

# Гемофилтритроцитологическое исследование крови онкологических больных — новые возможности цитоморфологической диагностики новообразований

*Чимитов А.А.<sup>1</sup>, Дамбаев Г.Ц.<sup>2</sup>, Перинов А.П.<sup>1</sup>, Ханхашанова Т.Д.<sup>1</sup>,  
Медведев В.И.<sup>1</sup>, Рязанцева Н.В.<sup>2</sup>*

## Hemofiltricytodiagnosis as a morphological method of malignant neoplasm detection

*Chimitov A.A., Dambayev G.Ts., Perinov A.P., Khankhashanova T.D.,  
Medvedev V.I., Ryazantseva N.V.*

<sup>1</sup> ГУЗ «Бурятский республиканский онкологический диспансер, г. Улан-Удэ

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чимитов А.А., Дамбаев Г.Ц., Перинов А.П. и др.

Рассмотрены возможности применения в диагностике злокачественных новообразований гемофилтритроцитологического исследования венозной крови больных. Использование оригинального устройства для микропросеивания крови позволяет выделять из крови больных раковые клетки, что помогает поставить диагноз при первичном обращении.

**Ключевые слова:** гемофилтритроцитологическое исследование крови, микропросеивание, калиброванный фильтр, ангиогенез, карцинемия.

The potential of application of patients' venous blood hemofiltricytoanalysis has been presented in the article. An innovative device for blood micro-screening enables specialists to withdraw cancer cells from patients' blood and diagnose during the very first consultation.

**Key words:** blood hemofiltricytoanalysis, blood micro-screening, calibrated filter, angiogenesis, carcinemia.

УДК 612.114:[616.15-07-71:616.15:542.67]:616-006.6-073

### Введение

Одним из основных показателей состояния и качества оказания онкологической помощи является достоверность морфологического подтверждения наличия злокачественного новообразования (ЗНО). Учитывая тот факт, что морфологическая верификация диагноза рака до начала лечения является неременным правилом онкологической диагностики, а также то, что игнорирование этого правила приводит к клиническим ошибкам более чем у 25% больных и задерживает начало лечения, следует рассматривать цитологическое исследование как одно из важнейших мероприятий в комплексном обследовании больных [2].

Современные достижения науки и техники существенно расширили возможности распознавания ЗНО. Тем не менее, несмотря на широкий арсенал вспомогательных методов исследования, врач зачастую по-прежнему испытывает существенные затруднения в постановке правильного диагноза, что в конечном итоге отражается на результатах лечения. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, на уровне амбулаторно-поликлинического звена лечебно-профилактические учреждения активно выявляют не более 10% всех больных с ЗНО.

Другая основная причина запущенности онкологических больных, по мнению специалистов Россий-

ского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, в 50% случаев обусловлена скрытым атипичным течением болезни. Серьезные трудности возникают при распознавании опухоли, развивающейся на фоне другого патологического процесса. До сих пор, например, значителен удельный вес диагностических ошибок при распознавании рака легкого у больных, страдающих хроническим туберкулезом этого органа.

Именно на этапах обследования больных в поликлиниках и стационарах общей лечебной сети возникает наибольшее количество ошибок в диагностике, следствием которых является задержка и нередко невозможность оказания им радикальной помощи.

Цель исследования — разработать метод гемофильтроцитологического исследования крови и оценить его клиническую значимость для морфологической диагностики злокачественных новообразований.

## Материал и методы

В исследование были включены 90 больных (47 мужчин и 43 женщины) с новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта, легких и яичников. Возраст обследованных пациентов — от 23 до 71 года (средний возраст — 47 лет).

Перед исследованием крови осуществляли сборку устройства для микропросеивания венозной крови. На дно стеклянного цилиндра, заключенного в пластиковый кожух, помещали пластмассовую решетку с закрепленным на ней с помощью металлического кольца калиброванным фильтром. Через верхнее отверстие в стеклянный цилиндр наливали из пробирки венозную кровь больного, взятую независимо от приема им пищи из локтевой вены в количестве 9 мл, разведенную в 1 мл 3,8%-го раствора цитрата натрия в соотношении 9:1. Затем пропускали исследуемую цитратную кровь через калиброванный фильтр с диаметром пор 6 мкм (при этом происходит задержка раковых клеток в осадке на фильтре). Осадок наносили на предметные стекла, предварительно обезжиренные и охлажденные для лучшего прилипания клеток и высыхания. Фиксировали мазки-отпечатки 3%-м спиртовым раствором Лейшмана 2—4 мин. Затем смывали дистиллированной водой и красили азур-эозиновой смесью в соотношении 3:1 в течение 6—8 мин. После

покраски препараты промывали дистиллированной водой, сушили на воздухе и приступали к просмотру под микроскопом с увеличением  $\times 200$ .

## Результаты и обсуждение

Одним из патогенетических механизмов, способствующих развитию ЗНО, является активация ангиогенеза. Благодаря образованию новых сосудов опухоль диаметром более 2 мм получает необходимые для роста и сосудистой инвазии питательные вещества и кислород, поскольку поддержание жизнеспособности таких опухолей за счет одной пассивной диффузии уже невозможно [6, 7]. Ангиогенез — сложный процесс, в регуляции которого участвуют как стимулирующие, так и ингибирующие факторы [8]. Он начинается тогда, когда доминируют факторы, стимулирующие ангиогенез. К их числу в первую очередь относятся фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующие факторы роста альфа и бета; они известны как факторы запуска ангиогенеза [5, 9].

VEGF — это один из наиболее активных регуляторов как физиологического, так и патологического ангиогенеза [4]. Он способствует росту сосудистой сети внутри опухоли, однако и структурно, и функционально эта сеть отличается от нормальной и характеризуется незрелостью сосудов, их повышенной проницаемостью, извитостью. В развитии таких патологических сосудов существенную роль играет действие VEGF на эндотелиальные клетки [3]. Высокая экспрессия VEGF в конечном итоге приводит к повышению проницаемости сосудов *in vitro*, что ведет к увеличению интерстициального и внутриопухолевого давления, а следовательно, способствует проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло. Таким образом, уже на начальных стадиях злокачественных новообразований высока вероятность развития карцинемии.

Как показало проведенное исследование, из 90 больных, подвергнутых гемофильтроцитологическому исследованию крови, у 84 были обнаружены опухолевые клетки. Морфологическая оценка позволила установить в клетках признаки, характерные для аденокарциномы (у 36 пациентов), плоскоклеточного рака (у 21 больного); у 27 обследованных дифференциро-

вать опухоль ввиду недостаточности патогномонич-  
ных признаков не удалось (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Характеристика обследованных больных

Нозологическая форма новообразования	Установленные на основании результатов гистологических исследований	Установленные дополнительно к гистологическому исследованию на основании результатов гемофилтритроцитодиагностики
Рак легких	24	22
Рак желудка	26	25
Колоректальный рак	19	16
Рак яичников	21	21

Распределение обнаруженных у 84 больных злокачественных опухолей по стадиям представлено в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Распределение злокачественных новообразований по стадиям

Стадия новообразования	Количество больных
I	2
II	29
III	36
IV	17

**Заключение**

Таким образом, показана возможность использования гемофилтритроцитологического исследования для

обнаружения опухолевых клеток в крови у больных злокачественными новообразованиями. Доступность использования биоптатов крови для исследования позволяет рассматривать представленный метод в качестве возможного на ранних этапах диагностики.

**Литература**

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году* / ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М., 2008. 190 с.
2. *Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х.* Ошибки в клинической онкологии. М.: Медицина, 2001. 544 с.
3. *Benjamin L.E., Keshet E.* Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma — like vessels by VEGF withdrawal // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. № 94 (16). P. 8761—8766.
4. *Ferrara N., Davis-Smyth T.* The biology of vascular endothelial growth factor // *Endocr. Rev.* 1997. № 18 (1). P. 4—25.
5. *Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J.* The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* 2003. № 9 (6). P. 669—676.
6. *Folkman J.* Role of angiogenesis in tumour growth and metastasis // *Semin. Oncol.* 2002. № 29 (suppl. 16). P. 15—18.
7. *Folkman J.* Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* 1971. № 285 (21). P. 1182—1186.
8. *Jain R.K.* Molecular regulation of vessel maturation // *Nat. Med.* 2003. № 9 (6). P. 685—693.
9. *Nanahan D., Folkman J.* Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis // *Cell.* 1996. № 86 (3). P. 353—364.

Поступила в редакцию 01.06.2010 г.

Утверждена к печати 10.06.2010 г.

**Сведения об авторах**

**А.А. Чимитов** — канд. мед. наук, зам. главного врача по лечебной работе Бурятского республиканского онкологического диспансера (г. Улан-Удэ).

**Г.Ц. Дамбаев** — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой госпитальной хирургии СибГМУ (г. Томск).

**А.П. Перинов** — канд. мед. наук, главный врач Бурятского республиканского онкологического диспансера (г. Улан-Удэ).

**Т.Д. Ханхашанова** — врач клинической лабораторной диагностики Бурятского республиканского онкологического диспансера (г. Улан-Удэ).

**В.И. Медведев** — эксперт-физик Бурятского республиканского онкологического диспансера (г. Улан-Удэ).

**Н.В. Рязанцева** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

**Для корреспонденции**

**Чимитов Анатолий Агванович**, тел. 8 (301-2) 43-96-26; e-mail: rod@burnet.ru