



## ОНКОМАРКЕРЫ P53, SFAS, FASL, PЭА И СА 19-9 В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ФАРМАКОНУТРИТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Блувштейн Г.А., Лысенко В.Г., Захарова Н.Б., Китаев И.В.

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Лысенко В.Г.

E-mail: smu@timacad.ru

### РЕЗЮМЕ

*Цель исследования* — разработка панели маркеров патологии иммунорегуляторных систем и клеточного генома у больных раком желудка для оценки эффективности хирургического лечения на фоне фармаконутритивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

*Материалы и методы.* У 40 больных раком желудка (21 больной — основная группа и 19 — группа сравнения) до радикального хирургического лечения, в 1-е сутки после него и на 7-е сутки послеоперационного периода на фоне проведения фармаконутритивной терапии (основная группа) и частичного парентерального питания (группа сравнения) определялись уровни экспрессии p53, sFAS, FASL, PЭА и СА 19-9, состояние нутриционного статуса, а также частота развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

*Результаты.* Использование фармаконутритивной терапии статистически значительно снижает активность опухоль-подавляющего генома, процессы апоптоза лимфоцитов, экспрессию онкоассоциированных маркеров, частоту развития гнойно-септических осложнений, а также риск усугубления гипотрофии в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка.

*Заключение.* Для оценки эффективности проведенного хирургического лечения у больных раком желудка наряду с определением уровня ОМ (PЭА и СА 19-9) целесообразно исследовать уровень экспрессии мутантного гена p53 и маркеров апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL).

**Ключевые слова:** рак желудка; парентеральное питание; фармаконутритивная терапия; иммунорегуляторные системы; клеточный геном, апоптоз.

### SUMMARY

*The objective* of this study is to develop a marker panel of abnormalities of immune regulatory systems and cell genome in patients with gastric cancer for assessment of efficacy of surgical treatment in combination with pharmaco-nutritional therapy in early postoperative period.

*Materials and Methods.* Expression of p53, sFAS, FASL, CEA, and CA 19-9, nutritial status, as well as incidence of purulent-septic complications in early postoperative period were determined in 40 patients with gastric cancer (21 patients — the test group and 19 patients — the comparative group) prior to a curative surgical intervention, postoperative days 1 and 7, while the pharmaco-nutritional therapy (the test group) or partial parenteral nutrition (the comparative group) has been performed.

*Results.* The pharmaco-nutritional therapy significantly decreases in activity of tumor suppressing genome, lymphocyte apoptosis, expression of oncology-associated markers, incidence of purulent-septic complications, as well as exacerbation risk for hypotrophy in patients with gastric cancer in early postoperative period.

*Conclusion.* To assess the efficacy of the surgical intervention performed in patients with gastric cancer, an expression of mutant p53 and markers of lymphocyte apoptosis (sFAS/FASL) is reasonable to be evaluated together with determination of oncomarkers (CEA and CA 19-9).

**Keywords:** gastric cancer; parenteral nutrition; pharmaco-nutritional therapy; immune regulatory systems; cell genome, apoptosis.

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости России рак желудка (РЖ) устойчиво занимает второе ранговое место и составляет среди всех злокачественных заболеваний 12,4% у мужчин (второе место после рака легкого) и 8,5% у женщин (третье место после рака молочной железы и рака кожи). Средний возраст больных — 65,7 года. Чаще всего данная патология выявляется в возрасте старше 50 лет. В структуре смертности населения Российской Федерации от злокачественных заболеваний рак желудка составляет 15,3% у мужчин (второе место после рака легкого) и 13,8% у женщин (второе место после рака молочной железы) [4]. По данным Н.А. Майстренко и Ал.А. Курыгина [6], Россия занимает второе место по уровню смертности от РЖ (40,3 на 100 000 мужчин и 16,9 на 100 000 женщин после Коста-Рики (соответственно 42,5 и 17,6) среди 48 стран мира, представивших свои данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По данным M.F. Brennan [11], в США ежегодно выявляются более 800 000 больных раком желудка, 25 000 из которых погибают.

В последние годы пристальное внимание исследователей уделяется определению у таких больных наиболее специфичных и чувствительных на сегодняшний день биомаркеров, характеризующих как течение самого онкологического процесса и состояние иммунорегуляторных систем, так и эффективность хирургического и других методов лечения с целью более ранней диагностики РЖ, снижения частоты его рецидивирования и повышения показателей выживаемости. Так, по данным M. Tenderenda и соавт. [23], D.A. Kooby и соавт. [16], C. Fondevila и соавт. [14], M.F. Brennan [11], наиболее информативными из таких биомаркеров являются: уровень экспрессии мутантного гена p53, а также концентрация в сыворотке крови онкоассоциированных маркеров (ОМ) — ракового эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19-9. J.-I. Kwon, Gi-Y. Kim, K.-Y. Park и соавт. [17] рекомендуют наряду с определением уровня экспрессии p53 исследовать уровень экспрессии таких маркеров апоптоза, как sFAS и FAS-лиганд, так как у больных РЖ имеется прямая корреляционная связь между экспрессией данных биомаркеров. При этом sFAS и FASL характеризуют интенсивность апоптоза клеток иммунной системы, а p53 — выраженность онкологического процесса при раке желудка.

И если непосредственно хирургический способ лечения больных РЖ на сегодняшний день достиг своего совершенства [9–12; 22], то возможности этиопатогенетической терапии в улучшении результатов хирургического лечения у таких пациентов в полном объеме не используются. Кроме того, за последние годы создано большое количество различных препаратов для химио- и иммунотерапии РЖ, детально разработаны различные схемы лечения до операции и в послеоперационном периоде

с помощью лекарственной и лучевой терапии [2; 4; 8; 11]. Однако, к сожалению, это не всегда позволяет эффективно бороться с развивающимися в раннем послеоперационном периоде гнойно-септическими осложнениями, частота которых, по данным различных авторов, продолжает сохраняться на уровне до 16,7%, а летальность при этом достигает 2,3% [2; 9; 11].

Целью настоящего исследования явилась разработка панели маркеров патологии иммунорегуляторных систем и клеточного генома у больных раком желудка для оценки эффективности хирургического лечения на фоне фармаконутритивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены результаты хирургического лечения больных РЖ, осложненного стенозом дистального отдела желудка, находившихся в Клинике факультетской хирургии и онкологии СГМУ с марта 2010 г. по август 2011 г. Использовались критерии включения, не включения и исключения пациентов из исследования (табл. 1), при использовании которых было отобрано 40 больных с вышеуказанной патологией. Среди исследуемых больных преобладали мужчины — 28; женщин было 12. Средний возраст оперированных больных составил  $63,09 \pm 5,83$  года. Большинство пациентов были в возрасте от 51 до 70 лет — 33 человека (82,5%). Степень тяжести сопутствующих заболеваний, наличие обострений учитывались при выполнении операций, проведении анестезиологического обеспечения и ведении послеоперационного периода. Анестезиологическое обеспечение, схемы проведения интенсивной терапии в восстановительном периоде и антибиотикотерапия [1] с целью профилактики развития послеоперационных гнойно-септических осложнений проводились по общепринятым методикам. По этим критериям различий у исследуемых больных не отмечалось. Вышеуказанные 40 пациентов, соответствующие критериям включения, были распределены на две группы по таблице случайных чисел. Четное число соответствовало основной группе, а нечетное — группе сравнения. Группу сравнения составили 19 пациентов. Основную группу — 21 больной. По полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, видам оперативных вмешательств, ведению послеоперационного периода данные группы были однородными.

Больным группы сравнения со вторых суток послеоперационного периода в течение 5 суток проводилось частичное парентеральное питание растворами аминокислот («Инфезол 100» 500,0 мл/сут, что составляло 50г/сут. аминокислот; или «Аминсол» 500,0 мл/сут 10%-ного раствора, что соответствовало также 50 г/сут аминокислот) и концентрированными растворами глюкозы

(20%-ный раствор, 800,0 мл/сут, что составляло 160 г/сут глюкозы). Введение осуществлялось через центральную вену. Скорость введения растворов аминокислот не превышала 100,0 мл/ч, скорость введения глюкозы не превышала 80,0 мл/ч. Больным основной группы со вторых суток послеоперационного периода, в течение 5 дней проводилось комбинированное парентерально-энтеральное питание (фармаконутритивная терапия) системами «все в одном» («Кабивен-центральный», 2053,0 мл/сут (1900,0 ккал/сут) с введенными в него 200,0 мл/сут. 20%-ного раствора дипептида L-аланин-L-глутамин «Дипептивен» и 100,0 мл/сут раствора «Омегавена») и через установленные во время операции назоинтестинальные зонды диаметром 5,0 и 6,85 мм — питание питательной смесью «Импакт» от 600,0 до 1500,0 мл/сут. 10%-ного раствора. Парентеральное введение вышеуказанных средств осуществлялось в центральную вену. Скорость введения не превышала 100,0 мл/ч.

При разработке дизайна исследования мы руководствовались рекомендациями Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) за 2006 г., согласно которым «исследования, в ходе которых изучалось бы максимальное время выживаемости пациентов без нутриционной поддержки, являются неэтичными» (Clinical Nutrition. 2006, Vol. 25. P. 210–223). У всех больных до операции, в первые сутки после нее и на 7-е сутки послеоперационного периода определялись соматометрические (индекс массы тела (ИМТ), окружность плеча (ОП), окружность мышц плеча (ОМП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ)) и лабораторные показатели (альбумин сыворотки крови, трансферрин сыворотки крови, абсолютное количество лимфоцитов периферической крови) нутриционного статуса. Степень нарушения состояния питания оценивалась в баллах.

Забор крови у всех вышеуказанных больных раком желудка производили натощак, в утренние часы,

перед операцией, в первые сутки после нее и на 7-е сутки послеоперационного периода. С целью стандартизации использовали пробирки для забора крови *Vacurette* с разными химическими наполнителями:

— для исследования сыворотки — пробирки с активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем, образующим барьер между сывороткой и свернувшейся кровью после центрифугирования;

— для исследования цельной крови — пробирки с К2ЭДТА (1,8 мг/мл);

— для выделения и исследования мононуклеаров из крови — пробирки с 0,1-М цитрата натрия, разделительным гелем и раствором фикола для создания градиента плотности (*BD Vacutainer CPT*, Италия).

С целью выделения фракции мононуклеаров после взятия крови пробирки центрифугировали в течение 20 минут при 1500–1800 g. После этого выделяли вместе с плазмой над разделительным гелем кольцо, содержащее мононуклеары (лимфоциты и моноциты). Готовили суспензию мононуклеаров в плазме и проводили подсчет количества выделенных клеток и их состав с помощью гематологического анализатора. В полученной взвеси определяли содержание факторов апоптоза (растворимый FAS-рецептор и FAS-лиганд) и показателя состояния инактивации опухоль-подавляющего генома — гена p53 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы *Bender MedSystems* (Австрия). Единицы измерения FAS-рецептора и FAS-лиганда — нг/мл. Единицы измерения гена p53 — U/ml. Определение онкоассоциированных маркеров — ракового эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19-9 — осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Единицы измерения — нг/мл.

Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ, НЕВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ		
Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1. Рак дистального отдела желудка, осложненный компенсированным и субкомпенсированным стенозом выходного отдела желудка. 2. Стадия онкологического процесса: $T_{1-3}N_{0-1}M_0$ 3. Характеристика нутриционного статуса — гипотрофия II–III степени. 4. Вид оперативного вмешательства: дистальная субтотальная резекция желудка по Ру с лимфодиссекцией в объеме D1.	1. Поражение опухолью двух и более отделов желудка. 2. Стадия онкологического процесса: $T_4N_{0-3}M_{0-1}$ . 3. Характеристика нутриционного статуса — кахексия. 4. Наличие у больных сахарного диабета. 5. Проведение оперативных вмешательств: гастрэктомия со спленэктомией и лимфодиссекцией в объеме D2–D3 или выполнение паллиативных вмешательств. 6. Наличие сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения.	1. Непереносимость больными растворов для парентерального питания и питательных смесей (аллергические реакции). 2. Отказ больных от проведения нутриционной поддержки. 3. Возникновение тяжелой сопутствующей патологии в послеоперационном периоде (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, отек легкого, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

Результаты исследований вышеуказанных показателей у больных РЖ перед операций сравнивали с таковыми у практически здоровых доноров (табл. 2).

Кроме того, у больных обеих групп сравнивали частоту, характер и степень тяжести послеоперационных осложнений, средний койко-день и летальность.

Все исследования проводились с добровольного согласия больных («Информированное добровольное согласие») на основании ст. 31, 32 и 33 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан Российской Федерации» (1993 г.).

Для анализа полученных данных нами применен пакет программ статистической обработки результатов *Statistica 6.0*. Были использованы следующие статистические методы:

1. Вычисление средней, ошибки, доверительного интервала, асимметрии, эксцесса, максимального и минимального значения. При вычислении

доверительного интервала (95%) предполагался нормальный закон распределения случайной величины.

2. Для получения критерия при сравнении средних значений применялся *t*-критерий Стьюдента. При сомнениях в правомерности применения *t*-критерия использовали непараметрический критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для оценки клинической эффективности исследуемых качественных и порядковых признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, характеризующий силу связи между исследуемыми признаками.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До операции при сравнении данных по исследованным биомаркерам в основной группе и в группе сравнения получены следующие результаты:

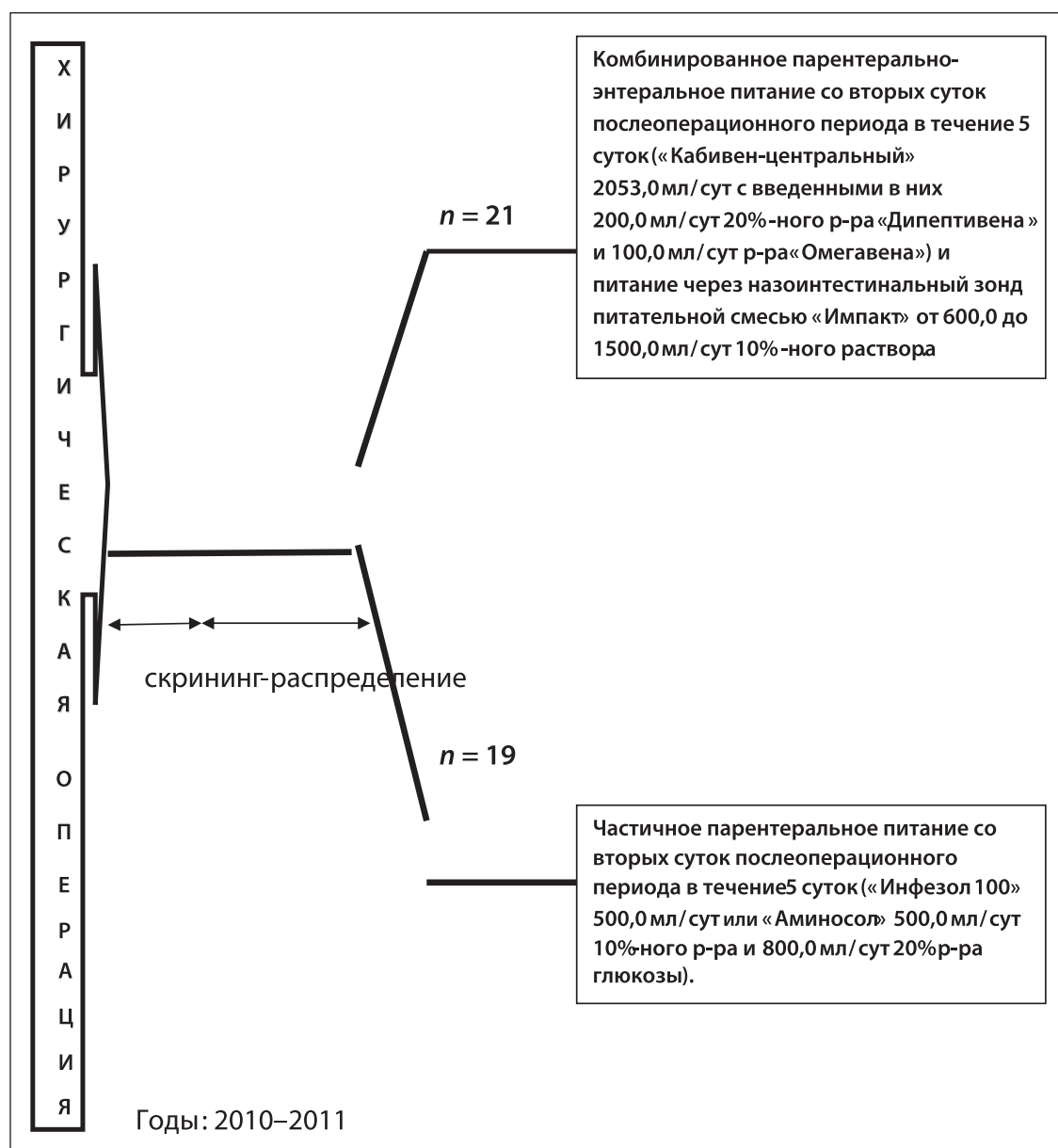


Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВНЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ ( $n = 30$ )			
Исследуемый показатель	Фирма-изготовитель набора	Величина нормы (фирма-изготовитель)	Величина нормы (результаты исследования практически здоровых лиц)
РЭА	«Вектор-Бест» (Россия)	0–5 нг/мл (средняя 1,77)	$3,64 \pm 2,06$ нг/мл
СА 19-9	«Вектор-Бест» (Россия)	0–45 Ед/мл (средняя 6,7)	$5,37 \pm 2,47$ нг/мл
sFAS	Bender MedSystems (Австрия)		$67,45 \pm 7,14$ нг/мл
FASL	Bender MedSystems (Австрия)		$0,01 \pm 0,03$ нг/мл
p53	Bender MedSystems (Австрия)		$2,01 \pm 0,91$ U/ml

— РЭА:  $8,67 \pm 3,15$  и  $9,01 \pm 2,89$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ );

— СА 19-9:  $11,37 \pm 3,62$  и  $10,91 \pm 3,31$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ );

— p53:  $3,34 \pm 1,16$  и  $3,08 \pm 1,43$  U/ml соответственно ( $p > 0,05$ );

— sFAS в лимфоцитах:  $142,31 \pm 11,98$  и  $148,2 \pm 15,66$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ );

— FASL в лимфоцитах:  $0,1$  и  $0,1$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, различия между больными РЖ и относительно здоровыми донорами (см. табл. 2) по исследованным показателям были статистически значимыми ( $p < 0,04$ ), а между основной группой и группой сравнения статистически значимых различий не отмечалось. В первые сутки после операции по исследованным биомаркерам в основной группе и в группе сравнения отмечалась следующая динамика:

— РЭА:  $4,22 \pm 2,65$  и  $4,75 \pm 2,23$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ );

— СА 19-9:  $5,84 \pm 3,11$  и  $6,01 \pm 3,38$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ );

— p53:  $6,31 \pm 1,42$  и  $6,94 \pm 0,88$  U/ml соответственно ( $p > 0,05$ );

— sFAS в лимфоцитах:  $106,75 \pm 11,15$  и  $116,9 \pm 11,73$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ );

— FASL в лимфоцитах:  $0,23 \pm 0,07$  и  $0,26 \pm 0,44$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Статистически значимых различий между исследованными показателями у больных основной группы и группы сравнения в первые сутки после операции не отмечалось (по всем показателям  $p > 0,05$ ). Но, если сравнивать значения изучаемых биомаркеров в обеих группах с таковыми до операции, то результаты получились следующие: в первые сутки после радикального хирургического вмешательства происходило статистически значимое повышение уровня экспрессии мутантного гена p53 ( $p < 0,01$ ) и показателей апоптоза лимфоцитов sFAS ( $p < 0,05$ ) и FASL ( $p < 0,01$ ); также происходило статистически значимое снижение значений РЭА ( $p < 0,01$ ) и СА 19-9 ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, после операции у больных раком желудка, осложненным стенозом дистального отдела, происходит активация процессов апоптоза лимфоцитов и активация опухоль-подавляющего генома, хотя динамика значений ОМ до операции и после нее и свидетельствует о радикальности проведенных хирургических вмешательств.

На 7-е сутки послеоперационного периода, после проведения фармаконутритивной терапии больным основной группы и частичного парентерального питания больным группы сравнения, данные по исследованным биомаркерам были следующие:

— РЭА:  $2,11 \pm 1,36$  и  $4,38 \pm 2,66$  нг/мл соответственно ( $p < 0,01$ );

— СА 19-9:  $3,03 \pm 2,17$  и  $6,14 \pm 2,94$  нг/мл соответственно ( $p < 0,01$ );

— p53:  $2,12 \pm 1,63$  и  $11,13 \pm 3,07$  U/ml соответственно ( $p < 0,01$ );

— sFAS в лимфоцитах:  $106,7 \pm 12,35$  и  $427,1 \pm 16,83$  нг/мл соответственно ( $p < 0,01$ );

— FASL в лимфоцитах:  $0,12 \pm 0,04$  и  $0,27 \pm 0,56$  нг/мл соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, отмечено выраженное положительное влияние фармаконутритивной терапии (в отличие от частичного парентерального питания) на динамику ОМ, а также ингибирование процессов апоптоза лимфоцитов и процессов активации опухоль-подавляющего генома в раннем послеоперационном периоде у больных РЖ, осложненным стенозом дистального отдела желудка.

У всех включенных в исследование больных РЖ, осложненным стенозом дистального отдела желудка, отмечалась недостаточность питания II степени (табл. 3).

В первые сутки после операции динамика изменений нутриционного статуса была следующей: соматометрические показатели в основной группе и в группе сравнения не различались ни между собой, ни с соответствующими данными до операции (см. табл. 3). По лабораторным данным различия в группе сравнения и в основной группе по сравнению

с соответствующими данными до операции были статистически значимыми (по всем данным  $p < 0,05$ ). Между группами после операции статистически значимых различий по лабораторным данным отмечено не было ( $p > 0,05$ ). Таким образом, отмечено негативное влияние хирургического вмешательства на лабораторные показатели нутриционного статуса, что свидетельствовало об истощении висцерального пула белка.

После проведения фармаконутритивной терапии больным основной группы и частичного парентерального питания больным группы сравнения по показателям нутриционного статуса были выявлены следующие изменения: статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по соматометрическим данным не выявлено (по всем показателям  $p > 0,05$  — гипотрофия II степени).

При анализе изменений лабораторных данных различия между основной группой и группой сравнения были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ) (в основной группе лабораторные показатели соответствовали варианту нормы, в группе сравнения — гипотрофии I–II степени). При этом к 7-м суткам послеоперационного периода в основной группе отмечалась гипотрофия I степени, а в группе сравнения — гипотрофия II степени.

Таким образом, отмечено негативное влияние операционной травмы на лабораторные критерии нутриционного статуса и выраженное положительное влияние фармаконутритивного лечения на состояние нутриционного статуса у больных основной группы к 7-м суткам послеоперационного периода.

Также на 7–10-е сутки послеоперационного периода у больных группы сравнения и основной группы развились следующие осложнения (табл. 4).

В группе сравнения осложнения в послеоперационном периоде возникли у 15,78% больных, в основной группе — у 5,0%. Причем во всех случаях потребовалось выполнение релапаротомии с санацией и дренированием брюшной полости.

Средний койко-день в основной группе составил  $12,24 \pm 2,75$  суток, в группе сравнения —  $20,47 \pm 3,58$  суток ( $p < 0,02$ ). Летальности в обеих группах не отмечалось.

На 7-е сутки послеоперационного периода статистически значимые различия между исследованными биомаркерами коррелировали со статистически значимыми различиями данных частоты развития послеоперационных осложнений, то есть отмечалась прямая корреляционная зависимость между повышением уровней экспрессии мутантного гена p53 и показателей апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL) ( $r_s = 0,847$ ,  $r_s = 0,681$ ,  $r_s = 0,811$  соответственно) и частотой гнойно-септических осложнений.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Для оценки эффективности проведенного хирургического лечения у больных РЖ наряду с определением уровня ОМ (РЭА и СА 19-9) целесообразно

исследовать уровень экспрессии мутантного гена p53 и маркеров апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL).

2. Для оценки эффективности проводимого клинического питания у больных РЖ в раннем послеоперационном периоде наряду с исследованием соматометрических и лабораторных показателей нутриционного статуса целесообразно определять уровень ОМ (РЭА и СА 19-9) и особенно уровень экспрессии мутантного гена p53 и маркеров апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL).

3. Фармаконутритивная терапия с использованием глутамина,  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот, нуклеотидов и аргинина является эффективным способом профилактики развития послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных РЖ с сопутствующей гипотрофией II–III степени.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Апоптоз — явление программируемой клеточной смерти, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров апоптоза) и молекулярных процессов, имеющих различия у одноклеточных и многоклеточных организмов, то есть это процесс самоуничтожения клеток в ответ на критические, невосстановимые повреждения генома (А) или в ответ на сигналы, полученные клеткой через особые рецепторы («рецепторы смерти») (В) [18].

Апоптоз — форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматической мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду. Некоторые опухоли индуцируют апоптоз лимфоцитов, тем самым угнетая противоопухолевую активность организма [18].

При развитии апоптоза p53 и sFAS/FASL являются ключевыми и, что самое важное, доступными на сегодняшний день биомаркерами нарушений иммунорегуляторных систем у онкологических больных.

Растворимый FAS (sFAS), также называемый CD 95 или APO-1, относится классу рецепторов TNF/NGF и является поверхностным белком с молекулярной массой 36кДа, который содержит одиночную трансмембранную область и индуцирует гибель клеток путем связывания FAS с FAS-лигандом. sFAS образуется путем отщепления 21-го аминокислотного остатка от трансмембранного домена. FAS-лиганд (FASL), известный как «фактор смерти», связывается с FAS-рецептором и индуцирует гибель клеток. При экспрессии FAS-лиганда на опухолевых клетках его растворимая форма может попадать в циркуляцию, провоцируя клетки, имеющие на своей поверхности FAS-рецептор, к апоптозу и тем самым вызывая мультиорганные поражения, часто наблюдаемые у онкологических больных [19].

Ген p53 — наиболее часто мутирующий ген, связанный с опухолевым ростом у человека.

Таблица 3

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА КЛИНИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЖ, ОСЛОЖНЕННЫМ СТЕНОЗОМ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА									
Показатели	До операции			Послеоперационный период					
	основная группа (n = 21), M <sub>1</sub> ± m <sub>1</sub>	группа сравнения (n = 19), M <sub>2</sub> ± m <sub>2</sub>	P	1-е сутки после операции			7-есутки п/о периода		
				основная группа (n = 21), M <sub>1</sub> ± m <sub>1</sub>	группа сравнения (n = 19), M <sub>2</sub> ± m <sub>2</sub>	P	основная группа (n = 21), M <sub>1</sub> ± m <sub>1</sub>	группа сравнения (n = 19), M <sub>2</sub> ± m <sub>2</sub>	P
I. Сомагометрические									
1. ИМТ, кг/см <sup>2</sup>	16,94 ± 2,1	17,01 ± 1,9	> 0,05	16,35 ± 0,4	16,8 ± 0,3	> 0,05 > 0,05*	17,5 ± 0,4	16,55 ± 0,3	> 0,05
2. КЖСТ, мм:									
муж.	8,21 ± 1,1	8,2 ± 1,45	> 0,05	8,25 ± 0,15	8,0 ± 0,1	> 0,05 > 0,05*	8,47 ± 0,2	8,2 ± 0,4	> 0,05
жен.	11,35 ± 1,7	11,3 ± 0,9	> 0,05	10,95 ± 0,1	10,9 ± 0,1	> 0,05 > 0,05*	11,09 ± 0,3	10,98 ± 0,2	> 0,05
3. ОМП, см:									
муж.	19,2 ± 0,95	19,3 ± 1,1	> 0,05	18,99 ± 0,4	19,1 ± 0,1	> 0,05 > 0,05*	19,85 ± 0,4	19,02 ± 0,1	> 0,05
жен.	17,6 ± 1,41	17,5 ± 0,9	> 0,05	17,05 ± 0,4	16,9 ± 0,3	> 0,05 > 0,05*	17,88 ± 0,9	17,2 ± 0,7	> 0,05
4. ОП, см:									
муж.	22,74 ± 0,9	22,1 ± 0,6	> 0,05	21,88 ± 0,2	21,7 ± 0,1	> 0,05 > 0,05*	22,1 ± 0,2	21,86 ± 0,1	> 0,05
жен.	20,85 ± 1,3	21,1 ± 1,4	> 0,05	20,1 ± 0,2	20,9 ± 0,1	> 0,05 > 0,05*	20,6 ± 0,2	20,74 ± 0,1	> 0,05
II. Лабораторные									
Альбумин, г/л	31,64 ± 1,9	31,8 ± 2,7	> 0,05	26,47 ± 1,2	27,1 ± 0,9	> 0,05 < 0,05*	40,5 ± 1,3	32,8 ± 0,65	< 0,05
Трансферрин, г/л	1,51 ± 0,09	1,4 ± 0,09	> 0,05	1,3 ± 0,08	1,28 ± 0,3	> 0,05 < 0,05*	2,01 ± 0,2	1,33 ± 0,05	< 0,01
Лимфоциты, тыс.	1141 ± 341	1194 ± 316	0,05	909 ± 79	932 ± 67	> 0,05 < 0,05*	1843 ± 95	1103 ± 32	< 0,01

Примечание: \* — по сравнению с данными до операции.

Таблица 4

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ		
Осложнение	Частота в % (в скобках — количество больных)	
	основная группа, n = 20	группа сравнения, n = 19
1. Несостоятельность швов	5,0 (1)	10,52 (2)
2. Абсцесс брюшной полости	—	5,26 (1)
Летальность	0	0

p53 является стресс-зависимым белком: в ответ на повреждение ДНК он тормозит смену фаз клеточного цикла или индуцирует апоптоз. Показано, что действие p53 на апоптоз связано с APO-1/FAS клеточной поверхности. Активность p53 регулируется фосфорилированием специфических протеинкиназ. В результате этих процессов активируется ауто-протеолиз. На сегодняшний день известно более

500 мутаций гена p53. Эти мутации были найдены в различных типах трансформированных клеток системы крови и в солидных опухолях. Спектр мутаций различен для колоректального рака, рака легкого, пищевода, молочной железы, мозга и печени. Повреждение гена p53 приводит к изменению клеточного цикла, в результате чего клетка продолжает бесконтрольно делиться, что, в свою очередь, может

приводить к развитию онкологических процессов, в том числе рака желудка, прямой и ободочной кишки [5; 15; 19].

Опухолевые маркеры (онкоассоциированные маркеры, ОМ) являются важной составляющей диагностики в онкологии. Сам злокачественный рост сопровождается продукцией аномальных типов или уровней биологических веществ. Биохимические ОМ — это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами [19]. На сегодняшний день измерение уровня ОМ широко используется в диагностике, лечении, при мониторинге состояния онкологических больных и доклиническом выявлении рецидивов. Часть ОМ секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа [7]. В клинической практике используют около 20 маркеров, обладающих достаточной диагностической значимостью. Определение уровня ОМ может являться эффективным и экономически целесообразным дополнением других диагностических исследований [19]. Наиболее важной областью применения определения ОМ является оценка эффективности проводимого лечения и мониторинга заболевания. При этом профиль концентрации ОМ наиболее быстро и точно отражает эффективность проведенной хирургической операции, различных видов и схем терапии, указывает на полную или частичную ремиссию, а также позволяет диагностировать рецидивы задолго до их клинических проявлений. Необходимо также отметить, что динамика показателя ОМ имеет гораздо большее значение, чем его единичное определение [3].

Основными ОМ при раке желудка, прямой и ободочной кишки являются СА72-4, СА 19-9, СА 242 и РЭА. Уровни данных ОМ коррелируют с ответом на проводимую терапию. Прогноз для больных с одной и той же стадией процесса

значительно различается в зависимости от степени концентрации данных ОМ. Раково-эмбриональный антиген является гликопротеином с высоким содержанием углеводов. Он вырабатывается в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. После рождения его синтез подавляется, и данный антиген практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях здоровых людей. При раке желудка, прямой и ободочной кишки РЭА повышается и достаточно точно отражает течение злокачественного процесса. СА 19-9 представляет собой карбогидратный антиген групп крови Lewis и в норме присутствует на мембране лейкоцитов. Данный ОМ отвечает за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и выход клетки к очагам воспаления. Гиперэкспрессия СА 19-9 клетками приводит к увеличению их злокачественного потенциала за счет большей способности к метастазированию [19–21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема нарушений со стороны иммунорегуляторных систем и коррекции данных нарушений в раннем послеоперационном периоде у больных РЖ требует своего дальнейшего изучения. Представляется крайне необходимым исследовать у таких больных как до операции, так и в послеоперационном периоде цитокиновый профиль и *маркеры ангиогенеза*, так как, по литературным данным, несомненной является тесная взаимосвязь между процессами *ангиогенеза*, с одной стороны, и механизмами цитокиновой регуляции гомеостаза, процессами апоптоза лимфоцитов, а также нарушениями клеточного генома — с другой [13; 19]. Эти параметры помогают подобрать оптимальные сочетания нутриционной поддержки и помогают в оценке эффективности как самой хирургической операции, так и ее качества в условиях выполнения специального парентерально-энтерального питания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.В. Проблемы антибактериальной терапии тяжелых и осложненных абдоминальных инфекций // Хирургия. — 2006. — № 2. — С. 9–13.
2. Бунятян К.А. Вторичная иммунная недостаточность у хирургических больных: рациональная диагностика и коррекция: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2007. — 50 с.
3. Гатауллин И.Г., Петров С.В., Валиев А.А. Иммуноморфологические аспекты прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки / Мат. 1-й Между. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения академика Б.В. Петровского. — М., 2008. — С. 58–59.
4. Горбунова В.А., Бесова Н.С., Бредер В.В., Орел Н.Ф. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака. — М.: Литтера, 2006. — 168 с.
5. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2007. — 49 с.
6. Избранные лекции по курсу факультетской хирургии / под ред. Н.А. Майстренко и Ал.А. Курыгина. — СПб., 2007. — 224 с.
7. Каталог наборов и оборудования для клинической лабораторной диагностики группы компании «БиоХимМак» / И.Г. Козлов, Н.С. Рытикова, М.А. Смирнова [и др.]. — М., 2007. — 544 с.
8. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Факторы прогноза и результаты хирургического лечения раннего рака желудка / Мат. 1-й Между. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения академика Б.В. Петровского. — М., 2008. — С.248.
9. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. — М.: ИздАТ, 2006. — 160 с.
10. Щепотин И.Б., Эванс С.Р. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. — Киев, Книга Плюс, 2000. — 227с.
11. Brennan M.F. Current status of surgery for gastric cancer: a review // Gastric Cancer. — 2005. — Vol. 8. № 5. — P. 64–70.
12. Daly J.M., Thomas P.J.H., John V.R., Sasako M. Surgical Management of the Gastric Cancer // Gastric Cancer. — 2002. — № 4. — P. 106–122.
13. Exner R., Weingartmann G., Eliassen M.M. et al. Glutamine deficiency renders human monocytic cells more susceptible to specific apoptosis triggers // Surgery. — 2002. — Vol. 131. — P. 75–80.



14. *Fondevila C., Metges J.P., Fuster J. et al.* p53 and VEGF expression are independent predictors of tumor recurrence and survival following curative resection of gastric cancer // *British J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90. № 1. — P.206–215.
15. *Galizia G., Ferraraccio P., Lieto E. et al.* Prognostic value of p27, p53 and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2004. — Vol. 47. № 11. — P.1904–1914.
16. *Kooby D.A., Suriawinata A., Klimstra D.S. et al.* Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer // *Annals of Surgery.* — 2003. — Vol. 237. — P. 828–835.
17. *Kwon Jae-Im, Kim Gi-Young, Park Kun-Young et al.* Induction of apoptosis by linoleic acid is associated with the modulation of Bcl-2 family and Fas/FasL system and activation of caspases in AGS human gastric adenocarcinoma cells // *J. Med. Cells.* — 2008. — Vol. 11. № 1. — P.1–8.
18. *McWilliams R., Erlichman C.* Novel therapeutics in colorectal cancer // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2005. — Vol. 48. № 8. — P.1632–1650.
19. *Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А.* Иммунология / Пер. с англ. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
20. *Ntinas A., Zambas N., Al Mograbi S. et al.* Postoperative follow-up of patients with colorectal cancer: a combined evaluation of CT scan, colonoscopy and tumor markers // *Techniques in Coloproctology.* — 2004. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 190–192.
21. *Palmqvist R., Engaras B., Lindmark G. et al.* Prediagnostic levels of CEA and CA 19–9 in colorectal cancer: a matched case-control study // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2003. — Vol. 46. № 11. — P. 1538–1544.
22. *Roder J.D., Bonenkamp J.J., Craven J. et al.* Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials // *World J. Surgery.* — 2003. — № 5. — P. 546–553.
23. *Tenderenda M., Rutkowski P., Jesionek-Kupnicka D. et al.* Expression of CD34 in gastric cancer and its correlation with histology, stage, proliferation activity, p53 expression and apoptotic index // *Pathology Oncology Research.* — 2001. — Vol. 7, № 2. — P. 129–134.

