21 - 4 (3,92%), городской госпиталь ветеранов войн - 3 (2,94%), ГКБ №22 - 1 (0,98%), ГКБ №13 - 1 (0,98%), в других больницах Республики Башкортостан - 13 (12,75%). В отделении травматологии МУ ГКБ №18 за анализируемый период выполнено 2497 остеосинтезов с применением металлоконструкций, из них у 80 (3,2%) развился послеоперационный остеомиелит.

Мужчин было 75 (73,5%), женщин - 27 (26,5%). Работавших было 57 (55,9%), неработающих - 45 (44,1%). По возрасту пациенты распределились следующим образом: от 15 до 30 лет - 17 (16,7%), 30-45 лет - 21 (20,6%), 45-60 лет - 43 (42,1%), 60 лет и выше - 21 (20,6%).

Остеосинтез выполнен на плечевой кости в 14 (13,8%) случаев; на костях предплечья - 3 (2,9%); ключице - 10 (9,8%); костях таза - 3 (2,9%); бедренной кости - 5 (4,9%); голени - 35 (34,3%); надколеннике - 5 (4,9%); пяточной кости - 9 (8,9%); костях пальцев - 2 (1,9%).

Накостный остеосинтез проведен у 75 (73,6%) больных; наложены спицы 18 (17,7%) больным; интрамедуллярный остеосинтез проведен 8 (7,8%) и протезирование тазобедренного сустава выполнено 1 (0,9%) больному.

Больные поступали после оперативного лечения в травматологическое отделение в течение 2 мес. - 22 больных, с 2 до 6 мес. - 32, с 6 мес. до 1 года - 29 и после года - 19 больных.

При исследовании раневого отделяемого из свищей выявлено - Staphylococcus aureus - 61,8%; Staphylococcus epidermidis - 6,9%; Enterobacter faecalis - 3,9%; Corynebacter xerosis - 7,8%, микробные ассоциации - 19,6%.

Оперирован 81 больной с послеоперационным остеомиелитом: удаление металлоконструкций

выполнено 60 (58,8%) больным; секвестрнекрэктомия – 11 (10,8%); вскрытие абсцессов и флегмон – 10 (9,8%). Консервативная терапия проводилась 21 (20,6%) больному.

Изучены маркеры острой фазы воспаления у 25 больных, перенесших металлостеосинтез при лечении закрытых переломов трубчатых костей, из них мужчин было 16 (64%), женщин 9 (36%). Возрастные группы составили: 20-30 лет – 2 (8%) человека, 31-40 лет – 3 (12%), 41-50 лет – 5 (20%), 51-60 лет – 10 (40%), старше 60 лет – 5 (20%) человек.

Проведен металлостеосинтез верхней конечности (предплечье, плечо, ключица) у 10 (40%) больных, нижней конечности (голень, бедро, тазобедренный сустав) – у 15 (60%).

В таблице 1 представлены результаты анализа лабораторных показателей группы наблюдения.

Таблица 1

Лабораторные показатели больных группы наблюдения (n=25)

Показатели	С-реактивный белок (мг/л)	ЛИИ	Прокальцитонин (нг/мл)
До операции	37,6±8,03	0,62±0,10	Отр.
5-7 сутки	46,8±7,85	0,75±0,10	Отр.
30-40 сутки	44,8±7,55	0,61±0,10	Отр.

Выявлены изменения лабораторных показателей у 16 (64%) больных, в остальных случаях показатели были в пределах нормы.

В ходе клинического наблюдения у 5 (20%) больных из основной группы было отмечено нагноение послеоперационных ран, в том числе у 2 больных в отдаленном периоде после оперативного лечения развилась клиника послеоперационного остеомиелита. Пациенты наблюдались не менее 5 месяцев после оперативного лечения.

Повышение С-реактивного белка, в большей степени связано с оперативным вмешательством как реактивный ответ организма, а не с возможным развитием послеоперационного остеомиелита. Прокальцитонин в плазме крови у исследованных больных не выявлялся, что не дает оснований считать развившиеся осложнения как системную воспалительную реакцию. ЛИИ по методу Я.Я. Кальф-Калифа в норме до 1,5 ед. Повышение данного показателя у 2 больных не является показательным при рассмотрении в общей характеристике заболевания.

Таким образом, исследование уровней прокальцитонина, С-реактивного белка и ЛИИ не имеют значимой практической ценности для прогно-

зирования послеоперационного остеомиелита, что требует дальнейшего изучения и разработки данного направления.

Выводы

1. Результаты наших клинических наблюдений свидетельствуют о том, что после остеосинтеза с использованием металлических конструкций при закрытых переломах костей в 3,2% случаях развивается послеоперационный остеомиелит. Чаще всего послеоперационный остеомиелит возникает после накостного остеосинтеза костей голени.

2. Возбудителем послеоперационного остеомиелита в 61,8% случаев является золотистый стафилококк.

3. Уровень прокальцитонина, С-реактивного белка и ЛИИ не имеет достоверной прогностической значимости развития послеоперационного остеомиелита.

Список литературы

1. Блокируемый остеосинтез при переломах длинных костей: опыт применения и результаты лечения / С.В. Сергеев, А.В. Джоджуа, Н.В. Загородний [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2005. - № 2. - С. 40-45.
2. Котельников Г.П. Острый гематогенный остеомиелит у взрослых / Г.П. Котельников, Е.А. Столяров, А.Г. Сонис // Гений ортопедии. - 2009. - № 4. - С. 17-24.
3. Миromanов А.М. Доклиническая диагностика хронического травматического остеомиелита при переломах длинных костей конечностей / А.М. Миromanов, Д.Ю. Борзунов // Гений ортопедии. - 2012. - № 4. - С. 21-23.
4. Никитин Г.Д. Хирургическое лечение остеомиелита / Г.Д. Никитин, А.В. Рак, С.А. Линник. - СПб.: Русская графика, 2000. - 288 с.
5. Capobianco C.M. Abductor hallucis muscle flap and staged medial column arthrodesis for the chronic ulcerated charcot foot with concomitant osteomyelitis / C.M. Capobianco, T. Zgonis // Foot Ankle Spec. - 2010. - Vol. 3. - № 5. - P. 269-73.
6. Chronic osteomyelitis at the Ouagadougou teaching hospital (Burkina Faso). A retrospective study of 102 cases (1996-2000) / S.I. Nacoulma, D.D. Ouedraogo, E.W. Nacoulma [et al.] // Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique. - 2007. - Vol. 100. - № 4. - P. 264-268.
7. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic evaluation of reactivated post-traumatic/postoperative chronic osteomyelitis / A.P. Balanika, O. Papakonstantinou, C.J. Kontopoulou [et al.] // Skelet. Radiol. - 2009. - Vol. 38. - № 4. - P. 363-369.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Л.Н. Кудряшова, А.А. Кудряшов, О.М. Петрова

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер

Кудряшова Любовь Николаевна,

зав. отделением паллиативной помощи РКОД, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, гл. внештатный онколог г. Уфы, канд. мед. наук, 450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/2, тел. 8 (347) 227-06-88, e-mail: kudryashova-lyubov-777@mail.ru

Кудряшов Алексей Александрович,

врач-интерн кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ,

Петрова Ольга Михайловна,

врач-интерн кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ

В статье представлен материал о принципах лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных на примере опыта работы отделения паллиативной помощи Республиканского клинического онкологического диспансера г.Уфы. Подробно изложены структура отделения, методы и схемы лечения боли у больных генерализованными формами рака.

Ключевые слова: паллиативная помощь, боль, злокачественное новообразование, фармакотерапия.

TREATMENT OF THE CHRONIC PAIN SYNDROME AT THE INCURABLE ONCOLOGICAL PATIENTS

L.N. Kudryashova, A.A. Kudryashov, O.M. Petrova

Bashkir State Medical University, Ufa
Republican Clinical Oncological Dispensary

The material is presented in article about the principles of treatment of a chronic pain syndrome at oncological patients on the example of experience of office of the palliative help of the Republican clinical Oncology Dispensary of Ufa. The office structure, methods and schemes of treatment of pain at patients with generalized forms of a cancer are in detail stated.

Keywords: palliative help, pain, malignant new growth, pharmacotherapy.

Актуальность

Проблема хронической боли на сегодняшний день остается нерешенной не только в России, но и других экономически развитых странах. Это связано с тем, что 30-50% из общего числа онкологических больных испытывают постоянные болевые ощущения различной степени интенсивности, а у 78-87% пациентов с генерализованными формами заболевания боль является ведущим проявлением основной патологии, а это, в свою очередь, значительно снижает качество жизни больных [1,4].

Улучшение качества жизни пациентов, вопреки прогрессированию смертельного заболевания,

является целью паллиативной помощи, которая заключается в предупреждении и облегчении страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценки и купированию боли и других симптомов [2]. Одной из приоритетных задач паллиативной помощи является оказание полноценной обезболивающей терапии онкологическим больным. По заявлению экспертного комитета ВОЗ по терапии онкологической боли и активной паллиативной помощи: «Свобода от боли должна рассматриваться как право каждого онкологического больного, а доступность болеутоляющих средств – как выражение уважения к этому праву» (1990 г.). Несмотря на воз-

растающее внимание к этой проблеме в последние два десятилетия почти каждый третий онкологический больной (более 28%) не получает адекватного обезболивания даже в экономически развитых странах [1,3].

Важность проблемы обозначена в Приказе МЗ РФ от 21 декабря 2012 года № 1343н «Об утверждении порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению», где указано, что в паллиативном лечении нуждаются не только больные с генерализованными формами рака, но и пациенты с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями терапевтического, неврологического и других профилей [5].

Материалы и методы

В основу статьи положены фактические данные об уровне оказания паллиативной помощи онкологическим больным в отделение паллиативной помощи (ОПП) Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД) г. Уфы. При этом использовались официальные отчетные документы: формы 7 и 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» по Республике Башкортостан (РБ). Статистическая обработка и анализ данных производилась средствами Microsoft Windows XP с помощью компьютерных программ Microsoft Word XP, Microsoft Excel XP с применением методов аналитической и санитарной статистики [6].

Результаты и обсуждение

Хронический болевой синдром (ХБС) онкологического генеза отличается от всех других видов. Впервые появившаяся и постоянно нарастающая боль в сочетании с тяжелым психологическим состоянием неизлечимо больного человека, взаимно подкрепляясь, создают сложный комплексный механизм так называемой патологической боли, отличающейся от физиологической боли, имеющей адаптивное значение и направленной на мобилизацию защитных сил организма. Хроническая боль у онкологических больных, длящаяся неделями и месяцами, сама превращается в тяжелую хроническую болезнь, угнетает кровообращение, дыхание, иммунитет, вызывает метаболические расстройства, депрессию, суицидальные мысли и настроения и, тем самым, сокращает как качество, так и длительность жизни [2].

Разберем принципы лечения ХБС у больных генерализованными формами рака на примере анализа работы ОПП РКОД г. Уфы за 2010 - 2012 гг.

Структура ОПП включают следующие подразделения:

I Стационарная служба – отделение паллиативной помощи на 22 койки.

II Амбулаторная служба – кабинеты паллиативной помощи (КПП) № 1, 2 с процедурными и манипуляционными кабинетами.

III Выездная служба – 2 бригады (врачебно-сестринская и сестринская).

Все структурные подразделения ОПП находятся в тесном функциональном взаимодействии и рабо-

тают как единое целое, что позволяет значительно увеличить объем медицинских услуг и улучшить качество оказания паллиативной помощи. Основные показатели работы стационара ОПП представлены в таблице 1.

Таблица 1
Основные показатели работы стационара ОПП за 2010 – 2012 годы

Показатели	Годы		
	2010	2011	2012
Всего пролечено больных	227	243	325
Выписано больных	220	227	313
Умерло больных	7	16	12
Летальность	3,0%	6,5%	3,6%
Проведено койко - дней	3178	3402	4656
Среднее пребывание больного на койке	14	14	15

За 3 года увеличилось количество больных получивших стационарное лечение в ОПП с 227 до 325 человек (на 30,2%), что связано с реорганизацией структуры паллиативной помощи и увеличением числа коек. Среднее пребывание больного на койке за три года не изменилось и составляло в среднем 14 койко-дней.

Анализ работы за данный период показал, что женщин получивших лечение в ОПП, немного больше по сравнению с мужчинами, показатель за 2012 год составил 50,5% и 49,5% соответственно. Из числа получивших лечение в стационарных условиях в 2012 году - 76,3% составили жители города Уфы, 22,5% - жители районов и других городов РБ и 1,2% - жители других городов России.

Распределение больных злокачественными опухолями, находящихся в ОПП на лечение по локализации опухолевого процесса представлены на рис. 1., а по возрасту – в таблице 2.



Рис. 1. Распределение больных, находящихся на стационарном лечении в ОПП, по локализации опухолевого процесса

Установлено, что основная доля больных ЗН, получавших симптоматическое лечение в ОПП в 2012 году, приходится на возрастные группы от 61 до 70 лет (36,6%) и от 51 до 60 лет (30,2%).

Таблица 2

Распределение больных, получивших стационарное лечение по возрастным группам, абс.число, %

Возрастная группа	Абс. число	%
от 21 до 30 лет	10	3,1
от 31 до 40 лет	21	6,5
от 41 до 50 лет	33	10,2
от 51 до 60 лет	98	30,2
от 61 до 70 лет	119	36,6
от 71 до 80 лет	43	13,2
от 81 и старше	5	1,5

Для оценки силы боли у пациентов использовалась шкала вербальных оценок (ШВО), предложенную ВОЗ в 1989 году: 0 баллов – нет боли, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – нестерпимая боль (рис. 2).



Рис. 2. Традиционная стратегия терапии боли

Интенсивность боли определялась на основе субъективной оценки больного и эффективности применения определенной группы анальгетиков. При этом учитывалось, что ненаркотические анальгетики эффективны при слабой боли, слабые опиаты (кодеин и трамал) – при умеренной, а сильно-

действующие опиаты и опиоиды – при сильной и нестерпимой.

По степени выраженности ХБС наибольшее число больных в стационаре было с умеренной – 43,4% и сильной болью – 25,2% (рис. 3).

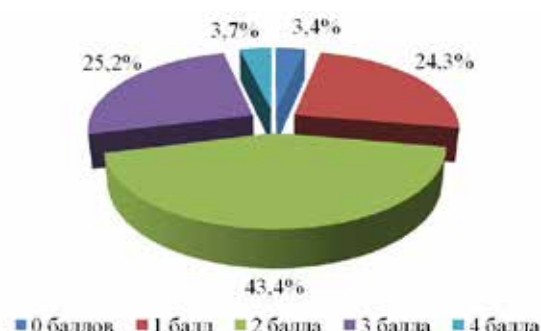


Рис. 3. Выраженность ХБС у больных, получавших лечение в стационаре ОПП

Сопоставительный анализ историй болезни пациентов, получавших лечение ХБС в стационарных условиях, показал, что в зависимости от интенсивности болевого синдрома, были использованы следующие схемы лечения (таблицы 3, 4, 5).

Следует отметить, что в стационарных условиях всем больным проводилось симптоматическое лечение, направленное на купирование ХБС и улучшение качества жизни. При назначении анальгетиков соблюдались следующие принципы:

1. Анальгетики подбирались «по восходящей», ступенчато - от более слабого, к более сильному.

2. Дозу анальгетика подбирали индивидуально, увеличивая «по нарастающей», т.е. по мере нарастания боли у пациента. Правильной дозой анальгетика считалась такая, которая адекватно снижала боль на приемлемый период времени (на 4 ч и более).

Схема фармакотерапии слабой боли (1 балл по ШВО)

Препараты	Время назначения (час.)																							
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24						
Кетонал-ретард 150 мг 1таб. 2 раза в сут.				+												+								
Дексаметазон 5 мг по 2 таб. утром после еды			+																					
Карбамазепин 200 мг по 1 таб. х 2 раза в день			+														+							
Ивадал 10 мг 1 таб. на ночь																	+							

Таблица 3

Схема фармакотерапии умеренной боли (2 балла по ШВО)

Препараты	Время назначения (час.)																							
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24						
Трамал-ретард 100 мг 1-2 таб. 2 раза в сут.					+												+							
Кетонал-ретард 150 мг 1таб. 2 раза в сут.				+												+								
Дексаметазон 5мг по 2 таб. утром после еды, 1 таб. днем после еды			+					+																
Карбамазелин 200мг по 1 таб. 2 раза в день			+														+							
Ивадал 10мг 1 таб. на ночь																	+							

Таблица 4

Таблица 5

Схема фармакотерапии сильной и нестерпимой боли (3–4 балла по ШВО)

Препараты	Время назначения (час.)																							
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24						
Морфин сульфат котинус 30 мг по 1 таб. 2 раза в сут.					+												+							
Кетонал-ретард 150 мг 1таб. 2 раза в сут.				+												+								
Дексаметазон 5 мг по 2 таб. утром после еды, 2 таб. днем после еды			+					+																
Карбамазепин 200 мг по 1 таб. х 2 раза в день			+														+							
Амитриптилин 25 мг по 1 таб. 2 раза в сут.				+												+								
Ивадал 10 мг 1 таб. на ночь																	+							

3. Анальгетики назначались «по часам», а не «по требованию», т.е. определив время действия анальгетика, предупреждали боль, а не боролись с ней после ее возникновения.

4. Дозу анальгетиков увеличивали в зависимости от времени суток (вечером, ночью) или при других, усугубляющих боль, условиях (например, при движении).

5. Особое внимание уделялось лечению бессонницы.

6. Предпочтение отдавали неинвазивному приему препаратов (per os, per rectum, под язык),

7. Активно назначались коанальгетики и другие вспомогательные средства, потенцирующие эффект анальгетиков и/или устраняющие их побочные эффекты и облегчающие другие мучительные симптомы рака.

8. Регулярно проводился контроль за динамикой состояния пациента, эффективностью анальгезии (аналгезиметрия) с целью своевременной коррекции назначений. Аналгезиметрию проводили через 45–60 мин. после первого введения анальгетиков (для оценки эффекта анальгезии), через несколько часов (для определения длительности анальгезии), через 1–2 дня после первых назначений, а в дальнейшем – еженедельно.

С целью купирования ХБС в условиях стационара также проводились: региональные блокады – 29,2% больных; тотальная внутривенная тиаминизация – 12% больных, цианокобаламиновая анестезия – 30,2% больных. При сильной и нестерпимой боли, как правило, невропатической боли использовалась пролангированная эпидуральная опиат – анальгезия с подкожным туннелированием катетера (1,5%).

С целью детоксикации широко использовалась инфузионная терапия, в том числе с использованием раствора гипохлорита натрия 3%, приготовленного на аппарате "ЭДО – 4", а также озонотерапия.

В отделении у данной категории пациентов проводились: торакоцентез – 30,2% больных, лапароцентез – 18,8% больных с последующей длительной катетеризацией полостей. Кроме того имели место мероприятия по стимуляции деятельности кишечника и диуреза (таблица 6).

Таблица 6

Основные манипуляции, проведенные больным в ОПП (амбулаторно, в стационаре, на дому)

Вид манипуляции	Амбулаторно	В стационаре	На дому
Фармакотерапия болевого синдрома	3979	325	1383
Пролангированная эпидуральная опиат – анальгезия с подкожным туннелированием катетера	2	5	-
Региональные блокады	214	95	55
Тотальная внутривенная тиаминизация	8	319	-
Цианокобаламиновая анестезия	60	98	30
Внутривенная детоксикация раствором гипохлорита натрия 3% аппарат "ЭДО-4"	422	35	32
Озонотерапия	35	182	19
Торакоцентез, в том числе с длительной катетеризацией плевральной полости	169	98	13
Лапароцентез, в том числе с длительной катетеризацией брюшной полости	145	61	7
Паллиативная и симптоматическая полихимиотерапия	4	163	-
Паллиативная и симптоматическая лучевая терапия	5	129	-
Длительная катетеризация центральных вен	2	21	-
Катетеризация периферических вен	71	412	-
Инвазивная фармакотерапия (инфузионная терапия, в/в, в/м, п/к инъекции)	8788	54031	480
Мероприятия по стимуляции деятельности кишечника	-	182	36
Стимуляция диуреза, катетеризация мочевого пузыря	5	365	36
Перевязки	2178	84	103
Психотерапия, инструктаж	8086	325	1383
Медико – социальный уход за больным	-	-	1383

Следует отметить, что за все время нахождения в стационаре с больными и родственниками проводились сеансы психотерапии.

Помимо перечисленного для лечения больных генерализованными формами рака в стационарных условиях с целью купирования ХБС и улучшения качества жизни в 2012 году использовались и специальные методы лечения: химиотерапия – 41,8% (136 больных); лучевая терапия – 31,4% (102 больных); хирургическое – 1,2% (4 больных); химио-лучевое – 8,3% (27 больных); симптоматическая терапия – 100% (325 больных) (рис. 4).



Рис. 4. Виды специальных методов лечения, проводимых в стационаре ОПП

Одним из важных направлений работы ОПП является амбулаторный прием инкурабельных онкологических больных. Как было сказано выше, консультация больных осуществляется в двух кабинетах, расположенных в поликлиниках №№ 1, 2 РКОД.

За 2012 год было принято 3979 онкологических больных с ХБС, из них 1036 первичных и 2943 повторных пациентов (таблица 7).

Таблица 7

Количество больных, получивших лечение в кабинетах противоболевой терапии

Место консультации	Первичные пациенты	Повторные пациенты	Всего больных
Противоболевой кабинет	1036	2943	3979
Стационар (РКОД и др. ЛПУ)	125	552	677
На дому	461	922	1383

На амбулаторном приеме с целью купирования ХБС больным так же проводился: подбор схем фармакотерапии (100%); региональные блокады – 5,4% (214 больных), цианкобаламиновая анестезия – 1,5% (60 больных), пролонгированная эпидуральная опиат – анальгезия с подкожным туннелированием катетера – 0,1% (2-е больных) (таблица 6). Для снятия интоксикации дыхательной недостаточности в амбулаторных условиях так же как и в стационаре широко использовалась инфузионная терапия, в частности, гипохлоридом натрия 3% и озонотерапия. За 2012 год проведено: торакоцентезов – 4,2% (169 больных); лапароцентезов – 3,6% (145 больных).

Для оказания помощи самой тяжелой категории больных, не имеющих возможности посетить врача в поликлинике, осуществляется выезд на дом, где и оказывается необходимая помощь. Для этих целей сформированы врачебная и врачебно – сестринская бригады.

В течение 2012 года осуществлено 1383 выездов на дом (таблица 6). При этом на дому осуществлялся подбор схем лечения боли (100%), проводились региональные блокады – 4,0% (55 больных), лапароцентезы – 0,5% (7 больных), торакоцентезы – 1,0% (13 больных), а также инфузионная терапия направленная на поддержание жизненно важных функций. При отсутствии эффекта противоболевой терапии, больные госпитализировались в ОПП на стационарное лечение. При выезде на дом со всеми пациентами, а так же их родственниками, проводилась психотерапия.

Выводы

1. Основным методом лечения ХБС у инкурабельных онкологических больных является фармакотерапия (100%).

2. Современное лечение ХБС должно иметь комплексный, мультимодальный характер, подбираться строго индивидуально и основываться на принципах предупреждающей анальгезии.

3. При сильной и нестерпимой хронической боли (3 – 4 балла по ШВО), имеющей, как правило, невропатический характер, использовался комплексный подход в лечении с применением специальных методов лечения (химиотерапии, лучевой терапии, хирургических методов), а также проводниковой анестезии.

Список литературы

1. Абузарова Г.Р. Фармакотерапия боли у онкологических больных при паллиативной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения / Г.Р. Абузарова, Л.М. Александрова, В.Л. Тюрин, Н.М. Николаева. - М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 36 с.

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

3. Кудряшова Л.Н. Хроническая боль у онкологических больных / Л.Н. Кудряшова, В.Н. Ручкин, А.К. Гайсин, А.В. Мельничук. – Уфа: Издательство «Здравоохранение Башкортостана», 2011. – 44 с.

4. Паллиативная помощь онкологическим больным / Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова. – М: – 2006. – 190 с.

5. Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2012 года № 1343 «Об утверждении порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению».

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

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИОРГАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

А.Ю. Парфенов

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Парфенов Андрей Юрьевич,

врач-онколог отделения онкопроктологии

Республиканского клинического

онкологического диспансера,

кандидат медицинских наук,

450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1,

тел. 8 (347) 237-36-71,

e-mail: parfenov.md@gmail.com

Статья посвящена изучению отдаленных результатов мультиорганных операций при местнораспространенном раке толстой кишки. Прослежены результаты хирургического лечения 25 больных местно-распространенным колоректальным раком, оперированных с учетом ранее разработанной теории опухолевой пенетрации. Подтверждена состоятельность предложенной теории опухолевой пенетрации. При сравнении результатов лечения групп пациентов, страдающих локализованной формой рака толстой кишки и местно-распространенной, получены статистически сопоставимые результаты.

Ключевые слова: мультиорганные операции, колоректальный рак, опухолевая пенетрация.

LONG-TERM RESULTS OF MULTIORGAN PROCEDURES IN TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

A.Yu. Parfenov

Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia

This article is devoted to studying the long-term results of multiorgan procedures in treatment of colorectal cancer. We reviewed our experience with 25 patients who underwent surgical treatment about locally advanced colorectal cancer considering previously developed theory of tumor penetration. The reliability of this theory was confirmed. In comparison of two groups of patients with local and locally advanced colorectal cancer the results are similar.

Keywords: multiorgan procedures, colorectal cancer, tumor penetration.

Актуальность исследования

Несмотря на проводимые мероприятия по совершенствованию ранней диагностики колоректального рака (КРР), число больных с местнораспространенными формами рака остается на стабильно высоком уровне [5]. Сегодня в мире нет однозначного мнения в отношении мультиорганных операций. В литературе достаточно публикаций, в которых отражаются различные аспекты мультиорганных операций – показания, риск, особенности техники операций, осложнения и пр. Причем, если для моноорганных операций при раке разработаны стандарты объемов операций, то для МОО их практически нет. Традиционно считается, что при МР КРР на органе первого порядка (ПП) выполняется стандартная операция, как при локализованной форме рака. Операция на

органе второго порядка (ВП) или третьего порядка (ТП) при КРР, чаще носит органосохраняющий характер или органоуносящий по непринципиальным показаниям. Стандартом мультиорганной операции является моноблочный характер операции, без разъединения органов ПП и ВП. Если разъединение межорганных связей осуществляется без труда, то в этих случаях говорят о не истинном прорастании, что определяет объем операции – отказ от МОО либо уменьшение объема МОО. Опыт лечения больных с МР КРР свидетельствует о том, что большинство МОО носит циторедуктивный характер, поэтому у части пациентов в ближайшие годы возникает местный рецидив, и возможности дальнейшего лечения часто становятся бесперспективными. В данном исследовании ставилась задача доказать целесообраз-

ность выполнения мультиорганных операций при условии проведения лечения с учетом известных особенностей опухолевой пенетрации на смежные органы и ткани [1,2].

Цель исследования

Обоснование хирургического объема и клинической целесообразности проведения мультиорганных операций при местнораспространенном колоректальном раке.

Материалы и методы

На базе Башкирского республиканского клинического онкологического диспансера в 2005-2011

годах проведено клиническое исследование и изучение операционного материала после мультиорганных операций 50 больным при МР КРР. В ходе исследования получены следующие данные.

Инвазия первичной опухоли в орган ВП независимо от анатомических и функциональных аспектов имеет характерные особенности. Во-первых, было отмечено несоответствие периметра опухолевой инвазии на макро- и микроскопическом уровнях. При макроскопически не массивной инвазии на микроскопическом уровне отмечается объемное поражение даже вдали от макроскопически видимого участка прорастания первичной опухоли (рис. 1).

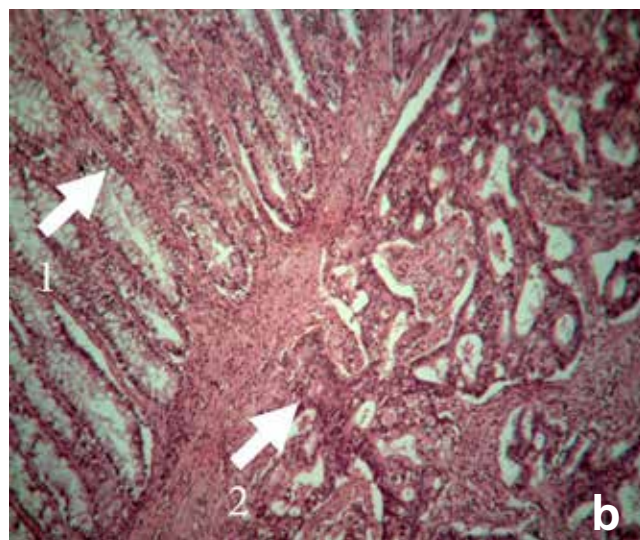
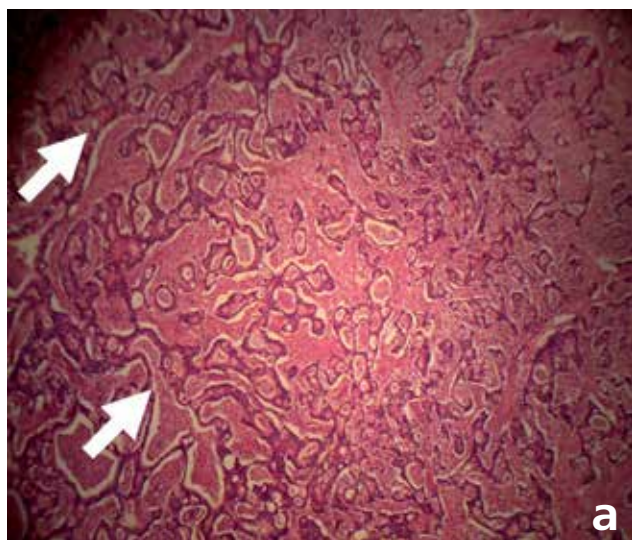


Рис. 1.

а. Мышечный слой маточной трубы. Гистологический срез сделан на уровне неизменной части маточной трубы. Стрелками показаны комплексы аденокарциномы, окраска гематоксилин-эозином, х 60;

б. Тонкая кишка, слизистая и подслизистый слои. Гистологический срез сделан в 3 см от макроскопически видимой границы опухолевой инвазии. Стрелками показан слизистый слой, свободный от опухолевой инвазии и подслизистый слой, тотально выполненный раковыми комплексами [1].

Окраска гематоксилин-эозином, х 150

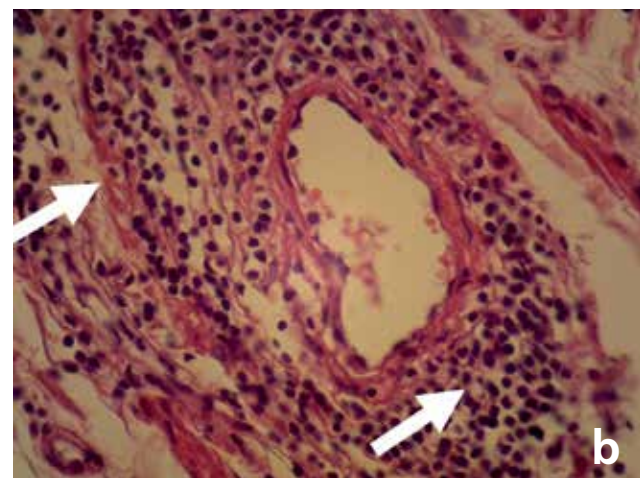
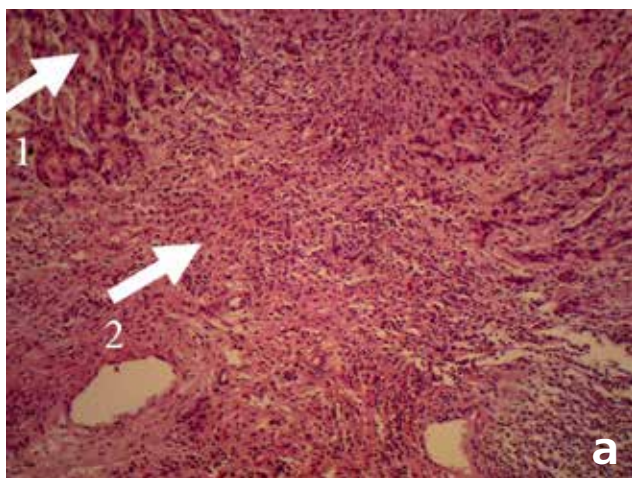


Рис. 2.

а. Мышечный слой маточной трубы. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Стрелками показаны комплексы аденокарциномы и лейкоцитарный вал [1], отграничивающий клетки рака.

Окраска гематоксилин-эозином, х 60;

б. Маточная труба. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация вокруг сосуда крупного калибра, явления васкулита. Стрелками показаны скопления лейкоцитов вокруг сосуда. Окраска гематоксилин-эозином, х 150

Во-вторых, во всех исследуемых случаях опухолевой пенетрации отмечено предшествующая ей воспалительная реакция с элементами экссудативного воспаления. А именно гиперемия сосудов с краевой концентрацией лейкоцитов, полиморфно-ядерная инфильтрация и формирование лимфоидных островков в зонах опухолевой инвазии (рис. 2).

Третьей характерной особенностью является утрата дифференцировки опухоли в органах ВП (рис. 3). Данный факт свидетельствует об увеличении злокачественности опухоли.

Опухолевая инфильтрация в органах ВП идет по пути наименьшего сопротивления, а именно клетки рака распространяются по наиболее разряженной строме, по ходу перивазальных и периневральных пространств (рис. 4).

В органах ВП, как и в органах ПП, отмечены процессы опухолевого неоангиогенеза и нелимфогенеза (рис. 5).

Так же в органах ВП были обнаружены характерные признаки типичные для метастазирования, а именно интравазация, перенос раковых комплексов и экстравазация (рис. 6).

Результатом работы стала теория опухолевой пенетрации. Которая доказывает, что опухолевая пенетрация происходит ввиду непосредственной близости опухоли и определяется прямым переходом опухолевых клеток на смежный орган. Было установлено, что процесс перехода первичной опухоли на смежные органы активен и протекает при участии воспалительной реакции. Без воспалительного компонента невозможен этап прямой опухолевой пенетрации.

Воспалительная реакция формирует условия для прямой опухолевой пенетрации. Сама воспалительная реакция инициируется опухолевой альтерацией. После этапа прямой пенетрации опухоли в орган второго порядка комплексы раковых клеток

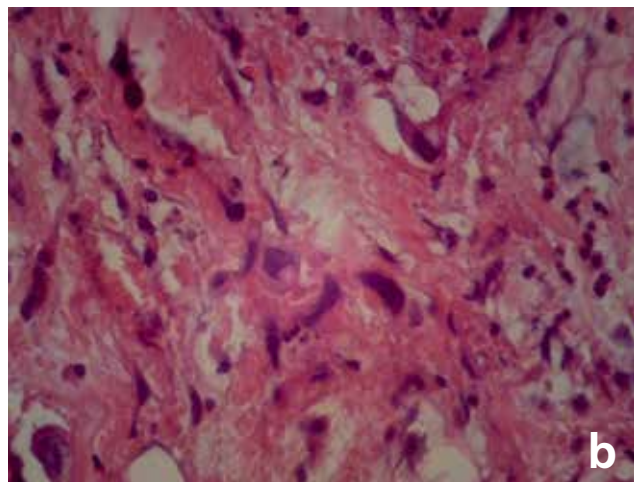
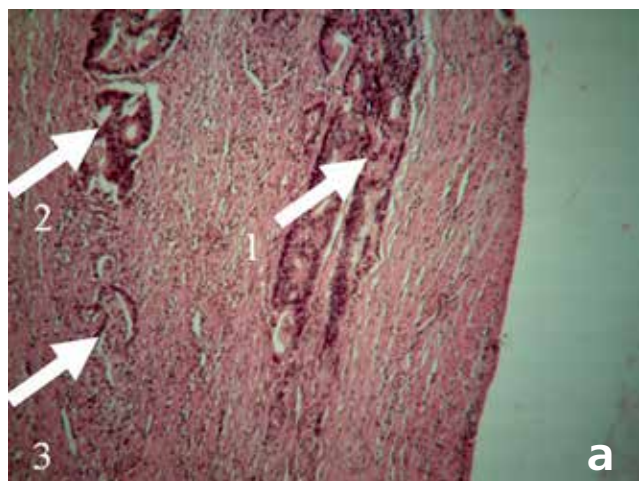


Рис. 3.

- а.** Мышечный слой тонкой кишки. В поле зрения представлены комплексы высокодифференцированной, умереннодифференцированной [1] и низкодифференцированной [2] аденокарциномы (показаны стрелками). Окраска гематоксилин-эозином, х 60;
- б.** Подслизистый слой желчного пузыря. Низкодифференцированная аденокарцинома в органе ВП, в органе ПП опухоль имела высокую степень дифференцировки. Окраска гематоксилин-эозином, х 150

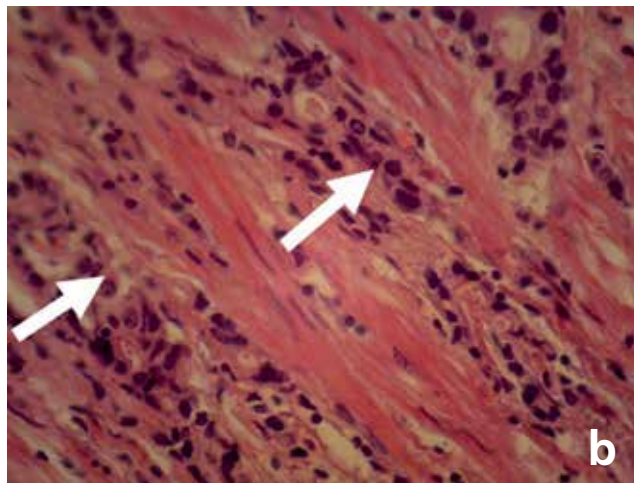
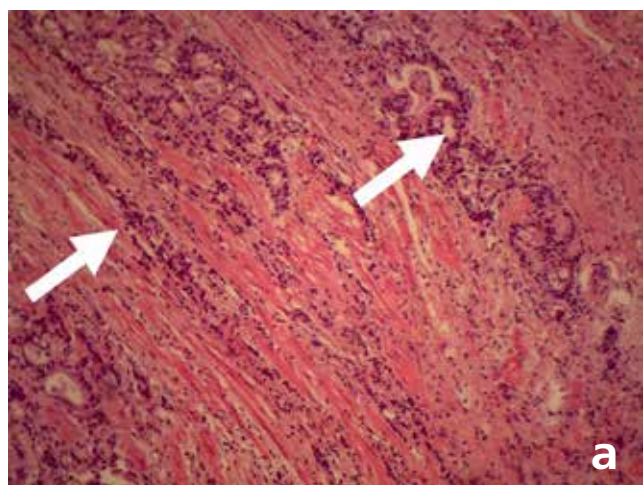


Рис. 4. а, б. Мышечный слой маточной трубы. Распространение раковых клеток по наименее плотным структурам стромы. Стрелками показаны раковые клетки, располагающиеся между мышечными волокнами. Окраска гематоксилин-эозином, х 60 и х 150

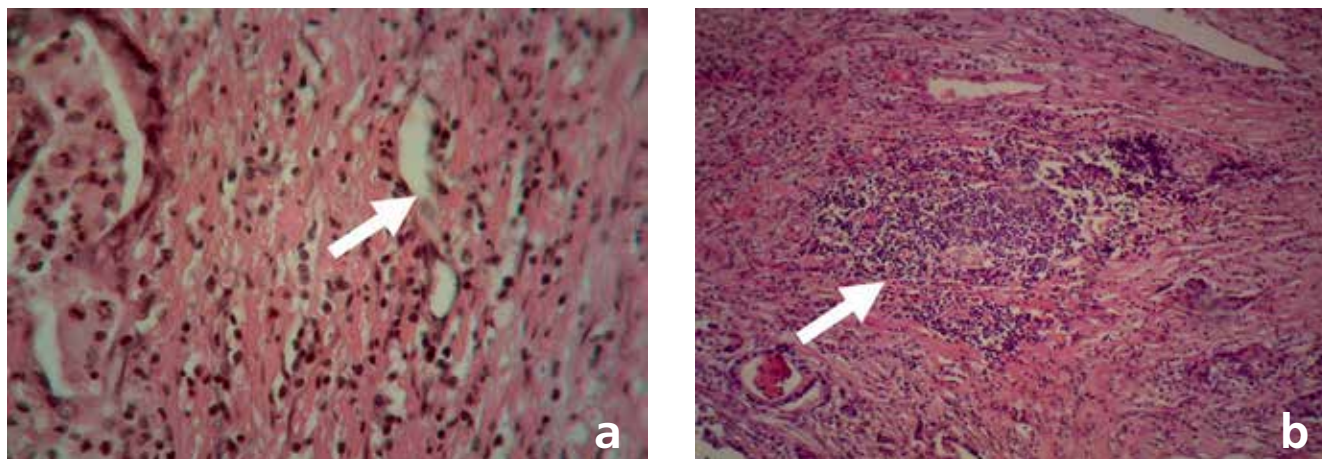


Рис. 5.

- а.** Мышечный слой тонкой кишки. Стрелкой показан новообразованный, незрелый сосуд. Окраска гематоксилин-эозином, х 150;
б. Мышечный слой желчного пузыря. Стрелкой показано массивное скопление лейкоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, х 60

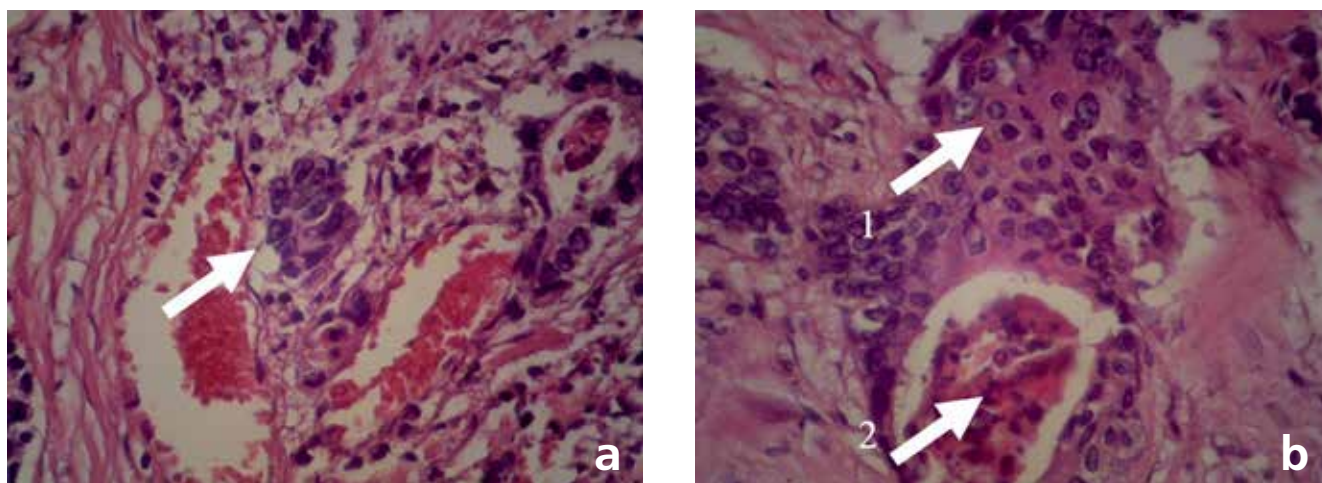


Рис. 6.

- а.** Подслизистый слой тонкой кишки. Кровеносный капилляр с разрушенной стенкой (показано стрелкой), через дефект стенки в сосуд проникают клетки аденокарциномы – этап интравасации. Окраска гематоксилин-эозином, х 150;
б. Подслизистый слой тонкой кишки. Кровеносный капилляр с флотирующим раковым комплексом – этап сосудистой миграции (показан стрелкой 1) и фиксированные раковые комплексы с выходом за пределы сосуда – этап экстравазации (показан стрелкой 2). Окраска гематоксилин-эозином, х 150.

распространяются по внеклеточному матриксу органа. В этом процессе также участвует воспалительная реакция, так как, создавая градиент давлений, определяет вектор миграции опухолевых клеток и создает условия, для продвижения клеток, разряжая межклеточное вещество путем выработки протеаз клетками иммунного ответа. Клетки рака распространяются по пути наименьшего сопротивления по ходу сосудов и нервов, по наиболее разреженному матриксу. В исследовании крайне редко отмечено прорастание опухоли в базальную мембрану органа второго порядка. Однако подслизистый слой органа второго порядка практически в 90% случаях имел тотальное поражение, причем поражение по площади превышало поражение серозного слоя органа второго порядка, что связано, по-видимому,

с наибольшей разреженностью слоя и с большим количеством сосудов и нервов. Сами клетки рака и воспалительная реакция активируют неоангиогенез и нелимфоцитогенез. Морфологически получено подтверждение каскадного метастазирования из органов второго порядка, а именно интравасация, перенос клеток и экстравазация раковых клеток. Тем самым подтверждена возможность вторичного лимфогенного и гематогенного метастазирования из органов второго порядка. Схематично это можно представить следующим образом (рис. 7).

Таким образом, при МР КРП с вовлечением полых органов и полной реализации этапов пенетрации рака толстой кишки операцией выбора на органе ВП должна выполняться стандартная операция с соблюдением принципов радикализма, так как поражение

смежных органов КРР носит инфильтративный характер. При МР КРР с вовлечением паренхиматозных органов и мягких тканей вторичные поражения носят ограниченный характер, что позволяет в качестве альтернативы рассматривать органосохраняющие хирургические вмешательства [3,4].

В настоящее исследование было включено 50 пациентов, страдающих колоректальным раком. Пациенты были разделены на две статистически сопоставимые группы. В исследуемую группу вошли 25 больных местно-распространенным колоректальным раком, в контрольную - 25 пациентов

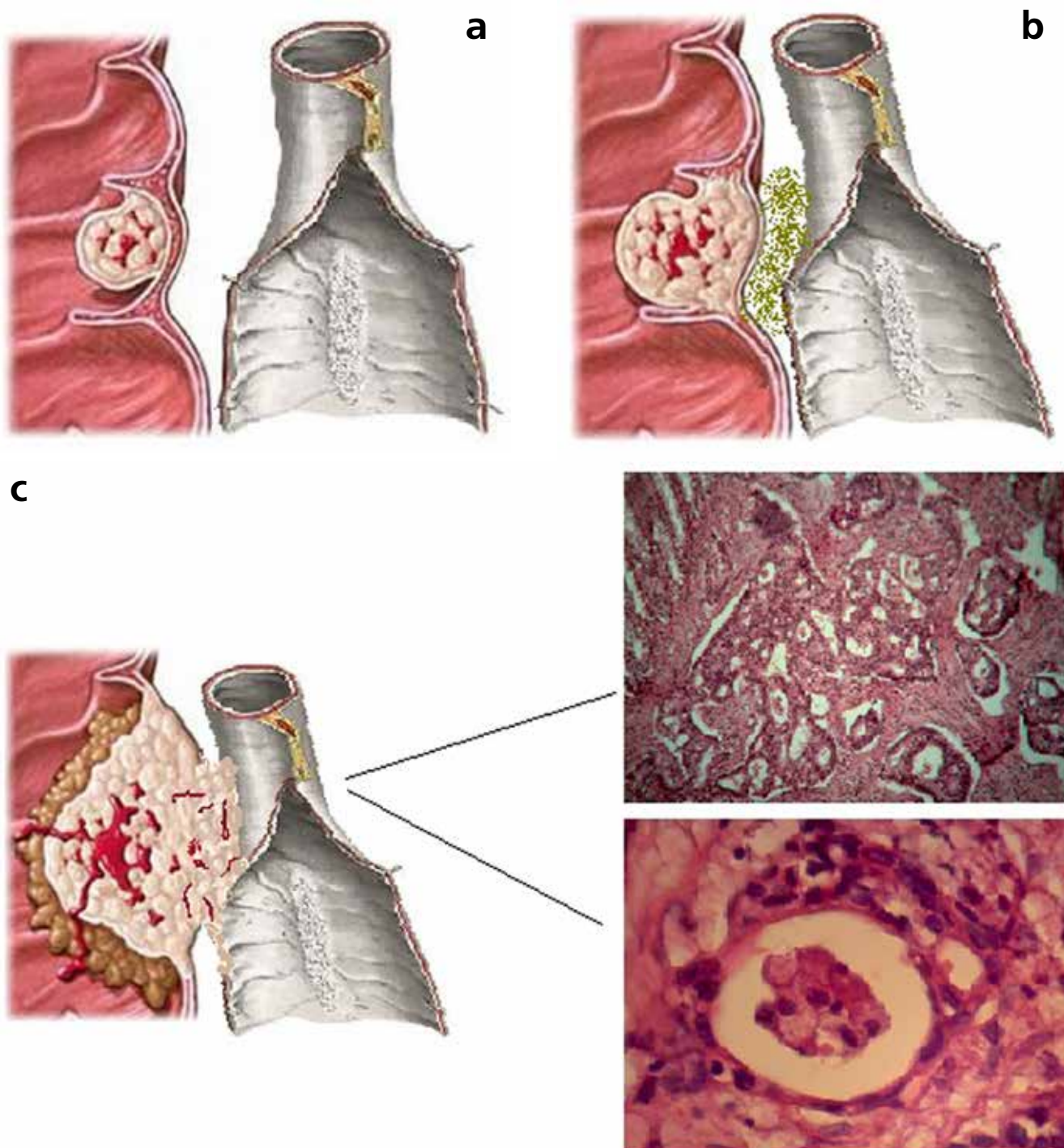


Рис. 7. Модель опухолевой пенетрации на смежные органы и ткани.

- а** – опухоль толстой кишки без инвазии серозного слоя и прилежащая интактная петля тонкой кишки;
б – индукция воспалительной реакции в органе ВП, способствующая адгезии прилежащей кишки и активации прямой пенетрации;
с – этап прямой пенетрации в орган второго порядка через разрушенную строму органа второго порядка, ангиогенез в органе второго порядка с дальнейшей сосудистой диссеминацией. Отдельно продемонстрированы: тотальное поражение подслизистого слоя органа второго порядка (с1) и капилляр с раковым комплексом (с2)

с локализованной формой рака толстой кишки. Средний возраст пациентов составлял 47,7 лет. Все пациенты, включенные в исследование, по факту хирургического лечения, не имели регионарных метастазов. Наличие которых расценивалось как критерий исключения из исследования. Так же к критериям исключения были отнесены исходная кахексия, интраоперационная перфорация опухоли и развитие гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Все пациенты перенесли хирургическое лечение согласно стандартам и с учетом ранее разработанной теории опухолевой пенетрации. Рассматривались отдаленные результаты лечения пациентов обеих групп, с учетом безрецидивного течения заболевания. Исследование, учитывая малую группу набора, носило простой сравнительный анализ.

Результаты и обсуждение

Проведено сравнение годовой летальности пациентов обеих групп, без учета причины смерти.

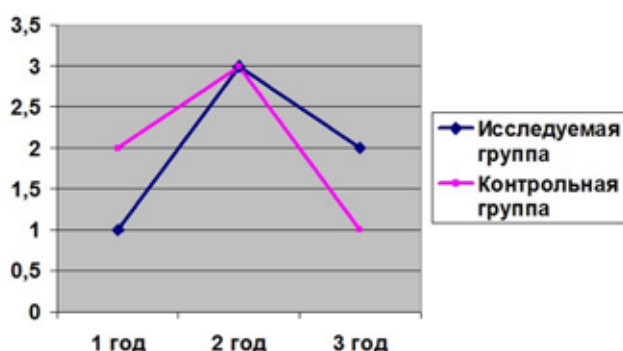


Рис. 8. Годовая летальность в исследуемой и контрольной группах пациентов, абс

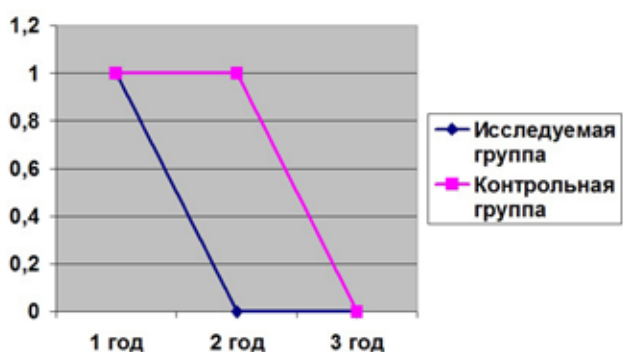


Рис. 9. Годовая летальность в исследуемой и контрольной группах пациентов, причина смерти - прогрессирование основного заболевания, абс

Как видно из диаграммы, результаты в обеих группах статистически сопоставимы. Перекрест уровня летальности отмечен на второй год после операции. В данной диаграмме показана летальность без учета причины смерти. При детальном изучении причин летальных исходов, выяснено, что от прогрессирования основного заболевания скончалось за весь исследуемый период лишь 3 пациента (один из исследуемой группы, двое из контрольной).

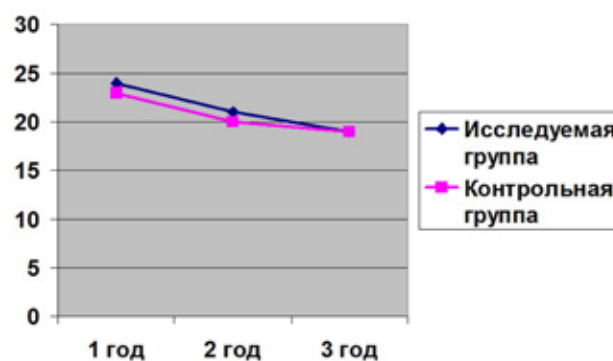


Рис. 10. Продолжительность жизни в исследуемой и контрольной группах, абс

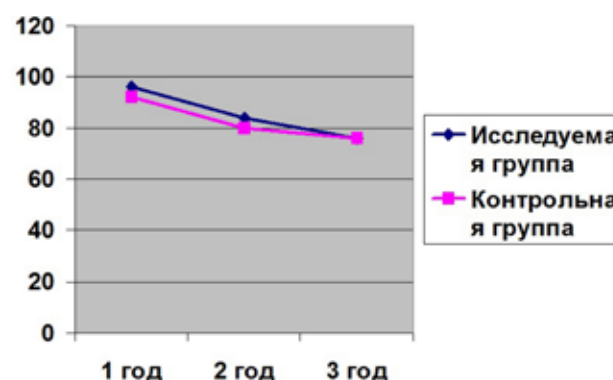


Рис. 11. Продолжительность жизни в исследуемой и контрольной группах, %

На диаграммах представлена продолжительность жизни пациентов обеих групп, без учета причины смерти в абсолютных и относительных показателях.

Как видно из представленных результатов отдаленные результаты лечения в обеих группах статистически сопоставимы. Полученные данные согласуются с данными центральных клиник. И свидетельствуют в пользу проведения мультиорганных операций. Однако необходимо сделать важное замечание. В наше исследование заведомо не включались пациенты с тяжелым исходным статусом и наличием сопутствующих заболеваний в декомпенсации. Что весьма характерно для пациентов с местно-распространенным колоректальным раком. Это довольно сложная группа пациентов, поступающих в клиники в достаточно тяжелом состоянии. Данный дизайн исследования был выбран лишь для набора статистически однородных групп пациентов. Естественно, в общей популяции следует ожидать не столь радужных результатов. Но в нашем исследовании ставилась цель проследить безрецидивную выживаемость, это оправдывает подобранные критерии включения. Второй, по-нашему мнению, определяющий момент в получении подобных результатов – учет особенностей опухолевой пенетрации в смежные органы и ткани. В определении объема хирургического пособия мы руководствовались теорией опухолевой пенетрации. При пенетрации опухоли в полые органы применялись массивные резекции и органоуносящие объемы хирургических

пособий. Напротив, при пенетрации опухоли в паренхиматозные ткани использовались более щадящие резекции. Исключение было сделано лишь в отношении селезенки, что не связано с нашими принципами, а лишь с невозможностью проведения достойного гемостаза.

Таким образом, суммируя ранее опубликованные материалы и полученные данные, считаем целесообразным дальнейшее расширение показаний к мультиорганным операциям. В подтверждение данному постулату приводим относительно благоприятные отдаленные результаты, малое количество послеоперационных осложнений. Количество интраоперационных осложнений в исследуемой группе значимо больше, что связано в первую очередь с нарушениями нормальной анатомии при массивных опухолевых поражениях. Однако все возникшие осложнения были купированы и не привели к фатальным последствиям. Говоря о расширении показаний к мультиорганным операциям, необходимо сделать два важных замечания. Данные операции должны выполняться только в специализированных клиниках, и при проведении данной группы операций необходимо применение всех современных знаний об особенностях опухолевого роста, в частности, теории опухолевой пенетрации.

Выводы

1. Отдаленные результаты лечения пациентов с местнораспространенным колоректальным раком

статистически сопоставимы с результатами лечения больных с локализованными формами рака толстой кишки.

2. Подтверждена состоятельность теории опухолевой пенетрации.

3. Обосновано расширение показаний к мультиорганным операциям при условии их проведения в специализированных клиниках с учетом современных знаний особенностей опухолевого роста.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М., Парфенов А.Ю. Обоснование объема мультиорганных операций при колоректальном раке // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – №1. – С. 4.
2. Ганцев Ш.Х., Аюпов Р.Т., Акмалов Ю.М. Нестандартные операции при раке толстой кишки // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2007. – №6 (приложение). – С. 43-45.
3. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – №4. – С. 5-11.
4. Струков А.И., Серов В.В. // Патологическая анатомия. – М.: Литера, 2011. – С. 848.
5. Vieira Rene A.C. et al. Prognostic factors in locally advanced colon cancer treated by extended resection // Rev. Hosp. Clin. – 2004. – Vol. 59. – №6. – P. 361-368.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФТОРАФУРА

Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов, А.В. Султанбаев

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Сакаева Дина Дамировна,

зам. главного врача РКОД по лекарственной терапии,

д-р мед. наук,

450054, Россия, Республика Башкортостан,

г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,

тел. 8 (347) 248-51-50,

e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Муфазалов Фагим Фанисович,

зам. главного врача РКОД по радиологии, д-р. мед. наук,

профессор кафедры лучевой терапии и лечевой диагностики БГМУ,

Султанбаев Александр Валерьевич,

врач-онколог (химиотерапевт) РКОД,

канд. мед. наук

Представлены результаты сравнительно-клинического исследования эффективности лучевой терапии в комбинации с фторафуром и цисплатином в сравнении с лучевой терапией и с лучевой терапией в комбинации с фторурацилом и цисплатином у больных раком шейки матки. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о том, что лучевая терапия в комбинации с фторафуром и цисплатином влияют на более длительный безрецидивный период. Вопрос о химиолучевом лечении рака шейки матки остается открытым, и результаты исследования указывают на

необходимость дальнейших исследований химиолучевой терапии с использованием радиомодифицирующих производных фторпиримидинового ряда.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, рак шейки матки, онкогинекологические больные, фторафур.

THE RESULTS OF CHEMORADIATION FOR CERVICAL CANCER USING FTORAFUR

D.D. Sakaeva, F.F. Mufazalov, A.A. Sultanbaev

Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

The results of clinical and experimental studies of the effectiveness of radiotherapy in combination with cisplatin and Ftorafur in the comparative analysis with radiation therapy, radiation therapy in kombintsii with fluorouracil and cisplatin. Preliminary studies indicate that radiation therapy in combination with cisplatin and ftorafur affect longer disease-free period. The question of chemoradiation therapy for cervical cancer remains open, and the results of the study indicate the need for further studies using chemoradiation radiomodifying derivatives fluoropyrimidines series.

Keywords: chemoradiation therapy, cervical cancer, gynecological cancer patients, ftorafur.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований женских половых органов [3].

Рост числа пациенток с запущенными формами РШМ обуславливает высокие показатели смертности среди женщин репродуктивного возраста [3,8]. Лучевая терапия на сегодняшний день остается стандартным подходом в терапии местнораспространенных форм РШМ [5,7,12]. При проведении только лучевой терапии у 35% пациентов возникает рецидив. Проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией, по данным некоторых авторов, не приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов [11,16]. Результаты исследований одновременной химио-лучевой терапии показали уменьшение частоты развития отдаленных метастазов, рецидивов, снижение риска смерти и повышение 5-летней выживаемости [13,15].

Известно, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения репарации ДНК, уменьшения количества опухолевых клеток, находящихся в интерфазе клеточного цикла, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки [14]. Из вышесказанного следует, что в настоящее время ведущее место в лечении больных РШМ II-III стадии занимает химиолучевая терапия [1,2]. Использование цитостатиков в качестве радиомодификаторов позволило повысить эффективность лечения [4,10], но клинический опыт свидетельствует, что полного цитотоксического эффекта у больных не всегда удается достичь [6,17]. В химиолучевой терапии злокачественных новообразований женских половых органов с целью радиомодификации

чаще всего применяют 5-фторурацил. Основанием для применения 5-фторурацила является его свойство значительно большего поглощения опухолевыми клетками по сравнению с нормальными. 5-фторурацил действует на опухолевую клетку в интерфазе жизненного цикла и приводит к переходу большинства клеток в радиочувствительную фазу цикла – митоз [18].

Для поддержания необходимой концентрации фторурацила в крови необходима длительная внутривенная инфузия препарата, что доставляет неудобства для пациента и вызывает как гематологические осложнения, так и токсические осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. При проведении химиолучевой терапии частота сопутствующих реакций остается высокой [4,10], что является причиной перерыва или прекращения лечения [9] и, как следствие, ведет к ухудшению результатов лечения. Использование фторафура позволяет поддерживать такую концентрацию фторурацила в плазме крови, как при пролонгированных внутривенных инфузиях.

Цель исследования

Изучение эффективности лучевой терапии в комбинации с фторафуrom и цисплатином у больных с местнораспространенными формами рака шейки матки в сравнительном аспекте с лучевой терапией, а так же с лучевой терапией в комбинации с фторурацилом и цисплатином.

Материалы и методы

В группу исследования вошли первичные пациентки с морфологически подтвержденным раком шейки матки IIIb стадии. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ РКОД МЗ РБ,

а все пациентки подписали информированное согласие на участие. К участию в исследовании допускались больные с измеряемыми и оцениваемыми опухолевыми очагами согласно RECIST 2.

Исследование проводилось с 2007 года по 2012 год. В исследование включено 120 пациенток раком шейки матки III стадии, которым лечение проводилось на базе отделения радигинекологии ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Возраст пациенток, включенных в исследование, составлял 48 - 72 лет. Средний возраст пациенток составил $58 \pm 9,5$ лет.

С целью стадирования процесса проводилось КТ ОГК, КТ-исследование органов брюшной полости и малого таза, УЗИ периферических лимфоузлов.

Отвечающие критериям включения пациенток рандомизировали на 3 группы: лучевая терапия (I группа); лучевая терапия + 5-фторурацил 500 мг/м^2 + цисплатин 50 мг/м^2 (II группа); лучевая терапия + цисплатин 50 мг/м^2 + фторафур 500 мг/м^2 (III группа). В качестве радиосенсибилизирующего препарата во 2 группе пациенток мы использовали два препарата: цисплатин (CDDP) и фторурацил (F). В 3 группе пациенток для радиосенсибилизации использовали цисплатин (CDDP) и фторафур. Препарат цисплатин во 2 и 3 группах вводился дважды внутривенно из расчета 50 мг/м^2 на 1 и 22 дни. Фторурацил вводился во 2 группе пациенток внутривенно в дозе 500 мг/м^2 с 1 по 5 и с 22 по 26 дни. В третьей группе пациенток фторафур вводился ежедневно, per os, в течение всего курса лучевого воздействия. На фоне лечения проводилась симптоматическая терапия. Пациенткам во всех группах проводилась дистанционная лучевая терапия (ДГТ) на аппарате SL-75 с СОД=46 Гр, разовая доза облучения составляла 2 Гр. Равномерное облучение таза выполнялось с 2-х противолежащих полей размером $16 \times 16 \text{ см}$ в режиме обычного фракционирования (РОД=2Гр ежедневно 5 раз в неделю). В последующем лечение дополнялось внутривисцеральным компонентом облучения. Внутривисцеральная гамматерапия проводилась на аппарате АГАТ-В с СОД=51 Гр.

В исследование вошли пациентки, соответствующие следующим критериям:

1. Гистологически подтвержденный рак шейки матки.

2. Наличие одного и более очагов поражения, поддающийся измерению с помощью компьютерной томографии.

3. Отсутствие в анамнезе химиотерапии, лучевой терапии, хирургических вмешательств по поводу рака шейки матки.

4. Возраст не менее 18 лет.

5. Стадия IIIb.

6. Общее состояние по ECOG 0-1 балл.

7. Прогнозируемая продолжительность жизни должна быть не менее 6 месяцев.

8. Соответствие результатов лабораторных анализов должны соответствовать ниже перечисленным параметрам:

- абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$;
- число тромбоцитов $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$;
- гемоглобин $\geq 90 \text{ г/л}$;
- Уровень креатинина сыворотки крови $\leq 1,5 \cdot$ верхняя границы нормы (ВГН);
- уровень общего билирубина $\leq 1,5 \cdot$ ВГН;
- АЛТ и АСТ $\leq 2,5 \cdot$ ВГН.

В исследование не включались пациенты, кото-
рые:

1. Принимают какие-либо другие противоопухолевые препараты, кроме препаратов, включенных в исследование.

2. Проходили в прошлом лечение по поводу злокачественных новообразований.

3. Имели отдаленные метастазы, в том числе в головной мозг.

4. Были беременной или кормящей женщиной.

5. В случае невозможности получения информированного согласия пациента.

6. При наличии сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Характеристика больных и стадии заболевания в группах исследования представлены в таблице 1.

В 1 таблице представлена информация по методам лечения, в зависимости от стадии заболевания по системе TNM.

Исходное состояние пациенток, включаемых в исследование, определяли по шкале ECOG.

После завершения лечения динамика заболевания определялась по данным гинекологического осмотра и результатам КТ-исследований, R-граммы органов грудной клетки, ультразвукового исследования органов брюшной полости, ультразвукового исследования органов малого таза и ультразвукового исследования периферических лимфоузлов.

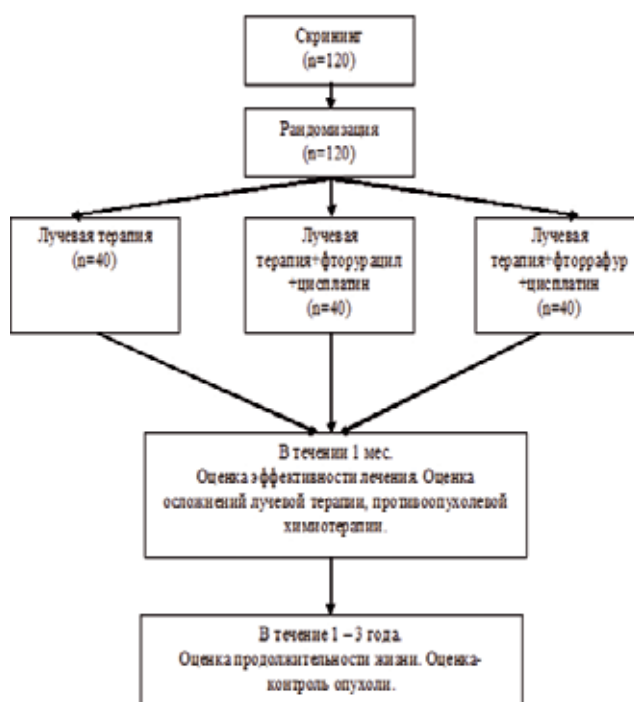


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

Характеристика групп больных

Стадия	TNM	ДГТ	ДГТ+СДРР+Ф	ДГТ+СДРР+фторафур
IIIb	T1bN1M0	0	0	0
	T2bN1M0	10	10	12
	T3bN0M0	30	30	28
	T3bN1M0	0	0	0

Проводилась оценка годичной летальности. Лабораторно-инструментальные методы исследований включали ОАК, БХ крови, ОАМ, коагулограмму.

Кумулятивную вероятность выживаемости пациенток в исследуемых группах определяли методом Kaplan-Meier. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Результаты и обсуждение

При оценке отдаленных результатов лечения выяснено что в группе пациенток, получавших фторафур с цисплатиной на фоне лучевой терапии в течение 1 года живы 100%, а 2 года – 87,5% больных. Во II группе - в течение 1 года живы 100%, а 2 года 80%. В I группе больных в течение 1 года живы 82,5 % пациенток, а 2 года - 67,5 %.

В таблице 2 представлены результаты местно-регионарных рецидивов, годичной и 2 летней выживаемости.

Таблица 2

Характеристика выживаемости больных РШМ и опухолевого прогрессирования в группах исследования

Параметры сравнения	Группа I	Группа II	Группа III
1-летняя выживаемость	82,50%	100%	100%
2-летняя выживаемость	67,50%	80,00%	87,50%

Изучение частоты развития местно-регионарных рецидивов не выявило существенной разницы в исследуемых группах. Безрецидивный период в I группе пациенток составила $12,7 \pm 4,7$ мес, во II группе пациенток - $15,6 \pm 3,5$ мес, в III группе пациенток - $17,4 \pm 2,4$ мес. По результатам сравнительного анализа отмечено, что по длительности безрецидивного периода между I группой пациенток, получавших лучевую терапию, и III группой больных, прошедших лучевую терапию в комбинации с фторафуром и цисплатином определяются статистически значимые различия ($p=0,048$). Между II и III, а также I и II группами статистически значимых различий нет, $p=0,35$ и $p=0,14$ соответственно.

Показатель годичной и 2-летней выживаемости в группе пациенток получавших лучевую терапию в комбинации с фторафуром и цисплатином оказался выше в сравнении с I и II группами. Наименьший показатель 1-летней и 2-летней выживаемости отмечен в группе пациенток, получавших только лучевую терапию.

Анализ кумулятивной выживаемости по группам проводился методом Kaplan-Meier. Результаты общей выживаемости по группам представлены на рис. 2.

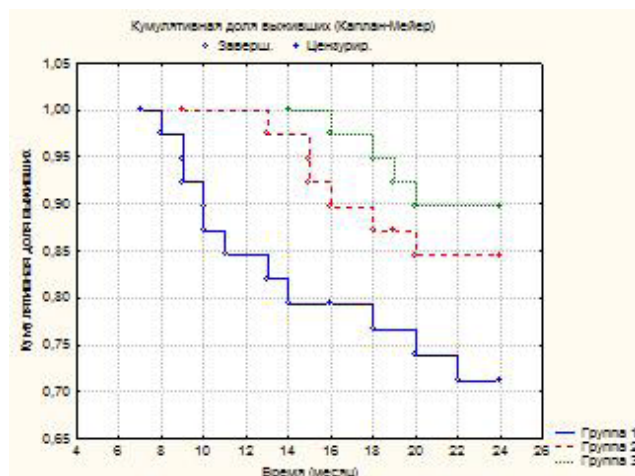


Рис. 2. Кумулятивная доля выживаемости пациенток по группам

Тенденция к улучшению показателя общей выживаемости больных наблюдается во II и III группе пациенток, проходивших лучевую терапию в комбинации с химиотерапией.

Из результатов исследований следует, что включение цитостатиков в программу лучевой терапии увеличивает годичную и 2-летнюю выживаемость. В проводимом исследовании большая эффективность наблюдалась при назначении комбинации фторафура в сочетании с цисплатином, чем в группе фторурацила с цисплатином. Из полученных результатов можно заключить, что эффективность лечения напрямую связана с применением радиомодифицирующих агентов и длительностью их воздействия.

Выводы

1. Проведение одновременной химиолучевой терапии у больных с раком шейки матки IIIb стадии позволило добиться улучшения отдаленных результатов лечения. Отмечена тенденция к улучшению результатов лечения в группе пациенток, получавших фторафур с цисплатином на фоне лучевой терапии, в сравнении с группой пациенток, получавшей только лучевую терапию, и группой, получавшей фторурацил с цисплатином на фоне лучевой терапии.

2. В группе пациенток, получавших лучевую терапию в сочетании с цисплатином и фторафуром, 1-летняя и 2-летняя выживаемость выше в сравнении с лучевой терапией, лучевой терапией в комбинации с фторурацилом и цисплатином.

Список литературы

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - СПб., 2002.
2. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. - Минск, 2002.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные ново-

образования в России и странах СНГ в 2002 г. - М., 2004.

4. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Прак. онкол. - 2002. - Т. 3. - №3. - С. 211-219.

5. Ермаков Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Прак. Онкол. - 2002. - №3(3). - С. 211-219.

6. Киселева Е.С., Голобенко Г.В., Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1996. - 464 с.

7. Киселева Е.С., Голобенко Г.В., Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1996. - 464 с.

8. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Прак. онкол. - 2002. - Т. 3. - №3. - С. 156-165.

9. Столярова И.В. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Прак. онкол. - 2002. - Т. 3. - №3. - С. 220-227.

10. Тюляндин С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Материалы VII Российского онкологического конгресса. - М., 2003. - С. 111-115.

11. Jammell J.K., Rao V.S., Cawkwell L. Drew P.J. Radioresistance in carcinoma of the breast // Breast. - 2004. - Vol. 13. - №6. - P. 452-460.

12. Leborgne F. et al. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix : A pilot study and phase III randomized trial // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1997. - Vol. 37. - P. 343-50.

13. Mmagawa Y. et al. Outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer // In J Gyn Obst. - 1997. - Vol. 58. - P. 305-309.

14. Morris M. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // N Engl J Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 1175-1178.

15. Rose P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation // Semin Oncol. - 1994. - Vol. 21. - P. 47-52.

16. Rose P.G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // N Engl J Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 1144-1153.

17. Tattersall M.H.N. et al. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer // J Clin oncol. - 1995. - Vol. 13. - P. 444-451.

18. Vanderwilt C.L., Marinelli A., Pinedo H.M. et al. The effect of different routes of administration of 5-fluorouracil on thymidylate synthase inhibition in the rat // Europ. J. Cancer. - 1995. - Vol. 31. - P. 743-760.

БОЛЬШОЙ САЛЬНИК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Л.В. Халикова

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии

Халикова Лариса Вячеславовна,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, 450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. 8 (347) 237-43-58, e-mail: anifas09@mail.ru

Проведено сравнительное исследование большого сальника 40 здоровых женщин и 60 больных раком яичников. Установлено, что при заболевании большой сальник уменьшается в размерах, уменьшается плотность и размеры лимфоидных элементов. Эта морфологическая картина свидетельствует об уменьшении иммунных свойств большого сальника.

Ключевые слова: рак яичника, большой сальник, лимфоидная ткань.

THE GREATER OMENTUM IN WOMEN WITH OVARIAN CANCER

L.V. Khalikova

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with courses of oncology and pathanatomy Scientific

A comparative study of the greater omentum 60 healthy women and 40 patients with ovarian cancer has done. Found that when the disease omentum reduced in size, density decreases and size of lymphoid elements. This morphological pattern indicates a decrease in the immune properties of the greater omentum.

Keywords: ovarian cancer, greater omentum, lymphoid tissue.

Среди всех видов злокачественных поражений женских половых органов рак яичников характеризуется неоднозначным прогнозом и самыми высокими показателями смертности [2,6,8]. В структуре онкологической заболеваемости женщин в Российской Федерации удельный вес рака яичников составляет 4,9% и занимает в разных регионах страны 2-3-е места среди других гинекологических раков [6,8].

Многие авторы, описывая метастазирование при раке яичников, отмечают, что одно из первых мест по частоте обнаружения метастазов занимает большой сальник. Количество и объем метастазов в большом сальнике часто превышает параметры материнской опухоли, что может создавать затруднения исполнению функции органов брюшной полости и может являться дополнительным источником для распространения метастазов [2,4,5,9]. Однако авторы указывают на отсутствие исследований по морфологическому обоснованию метастазирования в большой сальник, его роли в прогнозе заболевания. В то же время известна роль большого сальника как элемента иммунной системы человека, имеющего специфические лимфоидные фолликулы – «млечные пятна» [1, 7]. В литературе имеются противоречивые сведения о необходимости удаления большого сальника при первичной хирургической операции по поводу рака яичника [3].

Все сказанное выше определяет актуальность настоящей проблемы.

Цель исследования

Выявление особенностей морфологии большого сальника у женщин, больных раком яичника.

Материалы и методы

Исследование проводилось в двух группах: основной и контрольной.

В основной группе объектом исследования служили большие сальники, полученные в результате оментэктомии при операциях у 60 больных раком яичников.

Материалом для морфологического исследования в контрольной группе служили интактные большие сальники, взятые у 40 женщин во время аутопсии в БСМЭ МЗ РБ и патологоанатомическом отделении МБУЗ ГКБ №13.

Морфологическое исследование большого сальника включало в себя несколько этапов: макроскопическое исследование, гистологическое исследование, морфометрия.

При макроскопическом исследовании определялись форма большого сальника, его длина и ширина, а также площадь. Линейные размеры органа определялись линейкой с точностью до 1 мм (рис. 1). Площадь сальника определялась планиметрическим методом. Для этого использовалась планиметрическая сетка, представляющая собой лист прозрачной пластиковой пленки, на который была нанесены горизонтальные и вертикальные линии с периодом 1 см. При определении площади сальник расправлялся на ровной горизонтальной поверх-

ности, сверху накладывалась планиметрическая сетка, и по ней велся подсчет ячеек сетки. Площадь ячеек сетки, полностью уместившихся в границах сальника, принималось за 1 см². Площадь ячеек, пересекавшихся границами сальника (независимо от места пересечения ячейки), принималась за 0,5 см². Площадь большого сальника была равна сумме площадей целых и пересеченных ячеек. Велся подсчет количества млечных пятен на единицу площади.



Рис. 1. Большой сальник треугольной формы с равномерным заполнением жира (норма)

Гистологическое исследование проводилось на парафиновых срезах и пленочных препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Препараты изучались и фотографировались под микроскопом-микровизором mVizo-103 и микроскопом МИ-КРОМЕД 3 с фотокамерой DTM 510.

Диаметр лимфоидных узелков сальника изучался на пленочных препаратах с применением морфометрической насадки МОВ-1-15х.

Результаты и обсуждение

Исследования большого сальника у больных раком яичников проводились на органах, полученных при оментэктомии во время хирургической операции. Большой сальник у больных раком яичников макроскопически отличается от большого сальника здоровых женщин.

Таблица 1

Макроскопические размеры большого сальника больных раком яичников

Размер	Группа	Среднее значение М±m	Крайние варианты	
			наименьшее	наибольшее
Длина (см)	Контроль	22,4±2,6	14	33
	Опыт	9,4±3,0*	5	30
Ширина (см)	Контроль	37,8±3,7	20	42
	Опыт	31,7±5,8	18	42
Площадь (см ²)	Контроль	831,4±23,9	658	928
	Опыт	450,5±23,9*	115,1	945,7

Примечание: * статистически значимые отличия от значений контрольной группы (p<0,001)

Антропометрические исследования большого сальника продемонстрировали следующее: во-первых, большой сальник больных раком яичника имеет меньшие размеры (таблица 1). Отмечаются статистически значимые отличия значений длины и площади большого сальника в опытной и контрольной группах. Ширина большого сальника при раке яичников существенно не меняется ($p > 0,05$).

Во-вторых, макроскопически большой сальник больных раком яичников женщин выглядит сморщенным, утолщенным и содержит относительно больше жировой клетчатки (рис. 2). Часто в большом сальнике обнаруживаются метастазы (рис. 3).

Гистологическое строение большого сальника при раке яичника имеет отличия от сальника здоровых женщин (рис. 4, рис. 6). Значительно уменьшается толщина окружающей сосуды рыхлой соединительной ткани, уменьшаются или исчезают лимфоидные элементы. Преобладающей структурой большого сальника у больных женщин становится жировая ткань. Лимфоидные элементы между жировыми клетками (рис. 7) не обнаруживаются.

При морфометрии лимфоидных элементов большого сальника установлено, что у больных статистически значимо уменьшение плотности и размеров «млечных пятен» (таблица 2).



Рис. 2. Большой сальник больной раком яичников. Наблюдается редукция и деформация большого сальника



Рис. 3. Метастаз рака яичников в большом сальнике больших размеров. Выражен ангиогенез вокруг метастаза

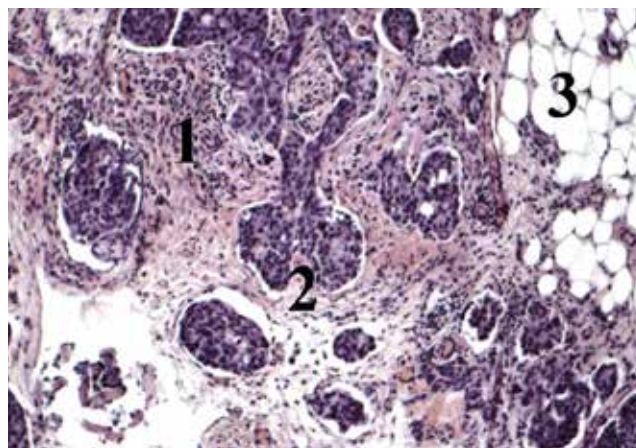


Рис. 4. Микрофото. Лимфоидные фолликулы (2), среда окружения (1) и жировая ткань (3) млечного пятна здоровой женщины. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100

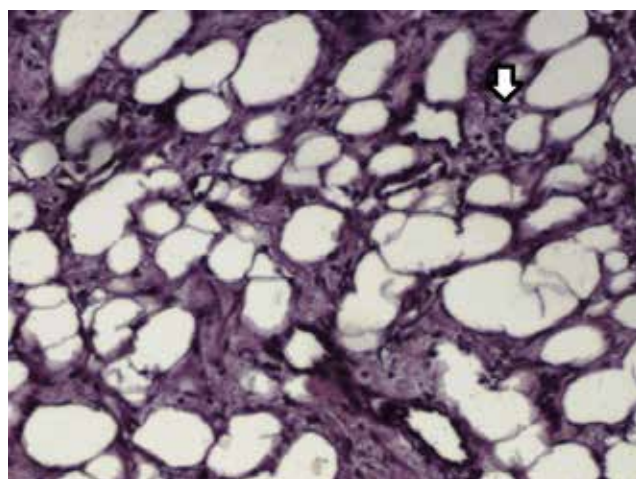


Рис. 5. Микрофото. Млечные пятна у здоровой женщины. Между жировыми клетками – остатки клеток лимфоидной ткани (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 150

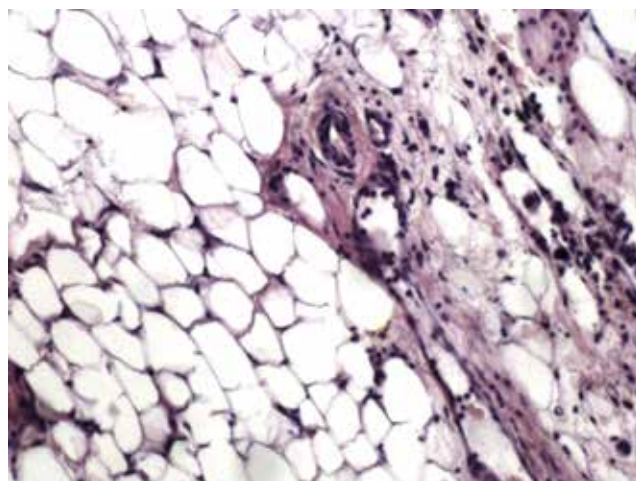


Рис. 6. Остатки лимфоидной ткани вокруг кровеносных сосудов большого сальника больной раком яичника. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 150

Таблица 2

Данные морфометрии лимфоидных узлов («млечных пятен») в большом сальнике женщин

Показатель	Контрольная группа (здоровые женщины)	Основная группа (больные раком яичника)
Плотность на 1 см ²	5,7±1,0	2,6±1,1
Размеры, мкм	284,6±60,3	79,9±21,4

Таким образом, можно заключить, что большой сальник является органом иммунной защиты и до определенного момента препятствует распространению раковых клеток. При этом основным участком взаимодействия являются млечные пятна.

Яичники являются единственным органом в брюшной полости, не покрытым брюшиной, соответственно, при раке яичников клетки аденокарциномы могут беспрепятственно проникать в брюшную полость и циркулировать в ней. Через некоторое время происходит диссеминация опухолевых клеток по большому сальнику. Здесь имеет место имплантационное распространение, которым обусловлено частое обнаружение метастазов в большом сальнике. Захват раковых клеток осуществляется млечными пятнами, которые состоят из клеток лимфоидного ряда. Предположительно, в ходе борьбы с раковыми клетками большой сальник претерпевает некоторые изменения: уменьшение размеров, снижение числа млечных пятен, деформация, уменьшение толщины окружающей сосуды рыхлой соединительной ткани, т.е. наступает его редукция. Снижение или исчезновение клеток лимфоидного ряда указывает на истощение иммунных свойств этого органа. Редуцированный большой сальник не может выполнять свои защитные функции в полном объеме. Кроме того, пораженный раковыми клетками большой сальник сам является источником дальнейшего распространения опухолевого процесса. Следовательно, измененный большой сальник подлежит полной экстирпации. На основании вышеперечисленных результатов исследования можно предположить, что размеры, состояние большого сальника и количество в нем млечных пятен являются прогностическими факторами при раке яичников. Так же остается актуаль-

ным поиск новых путей блока дальнейшего распространения раковых клеток при данной патологии.

Выводы

1. При раке яичников происходит редукция большого сальника.
2. При раке яичника уменьшается количество и размеры лимфоидных фолликулов («млечных пятен») и исчезновение рассеянных лимфоидных элементов.

Список литературы

1. Большой сальник: Пер. с англ. / Под ред. Д. Либерманн-Мефферт, Х. Уайт. – М.: Медицина, 1989. – 336 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии: научное издание / Я.В. Бохман - СПб.: Фолиант, 2002. - 542 с.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников. Закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.
4. Ганцев Ш.Х. Метастазирование и лечение рака (новые данные и подходы к лечению) / Ш.Х. Ганцев // Креативная онкология и хирургия. – 2011. - №1. –URL: <http://eoncolog.com/?p=101> (12.05.2012).
5. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению / Ш.Х. Ганцев // Креативная хирургия и онкология. – 2010. - №4. – С. 5-12.
6. Распространенный рак яичников: выбор тактики / А.И. Беришвили, К.П. Лактионов, Р.А. Керимов и [др.] // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ташкент, 2008. - С. 377.
7. Сапин М.Р. Иммунная система человека // Сапин М.Р., Этинген Л.Е. – М.: Медицина, 1996. - 304 с.
8. Хамитова Г.В. Региональные особенности распространенности рака яичников в Республике Башкортостан и Республике Татарстан / Хамитова Г.В., Рахматуллина И.Р. // Креативная хирургия и онкология. – 2010. - №3. - С. 27-31.
9. Benjamin I. Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer / Benjamin I., Morgan M.A., Rubin S.C. // Gynecol. Oncol. - 1999. – Vol. 72. – P. 288-291.

АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА

Д.Т. Арыбжанов, И.Р. Рахматуллина

Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Арыбжанов Дауранбек Турсункулович,

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

Рахматуллина Ирина Робинзоновна,

декан лечебного факультета БГМУ, д-р мед. наук,
профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологи-
ческой анатомии БГМУ

В статье проанализированы результаты рандомизированных многоцентровых исследований, посвященных выяснению роли адъювантной и неоадъювантной химиотерапии, таргетной терапии, адъювантного химиолучевого лечения в улучшении результатов хирургического лечения рака желудка.

Ключевые слова: рак, желудок, лечение, адъювантная химиотерапия, таргетная терапия, химиолучевая терапия.

ADJUVANT TREATMENT OF GASTRIC CANCER

D.T. Arybzhhanov, I.R. Rakhmatullina

South Kazakhstan Regional Oncology Dispensary, Shymkent, Kazakhstan
Bashkir State Medical University, Ufa

The article analyzes the results of a randomized multicenter studies devoted to elucidate the role of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy, targeted therapy, adjuvant chemoradiation therapy in improving the results of surgical treatment of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, treatment, adjuvant chemotherapy, targeted therapy, chemoradiation therapy.

Несмотря на успехи в лечении рака желудка, эта патология продолжает оставаться сложной для лечения болезнью. Почти миллион новых случаев заболевания и более 738 000 смертей происходят от рака желудка ежегодно, что делает его четвертым по распространенности злокачественным новообразованием и второй наиболее распространенной причиной смерти, связанных с раком в мире [18]. Отмечены географическая изменчивость заболевания, более чем 70% случаев приходится на развивающиеся страны, и большинство из них в Восточной Азии [18]. В западном мире рак желудка часто диагностируется на поздних стадиях, и лишь малая часть с локальной стадией заболевания, с возможностью для радикального лечения, в отличие от Японии, где пациенты чаще диагностируются на ранней стадии, вероятно, из-за распространения программы скрининга рака желудка [24].

Однако, несмотря на комплексное лечение, результаты остаются неудовлетворительными, так как большинство из тех, кто получал лечение по поводу

локализованного заболевания, в конечном итоге рецидивируют с неизлечимыми локорегиональными или отдаленными метастазами. В настоящее время существует потребность для более глубокого понимания биологии этого агрессивного заболевания и разработки более эффективных методов лечения, которые могут улучшить результаты. Радикальная операция является единственным методом, который может привести к потенциальному излечению от локализованного заболевания, однако большинство пациентов рецидивируют после лечебной резекции с локорегиональной или метастатической болезнью, ведущей к плохой общей выживаемости [10,37].

Хирургическое лечение остается единственным видом радикального лечения рака желудка. Стандартные рекомендации при резектабельных аденокарциномах желудка - резекция со свободным краем, по крайней мере D1 лимфодиссекция и удаление не менее 15 лимфатических узлов. Общая 5-летняя выживаемость пациентов после резекции желудка

остается низкой из-за локорегионарных рецидивов. Результаты большого североамериканского исследования (Gastrointestinal Cancer Intergroup Trial INT 0116)) сообщили, что послеоперационная химиолучевая терапия имеет преимущество в выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением, которое привело к режиму, который принимается как стандарт лечения. Совсем недавно MAGIC / UK Medical Research Council (MRC) исследование показало, что периоперационная химиотерапия привела к улучшению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Таким образом, доступны две успешные стратегии, чтобы улучшить результаты лечения больных с локализованным раком желудка. Важно понимать механизмы или пути, участвующие в развитии рака желудка и метастазировании. Идентификация новых молекул, имеющих решающее значение для биологии опухоли, может привести к новым терапевтическим подходам при этой злокачественной опухоли [11].

Хотя лечебная D2 резекция является стандартным методом лечения резектабельного рака желудка, 40-60 % пациентов с местнораспространенным раком имеют опыт рецидивов после хирургического лечения [16,19].

Различные подходы комплексного использования химиотерапии, лучевой терапии или комбинации обоих методов получили оценку в клинических испытаниях в последние несколько десятилетий в попытке улучшить результаты лечения больных раком желудка после операции.

Адьювантная химиотерапия, назначаемая для уменьшения рецидивов, показала ограниченную и непоследовательную эффективность в проведенных клинических испытаниях. Тем не менее, недавний крупный мета-анализ (GASTRIC group), в котором были оценены 3838 пациентов из 17 испытаний, показал небольшое, но существенное преимущество адьювантной химиотерапии после радикальной резекции рака желудка [отношение рисков (OR) 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76-0,90, $p < 0,001$] [17]. Авторы предположили, что послеоперационная адьювантная химиотерапия по схемам на основе фторурацила была ассоциирована со снижением риска смерти при раке желудка, по сравнению с только хирургическим лечением. В Японии адьювантная S-1 терапии стала стандартным методом выбора при лечении пациентов с распространенным раком желудка после D2 резекции, на основе положительных результатов клинического исследования ACTS-GC [52]. Через один год после набора и рандомизации 1059 пациентов, первый промежуточный анализ показал, что и общая выживаемость и безрецидивная выживаемость были значительно выше в S-1 группе, и исследование было прекращено в соответствии с рекомендацией Комиссии по мониторингу. Впоследствии, обновленные данные 5-летних результатов подтвердили преимущество выживаемости в группе адьювантной S-1 терапии; общая пятилетняя выживаемость в S-1 группе и в группе только хирургического лечения были 71,7% и 61,1% (OR 0,669,

95% ДИ 0.540-0.828), а безрецидивная выживаемость в группе S-1 и хирургической группе были 65,4% и 53,1 % (OR 0,653, 95% ДИ 0.537-0.793), соответственно [55]. Соответственно, новые клинические рекомендации JGCA лечения рака желудка [27] рекомендуют S-1 адьювантную химиотерапию в качестве стандартного лечения для пациентов стадий II-III, за исключением T1 и T3/N0, в течение первого года после R0 резекции желудка с D2 лимфаденэктомией. В последнее время промежуточный анализ международного (Корея, Китай, Тайвань), многоцентрового, рандомизированного исследования третьей фазы испытаний (CLASSIC) сообщил в качестве тезиса, результаты [1] сравнения группы адьювантной химиотерапии капецитабин + оксалиплатин (CAPOX) с группой наблюдения после резекции D2, в общей сложности у 1035 пациентов с местно-распространенным раком. После медианы наблюдения 34,4 месяцев, 3-летняя выживаемость без признаков заболевания была значительно выше в группе CAPOX (74 % против 60%; OR = 0,56, 95% ДИ 0.44-0.72, $p < 0,0001$), хотя разница в общей выживаемости пока не наблюдалась. Нежелательные явления 3 и 4 степени произошли в 49% пациентов в группе CAPOX, о тяжелой степени токсичности сообщается в 7% из них, что согласуется с известными профилями безопасности CAPOX. Окончательный общий результат испытаний по оценке клинических преимуществ адьювантной химиотерапии после резекции D2 все еще ожидается, хотя запланированный промежуточный анализ достиг свою основную критическую точку 3-летней выживаемости без признаков заболевания. На основе результатов двух рандомизированных исследований (ACTS-GC и CLASSIC), настоятельно рекомендуется адьювантная химиотерапия на основе препаратов производных 5-FU после резекции D2, чтобы достичь лучших текущих клинических преимуществ для пациентов с резектабельными формами желудка рака. Несколько рандомизированных исследований, которые в основном проводились в Восточной Азии, оценили роль адьювантной химиотерапии при раке желудка за последние три десятилетия, однако, большинство из них не были достаточно крупными, чтобы доказать преимущества и часто использовали схемы, которые сейчас могли бы считаться относительно менее эффективными схемами лечения [9,30,35,43]. До конца 1990-х годов не было достигнуто консенсуса о том, что адьювантная химиотерапия дает преимущества в лечении раннего рака желудка [22]; достаточно скромная общая выживаемость с тех пор была продемонстрирована в последующих мета-анализах при этой ситуации [15,26,39,50,61]. Этот анализ был в большинстве своем основан на данных исследований, проведенных на Дальнем Востоке, и только два небольших рандомизированных исследования, проведенных в западных странах, продемонстрировали преимущество адьювантной химиотерапии [7,44]. В последнее время мета-анализ большого числа пациентов (N = 3838), содержащий данные 17 рандомизированных исследований, показал

скромное 6% абсолютное улучшение общей выживаемости в группе послеоперационной адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом по сравнению с только хирургическим лечением (55,3% против 49,6%, ОР 0,82, 95% ДИ 0,76 - 0,90, $p < 0,001$). В отличие от предыдущих мета-анализов, которые не смогли продемонстрировать преимущества адъювантной химиотерапии у западных пациентов, в этом мета-анализе не было зарегистрировано никаких существенных перекрестных рандомизированных исследований или выбора режима химиотерапии, тем самым показывая преимущества у всех пациентов [51]. Два крупнейших и наиболее известных рандомизированных исследования адъювантной химиотерапии при раке желудка проводились в Восточной Азии, ACTS-GC [52] и CLASSIC [2] исследования, оба из которых были проведены, чтобы оценить роль химиотерапии после D-2 резекции. ACTS-GC - рандомизированное исследование 1059 японских пациентов со стадией II или III после D-2 резекции рака желудка, которые подлежали наблюдению в течение 1 года после адъювантной S-1 химиотерапии [52]. S-1 является пероральным активным лекарственным средством, содержащим тегафур (предшественник 5-фторурацила), гимерацил (ингибитор дигидропиримидиндегидрогеназы, которая деградирует фторурацил) и отерацил (ингибирует фосфорилирование фторурацила) в молярном соотношении 1:0,4:1. К третьему году в группе S-1 было продемонстрировано значительное 10% улучшение общей выживаемости по сравнению с только хирургическим лечением (80,1% против 70,1%, $p=0,002$), а обновленные результаты показывают улучшение общей 5-летней выживаемости почти на 11% по сравнению с только хирургическим лечением (5 летняя общая выживаемость 72,6% против 61,4%; ОР 0,65, 95% ДИ 0,53-0,81) [54]. В корейском исследовании III фазы CLASSIC сообщается [2], что были рандомизированы 1035 пациентов со стадией II-IIIb рака желудка после операции D2 резекции для адъювантной химиотерапии CAPOX (капецитабин 1000 мг/м², дни 1-14, раз в 3 недели и оксалиплатин 130 мг/м², день 1, раз в 3 недели x 8 циклов) или только для наблюдения. Независимые данные комитета мониторинга о результатах промежуточного анализа показали, что значительно улучшилась 3-летняя выживаемость без прогрессии в группе с адъювантной химиотерапией по схеме CAPOX по сравнению с только хирургическим лечением (74% против 60%; ОР 0,56, 95% ДИ, 0,44-0,72, $p < 0,0001$). Была также незначительная тенденция к улучшению общей выживаемости (ОР 0,74, 95% ДИ 0,53-1,03, $p=0,0775$), хотя еще нет данных для анализа общей выживаемости. Основываясь на этих данных, уже сейчас ясно, что даже после оптимальной (D-2) желудочной резекции, есть преимущества, которые будут получены от эрадикации микрометастазов с помощью адъювантной химиотерапии. Тем не менее, несмотря на эти данные и данные предыдущих мета-анализов, которые поддерживают использование адъювантной химиотерапии, она редко практикуется за пре-

делами Восточной Азии в связи с общим мнением об отсутствии пользы от него в западных центрах, а также в связи с наличием других доказанных стратегий, таких как периоперационная химиотерапия или адъювантная химиолучевая терапия.

Несмотря на радикальные операции, у большинства пациентов с ранним раком желудка развиваются локо-региональные или отдаленные метастазы из-за наличия occultной болезни в этих местах во время первичного выявления. В то время как операция направлена на устранение всех макроскопических очагов заболевания, она не имеет никакого влияния на микро-метастазы, которые уже имеются на момент выявления. Адъювантная химиотерапия и лучевая терапия направлены на уничтожение микро-метастазов в надежде на улучшение результатов. Улучшение выживаемости было продемонстрировано при адъювантном химиолучевом лечении или при адъювантной химиотерапии, однако не было доказано никаких преимуществ при использовании только адъювантной лучевой терапии [5,13,20,34,37,52,62,66]. Различные варианты комбинированного и комплексного лечения распространенного рака желудка с применением неоадъювантной, адъювантной химиотерапии в системном и локальном режимах, в сочетании с лучевой терапией, хирургическим лечением являются предметом дискуссии в последние десятилетия, в связи с бурным развитием эры противоопухолевой химиотерапии во всем мире [4,6,14,21,25,29,33,40,42,45,49,56,58,59,63,65,67]. Результаты этих исследований позволяют сделать предварительные выводы об эффективности, безопасности и преимуществах различных сочетаний методов в отношении результатов выживаемости больных [12,28,32,41,47,48,55,60,64,68].

Учитывая положительные результаты межгруппового 0116 испытания (Southwest Oncology Group 9008), [37] адъювантная химиолучевая терапия с ограниченной (D0 или D1) лимфаденэктомией часто используется в Соединенных Штатах. Были сообщены обнадеживающие результаты адъювантной химиолучевой терапии после операции выполненной с лечебной целью у больных с аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеальным раком, демонстрируя значительное превосходство радиохимиотерапии перед только хирургическим лечением в отношении безрецидивной и общей выживаемости [36,37]. Тем не менее, важно учитывать, что более чем 50% пациентов в этом исследовании подверглись резекции желудка без лимфодиссекции (D0), а ограниченные лимфодиссекции (D1) и расширенные (D2) лимфаденэктомии проводились только в 36% и 10% случаев, соответственно. Таким образом, большинство резекций были выполнены недостаточно и неадекватно для достижения локорегионального контроля, который позже был улучшен адъювантной лучевой терапией. В Корее и Японии, однако, профилактическая лимфаденэктомия D2 позволяет достичь хорошего локорегионального контроля с гораздо меньшей морбидностью и летальностью, чем лучевая терапия, а также до сих

пор не получено преимуществ в выживаемости в пользу адъювантной химиолучевой терапии после D2 резекции [53] от продолжающихся рандомизированных контролируемых испытаний в Европе и Корее.

Неoadъювантная химиотерапия часто используется для лечения местно-распространенного рака желудка в США и Западной Европе, с тех пор как в исследовании MAGIC сообщили о первых положительных результатах. MAGIC исследование у пациентов с раком желудка и желудочно-пищеводного соединения показало, что группа периоперационной химиотерапии, по сравнению с группой только с хирургическим лечением, показала значительное улучшение в резектабельности, а также в выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости [10]. Кроме того, последняя III фаза рандомизированного исследования федерального национального противоракового центра и Международной французской федерации рака органов пищеварительной системы в 28 французских центрах также сообщает о положительных результатах подобных MAGIC [64]. Несмотря на обнадеживающие результаты, однако есть ограничения, которые препятствуют их применению в качестве стандартного лечения рака желудка, потому что оба исследования включали большой процент больных с опухолями дистального отдела пищевода и кардиоэзофагеальным раком, и менее 50 % пациентов завершили послеоперационную химиотерапию, как первоначально планировалось, а самое главное не было стандартизированной системы предоперационного стадирования. Более того, без анализа объема хирургического вмешательства, польза неoadъювантной химиотерапии в дополнение к D2 резекции остается неясной.

Прогноз пациентов с распространенным раком желудка по-прежнему неблагоприятный даже на фоне заметных достижений в химиотерапии на протяжении последних десятилетий. Кроме того, ответ опухоли и прогноз сильно варьируют даже в пределах одной стадии. Таким образом, глубокое понимание биологии рака имеет важное значение для лучшего лечения рака желудка в будущем. Рак в основном генетическая болезнь, и лежащие в его основе молекулярные aberrации определяют клиническое поведение опухоли, таких как резистентность к терапии, рецидивы и метастазы, что в конечном счете приводит к смерти. Таким образом, выяснение лежащих в его основе биологических механизмов поможет выявить потенциальные диагностических маркеры и, что более важно, терапевтические цели. Наиболее изученные до сих пор молекулярные мишени при раке желудка включают рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторов. Избыточная экспрессия EGFR наблюдается во многих опухолях, включая рак желудка, что связывают с опухолевой инвазией, более слабо дифференцировкой опухоли и худшим прогнозом [31]. Трастузумаб (Герцептин®) является человеческим моноклональным антителом, которое

воздействует на человеческие типы EGFR 2 (HER-2/neu, ErbB-2). Белки семейства HER способны регулировать рост клеток, их выживаемость, адгезию, миграцию и дифференциацию, которые усилены или ослаблены при раке [23]. В рандомизированном клиническом исследовании больных с HER-2 положительным распространенным, в основном метастатическим раком желудка (ToGA), доказана эффективность трастузумаба в комбинации с химиотерапией [3]. Медиана общей выживаемости была значительно увеличена в группе трастузумаба (13,8 против 11,1 месяцев; OR 0,74, $p=0,0046$) без нежелательной токсичности, в том числе сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, выживаемость была наиболее выражена в подгруппе с гиперэкспрессией HER-2/neu (медиана 16 месяцев). Действительно, недавние успехи в исследовании ToGA показывают, что другие биологические пути могут быть использованы для разработки новых терапевтических агентов. Значение этого исследования огромно, результаты следует учитывать при планировании и проведении таргетной терапии. Прежде всего, необходима дополнительная диагностика для успешного определения подгруппы пациентов, которые получают преимущество от назначения таргетного препарата. Пациенты с высоким уровнем HER-2 экспрессии при иммуногистохимическом окрашивании показали клинические преимущества трастузумаба. Таким образом, следует отметить, что надежное клиническое молекулярное тестирование имеет первостепенное значение для успешной целенаправленной терапии. Во-вторых, цель должна быть доминирующей в биологии рака, и ее модуляция должна изменять клиническое поведение рака. Ингибирование HER-2 трастузумабом, который связан с плохим прогнозом, приводит к улучшению клинических результатов, продлевая выживаемость. Наконец, HER-2 и трастузумаб примеры типов диагностических маркеров или биомаркеров фундаментальных в биологической терапии рака. HER-2 сам по себе является маркером прогноза и одновременно терапевтической мишенью, таким образом, простое HER-2 тестирование способно генерировать важную информацию, чтобы разработать оптимальные клинические решения. Кроме того, понимание генетических и молекулярных различий между азиатским и западным клиническим течением рака желудка может помочь установить индивидуальные стратегии лечения. Клинические и патологические проявления рака желудка между двумя топографическими регионами различны, и это различие должно быть принято во внимание при глобальном планировании многоцентровых исследований. На самом деле, эта географическая разница была подтверждена в подгруппе недавно опубликованного исследования Авастина при раке желудка (AVAGAST) [46]. Бевацизумаб (Авастин®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, который является клеточно-специфическим эндотелиальным митогеном и наиболее мощным драйвером ангиогенеза в онкогенезе, поскольку он увеличивает проница-

емость микрососудов. Ингибирование VEGF бевацизумабом оказало положительное влияние на результаты лечения пациентов нескольких злокачественных опухолей в том числе толстой кишки, легкого и рака почки, а также рецидивирующей глиобластомы [57]. При гастроэзофагеальном раке VEGF избыточно экспрессируется до 60 %, значительно выше уровнем, чем HER-2/neu, и его избыточная экспрессия коррелирует с продвинутой стадией, высоким риском рецидива, и низкой выживаемостью [38]. AVAGAST был международным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым клиническим испытанием фазы III, в котором оценивался эффект антиангиогенного средства бевацизумаба в сочетании с химиотерапией (цисплатин плюс капецитабин) в качестве терапии первой линии у пациентов с неоперабельной продвинутой стадией рака желудка [46]. Хотя в исследовании AVAGAST не достигнута первичная конечная цель без каких-либо существенных различий в общей выживаемости (12,1 месяцев в группе бевацизумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с 10,1 мес в группе плацебо в комбинации с химиотерапией; OR 0,87, $p=0,1002$), тогда как выживаемость без прогрессирования (6,7 против 5,3 месяца; OR 0,80, $p=0,0037$), и общая частота ответа (46,0 % против 37,4 %, $p=0,0315$) были значительно лучше в группе бевацизумаба. Следует отметить, что предварительный анализ подгруппы продемонстрировал региональные различия в эффективности бевацизумаба, пациенты, зарегистрированные только в Пан-Америке продемонстрировали значительное увеличение выживаемости с добавлением бевацизумаба (медиана выживаемости 11,5 против 6,8 месяцев; OR 0,63, 95% ДИ от 0,43 до 0,94). Пока не ясно, связано это с генетическими различиями, или с различиями в стандартах лечения, таких как паллиативные резекции и химиотерапия второй линии. Несмотря на это, безусловно, определено дальнейшее направление будущих исследований и клинических испытаний.

В целом, можно отметить, что исследователями продемонстрированы преимущества химиотерапии в дополнение к хирургическому лечению для ранних стадий рака желудка, хотя существуют определенные различия в подходах к лечению во всем мире. В то время как периоперационный подход с химиотерапией до и после операции на желудке обычно используется в Европе и Австралии, большинство пациентов раком желудка в Северной Америке после операции получают химиолучевое лечение. Напротив, в Восточной Азии адъювантная химиотерапия фторпиримидинами используется после резекции желудка D2.

Важным шагом на пути к улучшению результатов лечения рака желудка является определение стандартов оказания помощи. Международной междисциплинарной группой экспертов предложены 22 принципа, отражающие оптимальное ведение пациентов, которые были оценены на целесообразность и необходимость [8]. В результате определены следующие значимые моменты:

1) предоперационная компьютерная томография брюшной полости/таза; 2) позитронно-эмиссионное томографическое сканирование не рутинное исследование; 3) рассмотрение адъювантной терапии; 4) дальнейшие клинические испытания; 5) междисциплинарное принятие решений; 6) адекватная поддержка в госпитале; 7) оценка 16 или более лимфатических узлов; 8) при метастатической болезни - хирургия только для паллиативного лечения основных симптомов; 9) опытные хирурги в лечении рака желудка; 10) и опытные хирурги как для лечения рака желудка и применения лапароскопической хирургии для лапароскопической резекции. Следующие принципы рекомендуется учитывать, но они не являются необходимыми: 1) диагностическая лапароскопия до лечения; 2) междисциплинарный подход; 3) генетическая оценка диффузных раков при семейной истории, или возрасте менее 45 лет; 4) эндоскопическое выбор при T1aN0, (5) D2 LN рассечение в курабельных случаях; 6) D1 LN рассечение для раннего рака или пациенты с сопутствующими заболеваниями; 7) анализ замороженных срезов края; 8) неэкстренные случаи выполняются в больницах с объемом более 15 резекции в год; 9) и хирургом с более чем 6 резекции в год. Таким образом, существуют многочисленные неуточненные вопросы в адъювантном лечении больных раком желудка, которые определяются различными факторами, в том числе биологией опухоли, индивидуальной чувствительностью к терапии, генетическими факторами и др., которые будут являться предметом дальнейших исследований.

Список литературы

1. Bang Y., Kim Y.W., Yang H. et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: results of the phase III CLASSIC trial. 2011 ASCO Annual Meeting // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29.
2. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. et al Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2012.
3. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 687-697.
4. Chen S., Feng X., Li Y. et al. Efficacy and safety of XELOX and FOLFOX6 adjuvant chemotherapy following radical total gastrectomy // Oncol Lett. – 2012. – Vol. 3. – №4. – P. 781-786.
5. Chin J. A phase II study of preoperative chemotherapy with modified FOLFOX6 followed by surgery and postoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma / Chen S.S., Yang X.C., Chi F., Yu W.Z., Wang Z.B., Ning F.L., Yu Z.S., Hao Y.Z., Li M.L., Wang F., Geng D.Z., Liu L.H., Dong X.J., Peng X.Z., Ji C.X. // Cancer Res. – 2013. – Vol. 25. – №4. – P. 479-481.
6. Chung M.J., Kim H., Jung Y.S., Shin S.K., Hyung W.J., Noh S.H., Seong J., Lee Y.C., Song S.Y. A pilot

study for preoperative concurrent chemoradiotherapy with S-1 and cisplatin for locally advanced gastric cancer // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – Vol. 60. – №122. – P. 382-386.

7. Cirera L., Balil A., Batiste-Alentorn E. et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer // *J Clin Oncol*. – 1999. – Vol. 17. – №12. – P. 3810-3815.

8. Coburn N., Seevaratnam R., Paszat L. et al. Optimal Management of Gastric Cancer: Results From an International RAND/UCLA Expert Panel // *Ann Surg*. – 2013.

9. Coombes R.C., Schein P.S., Chilvers C.E. et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group // *J Clin Oncol*. – 1990. – Vol. 8. – №8. – P. 1362-1369.

10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355. – №1. – P. 11-20.

11. Curr Treat Options Oncol. Treatment options for surgically resectable gastric cancer / Rajdev L. // – 2010. – Vol. 11. – №1-2. – P. 14-23.

12. Dikken J.L., van Sandick J.W., Maurits Swellengrebel H.A., et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS) // *BMC Cancer*. – 2011. – Vol. 2. – №11. – P. 329.

13. Dikken J.L., Jansen E.P., Cats A. et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28. – №14. – P. 2430-2436.

14. D'Ugo D., Rausei S., Biondi A., Persiani R. Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? // *Lancet Oncol*. – 2009. – Vol. 10. – №2. – P. 191-195.

15. Earle C.C., Maroun J.A. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials // *Eur J Cancer*. – 1999. – Vol. 35. – №7. – P. 1059-1064.

16. Gallo A., Cha C. Updates on esophageal and gastric cancers // *World J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 12. – №957. – P. 3237-3242.

17. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Paoletti X., Oba K., Burzykowski T., Michiels S., Ohashi Y., Pignon J.P., et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 1729-1737.

18. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide // IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France International Agency for Research on Cancer. – 2010.

19. Gunderson L.L. Gastric cancer-patterns of relapse after surgical resection // *Semin Radiat Oncol*. – 2002. – Vol. 12. – P. 150-161.

20. Hallissey M.T., Dunn J.A., Ward L.C., Allum

W.H. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – №8909. – P. 1309-1312.

21. Han D.S., Suh Y.S., Kong S.H. et al. Outcomes of surgery aiming at curative resection in good responder to induction chemotherapy for gastric cancer with distant metastases // *J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 107. – №5. – P. 511-516.

22. Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C. et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials // *J Clin Oncol*. – 1993. – Vol. 11. – №8. – P. 1441-1447.

23. Hudis C.A. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 39-51.

24. Inoue M., Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan // *Postgrad Med J*. – 2005. – Vol. 81. – №957. – P. 419-424.

25. Iwasaki Y., Sasako M., Yamamoto S. et al. Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210) // *J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 107. – №7. – P. 741-745.

26. Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis // *Eur J Surg*. – 2002. – Vol. 168. – №11. – P. 597-608.

27. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) // *Gastric Cancer*. – 2011. – Vol. 14. – P. 113-123.

28. Kerkar S.P., Kemp C.D., Duffy A. et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone // *Trials*. – 2009. – Vol. 23. – №10. – P. 121.

29. Kodera Y., Ito S., Mochizuki Y. et al. A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study) // *Eur J Surg Oncol*. – 2009. – Vol. 35. – №11. – P. 1158-1163.

30. Krook J.E., O'Connell M.J., Wieand H.S. et al. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – №10. – P. 2454-2458.

31. Ku G.Y., Ilson D.H. Esophagogastric cancer: targeted agents // *Cancer Treat Rev*. – 2010. – Vol. 36. – P. 235-248.

32. Kundel Y., Purim O., Idelevich E. et al. Postoperative chemoradiation for resected gastric cancer--is the Macdonald Regimen Tolerable? a retrospective multi-institutional study // *Radiat Oncol*. – 2011. – Vol. 29. – №6. – P. 127.

33. Lei Chen, Ming-Quan Song, Hui-Zhong Lin et al. Chemotherapy and resection for gastric cancer with synchronous liver metastases // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19. – №13. – P. 2097-2103.

34. Leong T., Joon D.L., Willis D. et al. Adjuvant

chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 79. – №3. – P. 690-695.

35. Lise M., Nitti D., Marchet A. et al. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer // *J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – №11. – P. 2757-2763.

36. Macdonald J.S., Benedetti J., Smalley S. et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008) // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27.

37. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345. – №10. – P. 725-730.

38. Maeda K., Chung Y.S., Ogawa Y. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 858-863.

39. Mari E., Floriani I., Tinazzi A. et al. Ann Oncol. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials // A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) – 2000. – Vol. 11. – №7. – P. 837-843.

40. Mi D.H., Li Z., Yang K.H., et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Int J Hyperthermia.* – 2013. – Vol. 29. – №2. – P. 156-167.

41. Minn A.Y., Hsu A., La T. et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – №16. – P. 3943-3952.

42. Misleh J.G., Santoro P., Strasser J.F., Bennett J.J. Multidisciplinary management of gastric cancer // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2013. – Vol. 22. – №2. – P. 247-264.

43. Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M., et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – №9175. – P. 273-277.

44. Neri B., Cini G., Andreoli F. et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up // *Br J Cancer.* – 2001. – Vol. 84. – №7. – P. 878-880.

45. Ning Z., Chen D., Liu A. et al. Efficacy of Chemotherapy Combined with Targeted Arterial Infusion of Verapamil in Patients with Advanced Gastric Cancer // *Cell Biochem Biophys.* – 2013.

46. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy

as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3968-3976.

47. Okuyama T., Korenaga D., Edagawa A. et al. Prognostic effects of oral anti-cancer drugs as adjuvant chemotherapy for 2 years after gastric cancer surgery // *Surg Today.* – 2012. – Vol. 42. – №8. – P. 734-740.

48. Orhan O., Eroglu C., Kaplan B. et al. Whole abdominal field versus standard field radiotherapy plus concomitant and adjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer // *J Radiat Res.* – 2011. – Vol. 52. – №2. – P. 168-175.

49. Osti M.F., Agolli L., Bracci S. Adjuvant chemoradiation with 5-fluorouracil or capecitabine in patients with gastric cancer after D2 nodal dissection // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32. – №4. – P. 1397-1402.

50. Panzini I., Gianni L., Fattori P.P. et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses // *Tumori.* – 2002. – Vol. 88. – №1. – P. 21-27.

51. Paoletti X., Oba K., Burzykowski T., Michiels S. et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – №17. – P. 1729-1737.

52. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – №18. – P. 1810-1820.

53. Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 274-275.

54. Sasako M., Kinoshita T., Furukawa H. Five-year results of the randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy ACTS-GC study // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – №8. – P. 225-249.

55. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H. et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 4387-4393.

56. Schwartz G.K., Winter K., Minsky B.D. et al. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114) // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – №12. – P. 1956-1962.

57. Shah M.A., Jhawer M., Ilson D.H. et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 868-874.

58. Shulman K., Haim N., Wollner M., Bernstein Z. et al. Postoperative chemotherapy in gastric cancer, consisting of etoposide, doxorubicin and cisplatin, followed by radiotherapy with concomitant cisplatin: A feasibility study // *Oncol Lett.* – 2012. – Vol. 3. – №5. – P. 1154-1158.

59. Sonnenblick A., Rottenberg Y., Kadouri L., Wygoda M. et al. Long-term outcome of continuous 5-fluorouracil/cisplatin-based chemotherapy followed by chemoradiation in patients with resected gastric cancer // *Med Oncol.* – 2012. – Vol. 29. – №5. – P. 3035-3038.

60. Sougioultzis S., Syrios J., Xynos I.D. et al. Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis // *Eur J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 37. – №4. – P. 312-318.

61. Sun P., Xiang J.B., Chen Z.Y. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – №1. – P. 26-33.

62. Valentí V., Hernández-Lizoain J.L., Martínez Regueira F. et al. Analysis of postoperative morbidity in patients with gastric adenocarcinoma treated using a protocol of preoperative chemoradiotherapy and surgery // *Cir Esp.* – 2009. – Vol. 86. – №6. – P. 351-357.

63. Yamada S., Ritchim P., Charkrabandhu T., Jongraksat W. Combination 5-fluorouracil/cisplatin versus 5-fluorouracil/leucovorin adjuvant chemotherapy efficacy for R0 gastric resection in locally invasive gastric cancer // *J Med Assoc Thai.* – 2012. – Vol. 95. – №12. – P. 1517-1523.

64. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – №13. – P. 1715-1721.

65. Yonemura Y., Endou Y., Shinbo M. et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery // *J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 15. – №4. – P. 311-316.

66. Yoney A., Bati Y., Akboru H., Isikli L., Unsal M. A retrospective comparison of concurrent 5-fluorouracil or oral UFT in postoperative chemoradiation for gastric adenocarcinoma // *Cancer Radiother.* – 2010. – Vol. 14. – №1. – P. 19-23.

67. Yoshikawa T., Sasako M., Yamamoto S., Sano T., Imamura H., Fujitani K., Oshita H., Ito S., Kawashima Y., Fukushima N. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer // *Br J Surg.* – 2009. – Vol. 96. – №9. – P. 1015-1022.

68. Yu C., Yu R., Zhu W., Song Y., Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 138. – №2. – P. 255-259.

ПРЕДПОСЫЛКИ К ПОНИМАНИЮ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.Р. Бакиев

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Бакиев Раушан Рифович,

аспирант кафедры онкологии с курсами ИПО БГМУ,
450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: Taskira777@mail.ru

В статье представлены данные о росте и развитии ткани молочной железы. Приведен подробный морфогенез молочной железы с привязкой процессов, происходящих с эпителием молочной железы в течении жизни женщины, с изменениями стромы.

Ключевые слова: молочная железа, развитие, жировая ткань.

PREREQUISITE TO UNDERSTANDING THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF BREAST CANCER

R.R. Bakiev

Bashkir State Medical University

The article presents data on the growth and development of breast tissue. A detailed morphogenesis mammary gland, occurring in mammary epithelium during the life of the woman with the changes of the stroma was presented.

Keywords: breast, development, adipose tissue.

До недавнего времени белая жировая ткань и адипоциты в частности рассматривались, в основном, в качестве депо хранения энергии в виде липидов [19,33].

Теперь имеются четкие доказательства, указывающие на жировую ткань как эндокринный орган, который вырабатывает гормоны, факторы роста, адипокины, и другие молекулы, которые могут повлиять на нормальное развитие, а также рост опухоли и ее метастазирование [2,3,5,15-17,30,40,41,45,50]. Кроме того, в ряде работ показана прямая связь между ростом раковой опухоли молочной железы и наличием жировой ткани [6,18,28].

Чтобы лучше понять конкретное место адипоцитов в ткани молочной железы, необходимо изучить развитие молочной железы и ее анатомию.

Развитие молочной железы встречается на дискретных стадиях посредством взаимных и реципроктных мезенхимально-стромальных взаимодействий. До настоящего времени понимание определенных взаимодействий, которые происходят между эпителиальными клетками, адипоцитами, фибробластами и другими стромальными компонентами, остается ограниченным. Это отсутствие знаний особенно заметно в роли скопления жировой ткани в области молочной железы, которое может взаимодействовать с развивающимся эпителием посредством клеточных сигнальных механизмов и/или как физический элемент, через который могут вырасти эпителиальные протоки.

Молочные железы развиваются в течении трех различных периодов: эмбрионального, пубертального и в период беременности или лактации, но наиболее выраженные изменения происходят после рождения. В эмбриональный период развитие молочных желез человека и мыши схожи, но развитие молочных желез человека более сложное и поэтому было разделено учеными на множество стадий в соответствии с размерами эмбриона [37]. Далее развитие желез происходит путем инвазии эпителиального зачатка молочной железы в подлежащую мезенхиму. Паренхима молочной железы, затем разрастается и ведет к образованию зачаточной эпителиальной структуры, вросшей в мезенхиму, которая у мышей и человека состоит из жировой ткани и называется жировой тканью молочной железы. В ряде работ зарубежных ученых были определены различные сигнальные пути, ответственные за этот процесс [10,11,38,47]. При этом необходимо отметить, что в зачатке молочной железы человека все эпителиальные клетки окрашиваются двумя основными маркерами: «просветными», окраска на цитокератин 19 (СК 19), и «базальными», окраска на цитокератин 14 (СК 14). Однако в зачатках молочных желез мышей отсутствуют эпителиоциты окрашиваемые маркером цитокератина 19, у мышей присутствуют только цитокератин 14 позитивные эпителиоциты [43]. Тогда как у человека к моменту рождения определяются канальцы в зачатке молочной железы, и в период новорожденности базальные и просветные эпителиальные клеточные клоны легко идентифицируются как СК14 позитивные и СК19 позитивные клетки [32].

Дальнейшие изменения молочной железы происходят во время полового созревания. На 3-ей неделе жизни, на фоне увеличения содержания эстрогена в крови у мышей наступает половая зрелость. Далее расположенные на кончиках протоков недоразвитой молочной железы концевые почки протоков - terminal end buds (TEBs), состоящие из большого количества внутренних клеточных слоев покрытых наружным слоем покровных клеток, начинают расти. При пролиферации покровных клеток, формируются миоэпителиальные клетки протоков, при пролиферации клеток внутренних слоев, формируется эпителий просвета протоков молочной железы. В результате чего концевые почки протоков (TEBs) начинают проникать в подлежащую жировую ткань, что приводит к удлинению протоков и к ветвлению их, процесс ветвления протоков называется бифуркацией [7,20,21,42,46]. Морфогенез ветвления настолько сложен, что регулируется большим количеством факторов выделяемых клетками эпителия и стромы. Наиболее важным фактором в данном процессе, является экспрессия эстрогенового рецептора альфа - estrogen receptor alpha (ER α) на поверхности эпителиоцитов. В опытах ряда ученых было продемонстрировано, что выключение гена этого рецептора приводит к исчезновению TEBs и, следовательно, к отсутствию удлинения и бифуркации протоков [22,27].

Достигнув края жировой подушки молочной железы, концевые почки протоков (TEBs) регрессируют, у мышей это происходит примерно на 70-80 день жизни. На этом этапе развития эпителий молочной железы представлен двумя типами клеток: эпителиоцитами внутреннего слоя - эпителиальные клетки просвета протоков молочной железы, продуцирующие молоко во время лактации, и лежащих под ними эпителиоцитов наружного слоя - миоэпителиальных клеток, которые расположены на базальной мембране и способствуют прохождению молока по протокам путем собственного сокращения. Но концевые почки протоков (TEBs) могут появиться снова в области конца протока, что предшествует удлинению и бифуркации протоков [12,48,49]. Обычно это происходит при совместном воздействии системных и паракринных гормонов (инсулиноподобный фактор роста I) при половом созревании [20,21,46]. Ряд исследований показал, что рост и бифуркация протоков молочной железы происходит в результате взаимодействия концевых почек протоков (TEBs) с подлежащей жировой тканью [29,39].

В молочной железе половозрелой самки мыши между большими и маленькими протоками остается большое количество «свободной» жировой ткани, скорее всего, это необходимо для лобуло-альвеолярного развития молочной железы в период беременности [42].

Группой ученых было проведено интересное исследование. При пересадке части протока молочной железы в свободную жировую ткань происходило формирование дерева протоков, доходившего до краев жировой ткани [13,35]. По мнению авторов это происходит в результате выработки ингибирующего рост протоков фактора. Скорее всего,

данный сигнал также не позволяет заполнять промежутки свободной жировой ткани между протоками. Возможно, в этом процессе участвует трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor- β , TGF β) [8,9,14,24,42].

У человека молочные железы претерпевают изменения на протяжении жизни [37]. Молочная железа половозрелой девочки представлена разветвленной системой протоков и ассоциированных с ними долек - терминальных протоково - лобулярных единиц (terminal ductal lobular units (TDLU)). Данные образования развиваются под действием половых гормонов в результате роста и развития протоков и являются функциональными единицами молочной железы [16,17,50]. В отличие от женщин, у самок мышей формирование и развитие долек происходит только во время беременности [42]. При этом происходит образование протоков третьего порядка на концах, которых располагаются альвеолярные зачатки, в которых на поздних сроках беременности и в период лактации происходит продукция молока [42,44]. Данный процесс развития альвеол молочной железы находится под контролем прогестерона, вырабатываемого плацентой, и который также отвечает за дальнейшее формирование боковых протоков [31]. Прогестерон совместно с пролактином индуцирует не только рост, но и дифференцировку альвеол до секретирующих молоко единиц. Группа ученых наблюдала остановку роста и дифференцировки альвеол молочной железы при выключении гена рецептора прогестерона (PR) [4,25,26,23].

После прекращения кормления грудью происходит инволюция молочных желез в результате массивной гибели клеток, и железы возвращаются к первоначальному состоянию как до беременности, но при этом в толще железы остаются единичные альвеолы [34]. При беременности аналогичные изменения происходят и у женщин, с той лишь разницей, что в молочной железе женщины, дольки присутствуют с момента полового созревания, но полностью развиваются только к концу беременности [36].

В период лактации пролиферативная активность эпителиоцитов молочной железы женщины практически отсутствует. И после прекращения кормления грудью молочная железа подвергается инволюции, морфологически напоминая железы до беременности. Данные процессы роста и развития долек молочных желез во время беременности с их инволюцией после отлучения от груди повторяются с каждой беременностью и происходят, по мнению ряда авторов, в виду присутствия в железе стволовых клеток [1]. Но возвращения к «исходным» гистологическим параметрам не происходит, т.к. количество и размеры долек молочной железы с каждым родами увеличивается. В результате - железы рожавших женщин содержат больше железистой ткани в сравнении с железами никогда не рожавших женщин [37]. Исследования показали, что максимальная пролиферативная активность стволовых клеток молочных желез проявляется в эмбриональном периоде развития, в периоде поло-

вого созревания и в периоде беременности. Также существует мнение, что стволовые клетки молочной железы приобретают ограниченную пролиферативную активность и во время менструального цикла.

Приведенные данные свидетельствуют о сложном взаимоотношении железистой ткани молочной железы со стромальным компонентом. Указанные взаимодействия протекают в течении всей жизни женщины с периодической активацией и деактивацией процессов размножения эпителиальных клеток молочной железы при рождении, при половом созревании, при беременности и после менопаузы. Более детальное изучение данных процессов на молекулярном уровне позволит разработать новые подходы к лечению рака молочной железы.

Список литературы

1. Agla J.R., Fridriksdott I.R., Ole W.Petersen, Lone Ronnov-Jensen, Mammary gland stem cells: current status and future challenges // International Journal of Developmental Biology – 2011. – Vol. 55. – P. 719-729.
2. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., and Scherer P.E. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 947-953.
3. Bickel P.E., Lodish H.F., and Scherer P.E. Use and applications of subtractive antibody screening // Biotechnol. Genet. Eng. Rev. – 2000. – Vol. 17. – P. 417-430.
4. Briskin C., Park S., Vass T., Lydon J.P., O'malley B.W., and Weinberg R.A. A paracrine role for the epithelial progesterone receptor in mammary gland development // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1998. – Vol. 95. – P. 5076-5081.
5. Canello R., Tounian A., Poitou Ch., and Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans // Diabetes Metab. – 2004. – Vol. 30. – P. 215-227.
6. Chamras H., Bagga D., Elstner E., Setoodeh K., Koeffler H.P., and Heber D. Preadipocytes stimulate breast cancer cell growth // Nutr. Cancer. – 1998. – Vol. 32. – P. 59-63.
7. Christine Couldrey, Jaideep Moitra, Charles Vinson, Miriam Anver, Kunio Nagashima, Jeffrey Green. Adipose Tissue: A Vital In Vivo Role in Mammary Gland Development but not Differentiation // Developmental Dynamics. – 2002. – Vol. 223. – P. 459-468 Received 23 July 2001; Accepted 4 December 2001 DOI 10.1002/dvdy.10065 Published online 5 March 2002 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
8. Coleman S., Daniel C.W. Inhibition of mouse mammary ductal morphogenesis and down regulation of the EGF receptor by epidermal growth factor // Dev Biol. – 1990. – Vol. 137. – P. 425-433.
9. Coleman S., Silberstein G.B., Daniel C.W. Ductal morphogenesis in the mouse mammary gland: evidence supporting a role for epidermal growth factor // Dev Biol. – 1988. – Vol. 127. – P. 304-315.
10. Cunha G.R., Horn Y.K. Role of mesenchymal-epithelial interactions in mammary gland development // J Mammary Gland Biol Neoplasia. – 1996. – Vol. 1. – P. 21-35.

11. Cunha G.R. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate // *Cancer* – 1994. – Vol. 74. – P. 1030-1044.
12. Daniel C.W., Silberstein G.B. Postnatal development of the rodent mammary gland. In: Neville MC, Daniel CW, editors. *The mammary gland; development, regulation, and function* // New York: Plenum Press. – 1987. – P. 3-31.
13. Daniel C.W., De Ome K.B., Young J.T., Blair P.B., and Faulkin L.J., Jr. The in vivo life span of normal and preneoplastic mouse mammary glands: a serial transplantation study // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1968. – Vol. 61. – P. 53-60.
14. DiAugustine R.P., Richards R.G., Sebastian J. EGF-related peptides and their receptors in mammary gland development // *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. – 1997. – Vol. 2. – P. 109-117.
15. Engelman J.A., Berg A.H., Lewis R.Y., Lisanti M.P., and Scherer P.E. Tumor necrosis factor-mediated insulin resistance, but not dedifferentiation, is abrogated by MEK1/2 inhibitors in 3T3-L1 adipocytes // *Mol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1557-1569.
16. Howlett A.R., and Bissell M.J. The influence of tissue microenvironment (stroma and extracellular matrix) on the development and function of mammary epithelium // *Epithelial Cell Biol.* – 1993. – Vol. 2. – P. 79-89.
17. Huss F.R., and Kratz G. Mammary epithelial cell and adipocyte co-culture in a 3-D matrix: the first step towards tissue-engineered human breast tissue // *Cells Tissues Organs* – 2001. – Vol. 169. – P. 361-367.
18. Johnston P.G., Rondinone C.M., Voeller D., and Allegra C. J. Identification of a protein factor secreted by 3T3-L1 preadipocytes inhibitory for the human MCF-7 breast cancer cell line // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 6860-6865.
19. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance // *Curr. Drug. Targets* – 2004. – Vol. 5. – P. 241-250.
20. Kleinberg D.L., Feldman M., Ruan W. IGF-I: an essential factor in terminal end bud formation and ductal morphogenesis // *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. – 2000. – Vol. 5. – P. 7-17.
21. Kleinberg D.L., Niemann W., Flamm E., Cooper P., Babitsky G., Valensi Q. Primate mammary development // *J Clin Invest.* – 1985. – Vol. 75. – P. 1943-1950.
22. Korach K.S., Couse J.F., Curtis S.W., Washburn T.F., Lindzey J., Kimbro K.S., Eddy E.M., Migliaccio S., Snedeker S.M., Lubahn D.B., Schmoberg D.W., Smith E.P. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes // *Recent Prog Horm Res.* – 1996. – Vol. 51. – P.159-188.
23. Kouros-Mehr H., Slorach E.M., Sternlicht M.D., and Werb Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland // *Cel.l* – 2006. – Vol. 127. – P.1041-1055.
24. Levine J.F., Stockdale F.E. 3Y3-L1 adipocytes promote the growth of mammary epithelium // *Exp Cell Res.* – 1984. – Vol. 151. – P.112-122.
25. Lydon J.P., DeMayo F.J., Funk C.R., Maui S.K., Huges A.R., Montgomery C.A., Shyamala G., Conneely O.M., O'Malley B.W. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities // *Genes Dev.* – 1995. – Vol. 9. – P. 2266-2278.
26. Lyons W.R., Li C.H., Johnson R.E. The hormonal control of mammary growth and lactation // *Recent Prog Horm Res.* – 1985. – Vol. 14. – P. 219-248.
27. Mallepell S., Krust A., Chambon P., and Briskin C. Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor alpha is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 2196-2201.
28. Manabe Y., Toda S., Miyazaki K., and Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 201. – P. 221-228.
29. Moitra J., Mason M.M., Olive M., Krylov D., Gavriola O., Marcus-Samules B., Feigenbaum L., Lee E., Aoyama T., Eckhaus M., Reitman M., Vinson C. Life without white fat: a transgenic mouse // *Genes Dev.* – 1998. – Vol. 12. – P. 3168-3181.
30. Mora S., and Pessin J. E. An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2002. – Vol. 18. – P. 345-356.
31. Ormandy C.J., Camus A., Barra J., Damotte D., Lucas B., Buteau H., Edery M., Brousse N., Babinet C., Binart N., Kelly P.A. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse // *Genes Dev.* – 1997. – Vol. 11. – P. 167-178.
32. Petersen O.W., and Polyak K. Stem cells in the human breast // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2010. – Vol. 2. – P. 3160.
33. Reidy S.P., and Weber J. Leptin: an essential regulator of lipid metabolism // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* – 2000. – Vol. 125. – P. 285-298.
34. Richert M.M., Schwertfeger K.L., Ryder J.W., and Anderson S.M. An atlas of mouse mammary gland development // *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. – 2000. – Vol. 5. – P. 227-241.
35. Russell C. Hovey, Lucila Aimò. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function // *Jornal Mammary Gland Biology Neoplasia*. – 2010. – Vol. 15. – P. 279-290.
36. Russo J., and Russo I.H. *The mammary gland: development, regulation and function* // New York: Plenum Press. – 1987.
37. Russo J., and Russo I.H. Development of the human breast // *Maturitas*. – 2004. – Vol. 49. – P. 2-15.
38. Sakakura T., Sakagami Y., Nishizuka Y. Dual origin of mesenchymal tissues participating in mouse mammary gland embryogenesis // *Dev Biol.* – 1982. – Vol. 91. – P. 202-207.
39. Sakakura T. Mammary embryogenesis. In: Neville MC, Daniel CW, editors. *The mammary gland: development, regulation, and function* // New York: Plenum Press. – 1987. – P. 37-63.
40. Scherer P.E., Bickel P.E., Kotler M., and Lodish H.F. Cloning of cell-specific secreted and surface proteins by subtractive antibody screening // *Nat. Biotechnol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 581-586.
41. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., and Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q,

produced exclusively in adipocytes // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 45. – P. 26746-26749.

42. Silberstein G.B. Postnatal mammary gland morphogenesis // Microsc Res Tech. – 2001. – Vol. 52. – P. 155-162.

43. Sun P., Yuan Y., Li A., Li B., and Dai X. Cytokeratin expression during mouse embryonic and early postnatal mammary gland development // Histochem Cell Biol. – 2010. – Vol. 133. – P. 213-221.

44. Simpson C.J., Talhouk R.S., Alexander C.M., Chin J.R., Clift S.M., Bissell M.J., Werb Z. Targeted expression of stromelysin-1 in mammary gland provides evidence for a role of proteinases in branching morphogenesis and the requirement for an intact basement membrane for tissue-specific gene expression // J Cell Biol. – 1994. – Vol. 125. – P. 681-693.

45. Trayhurn P., and Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // Br. J. Nutr. – 2004. – Vol. 92. – P. 347-355.

46. Walden P.D., Ruan W., Feldman M., Kleinberg D.L. Evidence that the mammary fat pad mediates the

action of growth hormone in mammary gland development // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139. – P. 659-662.

47. Watson C.J., and Khaled W.T. Mammary development in the embryo and adult: a journey of morphogenesis and commitment // Development. – 2008. – Vol. 135. – P. 995-1003.

48. Wiens D., Park C.S., Stockdale F.E. Milk protein expression and ductal morphogenesis in the mammary gland in vitro: hormone dependent and independent phases of adipocyte-mammary epithelial cell interaction // Dev Biol. – 1987. – Vol. 120. – P. 245-258.

49. Wiesen J.F., Young P., Werb Z., Cunha G.R. Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development // Development. – 1999. – Vol. 126. – P. 335-344.

50. Zangani D., Darcy K.M., Shoemaker S., and Ip M.M. Adipocyte-epithelial interactions regulate the in vitro development of normal mammary epithelial cells // Exp. Cell Res. – 1999. – Vol. 247. – P. 399-409.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА (НА ПРИМЕРЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

Р.Ш. Ишмуратова, Р.Р. Бакиев

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
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,

Бакиев Раушан Рифович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г.Уфа, ул.Ленина, д. 3,
тел. 8 (927) 337-69-28,
e-mail: Taskira777@mail.ru

В статье на основе данных мировой литературы описаны анатомические особенности строения молочной железы человека, продемонстрированы процессы происходящие в тканях молочной железы при раке молочной железы, описаны некоторые молекулярные механизмы взаимодействия раковых клеток и адипоцитов.

Ключевые слова: рак молочной железы, жировая ткань, адипоцит.

ADIPOSE TISSUE, ITS ROLE IN DEVELOPMENT AND CANCER METASTASIS (FOR EXAMPLE BREAST CANCER)

R.Sh. Ishmuratova, R.R. Bakiev

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with Courses of Oncology and Pathoanatomy, Ufa

On the basis of world literature data described anatomic features of structure of human breast, demonstrated the processes occurring in the breast tissue in breast cancer, described some of the molecular mechanisms of interaction between cancer cells and adipocytes.

Keywords: breast cancer, adipose tissue, adipocyte.

В последнее время в мировой литературе появилось большое количество данных свидетельствующих о ключевой роли жировой ткани в процессах роста и распространения раковых клеток опухолей различной локализации, в том числе и при раке молочной железы. Но до настоящего момента не найдены основные молекулярные механизмы лежащие в основе взаимодействия раковых клеток и клеток жировой ткани, включая адипоциты. Ниже приведены данные ряда исследований, проливающих свет на биохимические и иммунологические процессы происходящие в жировой ткани на границе опухоли, в частности, при раке молочной железы.

Для начала необходимо вкратце описать анатомию молочной железы зрелой женщины. Полностью дифференцированная молочная железа (после первой беременности и цикла лактации) состоит из двух основных клеточных компонентов [10].

Эпителиальный компонент представлен: железой, состоящий из разветвленных каналов и дифференцированных лобулоальвеолярных единиц, способных производить белки молока. Эта железа находится в соединительно-тканом отсеке, который обычно называют молочной жировой тканью [7], поскольку он содержит в основном белую жировую ткань. Таким образом, жировая ткань представляет собой важный компонент нормальной молочной железы. Эта очевидная близость адипоцитов и эпителиальных клеток в ткани молочной железы, позволяет предположить, что адипоциты могут играть роль и во время прогрессирования опухоли [10].

Имеется ряд работ, доказывающих то, что адипоциты способствуют прогрессированию рака молочной железы. Роли адипоцитов в процессе инвазии раковой опухоли, до недавнего времени, не уделялось должного внимания. Этот пробел возник в основном за счет того, что адипоциты быстро исчезают через десмопластический ответ соединительной ткани в самом начале инвазии опухоли (первые шаги). Таким образом, гистологические изображения биопсии опухолей молочной железы содержат очень мало адипоцитов, или чаще всего полностью лишены адипоцитов. Тем не менее, исходя из анатомии молочной железы, можно было бы ожидать, что раннее локальная инвазия опухоли происходит в непосредственной близости от преадипоцитов или адипоцитов, позволяя обмениваться гетеротипическими сигналами между инвазивными раковыми клетками и адипоцитами. В этом контексте гистологические срезы человеческой карциномы молочной железы показывают, что динамические десмопластические события с участием адипоцитов происходят в области опухолевого инвазивного фронта, расположенного на периферии первичных опухолей [1,4,22]. В самом деле, эта область лишена полностью сформированной стромы и обладает высоким соотношением адипоцитов к фибробластам.

Интересно, что наблюдается уменьшение размеров адипоцитов расположенных в области инвазивного края опухоли по сравнению с теми, что расположены на расстоянии. Это уменьшение раз-

мера адипоцитов подразумевает липолиз, модификацию липидных капель и модификацию адипоцитов – связанных с наружной оболочкой и ЭЦМ. В отличие от этого (с другой стороны), в центре опухоли, чрезвычайно высоко соотношение фибробластоподобных клеток к адипоцитам, которое наблюдается в строме, окружающей раковые клетки. Таким образом, одно из наиболее очевидных морфологических изменений – это то, что инвазия раковых клеток затрагивает адипоциты, и указывает на понятие РАА (раковоассоциированный адипоцит). Таким образом, ясно, что гетеротипическое «общение» РАА и раковых клеток происходит в инвазивных первичных опухолях, когда оба типа клеток физически близки во время динамических процессов прогрессирования опухоли. Это событие приводит к "дедифференцировке адипоцитов" и в конечном счете - к накоплению фибробластоподобных клеток. Прогрессирование опухоли, таким образом, может зависеть от «активации» РАА, индуцированной стимулами вторгшейся раковой клетки. Кроме того, эти данные решительно поддерживают концепцию, что раково-ассоциированные фибробласты (РАФ), могут, по крайней мере, частично происходить из РАА [1,19].

Интересно, многочисленные исследования показали, что перитуморальные фибробласты обеспечивают структурную и биохимическую поддержку развития рака [12,21].

Таким образом, адипоцит является значимой единицей, играющей ключевую роль во влиянии на поведение опухоли через гетеротипическое перекрестное общение с инвазирующей раковой клеткой. В свою очередь, сигнальные пути критические для выживания раковых клеток, могут случайно включить опухолевый рост или развитие метастазов.

Многочисленные недавние клинические исследования оценили прогностическое значение локальной инвазии раковыми клетками жировой ткани в области края опухоли. Большинство данных сообщают положительную корреляцию с неблагоприятным исходом заболевания. Это касается не только рака молочной железы, но и характерно для рака простаты, рака поджелудочной железы, рака почек и рака толстой кишки [14,20,26].

Экспериментальные данные сообщают аналогичный стимулирующий эффект адипоцитов на прогрессирование раковой опухоли.

Было показано, что среда, богатая адипоцитами, способствует росту клеток карциномы (SPI) молочной железы мышей после подкожной инъекции мышам, и исследователи показали - жировая ткань оказывает эстроген-зависимое положительное регуляторное действие на SPI [6].

Также было широко изучено влияние белой жировой ткани молочной железы на развитие опухоли [5].

Более того, было показано, что жировые стромальные клетки стимулируют миграцию и инвазию эстроген-рецептор-негативных (ЭРН) клеток рака молочной железы *in vitro* и *in vivo* на мышинной модели ко-трансплантации ксенотрансплантата. Однако следует отметить, что оба - белая жировая

ткань и жировые стромальные клетки включают в себя оба вида клеток преадипоциты и адипоциты, а также другие клетки, такие как эндотелиальные клетки, которые могут пересекаться.

В эксперименте *in vivo* использовалась ко-инъекция мышинных адипоцитов (3T3-L1) и клеток рака молочной железы человека (SUM159PT), чтобы пересмотреть гетеротипические перекрестные взаимодействия, происходящие в первичных опухолях молочной железы. Этот эксперимент показал, что адипоциты способствуют туморогенезу [8].

С помощью аналогичной модели, недавно было показано, что адипоциты также способствуют развитию метастазов. Действительно, инъекция в хвостовую вену клеток рака молочной железы, ранее совместно кокультивированных в присутствии адипоцитов, дает больше метастазов в легкие, чем инъекция клеток рака молочной железы, выращенных без адипоцитов [4].

Таким образом, клинические наблюдения и экспериментальные данные *in vivo* решительно поддерживают главную роль адипоцитов молочной железы в прогрессировании опухоли.

Учитывая, что при изучении взаимодействия клеток на модели *in vivo*, могут смешиваться несколько местных или системных факторов, были разработаны клеточные модели *in vitro*, чтобы раскрыть внутренние свойства и функции адипоцитов при раке молочной железы. Относительное влияние преадипоцитов и зрелых адипоцитов на различные линии раковых клеток были изучены несколькими лабораториями. Зрелые адипоциты, но не преадипоциты, как было показано, способствуют росту клеток рака молочной железы в коллаген-гель-матриксной культуре через взаимодействие раковой клетки с клеткой стромы [16].

Совсем недавно, для имитации дистантного взаимодействия РАА и раковой клетки были использованы ко-культуральные системы, в которых адипоциты и клетки рака молочной железы были разделены полупроницаемой мембраной, чтобы происходила диффузия растворимых факторов, но исключалось прямое взаимодействие между клетками.

Далее оценили влияние адипоцитов и раковых клеток друг на друга при совместном ко-культивировании. Как и ожидалось из предыдущих исследований, значительные морфологические изменения наблюдались в адипоцитах культивированных совместно с клетками рака молочной железы по сравнению с адипоцитами, которые культивировались самостоятельно. Как было отмечено, в области инвазивного фронта первичной опухоли молочной железы, адипоциты стали более вытянутым и показали фибробластоподобный фенотип с делипидированием. При этом не было никакого очевидного изменения в морфологии раковой клетки. Однако, раковые клетки молочной железы кокультивированные с адипоцитами приобрели новые свойства, в частности, повышенную миграцию и инвазивный фенотип по сравнению с раковыми клетками, которые культивировались без адипоцитов [4,10].

Таким образом, эта модель удовлетворительно имитирует инвазивный фронт опухолей молочной железы человека. Эти данные показывают, что растворимые факторы выделяемые в результате взаимодействия адипоцитов и раковых клеток влияют на оба типа клеток. Действительно, секретируемые адипоцитами факторы, как было показано, содействуют пролиферации и инвазии клеток рака молочной железы [8].

Интересно, что подобные эффекты были зарегистрированы с помощью других типов раковых клеток. Было показано, что адипоциты способствуют пролиферации клеток рака толстой кишки и рака предстательной железы, указывающее, что это явление не ограничивается раком молочной железы, такое взаимодействие адипоцитов и раковых клеток происходит по всему организму [20].

Все эти данные свидетельствуют, что взаимодействие адипоцитов и раковых клеток *in vitro* приводит к образованию растворимых факторов, которые повышают агрессивность раковых клеток.

На сегодняшний день остаются в значительной степени неизвестными молекулярные механизмы *vivo/in vitro* взаимодействия адипоцитов и раковых клеток. Однако можно предположить, что они включают паракринные пути действующие в обоих направлениях - от инвазивных раковых клеток в адипоциты, и из адипоцитов к раковым клеткам. Более того, также могут быть активированы специфические пути аутокринной регуляции адипоцитов или раковых клеток.

Ряд исследований показывают, что различные биологические процессы влияют на это, в том числе ремоделирование ткани, адипогенез / энергетический обмен, онкогенез, воспаление и иммунный ответ.

Существует ряд доказательств, что изменение в адипоцитах ЭЦМ вызывает изменение и ЭЦМ-связанных ферментов, что согласуется с динамическим изменением морфологии РАА. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – специфические ферменты ремоделирования ЭЦМ, участвуют в некоторых этапах развития рака и представляют собой маркеры неблагоприятного прогноза при раке молочной железы [3,11,12]. ММП в основном паракринные факторы, которые экспрессируются и секретируются клетками соединительной ткани. Иммуногистохимический анализ инвазивного фронта рака молочной железы показал, что ММП11 (также названный стромолизин-3) экспрессируется РАА в непосредственной близости от инвазирующих раковых клеток. В противоположность этому, нормальные зрелые адипоциты в состоянии покоя лишены ММП11. Таким образом, раковые клетки вызывают экспрессию ММП11 РААми. Интересно, как было показано, ММП11 играют важную роль в адипогенезе, т.к. уменьшает дифференцировку преадипоцитов.

Более того, *in vitro* добавление активного рекомбинантного ММП11 в культуральную среду зрелых адипоцитов, приводит их к «дифференцировке» [1]

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что негативная регулирующая функция MMP11 влияющая на адипогенез играет большую роль на ранних стадиях локальной опухолевой инвазии. MMP11 поэтому участвует в накоплении фибробласт-подобных клеток, которые в действительности могут быть преадипоцитами или дедифференцированными адипоцитами, так как эти клетки морфологически неотличимы от фибробластов.

Соответственно, в более поздние моменты развития инвазивной карциномы, когда образованная строма уже не содержит адипоциты, MMP11 ограничивается конкретной субпопуляции фибробласт-подобных клеток, которые не являются миофибробластами [1].

Интересно, что понятие фибробласта с «отпечатком раковой клетки», характерной особенностью которого является экспрессия MMP11, было предложено в исследованиях с использованием РАФ (раковоассоциированных фибробластов) и раковых клеток, выделенных из ткани опухоли молочной железы человека [25].

In vitro модели, описанной выше, адипоциты, кокультивированные совместно с клетками рака проявляют активированный фенотип отмеченный сверхэкспрессией MMP11 [4].

В дополнение к экспрессии MMP11 адипоцитами также увеличивается экспрессия MMP1 и MMP10 которые активируются раковыми клетками [1,13].

Не может быть исключено то, что некоторые другие MMP могут аналогичным образом принимать участие во взаимодействии адипоцитов и раковых клеток, как несколько MMP способствуют адипогенезу как положительные или отрицательные регуляторы [2].

Наконец, ферментативные системы плазминогена также участвует, так как ингибитор активатора плазминогена (PAI1) избыточно экспрессируется в адипоцитах кокультивированных с раковыми клетками.

Один из компонентов ЭЦМ, который изменяется - это коллаген VI типа, специфический белок семьи растворимых коллагенов с преимущественной экспрессией в жировой ткани. Как было показано, коллаген VI типа, усиленно выделяется в адипоцитах в течение процесса туморогенеза и является критическим для опухолевой прогрессии из-за эффекта C-концевого фрагмента цепи альфа-3 [9].

В последнее время было показано, что MMP11 расщепляет нативную альфа-3 цепь коллагена VI типа. Эта специфическая коллагенолитическая активность MMP11 функционирует в течении онтогенеза жировой ткани, а также во время инвазии рака [18].

Также было показано, что сверхэкспрессия ламинина и альфа-2-интегрина раковыми клетками возникает после взаимодействия раковых клеток с адипоцитами [8].

Адипоциты могут локально обеспечивать поддержку жизнеспособности и роста опухолевых клеток с помощью секреции различных адипокинов, факторов роста и цитокинов [15].

Последовательное морфологическое изменение РААв из зрелых адипоцитов во фибробластоподобные клетки подразумевает липолиз и дефект в канонических адипоцит-дифференцирующих факторах. Последовательно, адипоциты ко-культивированные совместно с раковыми клетками демонстрируют снижение уровня mPDK, PPAR γ , aP2, C / EBP α , резистин и чувствительной к гормонам липазы [4].

Кроме того, индуцированная рекомбинантным MMP11 in vitro «де-дифференцировка» адипоцитов также связана с подавлением уровня транскрипции PPAR γ и aP2 [1].

Более того, как было показано, РАА экспрессируют аномальные уровни факторов роста (IGF-1, IGFBP α) и адипокинов (лептин и адипонектин).

Существует все больше доказательств того, что адипонектин и лептин, выделяемые перитуморальной жировой тканью важны при некоторых типах рака, включая рак молочной железы [17,23].

Лептин представляется положительным фактором для прогрессии опухоли и увеличения ее агрессивности, в то время как адипонектин защищает от рака.

Ниже приводятся исследования связывающие адипоциты с иммунным ответом и воспалением.

Исследование профилей экспрессии генов клетками рака молочной железы обработанных культуральной средой адипоцитов показало индукцию нескольких связанных с иммунной системой генов [13].

In vitro активированные адипоциты ко-культивированные совместно с клетками рака также избыточно экспрессируют провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1b) [4].

Интересно, что увеличение миграции и инвазии эстроген-рецептор-негативных (ЭРН) клеток рака молочной железы зависит от секретируемого адипоцитами уровня IL-6 [24].

Анализ раковых клеток ко-культивированных с адипоцитами показывает несколько изменений в характере экспрессии генов. Измененные гены, как было показано, участвуют в различных клеточных функциях, но, как известно, способствуют прогрессии и развитию опухоли.

Таким образом, циклин D1, NF κ B, cFos, ATF3, SOX9, A20 и IGF2 сверхэкспрессируются, в то время как E- кадгерин подавляется [4,8].

Таким образом, адипоциты молочной железы играют важную роль в течение первых шагов опухолевого десмопластического ответа. Взаимодействие адипоцита и раковых клеток вызывает серьезные изменения в продукции молекул, способных оказать воздействие на выживаемость, пролиферацию и дифференцировку, а также инвазивные свойства раковых клеток. В совокупности эти данные подтверждают концепцию, что перекрестное взаимодействие адипоцитов с раковыми клетками дает селективное преимущество инвазивным раковым клеткам. Адипоциты участвуют в своего рода порочном замкнутом опухолевом цикле прогрессии, инициированном инвазивными раковыми клетками [19].

Список литературы

1. Andarawewa K.L., Motrescu E.R. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell-adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front // *Cancer Res.* -2005.- Vol. 65. - P. 10862-10871.
2. Andarawewa K.L., Rio M.C. New insights into MMP function in adipogenesis. In *The cancer degradome* (Ed. DR Edwards) // Springer Science. -2008. - P. 353-364.
3. Basset P., Belloc J.P. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas // *Nature.* - 1990. - Vol. 348. - P. 699-704.
4. Dirat B., Bochet L. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion // *Cancer Res.* - 2011. -Vol. 71. - P. 2455-2465.
5. Edwards P.A. The use of transplanted mammary gland to study cancer signalling pathways // *Adv. Exp. Med. Biol.* -2000. -Vol. 480. - P. 163-167.
6. Elliot B.E., Tam S.P., Dexter D., Chen Z.Q. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone // *Int. J. Cancer.* - 1992. - Vol. 51. -P. 416-424.
7. Hovey R.C., Aimo L. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* - 2010. - Vol. 15. - P. 279-290.
8. Iyengar P., Combs T.P., Shah S.J., Gouon-Evans V., Pollard J.W. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization // *Oncogene.* - 2003. - Vol. 22. -P. 6408-6423.
9. Iyengar P., Espina V., Williams T.W. et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment // *J. Clin. Invest.* - 2005. -Vol. 115. -P. 1163-1176.
10. Jinxiang Tan, Emilie Buache, Marie-Pierre Chénard, Nassim Dali-Youcef, Marie-Christine Rio Adipocyte is a non-trivial, dynamic partner of breast cancer cells // *The international journal of developmental biology.* - 2011. - №55. - P. 851-859.
11. Jodele S., Bavier L., Yoon J.M., Declerck Y.A. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression // *Cancer Metastasis Rev.* - 2006. - Vol. 25. -P. 35-43.
12. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment // *Cell.* - 2010. - Vol. 141. - P. 52-67.
13. Kim J.H., Kim K.Y., Jeon J.H. et al Adipocyte culture medium stimulates production of macrophage inhibitory cytokine 1 in MDA-MB-231 cells // *Cancer Lett.* - 2008. - Vol. 261. -P. 253-262.
14. Kimijima I., Ohtake T., Sagara H., Watanabe T., Takenoshita S. Scattered fat invasion: an indicator for poor prognosis in premenopausal, and for positive estrogen receptor in postmenopausal breast cancer patients // *Oncology.* - 2000. - Vol. 59. -P. 25-30.
15. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Mizuno K., Matsuzawa Y., Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue // *Gene.* - 1997. - Vol. 190. -P. 227-235.
16. Manabe Y., Toda S., Miyazaki K., Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions // *J. Pathol.* - 2003. - Vol. 201. -P. 221-228.
17. Miyoshi Y., Funahashi T., Tanaka S., Taguchi T., Tamaki Y. et al High expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels // *Int. J. Cancer.* - 2006. - Vol. 118. - P. 1414-1419.
18. Motrescu E.R., Blaise S. et al Matrix metalloproteinase-11/stromelysin-3 exhibits collagenolytic function against collagen VI under normal and malignant conditions // *Oncogene.* - 2008. - Vol. 27. -P. 6347-6355.
19. Motrescu E.R., Rio M.C. Cancer cells, adipocytes and matrix metalloproteinase 11: a vicious tumor progression cycle // *Biol. Chem.* -2008. - Vol. 389. - P. 1037-1041.
20. Rio M-C. The Role of Cancer-Associated Adipocytes (CAA) in the Dynamic Interaction Between the Tumor and the Host // Springer. - Netherlands. - 2011.
21. Ronnov-Jessen L., Petersen O.W., Kotliansky V.E., Bissell M.J. The origin of the myofibroblasts in breast cancer. Recapitulation of tumor environment in culture unravels diversity and implicates converted fibroblasts and recruited smooth muscle cells // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 95. -P. 859-873.
22. Russo J, Guterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ. Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis // *Lab. Invest.* - 1990. - Vol. 62. -P. 244-278.
23. Schaffler A., Scholmerich J., Buechler C. Mechanisms of disease: adipokines and breast cancer - endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 3. - P. 345-354.
24. Walter M., Liang S., Ghosh S., Hornsby P.J., Li R. Interleukin 6 secreted from adipose stromal cells promotes migration and invasion of breast cancer cells // *Oncogene.* - 2009. - Vol. 28. -P. 2745-2755.
25. Wang C.S., Tetu B. Stromelysin-3 expression by mammary tumor-associated fibroblasts under in vitro breast cancer cell induction // *Int. J. Cancer.* - 2002. -Vol. 99. -P. 792-799.
26. Yamaguchi J., Ohtani H., Nakamura K., Shimokawa I., Kanematsu T. Prognostic impact of marginal adipose tissue invasion in ductal carcinoma of the breast // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2008. -Vol. 130. -P. 382-388.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ИНДУЦИРОВАННОГО НЕОЛИМФАНГИОГЕНЕЗА В ПРОЦЕССЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Ш.Р. Кзыргалин

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Кзыргалин Шамиль Римович,
ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: ufa_shamil@rambler.ru

В статье представлен обзор данных литературы по изучению механизмов образования интратуморальных и перитуморальных лимфатических сосудов при раке, их роли в регионарном и отдаленном метастазировании. Лимфангиогенез - сложный многофакторный процесс, изучение которого позволяет уточнить общую картину течения опухолевого процесса.

Ключевые слова: лимфангиогенез, рак, метастазирование.

MODERN REPRESENTATIONS OF THE ROLE POSTNATAL INDUCED NEOLYMPHANGIOGENESIS IN METASTATIC PROCESS

Sh.R. Kzyrgalin

Bashkir State Medical University, Ufa

The article presents an overview of the literature on the study of the mechanisms of formation of intratumoral and peritumoral lymphatic vessels in cancer and their role in regional and distant metastasis. Lymphangiogenesis complex multifactorial process, the study of which helps to clarify the overall flow pattern of the tumor process.

Keywords: lymphangiogenesis, cancer, metastasis.

Лимфатическая система – компонент системы метастазирования

Изучение первичной опухоли было всегда доминирующим при планировании фундаментальных и клинических исследований в онкологии. В последние годы наблюдается отчетливое смещение научных интересов в сторону изучения метастатических свойств раковой клетки. На первый взгляд, неэффективный с точки зрения биологии процесс (только 0,01% циркулирующих опухолевых клеток способны формировать метастатические очаги в отдаленных органах), но все же именно метастатический каскад определяет успешную прогрессию рака и смерть онкологического больного [19,54]. Метастазирование опухоли может происходить при помощи различных механизмов, в том числе прямой местной инвазии тканей или диссеминации в полостях. Отдаленные метастазы возникают непосредственно после вторжения и распространения через кровеносную систему. Несмотря на большое количество исследований в области понимания процессов метастазирования, остается масса до конца нерешенных вопросов: когда начинают образовываться метастазы, какова полная логистика распространения метастатических клеток, от чего зависит

их тропность к тем или иным тканям и длительность периода латентного течения, что является предпосылками для диссеминации, как одна клетка может индуцировать такой каскад последовательных или параллельных процессов, как можно остановить или предотвратить метастазирование.

Хотя в процесс метастазирования, как правило, вовлечены и кровеносная и лимфатическая системы, исследования с использованием доклинических экспериментальных систем, а также клинические данные позволяют предположить, что начальным терминалом распространения метастазов является лимфатическая система [53]. Действительно, во многих случаях обнаружение опухолевых метастазов в регионарных лимфатических узлах является первым шагом в распространении опухоли и является одним из наиболее важных маркеров прогноза для пациента.

Исторически сложилось так, что лимфатические сосуды считались пассивными участниками в процессе метастазирования, предоставляющими для опухолевых клеток только транзит к лимфатическим узлам. Открытие нескольких ключевых специфических лимфатических молекулярных маркеров и повышение доступности экспериментальных систем in

vivo и in vitro для изучения функций лимфатических сосудов обозначили гораздо более сложную, активную их роль в метастазировании опухолей.

Лимфатические сосуды в первую очередь участвуют в регуляции гомеостаза тканевой жидкости, сорбции антигенов и других макромолекул из периферических тканей, движении иммунных клеток с периферии в лимфатические узлы, таких как антиген-презентирующих дендритных клеток [57,67]. Лимфатическая сосудистая сеть в отличие от кровеносной системы не имеет центрального насоса, а кинетика лимфы осуществляется в основном за счет ритмических сокращений лимфангионов [1]. Важно отметить, что отсутствие центральной движущей силы в лимфатических сосудах обеспечивает минимальное напряжение в транспортной сети для клеток и оптимальное их выживание [45]. Лимфатические капилляры выстланы слоем эндотелиальных клеток и в отличие от кровеносных сосудов не окружены перicyтами или гладкомышечными клетками. Кроме того, для стенок лимфатических капилляров характерно неплотное расположение эндотелиальных клеток, а также сетчатая структура базальной мембраны. Существование так называемых "button-like" переходов между клетками эндотелия делает стенку капилляров проницаемой для интерстициальной жидкости и белков, а также клеток иммунной системы [6].

Лимфатические капилляры связаны с окружающими их тканями при помощи филаментов. Филаменты обеспечивают открытие обычно закрытых капилляров при увеличении тканевого давления, что позволяет богатой белком и иммунными клетками внутритканевой жидкости (первичной лимфе) перейти в лимфатическую систему [4,21]. Далее лимфа стекает в лимфатические сосуды, которые в конечном итоге сливаются в более крупные, окруженные базальной мембраной и имеющие клапаны, предотвращающие ретроградный ток лимфы [1,4]. Вся лимфа проходит через несколько последовательных лимфатических узлов и стекает в грудной лимфатический проток, а затем попадает в системный кровоток.

Неолимфангиогенез и метастазирование

Неолимфангиогенез в норме имеет место только в процессе эмбриогенеза. В постнатальном периоде неолимфангиогенез наблюдается при определенных патологических состояниях, таких как воспаление, регенерация тканей и рост опухоли [13]. Наиболее изучен процесс распространения и прорастания новых лимфатических сосудов из уже существующих. Явление образования новых лимфатических сосудов из циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников остается малоизученным [49].

Относительно недавнее определение ряда ключевых лимфатических молекулярных маркеров и факторов, способствующих росту лимфатических сосудов, расширили наше понимание физиологических и патологических процессов, характерных для лимфатических сосудов. Основной белок, ко-

торый регулирует неолимфангиогенез, является VEGFR-3 [65]. VEGFR-3 активируется путем связывания с фактором роста эндотелия сосудов VEGF-C [34, 65] или с родственным белком - VEGF-D [55]. Экспрессия этих лимфангиогенных факторов, как правило, происходит при злокачественных процессах [51,59,74], что способствует созданию благоприятных условий для генерации новых лимфатических сосудов [34]. Результаты исследований клинического течения [34,62] и экспериментальных моделей рака молочной железы [34,47] указывают на увеличение плотности интратуморальных и перитуморальных лимфатических сосудов при злокачественном процессе, а также их ассоциацией с метастазами и снижением выживаемости. Агенты, нейтрализующие VEGF-C и VEGF-D или блокирующие VEGFR-3, подавляют развитие новых лимфатических сосудов, лимфатическую гиперплазию и метастазирование опухоли в экспериментальных моделях рака [32]. Важно отметить, что низкая экспрессия VEGFR-3 коррелирует с меньшим количеством метастатически пораженных лимфатических узлов и с более высокими показателями выживаемости пациентов [41].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что лимфатические сосуды способствуют метастазированию путем предоставления транспорта для распространения опухолевых клеток [52]. В отличие от кровеносных сосудов лимфатические сосуды имеют «преимущества» для обеспечения транспорта метастатических клеток: 1) сетчатая структура базальной мембраны и наличие "button-like" переходов; 2) низкая скорость тока и 3) более высокая (1000-кратно) концентрация гиалуроновой кислоты, обеспечивающая мощную клеточную защиту [29]. Таким образом, лимфатическая система обеспечивает выживаемость транспортируемых клеток. Этим можно объяснить преимущественное лимфогенное распространение рака молочной железы [19], меланомы [15], предстательной железы [26], а также опухолей головы и шеи [8].

При раке молочной железы чаще наблюдается инвазия опухолевых клеток в лимфатические сосуды, нежели в кровеносные. Любая сосудистая инвазия признана в качестве неблагоприятных прогностических индикаторов [18,66]. Тем не менее, в ранних исследованиях не проводили различия между инвазией в лимфатические сосуды (ИЛС) и инвазией в кровеносные сосуды (ИКНС) в связи с отсутствием специфических лимфатических маркеров. Открытие специфических лимфатических маркеров, таких как LYVE-1 [7], Prox1 [71] и podoplanin/D2-40 [17,18] позволило четко разграничить ИЛС и ИКНС [33,36,60]. С помощью этих маркеров в сочетании с двойным иммуноокрашиванием было получено множество доказательств возможности более легкой ИЛС по отношению с ИКНС, для клеток карциномы молочной железы [33,60]. Об этом свидетельствует ряд независимых исследований с участием значительного числа пациентов. Одно из крупнейших исследований, проведенных до настоящего времени (N = 1408), показало наличие рако-

вых клеток в лимфатических сосудах в 34,2% всех случаев против 4,2% в кровеносных сосудах [30]. В другом исследовании среди 177 пациентов с инвазивным раком молочной железы ИЛС была обнаружена в 96,4% всех случаев, в то время ИКНС наблюдалась только в 3,5% [38].

Ассоциация ИЛС с метастазами при раке молочной железы и её влияние на выживаемость пациентов. Наличие ИЛС коррелирует со наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы [5,9,43,50,58], а также прогнозом выживаемости [30,73]. В одном из исследований метастатически пораженные сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) были обнаружены у 51% пациентов с ИЛС по сравнению с 30% без ИЛС [43]. Тесная связь между ИЛС и метастазами в подмышечные лимфатические узлы (ЛУ) также демонстрирует другое крупное исследование (N = 850), при котором метастатически пораженные ЛУ были обнаружены у 51% пациентов с ИЛС по сравнению с 19% без ИЛС [20].

Некоторые исследования определили наличие ИЛС и ИКНС, как плохой прогностический признак [30], но в большинстве исследований ИЛС связывают только с низкими показателями выживаемости. Это не означает, что ИКНС и гематогенное метастазирование не играют существенной роли в смертности от рака молочной железы. Очевидно, что основной причиной смерти от рака являются не метастазы в лимфатические узлы сами по себе, а отдаленные метастазы, которые нарушают функции жизненно важных органов, таких как легкие, кости, мозг и т.д. Тем не менее, ассоциация ИЛС с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы предполагает, что местная ИЛС в конечном итоге приводит к ИКНС, которая может возникнуть в лимфатических узлах. При раке молочной железы ИЛС встречается чаще, чем ИКНС, что свидетельствует о том, что ИЛС имеет большую прогностическую силу для исхода заболевания по сравнению с ИКНС. В совокупности эти исследования демонстрируют большую распространенность ИЛС по сравнению с ИКНС при раке молочной железы. Эти данные также свидетельствуют о том, что как уже существующие, так и вновь образованные опухоль-ассоциированные лимфатические сосуды являются основным средством регионального метастазирования.

Вновь образованные сосуды – компонент системы логистики метастазирования

Хотя клиническое значение регионарных метастазов при раке молочной железы хорошо известно, механизм транспортировки опухолевых клеток в ЛУ и влияние на отдаленное метастазирование является предметом широкой дискуссии. Центральное место в этой дискуссии занимают следующие вопросы.

1. Индуцируется ли неоплимфангиогенез непосредственно опухолью?

2. Каким образом происходит инвазия опухолевых клеток в лимфатические сосуды?

3. Возможен ли транспорт опухолевых клеток через индуцированные опухолью вновь образованные лимфатические сосуды?

4. Возникают ли регионарные метастазы при отсутствии неоплимфангиогенеза?

5. Влияет ли наличие метастазов в лимфатических узлах на отдаленное метастазирование?

Ответы на эти вопросы имеют решающее значение для понимания роли постнатального индуцированного неоплимфангиогенеза в общей картине метастазирования.

Индуцируется ли неоплимфангиогенез непосредственно опухолью?

Чтобы ответить на этот вопрос, были проанализированы исследования, касающиеся трех основных параметров, определяющих опухолевый неоплимфангиогенез: 1 - экспрессия лимфогенных факторов VEGF-C и VEGF-D; 2 - наличие деления лимфатических эндотелиальных клеток, определенных пролиферативными маркерами Ki-67 или PCNA; 3 - увеличение плотности лимфатических сосудов (ПЛС).

В ряде исследований экспрессия VEGF-C и VEGF-D коррелировала с индукцией лимфангиогенеза, наличием метастазов в ЛУ и выживаемостью пациентов [37,41,42]. Но имеются исследования, по результатам которых экспрессия VEGF-C обнаруживалась в большинстве исследованных опухолей, а корреляции с ИЛС и метастазами в ЛУ не была выявлена [28]. Эти расхождения могут свидетельствовать о существовании других факторов, помимо VEGF-C и VEGF-D, влияющих на индукцию неоплимфангиогенеза, или могут быть связаны с неоднородностью анализируемых групп пациентов.

Обнаружение делящихся лимфатических эндотелиальных клеток (ЛЭК) приобрело центральное значение в спорах о том, происходит ли лимфоангиогенез при раке молочной железы и действительно ли лимфогенное метастазирование осуществляется через уже существующие или вновь-сформированные лимфатические сосуды [3,63]. Эти споры существуют, потому что ни сам факт наличия пролимфогенных факторов, ни частое метастазирование в лимфоузлы не составляют адекватного доказательства существования опухоли – индуцированного формирования новых лимфатических сосудов. Разрешение данного вопроса пытались осуществить путем двойного окрашивания, используя антитела к специфическим лимфомаркерам (LYVE-1 или D2-40) в комбинации с антителами к маркерам пролиферации, таким как Ki-67 (MIB-1) или PCNA. Этот метод имеет значительное преимущество над ранее используемой гистологической оценкой (например, H&E) для определения делящихся ЛЭК. Однако в большинстве исследований до сих пор используется колориметрическое окрашивание, которое уступает имуннофлюоресцентному в плане различения индивидуально окрашенных структур. В результате, интерпретация положительной реакции перекрывающихся лимфатических маркеров/Ki-67 может зависеть от того, рассматриваются ли позитивные клетки в качестве пролиферирующих ЛЭК или делящихся опухолевых клеток, проникших в лимфатические сосуды.

Дополнительные трудности в определении пролиферирующих ЛЭК вызывают:

1) относительно низкий уровень сосудистой формации в устоявшихся опухолях

2) низкая плотность и гетерогенность лимфатических опухолевых сосудов в сравнении с кровеносными опухолевыми сосудами;

3) вариабельность разрастания новых сосудов в разных точках по ходу родительского лимфатического сосуда, причем последнее невозможно обнаружить при плоскостной (двумерной) оценке. Более того, формирование новых лимфатических сосудов может происходить в отсутствии эндотелиального митотического деления, если они происходят из предшествующих или неэндотелиальных клеток путем трансдифференцировки.

При таких технических и биологических ограничениях, неудивительно, что несколько исследований потерпели неудачу при обнаружении Ki-67 или PCNA маркеров на LYVE-1 или D2-40 – меченых структурах [63]. Авторы данных исследований заключили, что активный лимфоангиогенез отсутствует при раке молочной железы, и лимфатическое метастазирование происходит либо через неопределенные внесосудистые маршруты, либо путем инвазии в уже существующие лимфатические сосуды, находящиеся вблизи границы опухолевой стромы. Это объяснение в целом возможно, так как ничто не может предотвратить инвазию опухолевых клеток в существующие лимфатические сосуды, если в данной опухолевой среде не сформированы новые лимфатические сосуды. Однако по данным некоторых других исследований также поддерживается опухоль-индуцированный неолимфоангиогенез и показывают его клиническое значения при лимфогенных метастазах. Например, двойное Ki-67/rodoplanin окрашивание большей группы (N=177) инвазивного рака молочной железы выявило, что 29% образцов отображали Ki-67 позитивное ядро в 2,2% интратуморальных, перитуморальных и периферических лимфатических образованиях [35]. Частота выявления была тесно связана с высокой лимфатической плотностью ($P=0,001$), метастазами в лимфатические узлы и выживаемостью [35]. Независимые исследования выявили схожую фракцию пролиферирующих ЛЭК (ЛЭКП%) в перитуморальных лимфатических образованиях, а также идентифицировали ЛЭКП% как независимый прогностический фактор метастазирования в лимфатические узлы. Исследования, которые сравнивали ЛЭКП% при воспалительном и невоспалительном раке молочной железы выявили, что последний имеет как высокий уровень Ki-67 в лимфатических образованиях (80% против 50%), так и повышенную медиану ЛЭКП%. [62]. Активный неолимфоангиогенез был также обнаружен в позитивных сторожевых лимфатических узлах [61], которые показали значимо большую медиану ЛЭКП% ($P<0,001$), чем не пораженные метастазами лимфатические узлы [56]. Более того, высокая частота Ki-67-меченных лимфатических образований в позитивных сторожевых лимфатических узлах была тесно связана ($P=0,01$) с метастазами в подмышечную область, подтверждая, что опухоль-индуцированный неолимфанги-

огенез вызывает диссеминацию, как из первичной опухоли, так и из вторичных метастатических очагов. Несмотря на это, исключая очень высокую активность неолимфангиогенеза при воспалительном раке молочной железы [62], относительно низкая фракция пролиферирующих ЛЭК (2-6%) и некоторое несоответствие между высоким процентом ПЛС (плотности лимфатических сосудов) и низким ЛЭК% при других типах рака молочной железы, дает возможность полагать, что в лимфогенном метастазировании принимают участие как новые, так и существующие лимфатические сосуды.

Изначально количественное определение ПЛС при лимфангиогенезе казалось простой задачей. Ожидалось, что количественный анализ интра-, перитуморальных и неопухолевых лимфатических сосудов должен решить вопрос о индукции лимфангиогенеза, аналогично определению плотности кровеносных сосудов в качестве надежного индикатора опухоль-индуцированного ангиогенеза [68]. Однако технически количественное определение ПЛС оказалось более сложной задачей, чем определение плотности кровеносных сосудов из-за естественной неоднородности распределения лимфатических сосудов. Дополнительная сложность связана с тем, что, в отличие от кровеносных сосудов, лимфатические сосуды способствуют распространению метастатических клеток, но не пролиферации опухолевых клеток и увеличению массы опухоли. Вследствие этого, при иммуногистохимическом анализе микроанатомические увеличения ПЛС могут быть пропущены, хотя их наличие может быть достаточным для распространения опухоли у пациента. В результате, находки и интерпретации из исследований в отношении редко встречающихся интратуморальных лимфатических сосудов, или в сравнении с гетерогенными ПЛС- структурами к более упорядоченному распределению опухолевых кровеносных сосудов, подпитывают споры о том, происходит ли лимфангиогенез при раке молочной железы.

Основными доказательствами, подтверждающими предположение, что неолимфангиогенез не индуцируется опухолью, является обнаружение снижения интратуморальной ПЛС или отсутствие интратуморальных лимфатических сосудов по сравнению с нормальной тканью молочной железы [63,70]. Те же исследования, однако, свидетельствуют о значительном увеличении ($P = 0,0001$) перитуморальной ПЛС [63], где некоторые лимфатические сосуды содержали опухолевые эмболы [70]. Аналогичные результаты также были получены в независимом исследовании (N = 180), в котором интратуморальные лимфатические сосуды были обнаружены только в 12%, в то время как перитуморальные обнаруживались в 94%. Перевес в сторону развития перитуморальных лимфатических сосудов также был отмечен в исследовании на 177 случаях инвазивного рака молочной железы, в которых внутри- и перитуморальные лимфатические сосуды были обнаружены в 41% и 100% случаях соответственно [35]. Существует широкий спектр мнений

[35,62,63,70] в отношении прогностического значения интратуморальной ПЛС. Консенсус достигнут только в том, что увеличение перитуморальной ПЛС может быть достаточным фактором для транзита опухолевых клеток в ЛУ даже при отсутствии интратуморальных лимфатических сосудов.

Таким образом, точка в вопросе определения главного индуктора неолимфангиогенеза не определена.

Каким образом происходит инвазия опухолевых клеток в лимфатические сосуды?

Было высказано предположение, что опухолевые клетки в дополнение к пассивной миграции в лимфатические сосуды могут использовать физиологические аттрактанты SDF-1 (также известный, как CXCL12) и CCL21. Эта гипотеза подтверждается несколькими линиями доказательств. Во-первых, в значительном количестве случаев рака молочной железы (30%-70%) наблюдалась экспрессия CXCR4 и/или CCR7, которые являются рецепторами для SDF-1 и CCL21 соответственно [10]. Экспрессия CXCR4 и CCR7 сильно коррелирует с наличием метастазов в лимфатических узлах [10,75]. Во-вторых, SDF-1 экспрессируется на высоком уровне в тканях, которые часто являются мишенями для метастазов при раке молочной железы, в том числе лимфатических узлах, легких, печени, костном мозге, а также выдержки из этих тканей стимулируют миграцию клеток карциномы молочной железы [40]. В-третьих, стимулирование либо CXCR4, либо CCR7 с соответствующими лигандами увеличивает миграцию и инвазию культивируемых клеток рака молочной железы [27,72]. В-четвертых, на экспериментальной модели рака молочной железы было показано, что антагонисты или нейтронизаторы этих рецепторов значительно сокращают количество регионарных и отдаленных метастазов [40]. В совокупности, эти исследования свидетельствуют о том, что CXCR4 или CCR7-положительные опухоли молочной железы могут проявлять повышенный потенциал метастазирования. Таким образом, раковые клетки помимо пассивного транспорта используют дополнительные физиологические рычаги, способствующие их инвазии в лимфатическое русло.

Возможен ли транспорт опухолевых клеток через индуцированные опухолью вновь образованные лимфатические сосуды?

В ряде экспериментов было показано, что при афункциональности интратуморальных лимфатических сосудов возможна функциональная состоятельность перитуморальных лимфатических сосудов [2,48], а также возможность наличия лимфогенных метастазов без интратуморальной лимфатической васкуляризации [2]. Это также подтверждается экспериментальными исследованиями меланомы B16-F10, экспрессирующей VEGF-C, которые продемонстрировали в 40% функциональность перитуморальных, но не интратуморальных лимфатических сосудов [25]. В отдельном исследовании с использованием флуоресцентного красителя, который вводился проксимальнее имплантированной в ногу мышей меланомы B16-F10 было выявлено 23-кратное увеличение лимфоотока до

подколенного лимфатического узла по сравнению с лимфооток у мышей, которым опухоль не имплантировалась [24]. Исследование опухолей молочной железы MDA-MB-231 с использованием флуоресцентных методов показало, что опухоль способна расширять лимфатическую сеть, а также осуществлять через неё транспорт метастатических клеток [14].

Изначально считалось, что основными факторами лимфогенного метастазирования является доступ опухолевых клеток к лимфатическим сосудам и скорость тока жидкости в них. Однако другим важным фактором является индукция опухолью неолимфангиогенеза и увеличение тока лимфы вокруг лимфатических узлов [16]. Этот процесс, называемый лимфатическая васкуляризация лимфатических узлов (ЛВЛУ), был обнаружен в нескольких моделях опухолей и воспаления на животных, а также подтвержден клиническими наблюдениями.

ЛВЛУ была обнаружена при исследовании модели меланомы B16-F10, где опухоль имплантировалась в конечность C57BL/16 мышей. Наблюдалось 9-кратное ($P < 0,0001$) увеличение тока лимфы через опухоль-дренирующий подколенный лимфатический узел по сравнению с лимфатическим узлом, не дренирующим опухоль. Примечательно, что ЛВЛУ наблюдалась до обнаружения в этом лимфатическом узле метастатических поражений [24]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [23,44]. Эти исследования показали, что дренаж лимфатических сосудов при опухолях увеличивается, а не уменьшается, как это было предложено ранее [31]. Таким образом, анализ исследований, касающихся транспорта опухолевых клеток через лимфатические сосуды, образованные при неолимфангиогенезе, свидетельствует о возможности транспорта раковых клеток через вновь образованные сосуды.

Возникают ли регионарные метастазы при отсутствии неолимфангиогенеза?

Лимфогенное метастазирование зависит не только от индуцированных лимфатических сосудов, хотя, несомненно, увеличение количества лимфатических сосудов значительно увеличивает потенциал ИЛС. ИЛС затрагивает как уже существующие, так и новые сосуды [12,20,72], но в некоторых случаях при раке молочной железы ИЛС происходит без образования новых сосудов только за счет уже существующих сосудов [70].

Влияет ли наличие метастазов в лимфатических узлах на отдаленное метастазирование?

Наиболее важно решить, прекращают ли метастатические клетки свою миграцию, достигнув лимфатических узлов, или продолжают распространяться по всему телу. Метастазы в лимфатические узлы сами по себе не опасны для жизни и могут быть удалены хирургическим путем, только отдаленные метастазы в кости и внутренние органы приводят к смерти пациентов при раке молочной железы [60] и других солидных опухолях.

Существуют два противоположных мнения по этому вопросу. Одна школа считает, что метастазы

в лимфатические узлы просто отражают агрессивность опухоли, не оказывая влияния на метастазирование в отдаленные органы. Это предположение базируется в основном на данных клинических испытаний, демонстрирующих отсутствие различий в выживаемости пациентов, перенесших лимфаденэктомию [22]. Второй аргумент в пользу этой гипотезы основан на концепции, что метастатические клетки органоспецифичны и адаптированы к лимфатической циркуляции, а клетки, поражающие лимфатическую систему, не могут развиваться в других местах [11]. Противники этой точки зрения утверждают, что, хотя первичные опухоли могут распространяться независимо от метастазов в лимфатических узлах, последние в значительной степени способствуют метастазированию, выступая в роли колоний, продуцирующих новые метастатические клетки.

Однако вопрос пользы лимфаденэктомии при лечении рака молочной железы остается спорным. Во-первых, отсутствие терапевтического значения лимфаденэктомии в основном базируется на исследованиях, проведенных в 1980-2000 годах [22], когда рак молочной железы диагностировался на более поздних стадиях заболевания. Во-вторых, в более ранних исследованиях наличие метастазов в лимфатических узлах в первую очередь определялось гистологическим методом, под который не попадает 20-50% микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в сравнении с иммуноокрашиванием антицитокератином [30]. Действительно, пересмотр препаратов лимфатических узлов с использованием окрашивания антицитокератина выявил микрометастазы в 20% случаев, что продемонстрировало различия в безрецидивной и общей выживаемости в группах с проведенной лимфаденэктомией и без нее. В-третьих, недавние клинические испытания показали значительное преимущество проведения у пациентов с меланомой одномоментной лимфаденэктомии даже при небольших опухолях, что ставит под сомнение ранее сделанные выводы [39]. В-четвертых, экспериментальная модель меланомы также показала значительное увеличение выживаемости мышей с небольшими опухолями, у которых была проведена одномоментная лимфаденэктомия сторожевых ЛУ [46]. То же исследование показало, что опухолевые клетки как и первичной опухоли, так и СЛУ имеют равный метастатический потенциал колонизации отдаленных органов [46]. Наконец, большая часть исследований о биологии опухоли прямо противоречит мнению, что лимфатические узлы являются последней инстанцией для метастатических клеток [69], а также представляют доказательства в поддержку активной роли лимфатической системы в отдаленном метастазировании карциномы молочной железы [38,41,64].

Заключение

Лимфатическая система, безусловно, является важным компонентом метастазирования опухолей. Несмотря на то, что в последнее время зарубежны-

ми исследователями значительное внимание уделяется молекулярным механизмам метастазирования и процессам, его сопровождающим, в отечественной литературе вопрос изучения индуцированного опухолеасоциированного нелимфангиогенеза представлен недостаточно.

Противостояние метастазированию является одним из ключевых моментов в лечении онкологических больных. Дальнейшее понимание роли постнатального индуцированного нелимфангиогенеза в метастазировании опухолей важно как для прогноза онкологического заболевания, так и для разработки новых лекарственных препаратов, обладающих антиметастатической активностью.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас: издание второе, дополненное, с переводом на английский язык - М.: ООО «МИА», 2011. - 194 с.: цв.ил.
2. Achen M.G., Stacker S.A. Tumor lymphangiogenesis and metastatic spread-New players begin to emerge // *Int.J.Cancer*. - 2006. - P. 1755-1760.
3. Agarwal B., Saxena R., Morimiya A., Mehrotra S., Badve S. Lymphangiogenesis does not occur in breast cancer // *Am.J.Surg.Pathol*. - 2005. - Vol. 29. - P. 1449-1455.
4. Aukland K., Reed R.K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume // *Physiol Rev*. - 1993. - Vol. 73. - P. 1-78.
5. Bader A.A., Tio J., Petru E., Buhner M., Pfahlberg A., Volkholz H., Tulusan A.H. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases // *Breast Cancer Res.Treat*. - 2002. - Vol. 76. - P. 11-17.
6. Baluk P., Fuxe J., Hashizume H. et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels // *J Exp Med*. - 2007. - Vol. 204. - P. 2349-2362.
7. Banerji S., Ni J., Wang S.X., Clasper S. et al LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan // *J.Cell Biol*. - 1999. - Vol. 144. - P. 789-801.
8. Beasley N.J., Prevo R., Banerji S. et al Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer // *Cancer Res*. - 2002. - Vol. 62. - P. 1315-1320.
9. Beriwal S., Soran A., Kocer B. et al. Factors that predict the burden of axillary disease in breast cancer patients with a positive sentinel node // *Am.J.Clin. Oncol*. - 2008. - Vol. 31. - P. 34-38.
10. Cabioglu N., Yazici M.S., Arun B. et al. CCR7 and CXCR4 as novel biomarkers predicting axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer // *Clin. Cancer Res*. - 2005. - Vol. 11. - P. 5686-5693.
11. Cady B. Regional lymph node metastases; a singular manifestation of the process of clinical metastases in cancer: contemporary animal research and clinical reports suggest unifying concepts // *Ann. Surg.Oncol*. - 2007. - Vol. 14. - P. 1790-1800.

12. Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P. et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer // *Ann.Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1632-1640.
13. Cueni L.N., Detmar M. The lymphatic system in health and disease // *Lymphat Res Biol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 109-122.
14. Dadiani M., Kalchenko V., Yosepovich A. et al. Real-time imaging of lymphogenic metastasis in orthotopic human breast cancer // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 8037-8041.
15. Dadras S.S., Lange-Asschenfeldt B., Velasco P. et al. lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes // *Mod.Pathol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1232-1242.
16. Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer // *Ann.N.Y.Acad.Sci.* – 2008. – Vol. 1131. – P. 235-241.
17. Dobrovolskaia M.A., Kozlov S.V. Inflammation and cancer: when NF-kappaB amalgamates the perilous partnership // *Curr.Cancer Drug Targets.* – 2005. – Vol. 5. – P. 325-344.
18. Dua R.S., Gui G.P., Isacke C.M. Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic systems // *Eur.J.Surg.Oncol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 824-832.
19. Fidler I.J., Balch C.M. The biology of cancer metastasis and implications for therapy // *Curr Probl Surg.* – 1987. – Vol. 24. – P. 129-209.
20. Gajdos C., Tartter P.I., Bleiweiss I.J. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers // *Ann.Surg.* – 1999. – Vol. 230. – P. 692-696.
21. Gerli R., Solito R., Weber E., Agliano M. Specific adhesion molecules bind anchoring filaments and endothelial cells in human skin initial lymphatics // *Lymphology.* – 2000. – Vol. 33. – P. 148-157.
22. Gervasoni J.E., Jr, Sbayi S., Cady B. Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data // *Ann.Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2443-2462.
23. Halin C., Tobler N.E., Vigl B. et al VEGF-A produced by chronically inflamed tissue induces lymphangiogenesis in draining lymph nodes // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 3158-3167.
24. Harrell M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis // *Am.J.Pathol.* – 2007. – Vol. 170. – P. 774-786.
25. Isaka N., Padera T.P., Hagendoorn J. et al Peritumor lymphatics induced by vascular endothelial growth factor-C exhibit abnormal function // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 4400-4404.
26. Jennbacken K., Vallbo C., Wang W., Damber J.E. Expression of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF receptor-3 in human prostate cancer is associated with regional lymph node metastasis // *Prostate.* – 2005. – P. 110-116.
27. Kang H., Watkins G., Parr C. et al. Stromal cell derived factor-1: its influence on invasiveness and migration of breast cancer cells in vitro, and its association with prognosis and survival in human breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2005. – Vol. 7. – P. R402-R410.
28. Koyama Y., Kaneko K., Akazawa K. et al. Vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor-D messenger RNA expression in breast cancer: association with lymph node metastasis // *Clin. Breast Cancer.* – 2003. – Vol. 4. – P. 354-360.
29. Lauria R., Perrone F., Carlomagno C. et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P. 1772-1778.
30. Leu A.J., Berk D.A., Lymboussaki A. et al. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 4324-4327.
31. Lin J., Lalani A.S., Harding T.C., Gonzalez M. et al. Inhibition of lymphogenous metastasis using adeno-associated virus-mediated gene transfer of a soluble VEGFR-3 decoy receptor // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 6901-6909.
32. Marinho V.F., Metze K., Sanches F.S. et al. Lymph vascular invasion in invasive mammary carcinomas identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 is associated with other indicators of poor prognosis // *BMC.Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 64.
33. Mattila M.M., Ruohola J.K., Karpanen T. et al. VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors // *Int.J.Cancer.* – 2002. – Vol. 98. – P. 946-951.
34. Mohammed R.A., Ellis I.O., Elsheikh S. et al. Lymphatic and angiogenic characteristics in breast cancer: morphometric analysis and prognostic implications // *Breast Cancer Res.Treat.* – 2008. – P. 261-273.
35. Mohammed R.A., Ellis I.O., Lee A.H., Martin S.G. Vascular invasion in breast cancer; an overview of recent prognostic developments and molecular pathophysiological mechanisms // *Histopathology.* – 2008. – P. 1-9.
36. Mohammed R.A., Green A., El-Shikh S. et al. Prognostic significance of vascular endothelial cell growth factors -A, -C and -D in breast cancer and their relationship with angio- and lymphangiogenesis // *Br.J.Cancer.* – 2007. – Vol. 96. – P. 1092-1100.
37. Mohammed R.A., Martin S.G., Gill M.S. et al. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences // *Am.J.Surg.Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1825-1833.
38. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma // *N.Engl.J.Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1307-1317.
39. Muller A., Homey B., Soto H. Ge N. et al Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis // *Nature.* – 2001. – Vol. 410. – P. 50-56.
40. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al. Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis in breast cancer // *Breast Cancer Res.Treat.* – 2005. – Vol. 91. – P. 125-132.
41. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al.

Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor-C in breast carcinoma with long-term follow-up // *Mod.Pathol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 309-314.

42. Ozmen V., Karanlik H., Cabioglu N. et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2006. – Vol. 95. – P. 1-6.

43. Qian C.N., Berghuis B., Tsarfaty G. et al. Preparing the "soil": the primary tumor induces vasculature reorganization in the sentinel lymph node before the arrival of metastatic cancer cells // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 10365-10376.

44. Ran S., Volk L., Hall K., Flister M.J. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer // *Pathophysiology.* – 2010. – Vol. 17. – P. 229-251.

45. Rebhun R.B., Lazar A.J., Fidler I.J. et al. Impact of sentinel lymphadenectomy on survival in a murine model of melanoma // *Clin.Exp.Metastasis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 191-199.

46. Roberts N., Kloos B., Cassella M. et al. Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2 // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 2650-2657.

47. Saaristo A., Veikkola T., Enholm B. et al. Adenoviral VEGF-C overexpression induces blood vessel enlargement, tortuosity, and leakiness but no sprouting angiogenesis in the skin or mucous membranes // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1041-1049.

48. Salven P., Mustjoki S., Alitalo R. et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 168-172.

49. Schoppmann S.F., Bayer G., Aumayr K. et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer // *Ann.Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 306-312.

50. Schoppmann S.F., Fenzl A., Nagy K. et al. VEGF-C expressing tumor-associated macrophages in lymph node positive breast cancer: impact on lymphangiogenesis and survival // *Surgery.* – 2006. – Vol. 139. – P. 839-846.

51. Schoppmann S.F. Lymphangiogenesis, inflammation and metastasis // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25. – P. 4503-4511.

52. Sleeman J.P., Thiele W. Tumor metastasis and the lymphatic vasculature // *Int J Cancer.* – 2009. – Vol. 125. – P. 2747-2756.

53. Sporn M.B. The war on cancer // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 1377-1381.

54. Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E. et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics // *Nat.Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 186-191.

55. Swartz M.A., Skobe M. Lymphatic function, lymphangiogenesis, and cancer metastasis // *Microsc Res Tech.* – 2001. – Vol. 55. – P. 92-99.

56. Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 460-476.

57. Travaglini J.P., Atallah D., Mathieu M.C. et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis // *Eur.J.Surg.Oncol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 403-406.

58. Tsai P.W., Shiah S.G., Lin M.T. et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor C in breast cancer cells by heregulin-beta 1. A critical role of p38/nuclear factor-kappa B signaling pathway // *J.Biol.Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 5750-5759.

59. Van den Eynden G.G., van der Auwera I., Van Laere S.J. et al. Distinguishing blood and lymph vessel invasion in breast cancer: a prospective immunohistochemical study // *Br.J.Cancer.* – 2006. – Vol. 94. – P. 1643-1649.

60. Van den Eynden G.G., Vandenbergh M.K., van Dam P.J. et al. Increased sentinel lymph node lymphangiogenesis is associated with nonsentinel axillary lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node // *Clin.Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5391-5397.

61. Van der Auwera I., Van den Eynden G.G. et al. Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study // *Clin.Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 7637-7642.

62. Van der Schaft D.W., Pauwels P., Hulsmans S. et al. Absence of lymphangiogenesis in ductal breast cancer at the primary tumor site // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 254. – P. 128-136.

63. Van der Wal B.C., Butzelaar R.M., van der M.S. et al. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer // *Eur.J.Surg.Oncol.* – 2002. – Vol. 28. – P. 481-489.

64. Veikkola T., Jussila L., Makinen T. et al. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1223-1231.

65. Viale G., Zurrida S., Maiorano E. et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103. – P. 492-500.

66. Wang Y., Oliver G. Current views on the function of the lymphatic vasculature in health and disease // *Genes Dev.* – 2010. – Vol. 24. – P. 2115-2126.

67. Weidner N. Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow // *J.Pathol.* – 1998. – Vol. 184. – P. 119-122.

68. Weinberg R.A. Moving out: Invasion and Metastasis, The biology of cancer // Garland Science. New York: Taylor & Francis Group, LLC; – 2007. – P. 631-634.

69. Williams C.S., Leek R.D., Robson A.M. et al. Absence of lymphangiogenesis and intratumoural lymph vessels in human metastatic breast cancer 6 // *J.Pathol.* – 2003. – Vol. 200. – P. 195-206.

70. Wilting J., Papoutsis M., Christ B. et al. The transcription factor Prox1 is a marker for lymphatic

endothelial cells in normal and diseased human tissues // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1271-1273.

71. Wong S.Y., Crowley D., Bronson R.T., Hynes R.O. Analyses of the role of endogenous SPARC in mouse models of prostate and breast cancer // Clin. Exp. Metastasis. – 2008. – Vol. 25. – P. 109-118.

72. Woo C.S., Silberman H., Nakamura S.K. et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer // Am.J.Surg. – 2002. – Vol. 184. – P. 337-340.

73. Wulfinck P., Kersting C., Buerger H. et al. Expression patterns of angiogenic and lymphangiogenic factors in ductal breast carcinoma in situ // Br.J.Cancer. – 2005. – Vol. 92. – P. 1720-1728.

74. Yasuoka H., Tsujimoto M., Yoshidome K. et al. Cytoplasmic CXCR4 expression in breast cancer: induction by nitric oxide and correlation with lymph node metastasis and poor prognosis // BMC.Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 340.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

И.Л. Микитин, Г.Э. Карапетян, Л.В. Кочетова, С.В. Якимов, Р.А. Пахомова

**ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого**

Микитин Игорь Львович, аспирант кафедры общей хирургии
КрасГМУ им. В.Ф.Войно-Ясенецкого,

Карапетян Геворк Эдуардович, ассистент кафедры общей хи-
рургии КрасГМУ им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, канд. мед. наук,

Людмила Викторовна Кочетова, доцент кафедры общей хирур-
гии КрасГМУ им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, канд. мед. наук,

Якимов Сергей Владимирович, профессор кафедры общей
хирургии КрасГМУ им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, д-р мед. наук,

Пахомова Регина Александровна, ассистент кафедры общей
хирургии КрасГМУ им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, канд. мед. наук,

660118, Россия, г. Красноярск, ул. П.Железняк, д. 1,

тел. 8 (391) 220-13-95,

e-mail: PRA5555@mail.ru

Статья посвящена одному из древних разделов медицины - лечению ран. Однако лечение длительно незаживающих ран и в настоящее время остаётся одной из важных проблем медицины. Сроки заживления язв у большинства пациентов составляют 2–3 месяца, у ряда больных они не заживают годами, а частота рецидивов при консервативном лечении достигает 60–70%. Большая распространенность трофических язв и недостаточная эффективность существующих консервативных методов лечения приводят к огромному экономическому ущербу, вызванному потерей трудоспособности.

Ключевые слова: трофические язвы, венозная этиология, консервативное лечение, хирургическое лечение.

MODERN VIEW ON TREATMENT OF TROPHIC ULCERS

I.L. Mikitin, G.E. Karapetyan, L.V. Kochetova, S.V. Yakimov, R.A. Pakhomova

Professor V.F.Voyno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University

Article is devoted to one of ancient sections of medicine treatment of wounds. However treatment is long not healing wounds and now remains to one of important problems of medicine. Terms of healing of ulcers at the majority of patients make 2–3 months, at a number of patients they don't begin to live for years, and the frequency of recurrence at conservative treatment reaches 60–70%. Big prevalence of trophic ulcers and insufficient efficiency of existing conservative methods of treatment lead to the huge economic damage caused by disability.

Keywords: trophic ulcers, venous etiology, conservative treatment, surgical treatment.

Лечение трофических язв нижних конечностей является одной из важнейших проблем хирургии, которой посвящены многочисленные исследования [10,15,19,24].

Это связано с чрезвычайно большой распространенностью трофических язв нижних конечностей, отсутствием тенденции к снижению заболеваемости, длительностью и упорством течения; склонностью к рецидивам, стойким ограничением трудоспособности, частой инвалидизацией больных [1,9,16,20].

Патогенез трофических язв нижних конечностей венозного происхождения остается далекой от решения проблемой. В механизме формирования язв можно выделить два уровня: макрогемодинамический и микроциркуляторный. Макрогемодинамический уровень изучен и описан в работах многих авторов. Однако полного единогласия в этом вопросе нет. Трофические язвы возникают как при варикозной болезни, когда просвет вен полностью сохранен и даже расширен, так и при посттромбофлебитических окклюзиях и стенозах, когда имеет место механическое препятствие и размеры путей оттока не соответствуют потребностям. Наиболее распространенной является версия о нарастающей в результате недостаточности оттока венозной гипертензии. К сожалению, эта версия редко подтверждается реальными измерениями, которые показывают, что давление в ортостазе почти никогда не превышает должного гидростатического. Более приемлема гипотеза «гидравлической бомбардировки» тканей надлодыжечной области при работе мышечно – венозной помпы за счет недостаточности коммуникантов, но она не объясняет появления трофических язв при «варикозной болезни без горизонтальных рефлюксов». Формы нарушения микроциркуляции и интимный механизм образования язв представлены различными теориями, которые по главному компоненту можно разделить на четыре группы: 1) теория «фибриновой манжетки»; 2) аноксическая – образование язв за счет артериоло – венулярного шунтирования, артериального спазма и редукции капилляров; 3) клеточная (теория лейкоцитарной агрессии); 4) микробная [5,9,10,16,25].

Бактериальная контаминация и колонизация трофической язвы происходят всегда, но этот процесс, несомненно, имеет вторичный характер после нарушения барьерной функции кожи и образования дефекта кожных покровов [2,6,11,20,28].

В настоящее время в связи с успехами антибиотикотерапии инфекций мягких тканей в современных рекомендациях уделяется недостаточное внимание хирургическим аспектам лечения ран и раневой инфекции. На современном этапе по отношению к ранам, не заживающим в течение более 2-х недель, рекомендуется следующая стратегия: хирургическая обработка – некрэктомия, адекватное дренирование, ведение раны с влажной средой, использование оптимальных антисептиков, отказ от цитотоксических средств, использование современных перевязочных средств

согласно стадиям раневого процесса, транспорт в рану необходимых веществ при помощи мази и перевязочного материала, использование дополнительных средств с доказанной эффективностью для лечения ран. В 1 и 2 фазе раневого процесса основные патологические изменения в ране обусловлены раневой инфекцией и некрозами (инфекционной, сосудистой и смешанной этиологии). Применение антисептических растворов способно ускорить ликвидацию инфекции, препятствовать вторичному инфицированию и повысить эффективность некрэктомии. На рынке существует большое число антисептиков и их эффективность в отношении раневой инфекции подтверждена исследованиями. Но на практике антимикробные свойства антисептиков могут нивелироваться их отрицательным влиянием на развитие грануляций в ране. Оптимальными антисептиками в настоящее время являются: 1% йодпovidон, 0,01% мирамистин, 0,02-0,05% хлоргексидин, полигексанид и комбинация октенидина гидрохлорида с феноксиэтанолом. Оказывая антимикробное действие, данные растворы наносят тканям пациента минимальный ущерб. Кратность обработки зависит от выраженности воспаления и характера экссудата. Как правило, не имеется показаний для применения антисептиков при лечении раны в 3-й фазе, за исключением обработки кожи вокруг раны с целью профилактики вторичного инфицирования. Для эффективного лечения перевязочный материал сочетают с мазями. В настоящее время согласно стратегии ведения ран во влажной среде большинство мазей изготавливают на гидрофильной основе. Мази получили такую же специализацию, как и перевязочный материал и применяются дифференцированно по стадиям раневого процесса. Следует отметить, что кратность нанесения мази, как правило, влияет на лечебный эффект, тем более, если мазь применяется с устаревшим перевязочным материалом. Для большинства мазей рекомендуется однократное нанесение в сутки, но по клиническим данным в 1 фазе раневого процесса допустимо 2-4 кратное использование мазей с антибактериальным действием, во 2 фазе -1-2-х кратное нанесение для защиты грануляций, в 3-й фазе 1-3 кратное – для стимуляции репаративных процессов [3,5,11,15,20,23,27].

Закрывание ран мягких тканей – одна из древнейших задач хирургии. В течение долгого времени для ее решения использовали традиционный способ – сближение краев раны при помощи шовной нити, а при неудаче применяли кожную пластику или пассивную тактику в надежде на заживление раневой поверхности вторичным натяжением. В начале 20-го века вместе с развитием новых технологий появилось мощное стимулирующее о закрытии ран. К настоящему времени известны методы адгезивной, спицевой, эспандерной, жидкостно – гелевой дермотензии. Для сопоставления краев раны применяются аппараты различной конструкции – в качестве механизма сближения используются пружины, металлические скобы с «эффектом памяти», стержни

с резьбой (винты), барабаны с нитью или проволокой, реечно – винтовой привод [1,4,12,18,26].

На современном этапе развития пластической и реконструктивной хирургии при закрытии обширных дефектов мягких тканей все отчетливее проявляется стремление не только к восстановлению барьера между внутренней и внешней средой в целях поддержания гомеостаза, но и к получению лучших в функциональном и эстетическом отношении результатов. Большое внимание уделяется исследованию эффективности использования дозированной спицевой аппаратной дермотензии при закрытии обширных ран мягких тканей в первую фазу раневого процесса [5,7,14,22,25].

Основные трудности в лечении больных с трофическими язвами венозной этиологии обусловлены тем, что возникновение язвенного дефекта является результатом сложного и длительного процесса повреждения мягких тканей, в основе которого лежат развивающиеся в них на почве хронической венозной недостаточности стойкие нарушения микроциркуляции и аэробного метаболизма. Проводимое с учетом этиопатогенетических факторов лечение трофических язв поэтому предусматривает комплексный подход, включающий общую терапию, местное комбинированное лечение и хирургическую коррекцию гемодинамических расстройств, как основную причину развития трофических нарушений. Хирургическая коррекция гемодинамических нарушений является основным, заключительным этапом лечения трофических язв, но из-за высокого риска гнойно – септических осложнений принципиально должна быть выполнена после заживления трофического дефекта. В связи с этим представляется весьма актуальным внедрение в клиническую практику эффективных методов лечения трофических язв, реально сокращающих сроки предоперационной подготовки больных, снижающих риск развития послеоперационных осложнений и повышающих эффективность проводимого больным с трофическими язвами венозной этиологии комплексного лечения. Для ускорения заживления трофических язв авторами использован активно развивающийся в последнее десятилетие метод клеточной терапии, основанный на использовании культивируемых *invitro* фибробластов. Проведенные в этой области исследования показали, что культивируемые *invitro* фибробласты, хорошо себя зарекомендовавшие первоначально в камбустиологии для лечения ожоговых ран, имеют хорошие перспективы применения в лечении трофических язв, характеризующихся резким нарушением метаболизма тканей в области язвенного дефекта. Это, в свою очередь, послужило основанием к проведению дальнейших исследований, направленных не только на изучение происходящих в тканях под воздействием трансплантированных клеток физиологических процессов (репаративная активность тканей, скорость репаративных процессов), но и создания системы контроля и регуляции этих процессов для получения наиболее благоприятных результатов в каждом конкретном случае. После

предварительной подготовки трофической язвы, направленной на купирование явлений острого воспаления и уменьшение микробного загрязнения, больным проводилась пересадка дермального эквивалента. Площадь необходимого для пересадки дермального эквивалента определялась соответственно размерами язвенного дефекта. Непосредственно пересадка осуществлялась в асептических условиях с наложением влажно – высыхающей защитной повязки над дефектом, обеспечивающей оптимальные условия для трансплантированных клеток. Постельный режим соблюдался в течение 7-8 часов после пересадки [7,13,15,19,21].

Применение дермальных аллогенных фибробластов человека в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозной этиологии достоверно увеличивает скорость их эпителизации, за счет этого существенным образом сокращается время к завершающему этапу лечения – хирургической операции, направленной на устранение или снижение флебогипертензии, как основной причины развития заболевания. Некоторые авторы предлагают включать в комплекс консервативного лечения трофических язв венозной этиологии низкоинтенсивное лазерное излучение по разработанным методикам [8,13,17,21,28].

В процессе консервативного лечения использовались терапевтические лазерные аппараты: «АФДЛ-1», «Скаляр – 1/40» и «Улан-БЛ-20» с магнитными насадками и универсальными блоками – излучателями (синим, зеленым, желтым и красным). Сеансы лазеротерапии проводили во время перевязок после санации язвенных дефектов 0,02% раствором хлоргексидина. Применяли дистанционное и контактное облучение трофических язв в зависимости от решаемой задачи [3,7,15].

Для повышения эффективности воздействия на пораженные ткани физических факторов, предложен способ лечения трофических язв, предусматривающий применение магнитного поля и лазерного излучения одновременно в видимом и инфракрасном диапазонах спектра с учетом фаз язвенного процесса [9,19,24].

Применение комплексного лечения, включающего лазеротерапию венозных трофических язв с первоначальной площадью менее 20 см² до полной эпителизации дефектов или послеоперационных ран, а также коррекцию венозного кровотока с применением новых медицинских технологий и учетом данных дуплексного сканирования, обеспечивает достижение наилучших ближайших и отдаленных результатов [7,15,20,28].

Основным в лечении венозных трофических язв является коррекция патологических рефлюксов и устранение патологической венозной емкости хирургическим путем. Однако многие хирурги предпочитают выполнять оперативное вмешательство после полного закрытия язвенного дефекта на фоне купирования воспалительного процесса в окружающих тканях, что требует длительного времени и больших расходов, при этом не всегда удается закрыть трофические язвы [3,5,16,20,24].

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей характеризуется нарушениями венозного оттока, ведущими к дезорганизации регионарной системы микроциркуляции. При консервативном лечении трофических язв патогенетически обосновано применение средств, улучшающих микроциркуляцию, трофику сосудистой стенки - антиоксидантов, витаминов, антигистаминных и анаболических препаратов.

Разнообразие предложенных методов свидетельствует о неудовлетворенности результатами применения каждого из них. Вследствие этого сохраняется актуальным поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения трофических язв. Для коррекции общих нарушений и нормализации состояния тканей, усиление их регенерации, борьбу с ишемией, нормализацию лимфообращения, а также коррекцию гемостаза в организме. Эти задачи стараются решить как путем применения консервативной терапии, так и дополнительных хирургических методов.

Список литературы

1. Бабаджанов Б.Р. Комплексная терапия длительно незаживающих трофических язв / Б.Р. Бабаджанов, И.Ю. Султанов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. - 2002. - №3 (приложение). - С. 18.
2. Богачев В.Ю. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей / В.Ю. Богачев // *Consilium-Medicum*. - 2003. - Т. 05. - № 4.
3. Бубнова Н.А. Патогенез отеочного синдрома при хронической лимфовенозной недостаточности / Н.А. Бубнова // *Отеки при лимфовенозной недостаточности: Матер, сателлитного симпозиума. III конф. ассоциации флебологов России*. - РнД., 2001. - С.6-9.
4. Васютков В.Я. Трофические язвы голени и стопы / В.Я. Васютков, Н.В. Проценко. - М.: Медицина, 1993. - 160 с.
5. Вин Ф. Трофические язвы нижних конечностей / Ф. Вин // *Флебологическая*. - 1998. - № 7. - С. 10.
6. Гуруков Ш.Д. Аллотрансплантация культивированных фибробластов на незаживающие раны после аутодермопластики / Ш.Д. Гуруков // *Бюлл. эксп. биологии и медицины*. - 1991. - №5. - С. - 542-544.
7. Дюдюкина Н.В. Эмбриональные клетки кожи в лечении длительно незаживающих ран / Н.В. Дюдюкина, Н.Г. Колосов // *Тезисы докладов науч. сессии, посвященной 65-летию НГМА*. - Новосибирск, 2000. - С. 452.
8. Кириенко А.И. Венозные трофические язвы / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, Л.И. Богданец // *Справочник поликлинического врача*. - М., 2002. - Т. 1.
9. Лимфостимуляция в комплексном лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / В.В. Кунгурцев, А.И. Шиманко, А.Н. Пищита и др. // *Конгресс лимфологов России: Сб. материалов*. - М., 2000. - С. 144.
10. Лохвицкий С.В. Диагностика и хирургическая коррекция нарушений лимфооттока при варикозной болезни / С.В. Лохвицкий, А.Д. Богомолов, Г.К. Магзумов // *Клин. хирургия*. - 1984. - № 7. - С. 32-35.
11. Местное лечение венозных трофических язв / Богачев В.Ю., Богданец Л.И., Кириенко А.И. и др. // *Consilium-Medicum*. - 2001. - Т. 3. - №11.
12. Микроциркуляция при хронической венозной недостаточности нижних конечностей: от создания фармакологических моделей до разработки новых методов лечения / С.Е. Virgini-Magalhães, D.A. Bottino, E. Bouskela // *Флебологическая*. - 2002. - №14. - С. 12-15.
13. Реабилитация больных, перенесших тромбоз глубоких вен / А.И. Кириенко, В.В. Андрияшкин, З.А. Глатовратский, Я.Г. Исхаков // *Consilium-Medicum*. - 2001. - Т. 3. - №11.
14. Савельев В.С. Флебология / В.С. Савельев. - М.: Медицина, 2001. - 661 с.
15. Структурная организация трансплантированных комплексов тканей на сосудистой ножке / И.В. Майбородин, М.С. Любарский, А.В. Домников и др. // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. - 2001. - №3. - С. 50-55.
16. Сочетанная хирургическая коррекция венозной недостаточности и лимфооттока при заболеваниях вен нижних конечностей / Н.Ф. Дрюк, Л.Н. Костенко, Н.К. Бульба, О.Н. Лазаренко // *Клин.хир.* - 1981. - №7. - С. 9-12.
17. Столяров С.А. Морфологические изменения лимфатических сосудов при хронической венозной недостаточности нижних конечностей / С.А. Столяров // *Конгресс лимфологов России: Сб. мат. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН*. - М., 2000. - С. 53.
18. Сравнительный анализ кожной аутопластики традиционными методами и с использованием клеточной культуры фибробластов / Н.М. Жилина, В.Б. Иванов, Н.Н. Корень и др. // *Вестник новых медицинских технологий*. - 1997. - №4. - С. 1-2.
19. Ультразвуковое сканирование с цветным картированием в исследованиях флебогемодинамики нижних конечностей / А.Г. Кайдорин, А.М. Караськов, В.С. Руденко и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. - 2000. - Т. 6. - №3. - С. 27-35.
20. Хирургическая анатомия нижних конечностей, трофические язвы и длительно незаживающие раны / Коненков В.И., Любарский М.С., Акрамов Э.Х. и др. - Бишкек-Новосибирск: НЦРВХ МЗ КР, 2009. - 376 с.
21. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. Не спешите резать вены! / А.И. Кириенко, Р.А. Григорян, В.Ю. Богачев и др. // *Consilium-Providorum*. - 2003. - Т. 3. - №2.
22. Швальб П.Г. Повышенное венозное сопротивление: гемодинамическая основа формирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей / П.Г. Швальб // *Флебологическая*. - 2001. - №13. - С. 4-7.
23. Fibrinogen adsorption a new treatment option for venous leg ulcers? / M. Stucker, C. Moll, T. Rudolph // *Vasa*. - 2011. - Vol. 32(3). - P. 173-177.

24. Pathogenesis of therapy refractory ulcus cruris / M. Stucker, K. Harke, T. Rudolph, P. Altmeyer // Hautarzt. - 2013. - Vol. 54(8). - P. 750-755.

25. The diagnosis and management of 689 chronic leg ulcers in a single-visit assessment clinic / D.J. Adam, J. Naik, T. Hartshorne // Eur J Vase Endovasc Surg. - 2012. - Vol. 25(5). - P. 462-468.

26. Stansby G. Subfascial endoscopic perforator surgery (seps) / G. Stansby, P. Lintott // Angiology and vascular surgery. - 2009. - Vol. 51 - P. 34-40.

27. Understanding venous leg ulcer pain: results of a longitudinal study / K.A. Nemeth, M.B. Harrison, I.D. Graham, S. Burke // Ostomy Wound Manage. 2010. - Vol. 50(1). - P. 34-46.

28. Venous leg ulcers after hip replacement. A clinical evaluation at 5 to 12 years / J.S. Mehta, N. Nicolaou, S. Kiryluk, M.J. Fordyce // J Bone Joint Surg Br. - 2013. - Vol. 85(7). - P. 960-962.

ИНДУКЦИЯ НЕОЛИМФОГЕНЕЗА

Р.А. Рустамханов

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Рустамханов Расул Айдарович,

ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: weather86@mail.ru

Представлен обзор литературы, посвященный проблеме индукции, трансплантации и искусственного создания новых лимфатических узлов. Освещены результаты исследований отечественных и зарубежных ученых в данной области.

Ключевые слова: новый лимфатический узел, индукция неолимфогенеза, противопухолевый специфический иммунитет, иммунотерапия.

INDUCTION OF NEOLIMFOGENESIS

R.A. Rustamkhanov

Bashkir State Medical University, Ufa

An overview of literature devoted to the problem of induction, transplantation and artificial creation of new lymph nodes has done. Results of research of domestic and foreign scholars in the field were presented.

Keywords: new lymph node, induction of neolimfogenesis, antitumor specific immunity, immunotherapy.

Лимфатическая система обеспечивает водный, окислительный, иммунный гомеостаз организма, поддерживает постоянство белкового, липидного, минерального равновесия между тканевой жидкостью и кровью. Что касается лимфатических узлов, то сегодня не вызывает сомнений тот факт, что эти органы участвуют в двух системах – лимфатической и лимфоидной. Лимфатическая система представлена синусной системой лимфатического узла, наполненной лимфой, которая «перекачивается» из афферентных сосудов узла в эфферентные благодаря сократительной деятельности гладкомышечного аппарата лимфоузла. С другой стороны, лимфоидная паренхима лимфатического узла, несомненно, должна быть отнесена к лимфоидной (иммунной) системе, поскольку выполняет функцию по нейтрализации того антигенного материала,

который поступает в узел с афферентной лимфой, т.е. функцию, которая называется интракорпоральной естественной лимфодетоксикацией [4].

Лимфатическая система является составной частью сосудистой и представляет как бы добавочное русло венозной системы, в тесной связи с которой она развивается и с которой имеет сходные черты строения. Лимфатические узлы расположены по ходу лимфатических сосудов, вместе с ними составляют лимфатическую систему [6].

У млекопитающих, в том числе и у человека, число лимфатических узлов постоянное (600-800 ед.). Они закладываются внутриутробно и функционируют в течение жизни. Вследствие контакта с инфекционными или иными агентами, с возрастом число функционирующих лимфатических узлов уменьшается (300-600 ед.). Снижение числа лим-

фатических узлов и их активности создают предпосылки к развитию различных заболеваний, в том числе и рака [7].

Несмотря на значительное количество научных работ, посвященных лимфатической системе, до сих пор остаются вопросы, требующие ответа, расшифровки, возможно и иной трактовки. Особенно это касается онкологических заболеваний, для которых характерно вовлечение лимфатического аппарата в патологический процесс [7]. Создание новой лимфоидной ткани, способной вызвать специфический иммунный ответ, может оказаться прорывом в лечении таких заболеваний как рак и тяжелых инфекций, используя иммунотерапию [13].

С целью противодействия развитию неопластических процессов японские ученые осуществили пересадку мыши искусственного лимфатического узла, и он успешно начал производить иммунные клетки. Искусственный лимфатический узел, который используют Noriaki Okamoto, Risa Chihara, Chiori Shimizu, Sogo Nishimoto and Takeshi Watanabe [11] из института физических и химических исследований RIKEN в Японии (Institute of Physical and Chemical Research - RIKEN) состоит из коллагенового каркаса, пропитанного стромальными и дендритными клетками, полученного из тимуса новорожденных мышей. Эту «конструкцию» сначала имплантировали мыши со здоровой иммунной системой, которую вакцинировали безвредным антигеном, что вызывает иммунный ответ. Стромальные клетки привлекали в искусственный узел клетки иммунной системы (Т и В лимфоциты) здорового организма. После этого лимфатический узел перенесли в мышь с нефункционирующей иммунной системой. Лимфоциты быстро распространились из искусственного узла в собственные лимфатические узлы животных, которые были «пустыми» из-за отсутствия иммунной активности. Когда исследователи ввели безвредные антигены мышам с иммунной недостаточностью, пересаженная иммунная система активно откликнулась, производством большого количества лимфоцитов для нейтрализации чужеродных молекул, эта реакция сохранилась и через месяц.

Метастатическая активность раковых клеток часто бывает связана с активностью клеточной инвазии. Аноикоз является видом апоптоза; он возникает из-за недостаточных или ненадлежащих контактов в клеточной матрице [9,10]. Аноикоз играет важную роль в регуляции тканевого гомеостаза при реконструкции ткани, а также в развитии опухолевых метастазов, поэтому наличие сопротивляемости аноикозу считается важным фактором для метастазирования раковых клеток. Таким образом, вещества, индуцирующие аноикоз, могут стать новым противометастатическим средством [3]. Противоопухолевый иммунный ответ, вызванный вследствие активации новых лимфатических узлов, способен индуцировать клеточный иммунитет в заинтересованной области.

Первые эксперименты по созданию лимфатических узлов

Впервые о создании новых лимфатических уз-

лов упоминалось в статье доктора Генри Л. Джаффе (Bellevue Hospital, Нью-Йорк) в 1928 году.

Первые свои эксперименты они проводили на морских свинках. К сожалению, их первый опыт оказался неудачным, потому что трансплантация лимфатических узлов шеи у морских свинок неизбежно приводила к абсцедированию в послеоперационном периоде. Они это связывали с первичным инфицированием лимфатических узлов. Даже использование молодых морских свинок, около 25-дневного возраста, часто давали тот же результат. В дальнейшем, отказавшись от исследований на морских свинках, они использовали крыс-альбиносов, которые весьма устойчивы к гнойной инфекции. Они использовали крыс возрастом от трех до пяти недель. Пересадка лимфатических узлов крысам-альбиносам оказалась успешной в 90% случаях.

Результаты трансплантации изучали с интервалом в 24 часа с первых по 35 сутки. Большинство лимфатических узлов были удалены на вторые и седьмые сутки, так как это период наиболее активной регенерации. Полученные ткани фиксировали в растворе Боуэна, растворе Хелли и спирте.

В конце первых суток обнаруживали обширный некроз в центре пересаженного лимфатического узла. Также в периферическом синусе узла были найдены несколько лимфоцитов. Большая часть ретикулума при пересадке была сохранена, хотя и была скрыта в центральной части с клеточным «мусором». Сосуды в ткани вокруг пересаженной области были не расширены.

К концу вторых суток результаты трансплантации идентифицировались четче. Центральная зона некроза, была значительно уменьшена в размерах, периферические края хорошо сохранившейся ткани и в промежуточной зоне гиперпластический ретикулум. Ретикулум содержал большое количество митотических фигур. Маргинальная зона содержала в основном малые лимфоциты и случайные большие лимфоциты. В области ворот лимфатического узла были обнаружены расширенные кровеносные сосуды, а кровь проникающая в узел распространялась по периферии.

На третий день после трансплантации некротических масс становилось меньше, а ретикулум более заметным. По периферии наблюдалась зона малых лимфоцитов, среди которых встречались и более крупные лимфоидные клетки. Много лимфоидной ткани образовывалось из ретикулума, где гиперплазия ретикулярных клеток являлась более заметной. Формирование лимфоцитов наблюдалось также в соединительной ткани за пределами пересаженного лимфатического узла.

На четвертый день клеточный «мусор» практически отсутствовал. Пересаженный лимфатический узел больше был похож на нормальный лимфатический узел с организованными сосудами в области ворот. Образование лимфоидной ткани наблюдалось также за пределами пересаженного лимфатического узла. Выявлялась тенденция к структурированию периферии и мозговой части лимфатического узла.

Через пять суток регенерация лимфатического узла практически была завершена. Пересаженный лимфатический узел еще больше напоминал нормальный. Лимфатические капилляры в воротах узла были заполнены лимфоцитами. Ретикулум становился еще заметнее, а количество митозов увеличивалось. У нового лимфатического узла становились различимы кора и мозговое вещество лимфатического узла.

На шестые сутки пересаженный узел полностью регенерировал. Эфферентные лимфатические сосуды прослеживались от ворот узла и в окружающих тканях [12].

Феномен неолимфогенеза

Феномен неолимфогенеза впервые описан в работах Ганцева Ш.Х. [1]. Неолимфогенез это образование новых, упрощенного строения лимфатических узлов взамен тех, которые потеряли возможность противостоять метастатическим раковым клеткам.

Вновь образованный лимфатический узел имеет единый сосуд – афферентный и эфферентный (в норме – 4-6 афферентных и 1 эфферентный сосуд). Неолимфогенез при раке – пример адаптационных ресурсов и саморегуляции биологических систем в противостоянии неопластическим процессам [2]. Стимуляция развития приносящих лимфатических сосудов связана с продукцией VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) первичной опухолью [8]. Вновь образованные лимфатические узлы изучены гистологически. Все они имеют типичную гистологическую структуру лимфатического узла. Появление вновь образованных лимфатических узлов при раке можно рассматривать как компенсаторный механизм естественной противоопухолевой защиты. Лимфоциты, содержащиеся в этих лимфатических узлах, обладают высоким противоопухолевым потенциалом. Это объясняется индукцией специфического противоопухолевого иммунитета.

По данным классических анатомических изданий, формирование лимфатической системы у человека завершается на этапе эмбриогенеза, и все изменения сводятся к уменьшению количества общей массы лимфоидной ткани и ее активности. Эти данные существенно влияют в целом на теорию развития лимфатической системы в норме и при патологии, в частности, онкологии [7], так как создают предпосылки к пересмотру роли лимфатической системы при метастазах рака в региональный лимфатический коллектор [2].

В ходе выполнения научной работы исследователи установили новые, ранее не описанные факты при метастатическом раке – неомикролимфангиогенез с замещением капсулы лимфатического узла и неолимфогенез при блоке сторожевого лимфатического узла, а в последующем и других [2].

Целевое использование лекарственных средств нового поколения на базе регуляторных факторов клеток протективной системы – цитокинов, моноклональных антител к ним и их рецепторам и антагонистам позволит управлять процессами воспаления, остеогенеза, ангиогенеза и склерогенеза. Воздействие на регионарные лимфатические узлы

позволит корректировать процессы канцерогенеза, локального ангиогенеза опухоли и лимфогенного метастазирования [5].

Таким образом, изыскания ученых по данной проблематике являются актуальными, и по сей день. Полученные результаты многолетних исследований доказывают, что лимфатическая система, а в частности «аденология» является перспективным научным направлением.

Изучение механизмов индукции и способов регуляции неолимфогенеза, предоставит в перспективе возможность задействовать новые лимфатические узлы в пораженных раковыми клетками областях. Внедрение индуцированных лимфатических узлов в клиническую онкологию позволит по-новому взглянуть на лечение первичных и метастатических опухолей.

Индукция новой лимфоидной ткани может быть важным и выгодным методом для создания достижений в области иммунотерапии, а также для исследования физиологических функций лимфоидной ткани в естественных условиях.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы // Креативная хирургия и онкология. - 2009. - №1. - С. 6-9.
2. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №4. - С. 5-11.
3. Канада А., Ганцев Ш.Х., Умегава К. Ингибирование клеточной инвазии и индуцирование ангиоканцерогенеза в клетках меланомы у мышей при помощи противовоспалительного препарата DTCM-глутаримида // Креативная хирургия и онкология. - 2012. - №3. - С. 4-9.
4. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – С. 4-5.
5. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – 1096 с.
6. Привес М.Г. Анатомия человека. – М.: Медицина, 1985. – 454 с.
7. Способ моделирования неолимфогенеза в эксперименте. Патент на изобретение № 2422914, зарегистрирован 27.06. 2011 г.
8. Фильченков А.А. Лимфангиогенез и метастазирование опухолей. - М.: Онкология, - 2009. - Т. 11. - № 2. - С. 94-103.
9. Coates J.M., Galante J.M., Bold R.J. Cancer therapy beyond apoptosis: autophagy and anoikis as mechanisms of cell death // J. Surg. Res. - 2010. – Vol. 164. – P. 301-308.
10. Grossmann J. Molecular mechanisms of detachment-induced apoptosis-anoikis // Apoptosis. - 2007. – Vol. 7. – P. 247-260.
11. Noriaki O., Risa C., Chiori S., Sogo N., Takeshi W. Artificial lymph nodes induce potent secondary immune responses in naive and immunodeficient mice // The Journal of clinical investigation, 2007. – Vol. 117. – P. 997-1007.

12. Henry L. Jaffe, Maurice N. Richter. The regeneration of autoplasmic lymph node transplants // The journal of experimental medicine. – 1928. – Vol. XLVII. – P. 977 – 983.

13. Synthesis of artificial lymphoid tissues with immunological function / Y. Kobayashi, T. Watanabe // Trends in Immunology. – 2010. – Vol. 31. – P. 422-428.

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОМАТОЗ. ОБЗОР МИРОВОГО ОПЫТА

С.В. Соломенный, Р.С. Минигазинов

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

Соломенный Сергей Владимирович,

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ,
450054, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,
e-mail: solomenny.s@ya.ru

Минигазинов Рамиль Султанович,

доцент кафедры анатомии человека БГМУ, канд. мед. наук

В течение трех последних десятилетий понимание биологии и механизмов распространения опухолей с внутрибрюшинной диссеминацией, а также понимание защитной функции перитонеального плазменного барьера, участвующего в ограничении распространения опухоли, выявило концепцию, что ПК это местнораспространенный процесс: при отсутствии отдаленных метастазов, комбинированные подходы, сочетающие в себе агрессивную циторедукцию, внутрибрюшинную химиоперфузию и системную химиотерапию в настоящее время считаются перспективными методами лечения исходя из имплантационной теории канцероматоза. Продемонстрированы современные методы лечения перитонеального канцероматоза при опухолях различной локализации, позволяющие оптимально контролировать местнораспространенный процесс заболевания.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, перитонеальный плазменный барьер, циторедуктивная хирургия, внутрибрюшная химиоперфузия, выживаемость.

PERITONEAL CARCINOMATOSIS. REVIEW OF WORLD EXPERIENCE

S.V. Solomenny, R.S. Minigazimov

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with courses
of Oncology and Pathoanatomy
Republican Clinical Oncology Dispansery, Ufa, Russia

During the last three decades, the understanding of the biology and pathways of dissemination of tumors with intraperitoneal spread, and the understanding of the protective function of the peritoneal barrier against tumoral seeding, has prompted the concept that PC is a loco-regional disease: in absence of other systemic metastases, multimodal approaches combining aggressive cytoreductive surgery, intraperitoneal hyperthermic chemotherapy and systemic chemotherapy have been proposed and are actually considered promising methods to improve loco-regional control of the disease, and ultimately to increase survival. The aim of this review article is to present the evidence on treatment of PC in different tumors, in order to provide patients with a proper surgical and multidisciplinary treatment focused on optimal control of their locoregional disease.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, blood-peritoneal barrier, cytoreductive surgery, intraperitoneal chemotherapy, survival.

Перитонеальный канцероматоз (ПК) является одним из видов метастазирования злокачественных опухолей, который до сих пор остается сложным для своевременной диагностики и лечения во всем мире.

Предложенные методы лечения больных с ПК в своем большинстве исходят из имплантационной теории. Эта теория рассматривает патологический процесс, как локальный, лечение которого в своем большинстве проводится на основе прямого воздействия на брюшинные патологические очаги.

Генез этого заболевания может быть объяснен биологическими свойствами первичной опухоли, строением перитонеального плазменного барьера, нарушением лимфоциркуляции и т.д. Углубленное понимание всех этапов ПК могут видоизменить терапию этого заболевания. ПК это динамический и многоступенчатый процесс, который может реализоваться одновременно разными механизмами [1-4]. Например, ПК при перитонеальной псевдомиксоне характеризуется преимущественно лимфогенным метастазированием, а при раке желудка и ободочной кишки одновременно имплантационным и лимфогенным путями.

ПК при колоректальном раке

Частота развития ПК при колоректальном раке составляет 20-25%. Во время оперативного вмешательства он встречается в среднем в 7% случаев. Прогрессирование заболевания в виде опухолевого поражения брюшины после радикальных операций встречается в 4-19% наблюдений. В случае рецидива колоректального рака ПК выявляется более чем у 44% пациентов. У преобладающей части пациентов с колоректальным раком диагноз заболевания устанавливается в той стадии, когда опухоль уже поражены соседние органы, либо опухоль распространилась на брюшину. ПК является одной из основных причин смерти при раке ободочной кишки [5,6,14].

Больные с колоректальным раком и синхронным перитонеальным канцероматозом всегда считались трудными для лечения: продолжительность их жизни ограничена, функциональный статус невысок, химиотерапия неэффективна и часто невозможна из-за частичной или полной многоуровневой кишечной непроходимости. Это мнение нашло подтверждение в клиническом исследовании EVOCAPE 1 и в анализе сингапурской базы данных больных с метастатическим раком толстой кишки [7,9]. Существует пока единственный анализ результатов лечения больных с колоректальным перитонеальным канцероматозом (КПК) с проведением современных схем химиотерапии с применением оксалиплатина и иринотекана [10]. Данные были суммированы из двух крупных рандомизированных исследований больных с метастатическим колоректальным раком. Больные с КПК имели худшую медиану выживаемости по сравнению с больными с другими локализациями метастазов (печень, лёгкие) 12,7 мес. против 17,6 мес. ($p < 0,001$). Больные с изолированным перитонеальным канцероматозом встречались крайне редко: всего 44 больных из 2101 (2,1%). Медиана выживаемости без прогрессии опухоли у

больных с канцероматозом была 5,8 мес. против 7,2 мес. у больных с другими локализациями метастазов. В начале восьмидесятых годов прошлого столетия доктор Пол Шугабейкер (Dr. Paul Sugarbaker) подошёл к ПК как к местнораспространённому процессу, а не метастатическому [14,11,20].

В 2009 году мета-анализ клинических исследований был представлен Австралийскими авторами [8]. В него вошли данные из голландского рандомизированного исследования, французского рандомизированного исследования (не набравшего достаточного количества больных) [11], ретроспективный сравнительный анализ французской группы исследователей (с современной химиотерапией в стандартной группе и медианой выживаемости 23,9 мес. против 62,7 мес. у больных после полной циторедукции) [17], аналогичное скандинавское клиническое исследование (14 мес. против 32 мес.) [14]. Группа Питсбургского университета привела среднюю продолжительность жизни у больных, получавших только химиотерапию - 16,8 мес. против 34,7 мес. у больных, после циторедукции с интраоперационной и системной химиотерапией [15]. Не следует забывать, что приведённые данные получены из высокоспециализированных центров по циторедуктивной хирургии, занимающихся этим вопросом не одно десятилетие. Определение показаний к циторедукции, правильный отбор больных для этой операции – весьма сложный и субъективный процесс, основанный на индивидуальном опыте и анализе материала. Отработка и стандартизация вопросов оценки ПК при колоректальном раке, попрежнему, остается открытым и крайне актуальным вопросом клинической онкологии, требующим дальнейшей отработки в проспективных рандомизированных исследованиях [23,24].

ПК при раке желудка

Частота развития ПК при раке желудка составляет от 30 до 40 %. Проникновение опухолевых клеток через стенку органа с последующей лимфогенной диссеминацией являются важными факторами, влияющими на прогноз при раке желудка. Когда опухолевые клетки проникают через серозную оболочку органа, ПК необратим [18,19].

Несмотря на тенденцию к снижению уровня заболеваемости рак желудка (РЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости [13,15,19]. Наиболее частым вариантом метастазирования РЖ остается ПК [18], которую выявляют у 30-40% больных РЖ. Имплантационный путь метастазирования характеризуется наиболее пессимистическим прогнозом на фоне других путей диссеминации, медиана выживаемости таких больных составляет от 1,0 мес. до 3,1 мес. и зависит в первую очередь от степени распространения канцероматоза. В группе пациентов с имплантационными метастазами системная химиотерапия, как правило, малоэффективна с наиболее низкими уровнями объективных реакций, незначительным повышением медианы выживаемости и отсутствием 5-летней выживаемости. Качественно новым этапом развития комбинированного лечения диссе-

минированного РЖ стало внедрение в клиническую практику циторедуктивных операций в комбинации с ГИИХ и системной химиотерапией. Перспективным направлением в онкологии является использование ГИИХ в адъювантном режиме у больных с местно-распространенным РЖ и высоким риском имплантационного метастазирования. В 2004 г. Кохрейновским сообществом проведен мета-анализ 11 проспективных рандомизированных исследований эффективности использования адъювантной внутривенной химиотерапии у радикально оперированных больных с местнораспространенным РЖ [20]. В общей сложности в исследовании участвовали 1161 пациента. Мета-анализ показал статистически вероятное преимущество комбинированного лечения в сравнении с группой контроля. Наилучшие результаты общей и безрецидивной выживаемости получены при проведении ГИИХ. Таким образом, сегодня все чаще применяется комбинация активных способов лечения больных РЖ с использованием циторедуктивных вмешательств и ГИИХ, что отражает изменение парадигмы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака желудка и является эффективной альтернативой ранее принятому консервативному способу лечения. Полученные в нескольких исследованиях результаты вносят принципиальные коррективы во взгляды на лечение группы пациентов, страдающих раком желудка и традиционно относящихся к группе инкурабельных [21]. Комбинированная терапия с использованием ГИИХ обеспечивает длительную выживаемость в группе больных интраперитонеальным диссеминированным раком желудка с проведением тщательного отбора с учетом критериев включения.

ПК при раке яичников

Частота развития ПК при раке яичников составляет от 60 до 75%. Рак яичников (РЯ) в отличие от других злокачественных новообразований характеризуется преимущественно имплантационным метастазированием.

На сегодняшний день с целью улучшения отдаленных результатов у пациентов с ЭРЯ мы нуждаемся в изменении стратегии лечения. Согласно данным литературы, циторедуктивная хирургия представляет наиболее значимый прогностический и клинически значимый предиктивный фактор выживаемости у пациентов со стадией IIIС/IV ЭРЯ [30,34,38].

Циторедуктивная хирургия с перитонэктомией впервые описана Полом Шугабейкером (Sugarbaker РН) с небольшими техническими вариациями, отработанными в рамках 15-летнего опыта клиники Миланского университета [32-35].

Это лечение включает в себя перитонэктомию с мультивисцеральной резекцией (удаление макроскопически видимых опухолевых узлов) и ГИИХ для уничтожения микроскопической резидуальной опухоли. По нескольким причинам в последнее время отмечается рост интереса к наиболее передовому и перспективному методу лечения в случае поздних стадий ЭРЯ [22,25]. Циторедуктивная

хирургия с интраперитонеальной химиотерапией и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия обеспечивают многообещающие результаты по лечению пациенток с распространенным первичным или рецидивным ЭРЯ [26]. После этого было выполнено ряд проспективных и ретроспективных исследований для изучения влияния выполнения циторедуктивных операций на выживаемость при раке яичников. В период с 2003 по 2010 год было опубликовано 15 исследований, анализирующих пациентов, перенесших циторедуктивные операции и системную химиотерапию при лечении рака яичников. Во всем мире насчитывается 7 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность выполнения ГИИХ при развившемся и рецидивирующем раке яичников [29].

Перитонеальная мезотелиома

Перитонеальная мезотелиома – первичная опухоль из клеток мезотелиального происхождения, входящих в состав серозных оболочек. В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями злокачественная мезотелиома составляет 0,16%, а смертность – около 0,38% смертности от всех злокачественных новообразований [28]. В 1908 г. Miller и Wynn впервые описали злокачественную опухоль, исходящую из эндотелия брюшины и продуцирующую мукоидную асцитическую жидкость. Мезотелиома брюшины составляет примерно 1/5 всех мезотелиом; частота – 1–2 случая на 1000000 человек [25,27]. Заболевают преимущественно люди старше 40 лет, большей частью мужчины. Основным этиологическим фактором возникновения и развития злокачественных мезотелиом является контакт с асбестом [30]. По характеру роста мезотелиомы делятся на диффузные и локализованные. Диффузные – характеризуются злокачественным течением и составляют до 75% всех наблюдений. В брюшной полости мезотелиома поражает преимущественно сальник и имеет форму нерезко ограниченного узла или нескольких сливающихся узлов. В толще инфильтратов и узлов располагаются полости, заполненные серозным, кровянистым или слизистым содержимым. Мезотелиома имеет тенденцию к быстрой диссеминации по лимфатическим сосудам серозной оболочки. Возможны также имплантационные метастазы, метастазы в регионарных лимфатических узлах. Отдаленные метастазы обнаруживаются в легких, головном мозге, печени и даже в костном мозге [27]. Выделяют 3 гистологические формы мезотелиомы: фиброзная, эпителиальная (мезотелиальная) и смешанная. Злокачественная мезотелиома характеризуется, как правило, прогрессирующим течением – средняя продолжительность жизни больных с поражением брюшины составляет около года [34,36].

Несмотря на отсутствие серьезных рандомизированных исследований, проводимых при данной патологии, клинические результаты, полученные при помощи комбинации циторедуктивных операций и ГИИХ являются основными при лечении перитонеальной мезотелиомы.

Перитонеальная псевдомиксома

Перитонеальная псевдомиксома – редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующим муцинозным перитонеальным канцероматозом, вне зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли.

Происхождение, морфологическая классификация, лечение, прогноз – все это еще остается объектом споров. Самое раннее описание болезни было приведено Рокитанским в 1842 году у пациента с доброкачественной мукоцеле аппендикса. В литературе существуют различные мнения по поводу источника возникновения псевдомиксомы и ее морфологической классификации [31, 33].

Отсутствие единой классификации псевдомиксомы изменило взгляды исследователей на результаты лечения [36,37]. В связи с этим многие авторы не дифференцируют псевдомиксомы в зависимости от происхождения и объединяют все варианты в одну нозологическую форму, тогда как другие сообщают только о «классической» псевдомиксому, источником которой являются опухоли аппендикса. В 1994 году Cough сообщил о 31% десятилетней выживаемости 56 пациентов с псевдомиксомой брюшины, которым периодически проводились хирургические вмешательства с целью уменьшения объема опухоли, выборочно сопровождавшиеся интраперитонеальной лучевой терапией либо химиотерапией. В одной из них приведен анализ 174 наблюдений пациентов с псевдомиксомой, которым выполнено комбинированное лечение с оценкой прогноза после нерадикальных операций. Общая пятилетняя выживаемость составила 15%. С другой стороны, при оптимальной циторедуктивной операции с удалением всех видимых отсеков можно увеличить общую пятилетнюю выживаемость до 84% [30]. Chua и др. совместно с другими институтами опубликовали результаты ретроспективного исследования, целью которого было оценка эффективности проведения циторедуктивных операций и ГИИХ у пациентов с перитонеальной псевдомиксомой. Было исследовано 2296 пациентов из 16 разных центров со средним ИПК 20, полная циторедукция была достигнута в 83%, смертность составила 2%, заболеваемость – 24%. Медиана выживаемости составила 196 мес, 10 и 15 летняя выживаемость составила соответственно 63% и 59%. Таким образом, все авторы сходятся во мнении, что важнейшим фактором прогноза у пациентов с перитонеальной псевдомиксомой является полнота циторедукции, которая напрямую зависит от первичной распространенности заболевания [36,38].

Заключение

Перитонеальный канцероматоз является серьезной проблемой для онкологов и хирургов, своевременная диагностика и лечение в настоящее время крайне затруднительны. Механизмы развития ПК при опухолях различной локализации изучены недостаточно. Участие перитонеального плазменного барьера, лимфатических сосудов, «серозно-лимфатических люков» брюшины, пери-

тонеальной жидкости в этапности развития ПК до сих пор остается темой для споров. В разных странах существуют существенные различия в схемах лечения различных форм ПК. Лечение таких больных должно проводиться в специализированных медицинских центрах.

Список литературы

1. 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).
2. Димитров Н.Г. К микроскопической анатомии кровеносных сосудов диафрагмы / Морфологические основы микроциркуляции. – М., 1965. – С. 90-97.
3. 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.
4. Скоропад В.Ю. Хирургическое лечение распространённого рака желудка / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // Хирургия. - 2004. - № 11. - С. 30-35.
5. Яценко Л.Д. Особенности метастазирования при раке желудка IV стадии // Онкология. - 2007. - Т. 9. - №2. - С. 139-144.
6. Cao C., Yan T.D., Black D. et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin // Ann Surg Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 2152-2165.
7. Cavaliere F., De S.M., Virzi S. et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O // Eur J Surg Oncol. – 2011. – Vol. 37. – P. 148-154.
8. Chua T.C., Morris D.L., Saxena A. et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study // Ann Surg Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 1560-1567.
9. Elias D., Delperro J.R., Sideris L. et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials // Ann Surg Oncol. – 2004. – Vol. 11. – P. 518-521.
10. Elias D., Lefevre J.H., Chevalier J. et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 681-685.
11. Elias D., Gilly F., Boutitie F. et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 63-68.
12. Esquivel J., Chua T.C., Stojadinovic A. et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in

colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study // *J Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 102. – P. 565-570.

13. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, G. Nishimura [et al.] // *Surgery.* – 1996. – Vol. 119. – №4. – P. 437-444.

14. Franko J., Shi Q., Goldman C.D. et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841 // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 263-267.

15. Franko J., Ibrahim Z., Gusani N.J. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 3756-3762.

16. First-line fluorouracil-based chemotherapy for patients with severe peritoneal disseminated gastric cancer / S. Iwasa, T.E. Nakajima, K. Nakamura [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2012. – Vol. 15. – №1. – P. 21-26.

17. Global cancer statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55. – №2. – P. 74-108.

18. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma / E. Bando, Y. Yonemura, Y. Takeshita [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol. 178. – №3. – P. 256-262.

19. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding / S. Fujimoto, R.D. Shrestha, M. Kokubun [et al.] // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 208. – №1. – P. 36-41.

20. Jayne D.G., Fook S., Loi C. et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer // *Br J Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P. 1545-1550.

21. Kianmanesh R., Scaringi S., Sabate J.M. et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 597-603.

22. Kelley J.R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J.R. Kelley, J.M. Duggan // *J. Clin. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 56. – №1. – P. 1-9.

23. Levine E.A., Blazer D.G., Kim M.K. et al. Gene expression profiling of peritoneal metastases from appendiceal and colon cancer demonstrates unique biologic signatures and predicts patient outcomes // *J Am Coll Surg.* – 2012. – Vol. 214. – P. 599-606.

24. Mahteme H., Hansson J., Berglund A. et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 403-407.

25. Noura S., Ohue M., Shingai T. et al. Effects of intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C on the prevention of peritoneal recurrence in colorectal cancer

patients with positive peritoneal lavage cytology findings // *Ann Surg Oncol.* 2011. – Vol. 18. – P. 396-404.

26. Okajima K. Surgical treatment of far-advanced gastric cancer / K. Okajima, S. Yamada // *Jpn. J. Cancer Clin.* – 1986. – Vol. 32. – P. 1203-1209.

27. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon // *Ann Surg.* – 1994. – Vol. 219. – P. 109-111.

28. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: a prospective study of prognostic factors / D.Z. Chu, N.P. Lag, C. Thompson [et al.] // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63. – №2. – P. 364-367.

29. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – №2. – P. 358-363.

30. Portilla A.G., Shigeki K., Dario B. et al. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy // *J Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 98. – P. 228-231.

31. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 358-363.

32. Sugarbaker P.H. A perspective on clinical research strategies in carcinoma of the large bowel // *World J Surg.* – 1991. – Vol. 15. – P. 609-616.

33. Sugarbaker P.H., Jablonski K.A. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy // *Ann Surg.* – 1995. – Vol. 221. – P. 124-132.

34. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures // *Cancer Treat Res.* – 2007. – Vol. 134. – P. 247-264.

35. Sugarbaker P.H. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure / P.H. Sugarbaker, Y. Yonemura // *Oncology.* – 2000. – Vol. 58. – №2. – P. 96-107.

36. Verwal V.J. et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer // *J Clin Oncol.* – Vol. 2003. – P. 21. – P. 3737-3743.

37. Verwal V.J., Bruin S., Boot H. et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 2426-2432.

38. Vaira M., Cioppa T., D'Amico S. et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) // Experience of ten years. *In Vivo.* – 2010. – Vol. 24. – P. 79-84.

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:

Статья в журнале	Суконко О.Г. Лимфодиссекция при раке почки // Хирургия. – 2003. – №7. – С. 2–5.
Книга	Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Михина З.П. и др. Консервативное лечение рака легкого. - М.: Литтерра, 2005. - 128 с.
Глава в книге, статья в сборнике	Сидоров М.А., Гансе В.В. Экстренные полостные эндоскопические исследования и операции // Хирургия: наука и труд. - Н.Новгород: НГМА, 1999. - С. 48—50.
Редакторы, составители в качестве авторов	Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. А.Н.Климова. - Л.: Медицина, 1989. - 176 с.
Материалы конференций	Рак молочной железы. Возможности комбинированного лечения // Тез. докл. II Всерос. науч.практ. конф. с международным участием. - Н. Новгород, 1995. - С. 211-224.
Иностранные издания	1. Irwin D. Antibody responses to hepatitis / D. Irwin, S. Millership // Commun. Dis. Public Health. – 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 139-140. 2. Control of hepatitis / F. Averboff, C. Shapiro, B. Bell et al. // J. Amer. Med Assoc. - 2001. - Vol. 4. - №2. - P. 148-211.