

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практическое издание

Приложение № 1

2008

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ»

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ III РЕГИОНАЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
ИМ. АКАДЕМИКА РАМН Н.В. ВАСИЛЬЕВА
29 апреля 2008 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № 77-14937 от 20 марта 2003 г.
Издается с мая 2002 г.
Индекс 46827

«Сибирский онкологический журнал» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (решение ВАК РФ №21/3 от 6. 05. 05)

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Августинович А.В., Волков М.Ю.</i> Методика определения сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном раке желудка	7
<i>Авдеенко М.В.</i> Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы	8
<i>Агеева А.М., Иванина П.В., Мансурова Г.Н., Фрейдин М.Б., Литвяков Н.В., Васильева Е.О., Дворниченко М.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М.</i> Ассоциация полиморфизмов генов предрасположенности со злокачественными новообразованиями у работников ядерно- и радиационноопасного производства	9
<i>Ананина О.А., Панферова Е.В., Муранова О.Ю.</i> Формирование групп повышенного риска рака молочной железы на основе обобщенных факторов	10
<i>Арыбжанов Д.Т., Маклакова Е.Э., Тасбулатова Г.Е.</i> Ультравист для ангиографии в онкологической практике	12
<i>Асадчикова О.Н.</i> Клинико-метаболические особенности у больных раком эндометрия в постменопаузе	13
<i>Ахметов И.Р., Маслов В.Г., Семиконов К.В., Комиссаров А.В., Антонов А.А.</i> Профилактическая лимфаденэктомия в лечении меланомы кожи туловища и конечностей	14
<i>Белогородцев С.Н., Кащенко Э.А., Селедцова Г.В., Шишков А.А., Самарин Д.М., Майбородин И.В.</i> Противоопухолевое и иммуностропное действие ксено- и аутовакцинотерапии у мышей	14
<i>Беляева Е.В.</i> Оценка опухолевого маркера СА 125 у больных с серозной цистаденокарциномой яичников в динамике	15
<i>Бехер О.А.</i> Нервно-психические расстройства у женщин, страдающих раком молочной железы	16
<i>Болдарян Н.А.</i> Прогностическое значение циклооксигеназ и муцинов при раке эндометрия	18
<i>Брызгунова О.Е., Тамкович С.Н., Черепанова А.В., Ярмошук С.В., Пермькова В.И., Отпущенников А.А., Чернышов В.В., Власов В.В., Лактионов П.П.</i> Уровень нуклеазной активности и концентрация внеклеточных дезоксирибонуклеиновых кислот в крови и моче при заболеваниях предстательной железы	19

Булдаков М.А. Влияние импульсно-периодического ультразвукового излучения на опухолевые и нормальные клетки. Механизм действия -----	20
Бухарин Д.Г. Роль стереотаксической биопсии в диагностике рака молочной железы -----	22
Валькова Т.В., Шапова Е.А., Зуков Р.А. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения -----	23
Васильев И.С., Важенин А.В., Нечушкин М.И., Уйманов В.А., Васильев Ю.С., Тиголосов А.В. Варианты хирургического лечения первично-операбельного мультицентрического рака молочной железы, их сравнение -----	24
Васильева О.В., Толмачёва Е.Н., Малиновская Е.А., Денисов Е.В., Лебедев И.Н. Анализ статуса метилирования генов контроля клеточного цикла (p14ARF, CDKN2B и Rb1) при раке молочной железы -----	25
Васильченко И.Л., Поликарпов А.Ф., Пастушенко Д.А. Разработка радиохирургического способа лечения злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки -----	27
Винтизенко С.И. Оценка спектральных характеристик опухолевой ткани мочевого пузыря в процессе цитостатической терапии -----	28
Волков М.Ю., Августиневич А.В. Роль расширенно-комбинированных операций в лечении местно-распространенного рака желудка -----	29
Вторушин С.В., Завьялова М.В. Зависимость гематогенного метастазирования с поражением легких от выраженности воспалительной инфильтрации в строме первичного опухолевого узла у больных с разным состоянием менструальной функции -----	30
Галимов О.В., Рылова Т.В., Ханов В.О., Туйсин С.Р. Щипцовая биопсия в диагностике полипов желудка -----	31
Герасимов А.В., Тархов А.В., Бабаянц Е.В., Сисакян В.Г., Афанасьева Н.А., Кулиджанян А.П., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста Новосибирской области -----	33
Гервас П.А., Васильева М.В., Добродеев А.Ю., Миллер С.В. Роль интронного полиморфизма гена-онкосупрессора p53 в риске развития рака легкого -----	34
Григорьева Е.С., Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Чугунова Н.В., Завьялова М.В., Пилипенко И.В. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена-онкосупрессора p53 и хемокинового рецептора CCR5 с риском возникновения рака молочной железы у женщин репродуктивного периода и менопаузы -----	35
Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Стрельцова О.Н., Карселадзе А.И. Незрелая тератома яичника в сочетании со злокачественными герминогенными и соматическими опухолями яичников -----	36
Дворниченко В.В., Лалетин В.Г., Сенькин Ю.Г., Кувшинов А.Г., Корнеев К.А. Опыт электрохимической абляции злокачественных новообразований печени -----	37
Дворниченко В.В., Бакланова О.В., Расулов Р.И. Хирургическое лечение рака почки, осложненного венозной инвазией -----	38
Денисов Е.В., Малиновская Е.А., Гарбуков Е.Ю., Бабышкина Н.Н., Вторушин С.В., Глуценко С.А., Литвяков Н.В. Мутации гена TP35 при раке молочной железы и их взаимосвязь с клинико-патологическими параметрами заболевания -----	39
Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Кокорина Ю.Л., Тарабановская Н.А. Влияние различных видов органосохраняющих операций на длительность лимфорреи у больных раком молочной железы --	41
Дорошенко А.В. Состояние здоровья населения 30-км зоны Сибирского химического комбината ---	42
Дубоделов Е.Л., Демьяненко Н.Ю., Воробьев А.В. Альвеолярно-капиллярная проницаемость у пациентов с раком легких -----	43

<i>Дымов А.А., Шевченко С.П., Таранов П.А.</i> Особенности метастатического поражения центральной клетчатки шеи при дифференцированных формах рака щитовидной железы -----	44
<i>Евстигнеева Л.А., Бахидзе Е.В., Семиглазов В.В.</i> Возрастные уровни и клиническая значимость серологического опухолевого маркера SSC у больных плоскоклеточным раком шейки матки -----	46
<i>Ерыгин Д.В., Невольских А.А.</i> Современный подход в лечении больных местно-распространенным раком прямой кишки -----	47
<i>Ефимова Л.А., Хотимченко М.Ю.</i> Возможность использования некрахмальных полисахаридов в онкологической практике -----	48
<i>Жамгарян Г.С.</i> Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием смешанной лучевой терапии -----	49
<i>Жовнер А.С., Силков А.Н., Пискунов А.А., Киреев Ф.Д., Максимов В.Н., Пилипенко И.В., Малиновская Е.А., Бабышкина Н.Н., Сенников С.В., Козлов В.А.</i> Аллельный полиморфизм генов IL-1 β и IL-18 и рак молочной железы -----	51
<i>Завьялова М.В., Вторушин С.В., Кокорина Ю.Л.</i> Зависимость гематогенного метастазирования от состояния аксиллярных лимфатических узлов у больных с разным состоянием менструальной функции -----	52
<i>Зотова А.С., Павленко Е.С., Важенина Д.А.</i> Комплексная клиничко-лучевая диагностика сарком орбиты -----	53
<i>Зубков Р.А., Расулов Р.И.</i> Неорганные забрюшинные опухоли: эпидемиология и структура -----	55
<i>Зыкова У.В., Инжеваткин Е.В.</i> Изменение метаболизма глюкозы в печени мышей в процессе роста асцитной карциномы Эрлиха -----	56
<i>Иванов А.В., Шкапова Е.А., Зуков Р.А.</i> Особенности люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофилов в крови больных почечно-клеточным раком до и после хирургического лечения -----	57
<i>Ижанов М.Т., Сыздыков К.З.</i> Органосохранные операции при лечении рака молочной железы ----	58
<i>Ижанов М.Т.</i> Лечебный патоморфоз при гипергликемии и химиолучевом лечении местно-распространенного рака молочной железы -----	59
<i>Ильин Д.А.</i> Проявление спонтанного апоптоза в культуре злокачественных клеток -----	60
<i>Ищенко А.А., Белоногов А.В., Барышников Е.С., Димов А.А.</i> Эндохирургические способы восстановления энтерального питания при неоперабельном раке пищевода -----	62
<i>Казьмина Н.В.</i> Ферменты метаболизма лимфоцитов у больных раком легкого -----	63
<i>Кирилов А.А., Иванова И.П.</i> Уровень первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови интактных животных и с перевитой лимфосаркомой Плисса после высокоэнергетического импульсного воздействия -----	64
<i>Колесникова Е.В., Лактионов П.П., Шелестюк П.И., Тузилов С.А., Власов В.В., Рыкова Е.Ю.</i> Исследование статуса метилирования генов опухолевой супрессии во внеклеточной ДНК крови при раке желудка -----	66
<i>Колотова О.В., Федорова Е.П., Ермолаева Л.А., Чурин А.А.</i> Возможность коррекции токсических эффектов паклитаксела -----	66
<i>Комиссаров А.В., Семикопов К.В., Маслов В.Г., Ахметов И.Р., Антонов А.А., Шеметов Е.А.</i> Комбинированное лечение больных раком желудка с применением предоперационной лучевой терапии и оперативных вмешательств с лимфодиссекцией D2 -----	68
<i>Кондратьев Б.В., Виноградов В.М., Шалек Р.А., Пушкарева Т.В., Копанева М.В.</i> Стереотаксическая лучевая абляция гипофиза узким пучком протонов как этап системного лечения местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы -----	69
<i>Кондратьева Е.В., Шорина А.С., Чернорудский А.Л., Гайнуллин М.Р.</i> Исследование динамики содержания убиквитилированных белков в плазме крови животных-опухоленосителей -----	70

<i>Копанева М.В., Виноградов В.М., Шалек Р.А., Карлин Д.Л., Пушкарёва Т.В., Кондратьев Б.В.</i>	
Результаты стереотактической протонной терапии аденом гипофиза -----	72
<i>Красавина Е.А., Чижевская С.Ю., Мещеряков Р.В.</i> Биологическая обратная связь при голосовой реабилитации ларингэктомированных больных -----	73
<i>Кузнецова М.Е.</i> Иммуногистохимическая оценка эффективности лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки -----	74
<i>Кухарев Я.В., Медюхина А.А., Черников А.В., Сорокина А.В., Дорошенко А.В., Кокорина Н.А., Гарбуков Е.Ю.</i> Исследование связи параметров иммунной системы с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы -----	75
<i>Ларин С.А.</i> Методика местного гемостаза при проведении пункционной биопсии очаговых образований печени -----	77
<i>Левченко К.Ф.</i> Гематологические индексы и их значение в ранней диагностике и диагностике стадий рака молочной железы -----	78
<i>Литвинов К.А., Потапова Т.П., Усычкин С.В., Редин В.Ю.</i> Опыт применения лучевых методов диагностики в выявлении костных метастазов рака молочной железы -----	79
<i>Лопатина К.А., Корепанов С.В.</i> Возможность использования фитосборов в комплексной терапии онкологических заболеваний -----	80
<i>Малахова Е.В., Какурина Г.В., Савенкова О.В.</i> Экспрессия генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в тканях плоскоклеточных карцином головы и шеи -----	82
<i>Мамедова Л.Т., Кузнецов В.В.</i> Выявляемость рака шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста -----	83
<i>Мансурова Г.Н., Иванина П.В., Литвяков Н.В., Васильева Е.О., Скобельская Е.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М.</i> Хромосомные aberrации и полиморфизм генов эксцизионной репарации у работников СХК с онкологическими заболеваниями -----	84
<i>Марьенко А.С., Артеменкова П.К., Картавцева Т.А., Зейналов Р.А.</i> Трофобластическая болезнь -----	85
<i>Мельников А.А., Сатыр Н.А.</i> К вопросу рака оперированного желудка в Амурской области -----	87
<i>Миронов С.Б.</i> Применение комплексного ультразвукового исследования для повышения точности дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы -----	88
<i>Молдоев М.И., Жумабаев А.Р., Эсенбаев А.К.</i> Объемы хирургических вмешательств при раке желудка -----	89
<i>Молчанов С.В.</i> Эффективность комплекса реабилитационных мероприятий после завершения противоопухолевого лечения онкогинекологических больных репродуктивного периода -----	90
<i>Москвина Т.А., Григорук О.Г., Добровольская Л.Н., Сигитова Е.С., Лазарев А.Ф.</i> Значение цитологической диагностики объемных образований печени в практической работе онкологического учреждения -----	91
<i>Мунтян А.Б.</i> Математическая модель прогноза онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки -----	92
<i>Надвикова Е.А., Маслов В.Г., Семикопов К.В., Данилина А.Ю.</i> Непосредственные результаты хирургического лечения колоректального рака с метастазами в печень -----	93
<i>Налгиева Ф.Х., Шаназаров Н.А., Жусупова Б.Т.</i> Радиомодифицирующая химиотерапия при лучевой терапии рака гортани III стадии -----	94
<i>Налгиева Ф.Х., Шаназаров Н.А., Жусупова Б.Т., Мукажанов А.К., Тулеубаева Б.Ж.</i> Результаты лучевой терапии рака шейки матки II-III стадии на фоне химиотерапии -----	95
<i>Нечаев К.А., Кокорев О.В.</i> Вариабельность экспрессии гена остеопонтина при влиянии различных факторов остеогенеза и их комбинаций -----	95

<i>Никитина Е.Г., Видяева И.Г., Асадчикова О.Н.</i> Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска методом ПЦР при различных патологиях шейки матки -----	97
<i>Одышев В.М.</i> Влияние анестезии ксеноном и закисью азота на адаптационный и иммунный статус больных раком молочной железы -----	98
<i>Осинов И.К., Нечитайло М.Н.</i> Лучевая терапия с темодалом у больных злокачественными глиомами головного мозга -----	99
<i>Павленко Е.С., Крепышева М.В., Пилат А.В., Важенина Д.А.</i> Аденокарцинома мейбомиевой железы: особенности клинического течения и диагностики -----	101
<i>Пахомова А.В., Перова А.В.</i> Коррекция нарушений женской репродуктивной функции, вызванных платиносодержащим цитостатическим препаратом -----	102
<i>Пашкова О.Л., Шишло Л.М., Прохорова В.И.</i> Изучение уровней растворимого рецептора ФНО р55 и интерлейкина-8 в крови и моче больных раком мочевого пузыря -----	104
<i>Перова А.В., Пахомова А.В.</i> Сравнительная оценка овариопротекторов цитостатической химиотерапии -----	105
<i>Пилипенко И.В., Горчакова О.В., Кобзев В.Ф., Воевода М.И., Бабышкина Н.Н., Чугунова Н.В., Дорошенко А.В., Ромащенко А.Г.</i> Ассоциативный анализ полиморфизмов генов р53 и C-FMS с развитием рака молочной железы у русских женщин -----	106
<i>Подольская М.В.</i> Онколитический вирус болезни Ньюкастла в неоадьювантной терапии рака молочной железы -----	108
<i>Полякова Н.В.</i> Эндоскопическая диагностика патологических процессов в культуре бронхов после комбинированного лечения -----	108
<i>Рагулин Ю.А.</i> Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда для фотодинамической терапии рака легкого -----	110
<i>Рукша Т.Г.</i> Определение уровня цитохрома Р450ссс в клетках меланомы и плоскоклеточного рака кожи -----	111
<i>Румпель О.А., Пахомова А.В., Перова А.В.</i> Морфологическое и функциональное состояние зрелых мужских половых клеток после введения паклитаксела -----	112
<i>Савельев И.Н.</i> Комплексная лучевая диагностика рецидивов рака желудка -----	113
<i>Савенок Э.В., Жукова Е.Н.</i> Хирургическая тактика у больных раком щитовидной железы после нерадикальных и неадекватных операций -----	114
<i>Сартакова И.Н., Шкапова Е.А., Зуков Р.А.</i> Изменение функционально-метаболического состояния нейтрофилов периферической крови больных раком почки после хирургического лечения -----	116
<i>Селедцов Д.В., Селедцова Г.В.</i> Супрессорная активность растворимых продуктов, полученных из разрушенных тканей печени, почек и легкого мышей -----	117
<i>Середина Т.А., Горева О.Б., Талабан В.О., Литвяков Н.В., Гарбуков Е.Ю., Гришанова А.Ю.</i> Исследование взаимосвязи полиморфизма генов цитохромов Р450 с эффективностью неоадьювантной химиотерапии при раке молочной железы -----	118
<i>Сисакян В.Г., Бабаян Е.В., Красильников С.Э., Черенкова М.М., Зарубенков О.А., Струнkin Д.Н., Майбородина В.И.</i> Изменения региональных лимфатических узлов при раке эндометрия на фоне лечения цитостатиками или лучевой терапией -----	120
<i>Слепов Е.В., Инжеваткин Е.В.</i> Изменение метаболизма лимфоцитов крови у мышей с асцитной карциномой Эрлиха в процессе канцерогенеза -----	121
<i>Соболева Ю.В.</i> Морфогенетические особенности различных клинко-анатомических форм плоскоклеточного рака легкого -----	123
<i>Спирина Л.В., Шишкин Д.А.</i> Содержание ангиостатина в ткани плоскоклеточных карцином головы и шеи -----	124

Стецюк Е.Л. Возможности ультразвукового исследования в диагностике рецидивов рака яичников -----	124
Сырчикова Е.А., Шумилина К.С., Павлова Н.А. Первый опыт сочетанного воздействия фотодинамической терапии и ультразвуковой кавитации при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки -----	126
Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В., Гарубков Е.Ю., Кокорина Ю.Л. Преимущества неоадьювантной полихимиотерапии с включением кселоды по сравнению со стандартными режимами -----	127
Тархов А.В., Герасимов А.В., Бабаянц Е.В., Афанасьева Н.А., Кулиджанян А.П., Сисакян В.Г., Красильников С.Э. Опыт лечения больных хориокарциномой матки с неблагоприятным прогнозом -----	128
Трухачёва Н.Г. Возможности офтальмосонографии в диагностике вторичных опухолей орбиты -	129
Умарова К.Р., Арыбжанов Д.Т., Якубова М.Б. Результаты внутриартериальной химиотерапии рака молочной железы -----	130
Умарова К.Р., Арыбжанов Д.Т., Туменбаева Ж.С. Неоадьювантная химиотерапия рака молочной железы IIIa и IIIб стадий -----	131
Филон Л.В., Шкапова Е.А., Зуков Р.А. Функциональная активность нейтрофилов крови больных почечноклеточным раком в нагрузочных тестах in vitro -----	132
Черепанова А.В., Тамкович С.Н., Колесникова Е.В., Пермькова В.И., Шелестюк П.И., Тузиков С.А., Власов В.В., Лактионов П.П. Уровень циркулирующей ДНК и активность дезоксирибонуклеаз в плазме крови здоровых доноров и больных раком желудка -----	134
Черников В.А., Гороховец Н.В., Макаров В.А., Савватеева Л.В., Северин С.Е. Разработка способа стандартизации иммунотерапевтических препаратов на основе белка теплового шока HSP70 --	135
Чижевская С.Ю., Староха Е.В. Применение химиолучевой терапии в комбинированном лечении больных раком гортани и гортаноглотки -----	136
Шевчук Т.В., Дьяченко О.В., Исмаилов Р.Г., Вологжанникова А.А., Тарлачков С.В., Бурьянов Я.И. Создание противоопухолевых препаратов на основе ингибиторов ДНК-цитозин(С5)-метилтрансфераз третьего поколения -----	137
Шинтяпина А.Б., Борисов В.И., Шульц Э.Э. Исследование противоопухолевого механизма действия бетулиновой кислоты и ее производных in vitro -----	138
Шишкин Д.А. Комбинированное лечение злокачественных опухолей орофарингеальной области с применением неоадьювантного химиолучевого лечения в сочетании с органосохранными и функционально-щадящими операциями -----	139
Шкрадюк А.В., Чалбаш Д.А. Профилактика несостоятельности сигморектальных анастомозов при восстановлении непрерывности толстой кишки после операции Гартмана -----	140
Штин В.И. Методика стимуляции репаративных процессов у больных с местно-распространенными опухолями полости носа и придаточных пазух -----	141
Якимович К.И. Ультроструктурные характеристики эндокринных клеток эндометрия при железистой гиперплазии и раке -----	143

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

А.В. АВГУСТИНОВИЧ, М.Ю. ВОЛКОВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Расширенная лимфодиссекция при раке желудка является предметом постоянных дискуссий. Несмотря на длительную историю и большое число сторонников, она по-прежнему не является общепризнанным оперативным вмешательством. Одной стороной проблемы применения расширенной перигастральной лимфодиссекции является то, что при тщательном гистологическом исследовании лимфоузлов, удалённых во время лимфодиссекции, только у части больных лимфоузлы вовлечены в патологический процесс – от 20 до 50–60 % в зависимости от стадии и ряда других характеристик опухолевого процесса. Современные методы исследования не могут дать точного ответа о наличии или отсутствии метастазов в лимфатических узлах. Единственным достоверным методом определения микрометастазов в лимфатических узлах является морфологическое исследование удалённого препарата. Кроме того, широкое иссечение клетчатки усложняет операцию, повышает количество осложнений, что, в свою очередь, увеличивает продолжительность пребывания больных в стационаре, и, следовательно, возрастает стоимость лечения. В этой связи R.M. Cabanas (1977) впервые выдвинул концепцию «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ). Проблемой обсуждения в настоящее время являются способы визуализации СЛУ. Значительный опыт в мировой практике накоплен в отношении радионуклидной визуализации СЛУ при меланоме и раке молочной железы. При опухолях других локализаций эффективность данной методики изучается (Barranger, 2004), но до сих пор не разработано достоверного способа их определения.

Цель. С помощью радионуклидного выявления СЛУ определить показания для оптимального объёма ЛД у больных местнораспространённым РЖ.

Материал и методы. В отделении торакоабдоминальной онкологии совместно с отделением радионуклидной диагностики разработан и внедрён в клиническую практику метод радионуклидной визуализации СЛУ. С января по декабрь 2007 г. в исследование включено 20 больных, которым до операции на основании проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: рак желудка. Среди них мужчин было 15 (75,0 %), женщин 5 (25,0 %), возраст больных колебался от 40 до 73 лет и в среднем составил 59 лет. Практически у всех больных диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки 15 (93,8 %). У большинства больных опухоль локализовалась в теле и кардиальном отделе желудка – 9 (45,0 %) больных, в пилороантральном отделе у 6 (30 %) пациентов, субтотальное поражение наблюдалось у 5 (25,0 %). Всем пациентам выполнялась лимфодиссекция в объёме D2. Большинству больных 10 (50,0 %) выполнена субтотальная дистальная резекция желудка, гастрэктомия – 5 (25,0 %). Кроме того, 5 (25,0 %) больным была проведена комбинированная гастрэктомия ввиду распространения опухоли на соседние органы. Всем пациентам был введён радиофармпрепарат (РФП) Nanocis в дозе 10 МБэ непосредственно в операционной за 30 мин до выполнения лимфодиссекции, паратуморально (субмукозно) в четырёх точках по периметру опухоли. Далее осуществлялся поиск СЛУ с помощью отечественного гамма-зонда «Радикал» (ООО «Амплитуда»). Контрастированные

(выявленные гамма-зондом) и остальные лимфоузлы (удалённые при лимфодиссекции вместе с клетчаткой) исследовались при плановой гистологической проводке отдельно.

Результаты. СЛУ удалось обнаружить у 18 (90 %) из 20 пациентов. Всего выявлено 52 «сторожевых» лимфатических узла. Среднее количество выявленных СЛУ – 3,0. У 6 (30,0 %) больных в контрастированных лимфоузлах обнаружены метастазы рака и метастазы в дистальные лимфатические узлы соответствующего коллектора. У 14 (70,0 %) больных метастазов в СЛУ не выявлено и дистальные

лимфоузлы каждого коллектора были интактны. При этом было отмечено, что такие макроскопические признаки, как увеличение и уплотнение лимфатического узла, не свидетельствуют о его метастатическом поражении.

Вывод. Дальнейшие исследования, возможно, позволят избежать расширенных операций и ограничиться удалением только СЛУ на ранних стадиях заболевания или, наоборот, расширить объём вмешательства при обнаружении лимфогенных метастазов вне зоны, удаляемой при лимфодиссекции D1.

КОМБИНИРОВАННОЕ И ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. АВДЕЕНКО

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Цель исследования. Разработать способ органосохраняющего хирургического лечения злокачественных новообразований околоушной слюнной железы и изучить его эффективность в комбинации с курсами послеоперационной лучевой терапии различными видами ионизирующего излучения. Изучить эффективность лучевого лечения неоперабельных форм злокачественных опухолей околоушной слюнной железы.

Материал и методы. Работа основана на комплексном анализе 77 больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы различного гистологического строения, которые наблюдались и лечились в клиниках Томского научно-исследовательского института онкологии и Томского областного онкологического диспансера с 1980 по 2006 г. Из общего числа больных мужчин было 35, женщин – 42. Наиболее часто злокачественные новообразования околоушной слюнной железы встречались в возрастном интервале от 41 до 63 лет (медиана – 52 года).

Все пациенты были распределены на 3 клинические группы в соответствии с проводимым хирургическим и лучевым лечением. Основными критериями распределения по-

служили: способ оперативного вмешательства и методика проводимой лучевой терапии с применением быстрых нейтронов 6,3 МэВ на циклотроне U-120 Института ядерной физики при Томском политехническом институте. В первую группу включено 28 пациентов, которым на первом этапе комбинированного лечения, выполнялось оперативное вмешательство в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи и паротидэктомия с сохранением лицевого нерва. Вторую группу составили 19 больных, которым оперативное лечение выполнялось в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи и паротидэктомии с резецированием лицевого нерва. Вторым этапом комбинированного лечения пациентам этих двух групп исследования проводилась лучевая терапия различными видами ионизирующего излучения. Третью группу составили 30 больных, которым в связи с неоперабельностью процесса проводилось лучевое лечение в самостоятельном варианте по радикальной программе. 20 пациентов получили лучевую терапию с включением нейтронов, 10 по стандартной методике.

Результаты исследования. Анализ эффективности лечения в зависимости от объема

выполняемого оперативного вмешательства на первичном очаге показал, что в группе больных с органосохраняющим лечением показатель одногодичной кумулятивной выживаемости составил $89,2 \pm 5,8 \%$, три года прожили $78,4 \pm 7,8 \%$, пять лет – $59,9 \pm 10 \%$. В группе с традиционной методикой оперативного лечения эти показатели составили: $67,6 \pm 10,8 \%$, $45 \pm 11,7 \%$, $39,4 \pm 11,5 \%$ соответственно. Показатели одногодичной безрецидивной выживаемости выше в группе с органосохраняющим лечением, по сравнению с группой со стандартной методикой и составляют $82,1 \pm 7,2 \%$ и $63,2 \pm 11 \%$ соответственно. У пациентов перешагнувших трехгодичный рубеж, показатели выравниваются и составляют через три и пять лет – $52,6 \pm 9,5 \%$, $57,9 \pm 11,3 \%$ и $48 \pm 9,7 \%$, $52,6 \pm 11,5 \%$ соответственно.

Анализ результатов эффективности лучевого лечения неоперабельных больных в зависимости от вида применяемого ионизирующего

излучения показал, что показатели общей выживаемости выше у пациентов, которым проводилась лучевая терапия по радикальной программе с применением быстрых нейтронов $6,3 \text{ МэВ}$ (20 больных). Трехлетняя общая выживаемость в группе больных с применением быстрых нейтронов составила $60,6 \pm 13,6 \%$, пятилетняя – $48,5 \pm 15,3 \%$, в группе пациентов, где применялись стандартные методики облучения (10 больных), эти показатели составили $30 \pm 16,9 \%$ и 0% соответственно.

Выводы. Высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе с органосохраняющим лечением в сочетании с послеоперационной лучевой терапией позволяют говорить о целесообразности выполнения данного объема оперативного лечения. При лечении неоперабельных форм злокачественных новообразований околоушной слюнной железы преимущество имеют режимы с применением быстрых нейтронов $6,3 \text{ МэВ}$.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНО- И РАДИАЦИОННООПАСНОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.М. АГЕЕВА¹, П.В. ИВАНИНА¹, Г.Н. МАНСУРОВА², М.Б. ФРЕЙДИН¹,
Н.В. ЛИТВЯКОВ¹, Е.О. ВАСИЛЬЕВА¹, М.В. ДВОРНИЧЕНКО¹, А.Б. КАРПОВ¹,
Р.М. ТАХАУОВ¹

ФГУП «Северский биофизический научный центр» Федерального медико-биологического агентства¹
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Томск²

Было проведено исследование по оценке связи 18 биаллельных полиморфизмов – четырёх генов эксцизионной репарации hOGG, XRCC1, XPD1 и XPG, полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1, GSTM1, CYP2C19, CYP2E1, гена супрессора опухолей TP53, полиморфизмов гена метаболизма оксида азота – NOS3 и генов цитокинов – IL1β и рецептора хемокинов CCR5 с риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) у работников Сибирского химического комбината (СХК) г. Северска, подвергавшихся в ходе профессиональной деятельности длительному воз-

действию внешнего или внутреннего облучения в диапазоне «малых» доз.

Материал и методы. В исследование включены 124 больных ЗНО, работавших на СХК, и 129 здоровых работников СХК. Медиана кумулятивной дозы γ-облучения в группе здоровых составила $74,0 \text{ мЗв}$, размах – $0,11\text{--}1631,07 \text{ мЗв}$, средний возраст ($M \pm SD$) $51,64 \pm 8,64$ года. В группе больных ЗНО медиана кумулятивной дозы составила $71,30$, размах $2,28\text{--}1605,10 \text{ мЗв}$, средний возраст – $66,00 \pm 8,74$ года. Материалом исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Для

типирования генных маркеров были использованы различные модификации PCR. Для оценки связи генотипов по исследованным генам с ЗНО использовали расчет отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (CI). Проверку статистической значимости ассоциации проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты. В исследовании не показано ассоциации аллелей и генотипов с ЗНО для следующих полиморфизмов генов: XRCC1 Arg399Gln, XPD1 Lys751Gln, XPG Asp1104His, CYP 2E1, IL1 β (+3953)A1/A2, CCR5 del32, int3TP53 dup16, TP53 G13494C, NOS3 C691T и NOS3 G894T. Выявлена ассоциация с ЗНО у работников СХК по 8 полиморфизмам 6 генов. В 4 случаях риск ЗНО достоверно увеличивается у носителей гомозиготных генотипов по мажорным аллелям – XRCC1 C194T, XRCC1 G280A, CYP2C19 G681A, GSTT1(+), в 1 случае риск ЗНО достоверно уменьшается у гомозигот

по минорному аллелю – NOS3 VNTR, хотя и не увеличивается у гомозигот по мажорному аллелю. В одном случае риск ЗНО снижается у гетерозигот – hOGG Ser326Cys. Только в двух случаях риск ЗНО у работников СХК повышается у гомозигот по минорному аллелю – GSTM1(-) и у носителей минорного аллеля гена NOS3 C774T. На основании проведенного исследования была отобрана 1 комбинация, состоящая из генотипов 6 изученных генов. Частота встречаемости этой комбинации в группе больных ЗНО работников СХК составляет 29/124, в группе здоровых 5/129 (OR (95 % CI)-6,26 (2,16-11,69)) ($p=0,0000358$).

Таким образом, полученная комбинация генотипов в дальнейшем может быть использована для предиктивного генетического тестирования лиц, подвергающихся длительному воздействию ИИ, с целью формирования группы повышенного риска развития ЗНО.

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ОБОБЩЕННЫХ ФАКТОРОВ

О.А. АНАНИНА¹, Е.В. ПАНФЕРОВА², О.Ю. МУРАНОВА³

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹

ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»²

ГУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток³

Актуальность. В регионе Сибири и Дальнего Востока заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в стандартизованных показателях составила 41,0 ‰, смертность 16,4 ‰ на 100 тыс. населения и была на уровне РФ (41,5 ‰, 16,9 ‰ соответственно, 2006 г.). Состояние онкологической помощи населению характеризуется высокой запущенностью – 39,9 % (РФ – 37,2 %), одногодичной летальностью 11,4 % (РФ – 10,3 %) и низкой выявляемостью 18,74 % (РФ – 21,9 %), что указывает на необходимость внедрения скрининговых программ. В связи с этим выявление новых факторов риска развития РМЖ и формирование групп повышенного риска с использованием информационных технологий (ИТ) являются актуальными.

Цель исследования. Выявить обобщенные факторы риска развития РМЖ, сформировать группы повышенного риска на территории Сибири и Дальнего Востока, используя новые разработанные ИТ.

Материал и методы. Проанкетировано 684 больных с диагнозом РМЖ и 1209 здоровых женщин, проживающих в Приморском, Красноярском краях, Иркутской области, республиках Тыва, Хакасия и Алтай. Разработана информационная система (ИС) включающая метод мета-анализа, для получения обобщенных факторов риска (OR_{sum}) и доверительных интервалов. Для оценки силы связи фактора риска и РМЖ применялся тетрахорический коэффициент корреляции (r_{tet}).

Результаты. На территории региона выявлены следующие обобщенные статистически значимые факторы риска РМЖ. Эндогенные факторы:

– возраст 50–59 лет ($OR_{sum}=2,3$ (1,7–3,1), $r_{tet}=0,3$) и 60–80 лет ($OR_{sum}=9,2$ (6,1–13,8), $r_{tet}=0,7$);

– национальность: русские ($OR_{sum}=3,2$ (2,4–4,3), $r_{tet}=0,4$);

– факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы: поздние первые роды – в возрасте старше 26–30 лет ($OR_{sum}=1,8$ (1,1–3,2), $r_{tet}=0,2$), возраст последних родов после 25 лет ($OR_{sum}=2,7$ (1,8–3,9), $r_{tet}=0,4$), первые аборт в возрасте старше 26 лет ($OR_{sum}=2,2$ (1,6–3,0), $r_{tet}=0,3$), нерегулярность половой жизни ($OR_{sum}=1,1$ (0,8–1,5), $r_{tet}=0,03$), возраст окончания половой жизни как в 40–50 лет ($OR_{sum}=2,9$ (2,0–4,3), $r_{tet}=0,4$), так и после 50 лет ($OR_{sum}=4,8$ (3,1–7,5), $r_{tet}=0,6$), короткий лактационный период (4–6 мес) ($OR_{sum}=2,5$ (1,5–4,2), $r_{tet}=0,4$), поздняя менопауза – в возрасте 50 лет и старше ($OR_{sum}=3,0$ (1,9–4,6), $r_{tet}=0,4$), длительность менопаузы более 5 лет ($OR_{sum}=3,1$ (2,4–3,9), $r_{tet}=0,4$); семейное положение – разведена ($OR_{sum}=2,9$ (1,8–4,6), $r_{tet}=0,4$); вдова ($OR_{sum}=3,1$ (2,2–4,3), $r_{tet}=0,4$);

– эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими заболеваниями: гипертоническая болезнь ($OR_{sum}=2,2$ (1,6–3,0), $r_{tet}=0,3$), ожирение (вес более 80 кг) ($OR_{sum}=3,1$ (2,2–4,2), $r_{tet}=0,4$); повторные рентгеновские облучения грудной клетки ($OR_{sum}=2,8$ (1,7–4,6), $r_{tet}=0,4$);

– заболевания репродуктивной системы: двухсторонний фиброаденоматоз ($OR_{sum}=2,4$ (1,4–4,3), $r_{tet}=0,3$); травмы молочной железы ($OR_{sum}=6,6$ (3,6–12,0), $r_{tet}=0,6$);

– наследственные факторы – РМЖ у кровных родственников: сестер ($OR_{sum}=5,1$ (2,0–12,9), $r_{tet}=0,6$), матери ($OR_{sum}=4,2$ (1,9–9,3), $r_{tet}=0,5$);

– экзогенные факторы: питание: употребление вина ($OR_{sum}=1,8$ (1,2–2,6), $r_{tet}=0,2$), маргарина ($OR_{sum}=2,5$ (1,6–4,0), $r_{tet}=0,4$), родниковой воды ($OR_{sum}=2,6$ (1,9–3,4), $r_{tet}=0,4$);

– социально-экономический статус: средний доход на 1 члена семьи – 1000–2000 руб. ($OR_{sum}=1,6$ (1,1–2,6), $r_{tet}=0,2$) и 2000–5000 руб. ($OR_{sum}=4,0$ (2,5–6,4), $r_{tet}=0,5$);

– наличие профессиональной вредности работы ($OR_{sum}=2,0$ (1,5–2,7), $r_{tet}=0,3$); длительность работы в условиях профвредности 10 лет и более ($OR_{sum}=1,2$ (0,7–2,0), $r_{tet}=0,1$);

– миграционная подвижность: количество переездов более 3 ($OR_{sum}=2,7$ (1,7–4,3), $r_{tet}=0,4$), возраст при первом переезде после 12 лет ($OR_{sum}=1,3$ (0,9–1,7), $r_{tet}=0,1$); длительность проживания в данном регионе более 16 лет ($OR_{sum}=1,7$ (1,2–2,2), $r_{tet}=0,2$).

На основе выявленных факторов методом байесовского классификатора построена «прогностическая таблица» для формирования групп повышенного риска РМЖ, состоящая из 27 вопросов и 85 вариантов ответов на них, каждому варианту ответа соответствовал диагностический коэффициент (ДК). Достоверность решающего правила оценена на экзаменационной выборке объемом 118 больных и 178 здоровых человек. При построении ROC-кривой и выбираемых суммарных порогах ДК, равных от +12 до – 10 (уровень ошибок первого и второго рода 10 % и 5 %), оптимальная чувствительность и специфичность составили 86,4 % и 86,2 % соответственно. Диагностическая точность составила 86,3 %. Площадь под характеристической кривой при чувствительности в 86,4 % и 86,2 % составила 73 %. На основе полученной «прогностической таблицы» создан отдельный модуль ИС для формирования групп повышенного риска. После ответов респондента на все вопросы компьютерная программа выдает заключение об отнесении опрашиваемого к одной из групп: группе риска, группе отсутствия риска, группе неопределенности.

Выводы. Разработана информационная система, выявлены обобщенные факторы риска РМЖ, создана компьютерная программа для формирования групп повышенного риска.

УЛЬТРАВИСТ ДЛЯ АНГИОГРАФИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Д.Т. АРЫБЖАНОВ, Е.Э. МАКЛАКОВА, Г.Е. ТАСБУЛАТОВА

*Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент
Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент*

Актуальность. Использование современных рентгеноконтрастных средств (РКС) с низкой осмотичностью и вязкостью значительно расширяет возможности получения диагностической информации при проведении эндоваскулярных вмешательств. Неионные мономерные РКС типа Ультрависта (Йопромид – «Шеринг», Германия), отличаются хорошей водорастворимостью, что позволяет снизить болевые ощущения во время внутрисосудистого введения, уменьшает воздействие на почки, нервную и сердечно-сосудистую системы и дает рентгенологам наилучшие гарантии безопасности и диагностической эффективности. Использование йопромиды (Ультрависта-370) в дозе 1–3 мл/кг для ангиографических исследований и рентгенохирургии, компьютерной томографии, урографии, при отсутствии побочных реакций, у всех больных позволяет получать четкую визуализацию интересующей зоны. Согласно результатам клинко-биохимических исследований, введение Ультрависта не влияет на реологические, функциональные и биохимические параметры крови, а также на показатели, отражающие функцию сердечно-сосудистой системы, печени и почек. Важно подчеркнуть, что по сравнению с ионными РКС использование Ультрависта уменьшает чувство дискомфорта у больных, снижает величину их непроизвольных движений, способствующих возникновению артефактов, и улучшает визуализацию анатомических структур.

Цель исследования. Изучить информативность применения нового, мономерного, неионного РКС Ультравист для ангиографии у онкологических больных.

Материал и методы. За период с 2004 по 2007 г. в Южно-Казахстанском областном онкологическом диспансере выполнено 15 аортографий, 12 реновазографий, более 70 тазовых артериографий, 17 ангиопульмонографий, более

100 ангиографий внутренних грудных и сонных артерий. Исследования проведены на специализированном рентгендиагностическом комплексе «Mercury» (Италия). Ультравист вводили внутриаптериально из расчета 20,0–150,0 мл препарата на одно исследование. Перед введением ультравист-300, 370 подогревали до температуры тела. Скорость введения составляла 2–25 мл/с. Катетеризация осуществлялась по методике Сельдингера через бедренные артерии антитромбогенными катетерами фирмы «Cordis» и «Cook» диаметром 6–7F (по French). Ангиография проведена у больных с различной онкологической патологией в возрасте от 14 до 70 лет (средний возраст – 46 лет). Распределение больных по группам в зависимости от выявленной онкологической патологии было следующим: рак легкого – 17 больных, рак печени – 20, рак почек – 12, рак гортани – 25, опухоли мягких тканей – 35, рак шейки матки – 50 больных.

Результаты. Во время проведения ангиографии сосудов осложнений на введение Ультрависта-300 и 370 не было. У 6 больных (3,77 %) после исследования наблюдались слабые побочные реакции в виде тошноты и чувства жара. В 5 случаях (3,1 %) отмечены умеренные побочные реакции (головокружение, тошнота, вазалгия, прилив крови к половине лица на стороне проведенной каротидной ангиографии, сердцебиение). По данным литературы, отягощенный аллергологический анамнез, бронхиальная астма, сахарный диабет, выраженная сердечная, почечная и печеночная недостаточность, заболевания щитовидной железы, возраст старше 60 лет значительно увеличивают риск развития побочных реакций и осложнений на рентгеноконтрастные препараты. В наших наблюдениях все пациенты с высоким риском осложнений при проведении ангиографических процедур, перенесли ее удовлетворительно.

Выводы. Использование Ультрависта в сочетании с современными методами ангиографии и эндоваскулярной хирургии позволяет получать изображения сосудистой системы и морфологических изменений внутренних органов отличного качества у онкологических больных любого возраста и обладает высокой диагности-

ческой информативностью. Для снижения риска осложнений на контрастное вещество у детей, пожилых людей, пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, а также у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом мы рекомендуем применять низкоосмолярное рентгеноконтрастное вещество Ультравист-300 и 370.

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

О.Н. АСАДЧИКОВА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Рак эндометрия (РЭ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения развитых стран мира. В последнее десятилетие отмечено возрастание заболеваемости РЭ с тенденцией к увеличению числа заболевших женщин в перименопаузальном периоде. Однако сохраняется превалирование больных РЭ постменопаузального периода.

Цель исследования. Изучить клиничко-метаболические особенности у больных РЭ в постменопаузальном периоде.

Материал и методы. В исследование были включены 114 больных РЭ, проходивших лечение в отделении онкогинекологии ТНЦ СО РАМН. Все пациентки были разделены на две группы: I группа – 81 (71,1 %) больная РЭ, которая на момент постановки диагноза злокачественного новообразования находилась в постменопаузальном периоде, средний возраст больных составил $60,9 \pm 0,8$ года; II группа – 33 (28,9 %) больных РЭ в перименопаузальном и репродуктивном периодах, средний возраст – $47,2 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Во II группе доля больных РЭ в возрастной группе до 45 лет составила 9 (27,3 %).

Результаты. Средний возраст наступления менопаузы в I группе был $50,3 \pm 0,44$ года, а длительность постменопаузы в среднем – $10,6 \pm 0,8$ года. У больных РЭ постменопаузального периода частота сопутствующих нарушений углеводного обмена составила 54 (66,7 %), во II группе – 14 (42,4 %) ($p < 0,05$). На первом месте среди нарушений углеводного обмена в

I группе был сахарный диабет II типа (35,2 %), а во II группе – ожирение (57,2 %). ИМТ в среднем в I группе составил $31,5 \pm 0,6$ кг/м², а во II группе – $28,3 \pm 1,1$ кг/м² ($p < 0,05$). У больных I группы гипертоническая болезнь наблюдалась у 62 (76,5 %) пациенток, во II – у 13 (39,4 %), атеросклероз – у 21 (25,9 %) и 2 (6,1 %) соответственно ($p < 0,05$). Все больные в зависимости от риска прогрессирования заболевания были разделены на подгруппы «низкого», «промежуточного» и «высокого» риска (Gerbaulet A., ESMO course «Gynecologic Tumors», 2006). В I группе «низкий» риск прогрессирования был выявлен у 14 (17,3 %), «промежуточный» – у 28 (34,6 %), «высокий» – у 39 (48,1 %) больных. Во II группе – 9 (27,2 %), 12 (36,4 %), 12 (36,4 %) соответственно. Частота рецидивирования в I группе была выше и составила 9 (11 %), а во II группе – 2 (6 %). Не выявлено ни одного случая рецидивирования процесса после проведенного лечения у больных с «низким» риском прогрессирования в обеих группах. Наибольший процент рецидивов наблюдался у больных РЭ постменопаузального периода с «высоким» риском прогрессирования и составил 63 %. При изучении двухгодичной безрецидивной выживаемости по методу Каплан–Майера в I группе она составила 87 %, во II группе – 95 % ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, у больных РЭ в постменопаузе можно выделить следующие особенности: высокая частота нарушений углеводного обмена, в том числе СД II типа, сопутствующие патологии (атеросклероз, гипер-

тоническая болезнь), превалирование пациенток с «высоким» риском прогрессирования заболевания, высокий процент прогрессирования за-

болевания после проведенного лечения, неудовлетворительные отдаленные результаты.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ТУЛОВИЩА И КОНЕЧНОСТЕЙ

И.Р. АХМЕТОВ, В.Г. МАСЛОВ, К.В. СЕМИКОПОВ,
А.В. КОМИССАРОВ, А.А. АНТОНОВ

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»

Актуальность. В настоящее время не разработана единая тактика в отношении регионарных лимфатических узлов при лечении меланомы кожи туловища и конечностей.

Цель исследования состояла в оптимизации лечебной тактики и улучшении результатов лечения меланомы кожи.

Материал и методы. Объектом исследования явились 227 больных меланомой кожи туловища, которых разделили на три группы: 1) профилактическая лимфаденэктомия не проводилась, 2) профилактическая лимфаденэктомия проводилась в сроки менее 4 нед после иссечения первичной опухоли, 3) профилактическая лимфаденэктомия проводилась в сроки более 4 нед после иссечения первичной опухоли. Изучение общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах проводилось с помощью метода многофакторного линейного регрессионного анализа и метода Каплана–Мейера.

Результаты. Доказана зависимость результатов лечения (общей и безрецидивной выживаемости) от сроков проведения профилактической лимфаденэктомии после иссечения первичной

меланомы кожи. Установлено, что оптимальным является проведение профилактической лимфаденэктомии в срок от 4 до 8 нед после удаления первичной опухоли – такой способ лечения позволяет достоверно улучшить общую и безрецидивную выживаемость по сравнению со способом лечения без использования профилактической лимфаденэктомии. Проведение профилактической лимфаденэктомии в срок менее 4 нед после иссечения первичной меланомы кожи не оказывает статистически значимого влияния на результаты лечения и поэтому не рекомендуется. Для определения показаний к выполнению профилактической лимфаденэктомии предложена математическая модель, позволяющая прогнозировать появление метастазов в регионарные лимфатические узлы. При этом выявлено, что при меланоме кожи туловища и конечностей наиболее значимым прогностическим фактором, оказывающим влияние на вероятность регионарного метастазирования, а также на общую и безрецидивную выживаемость, является степень инвазии первичной опухоли.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ И ИММУНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ КСЕНО- И АУТОВАКЦИНОТЕРАПИИ У МЫШЕЙ

С.Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ, Э.А. КАЩЕНКО, Г.В. СЕЛЕДЦОВА, А.А. ШИШКОВ,
Д.М. САМАРИН, И.В. МАЙБОРОДИН

ГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск

Актуальность. Вакциноterapia опухолевых заболеваний является относительно новым, динамично развивающимся направлением. В

настоящее время предложены различные виды вакцин, основанные на опухолевых специфических и опухолеассоциированных антигенах. Среди

них особое внимание заслуживают ксеновакцины, получаемые из опухоли животных, так как выявлена высокая степень гомологии их антигенного состава с опухолями человека. Ксеногенная природа вакцины повышает ее иммуногенность и вызывает более выраженный специфический иммунный ответ.

Целью исследования явилось противоопухолевое и иммуностропное действие ауто- и ксеновакцинотерапии у мышей-опухоленосителей с меланомой B16

Материал и методы. Мышам линии C57Bl/6 с меланомой B16 трехкратно с интервалом 5 дней вводили лизат клеток мышинной меланомы B16 (аутовакцина) либо лизат клеток человеческой меланомной линии B16 (ксеновакцина). Вакцинацию начинали на 3-и сут после трансплантации опухоли, лизат 5×10^6 клеток опухоли вводили подкожно. Оценивали выживаемость мышей, гистологическую картину опухоли, реакцию бласттрансформации спленоцитов на меланомный антиген (B16), содержание в периферической крови INF- γ , IL-4.

Результаты. Отмечено статистически значимое увеличение средней продолжительности жизни в 1,2 раза в группе животных с ксеновакциной по сравнению группами, получавшими аутовакцину, и контролем (введение физиологического раствора). Между двумя последними группами не отмечено различий в медиане выживаемости.

При гистологическом исследовании в контрольной группе отмечена слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация опухоли и I–II сте-

пень патоморфоза (апоптоз и некроз). В обеих опытных группах инфильтрация и степень патоморфоза были резко выражены. Однако в группе ксеновакцинированных животных большая часть инфильтрирующих клеток представлена нейтрофилами, а в группе мышей, получавших аутовакцину, отмечено одинаковое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов.

При оценке пролиферативного ответа на антигены меланомы B16 отмечено достоверное увеличение индекса пролиферации (отношение стимулированной антигеном B16 пролиферации спленоцитов к спонтанной пролиферации спленоцитов) в группе мышей, вакцинированных аутологичной вакциной, и уменьшение в группе мышей, вакцинированных ксеновакциной (соответственно $4,6 \pm 0,3$ и $1,3 \pm 0,3$ по сравнению с контрольной группой $2,8 \pm 0,4$ ($p=0,002$ и $p=0,001$)). В сыворотке крови мышей контрольной группы содержание INF- γ и IL-4 не превышало минимальной определяемой концентрации (1 пг/мл и 5 пг/мл соответственно). В группе мышей, получавших аутовакцину, содержание INF- γ составило $6,5 \pm 2,1$ пг/мл. В то же время в группе ксеновакцинированных животных определялся IL-4 в концентрации $6,2 \pm 0,8$ пг/мл.

Вывод. Ксеновакцинотерапия позволяет увеличить продолжительность жизни мышей-опухоленосителей с меланомой B16, стимулируя иммунный ответ преимущественно по гуморальному типу. Однако требуются дальнейшие исследования по изучению тонких механизмов действия ксено- и аутовакцин.

ОЦЕНКА ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА СА-125 У БОЛЬНЫХ С СЕРОЗНОЙ ЦИСТАДЕНОКАРЦИНОМой ЯИЧНИКОВ В ДИНАМИКЕ

Е.В. БЕЛЯЕВА

ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
г. Саранск

Актуальность. В настоящее время в литературе наряду со специфическими для рака яичников – СА-125 описываются и другие не менее информативные опухолевые маркеры: РЭА,

СА 19-9, СА 72-4, СА 15-3, HMFG-2, CASA, LASA, CYERA 21-1 и др. Тем не менее наиболее изученным и широко применяемым маркером остается СА-125. Повышение уровня этого

маркера может наблюдаться более чем у 80 % больных злокачественными эпителиальными опухолями яичников (кроме муцинозных карцином) и коррелировать с величиной опухолевых масс и клиническим течением заболевания, нормализоваться после радикальных операций и повышаться при рецидивах заболевания.

Цель. Оценить специфичность маркера СА-125 и возможность его использования для выявления доклинического рецидива опухоли и мониторинга у больных раком яичников.

Материал и методы. В исследование было включено 105 первичных больных раком яичников, находящихся в состоянии клинической ремиссии после комбинированного лечения и при рецидиве заболевания, у которых изучался уровень СА-125 в сыворотке крови. Уровень опухолевого маркера СА-125 был определен в следующих группах обследованных больных: у 20 здоровых женщин (доноры), у 25 больных доброкачественными новообразованиями яичников и 60 – злокачественными опухолями. Последнюю группу составили женщины, у которых впервые обнаружена злокачественная опухоль яичников (СА-125 определяли в динамике: до и после лечения, в период ремиссии и при рецидиве заболевания).

Результаты. Установлено, что при доброкачественных опухолях содержание СА-125 в

большинстве наблюдений (82 %) не превышало нормы, лишь у 3 больных было отмечено его повышение до 35–75 ед/мл. Существенного различия уровня СА-125 в сыворотке крови у больных с доброкачественными опухолями яичников и у здоровых женщин не наблюдалось ($p>0,05$). Высокие показатели СА-125 (от 120 до 900 ед/мл и более) обнаружены у 93,3 % больных злокачественными опухолями яичников. Значение имеет повышение уровня СА-125 по мере увеличения стадии заболевания. Если при I и II стадиях повышение СА-125 наблюдалось в 66,6 % и 85,7 % случаев соответственно, а уровни повышения маркера колебались от 125 до 435 ед/мл, то при III стадии у всех больных имело место повышение СА-125 от 300 до 10 000 ед/мл и более. Отмечена выраженная тенденция к уменьшению уровня СА-125 у больных раком яичников через 10 дней после операции. Маркер был повышен в 86,6 % случаев при рецидиве заболевания (245–5900 ед/мл) и у 26,6 % больных на фоне клинической ремиссии, что позволило диагностировать субклинический рецидив.

Выводы. Определение уровня СА-125 у больных раком яичников имеет важное значение при оценке эффективности проводимой терапии и для доклинического выявления рецидивов заболевания.

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А. БЕХЕР

ГУ «НИИ психического здоровья Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин как в РФ, так и в странах Западной Европы и Америки. Ежегодно в мире выявляется около 1 млн новых случаев, а к 2010 г. ожидается около 1 млн 450 тыс. вновь выявленных больных (Возный Э.К., 1999; Чиссов В.И., 2000). Поскольку число таких больных увеличивается, а результаты лечения и социально-психологическая реабилитация не могут быть признаны достаточно удовлетво-

рительными, данная проблема является одной из самых актуальных в клинической медицине (Герасименко В.Н., 1988; Чиссов В.И., 2000; Давыдов М.И., Летагин В.П., 2007).

Цель. Изучить структуру и взаимосвязь пограничных нервно-психических расстройств с распространённостью онкологического процесса у женщин, страдающих раком молочной железы, разработать принципы терапии и психопрофилактики.

Материал и методы. Объектом исследования явились 102 женщины в возрасте 20–79

лет, обратившиеся в ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» с диагнозом рак молочной железы в период 2005–2007 гг. В качестве методов исследования использовались: клиничко-психопатологический, клиничко-динамический, экспериментально-психологический, статистический. Для подтверждения полученных клиническим методом данных и в целях психометрической оценки личностных характеристик был использован специально составленный пакет тестов, включающий шкалу качества жизни (Гундаров И.А., 1994), шкалу тревоги Гамильтона, шкалу «индекс жизненного стиля».

Результаты. В ходе обследования женщин, страдающих раком молочной железы, определена структура нервно-психических расстройств. Расстройства невротического уровня (64,7 %) достоверно преобладали над донозологическими расстройствами (35,3 %) и расстройствами личности (19,6 %) ($p < 0,05$). Из невротических расстройств чаще диагностировалась смешанная тревожная и депрессивная реакция F43.22 (44,12 %), реже встречались неврастения F48.0 (7,84 %), кратковременная депрессивная реакция F43.20 (5,88 %), смешанное диссоциативное расстройство F44.7 (4,9 %), смешанное тревожное и депрессивное расстройство F41.2 (1,96 %). Донозологические расстройства встречались в виде астенического варианта с преобладанием психической утомляемости (20,59 %) и дистимического варианта (14,71 %). Расстройства личности характеризовались истерическими F60.4 (13,72 %), тревожными F60.6 (3,92 %) и эпилептоидными F60.5 (1,96 %) проявлениями.

В формировании и развитии пограничных нервно-психических расстройств у женщин, страдающих раком молочной железы, важное значение имели конституционально-биологические (наследственная отягощённость по онкологическому заболеванию (63,03 %) и алкогольной зависимости (13,72 %)), социальные факторы (раннее начало самостоятельной жизни (65,69 %), относительно низкое материальное положение при высоком социальном статусе (30,38 %)) и психогенные воздействия (психические травмы в детском возрасте (27,45 %),

проблемы внутри семьи (41,18 %), конфликты на работе (14,7 %)).

Пограничные нервно-психические расстройства значительно снижали уровень качества жизни: с минимальной оценкой критериев «здоровья» ($1,70 \pm 0,76$), «душевного покоя» ($2,14 \pm 0,76$) и «сексуальной жизни» ($2,22 \pm 1,04$). У пациенток, страдающих раком молочной железы, обнаруживается высокий уровень тревоги ($16,06 \pm 0,79$), с выраженным психическим и нейровегетативным компонентом. Достоверно наиболее напряжёнными по сравнению с нормой являются механизмы психологической защиты по типу реактивного образования и отрицания ($p < 0,05$).

Тяжесть нервно-психических расстройств у женщин, страдающих раком молочной железы, связана с распространением онкологического процесса, достоверно преобладали женщины с невротическими расстройствами (I стадия – 77,27 %, II стадия – 56,9 %, III стадия – 72,72 %). При РМЖ I и II стадии, помимо этого, диагностировались донозологические расстройства (22,73 % и 43,1 % соответственно). При III стадии возрастал удельный вес расстройств личности (40,91 %). Выявлены достоверные зависимости между стадией заболевания, используемыми пациенткой механизмами психологической защиты, социальными аспектами жизни женщины и уровнем тревоги.

Все обследованные женщины были разделены на три группы, в зависимости от уровня качества жизни и уровня тревоги. Группа женщин с устойчивым психическим здоровьем (29,41 %) характеризовалась высоким уровнем качества жизни и низким уровнем тревоги, группа с нестабильным психическим здоровьем (26,47 %) – низким уровнем качества жизни и высоким уровнем тревоги и группа риска (44,12 %) включала остальные комбинации вариантов уровней тревоги и качества жизни.

Выводы. Полученные данные являются определяющим ориентиром при выборе тактики проведения психореабилитационных мероприятий.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗ И МУЦИНОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.А. БОЛДАРЯН

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург

Актуальность. Рак тела матки (РТМ) является наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов в экономически развитых странах, где им заболевают 16–23 женщины на 100 тыс. населения. К настоящему времени пересмотрена точка зрения на рак эндометрия как на онкологическое заболевание с благоприятным течением и прогнозом. Только у 65–67 % женщин продолжительность жизни составляет 5 лет, хотя запущенный РТМ является всего лишь у 7–25 % среди впервые выявленных больных. Такая ситуация делает определение прогноза при раке эндометрия крайне актуальной проблемой для индивидуализации лечения больных в зависимости от их клинико-морфологических особенностей. Традиционно в этом отношении основное внимание уделяется стадии онкологического заболевания, гистологическому типу новообразования, степени его дифференцировки и патогенетическому варианту. В последнее время для предсказания клинического течения новообразований и исхода при них большое значение придаётся иммуногистохимическим маркерам. Обнадёживающие результаты в использовании таких факторов, отражающих различные функционально-метаболические особенности опухоли, для прогноза при эндометриальной аденокарциноме получены в последние годы. В настоящее время большое внимание уделяется изучению циклооксигеназ (COX-1, COX-2) и муцинов в качестве возможных прогностических факторов при различных новообразованиях (рак желудка, шейки матки, молочной железы, яичников, поджелудочной железы и др.). Циклооксигеназа-1 (COX-1) – ключевой фермент в преобразовании арахидоновой кислоты в простагландины, – необходима для нормальных физиологических функций и выявляется практически во всех тканях. В противоположность этому циклооксигеназа-2 (COX-2) сверхэкспрессируется в клетках многих разнообразно-

стей рака (в том числе и эндометрия), приводя к подавлению апоптоза, активации неоангиогенеза и повышению адгезии раковых клеток к экстрацеллюлярному матриксу, что ведёт к увеличению метастатического потенциала опухоли и неблагоприятному прогнозу онкологического заболевания. Муцины – гликопротеины высокого молекулярного веса, синтезируемые широким диапазоном эпителиальных тканей, в том числе и эндометрия.

Целью данного исследования является иммуногистохимическое изучение особенностей экспрессии COX-1, COX-2, MUC-1, MUC-2 при раке эндометрия для определения их прогностического значения, клинического течения и исхода заболевания.

Материал и методы. Обследовано 100 больных аденокарциномой эндометрия, получавших лечение в РНЦРХТ в 1989–2001 гг. Всем больным была выполнена экстирпация матки с придатками, в 34 случаях дополненная подвздошной лимфаденэктомией. Адювантное лечение проводилось 86 больным и включало в себя лучевую, гормональную терапию, химиотерапию или комбинацию вышеперечисленных методов. Гистологические срезы окрашивали обычными способами и проводили иммуногистохимическое выявление COX-1, COX-2 с использованием поликлональных антител (фирма «DAKO») и MUC-1, MUC-2 с помощью моноклональных антител (фирма «Novocastro»).

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании 100 аденокарцином эндометрия с выявлением циклооксигеназ COX-1, COX-2 обнаружено, что эти ферменты экспрессируются в 40 % и 72 % соответственно. При отсутствии экспрессии общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость равны 92 % и 88 % соответственно, а при отчетливой экспрессии этого фермента она снижается до 52 % и 48 % соответственно ($p=0,0004$; $0,0005$). Такие же закономерности отмечены для COX-1, но с

меньшей степенью достоверности ($p=0,02$). Установлено, что 74 % опухолей эндометрия являются MUC-1-положительными и 31 % – MUC-2-положительными. В результате проведенного исследования мы не выявили влияния экспрессии MUC-1 и MUC-2 на уровень общей и безрецидивной 5-летней выживаемости больных раком тела матки. Не было выявлено корреляционной зависимости между экспрессией COX-2 и COX-1 и клинико-морфологическими особенностями заболевания, такими как возраст, менструальная функция, стадия, патогенетический вариант, инвазия миометрия и цервикального канала, степень дифференцировки, наличие МТС в лимфатических узлах таза. При многофакторном анализе выживаемости

выявлены факторы, достоверно снижающие выживаемость больных раком тела матки, где ведущую роль занимает экспрессия COX-2.

Выводы. COX-2 и в меньшей степени COX-1 являются независимыми прогностическими показателями, по своей значимости превосходящими такие традиционно рассматриваемые факторы прогноза, как распространение опухоли и степень ее дифференцировки. Высокая экспрессия COX-2 и COX-1 в аденокарциноме эндометрия – признак неблагоприятного прогноза заболевания. Экспрессия MUC-1, MUC-2 не является информативным фактором прогноза и не связана с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

УРОВЕНЬ НУКЛЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В КРОВИ И МОЧЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.Е. БРЫЗГУНОВА¹, С.Н. ТАМКОВИЧ^{1,2}, А.В. ЧЕРЕПАНОВА¹,
С.В. ЯРМОЩУК³, В.И. ПЕРМЯКОВА⁴, А.А. ОТПУЩЕННИКОВ⁴,
В.В. ЧЕРНЫШОВ⁴, В.В. ВЛАСОВ¹, П.П. ЛАКТИОНОВ¹

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск¹

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный университет»²

МУЗ Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск³

Центральная клиническая больница СО РАН, г. Новосибирск⁴

Актуальность. Злокачественные опухоли предстательной железы характеризуются отсутствием ранних клинических симптомов и выявляются, как правило, на стадии генерализации онкологического процесса, когда современные методы терапии не позволяют добиться длительного лечебного эффекта. Это является одной из причин высоких показателей летальности больных раком предстательной железы. Актуальной проблемой при онкологических заболеваниях является разработка диагностических методов, обеспечивающих выявление предраковых заболеваний и ранних стадий развития злокачественной опухоли.

Известно, что концентрация внеклеточной ДНК в крови онкологических больных суще-

ственно выше, чем в норме. Физиологические механизмы, приводящие к повышению концентрации внеклеточной ДНК, и ее роль в патогенезе онкологических заболеваний окончательно не выяснены, хотя в ряде работ показано, что обработка клеток такой ДНК может приводить к их злокачественной трансформации. Дезоксирибонуклеазы крови являются основными ферментами метаболизма нуклеиновых кислот в крови, а при онкологических заболеваниях, по данным ряда авторов, их активность отличается от нормы. Вполне вероятно, что внеклеточные ДНК и ДНКазы крови могут быть вовлечены в патогенез онкологических заболеваний, а данные об их концентрации/активности могут быть использованы в диагностических целях.

Целью исследования является анализ концентрации внеклеточных ДНК и ДНКазной активности в крови и моче здоровых доноров и больных с различными заболеваниями простаты для оценки диагностического потенциала этих параметров в диагностике и мониторинге заболеваний предстательной железы.

Материал и методы. В работе были использованы образцы крови и мочи, полученные от здоровых доноров, больных хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком простаты. ДНК выделяли при помощи мелкодисперсного активированного стекла с последующим измерением концентрации с использованием флуоресцентного интеркалирующего красителя Hoechst 33258 или Pico Green. Уровень нуклеазной активности определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Во всех исследованных биологических жидкостях (плазме, ТБ-ЭДТА, трипсиновом элюате, моче) не обнаружено достоверных отличий концентрации внеклеточных ДНК между группами больных хроническим простатитом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы. Показано, что интегральная активность ДНКаз в плазме крови здоровых доноров составляет в среднем $0,13 \pm 0,04$ ед/мл крови. У пациентов с различными заболеваниями предстательной железы интегральная активность

ДНКаз в плазме крови снижается по сравнению со здоровыми донорами ($0,05$ ед/мл крови ($0-0,12$)), а концентрация ДНК возрастает (83 нг/мл крови ($10-631$ нг/мл)) ($p < 0,05$). Обнаружено достоверное снижение концентрации связанной с клеточной поверхностью циркулирующей ДНК в крови больных пациентов по сравнению со здоровыми донорами. Таким образом, общая концентрация циркулирующей ДНК определяется активностью ДНКаз крови и факторов, приводящих к изменению концентрации внеклеточных ДНК. Интегральная активность ДНКаз в моче здоровых мужчин составляет $1,49 \pm 1,41$ ед/мл. У больных с заболеваниями предстательной железы интегральная активность ДНКаз в моче в среднем повышается по сравнению со здоровыми донорами ($2,06$ ед/мл мочи ($0-5,16$ U/мл)), а концентрация ДНК практически не изменяется ($32,19$ нг/мл ($0-289$) у здоровых и $57,04$ нг/мл ($0-1430$) у больных). Обнаружено, что у больных с заболеваниями предстательной железы активность ДНКаз крови коррелирует с таковой в моче ($p < 0,05$), что указывает на инфильтрацию основной части ДНКаз из крови.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования данных по концентрациям ДНК и активностям ДНКаз в качестве одного из параметров для мониторинга заболевания.

Работа поддержана Фондом содействия отечественной науке.

ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

М.А. БУЛДАКОВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»
ГОУ ВПО «Томский государственный университет»

Введение. В настоящее время ультразвук широко используется в медицине, при диагностике заболеваний и в опухолевой терапии. L. Sicard-Rosenbaum et al. показали, что при использовании ультразвукового излучения (УЗИ) с низкими интенсивностями или импульсного УЗИ наблюдалось торможение опухолевого

роста по сравнению с высокоинтенсивным стационарным УЗИ. Рядом авторов отмечается, что эффект торможения роста опухоли после воздействия импульсным УЗИ в значительной степени зависит от числа импульсов, периода их повторения, а также от интенсивности излучения. В настоящее время в эксперимен-

тальных исследованиях на опухолевых клетках используется импульсное УЗИ с высокими интенсивностями. Однако при таком режиме, возможно повреждение не только опухолевых, но и нормальных клеток.

Существует термальный и нетермальный механизм действия УЗИ. Известно, что стационарное УЗИ связано с ростом температуры в облучаемых тканях, в то время как импульсное УЗИ передает меньше энергии в единицу времени, что обуславливает отсутствие роста температуры. В большинстве существующих в настоящее время работ по изучению противоопухолевого действия импульсного УЗИ используются либо высокие интенсивности излучения, либо частоты повторения импульсов выше 100 Гц. Однако нет работ, в которых была бы проведена сравнительная оценка импульсного УЗИ в диапазоне частот ниже 100 Гц при низких интенсивностях.

Цель исследования. Исследование противоопухолевого действия импульсно-периодического УЗИ (ИП-УЗИ), а также изучение механизма действия ИП-УЗИ.

Материал и методы. В качестве источника импульсно-периодического УЗИ использовался ультразвуковой аппарат KUS-2S (Ito Chotanpa Co., Tokyo, Japan) с резонансной частотой 1,2 МГц. Коэффициент скважности составлял 50 %, частота повторения импульсов 0,5–100 Гц. Во всех экспериментах время воздействия для группы «стационарного воздействия» было в 2 раза меньше, чем для группы «импульсного воздействия». Для измерения интенсивности ультразвука использовался аппарат UPM-DT-10E (Ohmic Instrument Co., Easton, MD, USA). Выходные интенсивности составляли 0,3 Вт/см² и 0,8 Вт/см². В работе использовались опухолевые клетки человеческой гистiocитарной лимфомы U937, культивируемые в питательной среде RPMI-1640 при температуре 37 °C и 5 % уровне CO₂. В ходе исследования оценивалась выживаемость клеток (общее количество, количество живых и мертвых (некротических) клеток). Образование ОН-радикалов оценивали методом электронного парамагнитного резонанса.

Результаты. Облучение опухолевых клеток ИП-УЗИ приводит к снижению общего количества клеток, причем эффект зависит от частоты повторения импульсов. Минимальное количе-

ство клеток наблюдалось в диапазоне частот от 0,5 до 3 Гц. При частоте повторения импульсов 5 и 10 Гц общее количество клеток было близко к группе контроля, на частотах 50 и 100 Гц этот показатель составлял в среднем 60 % по сравнению с группой контроля. Процент живых клеток изменялся сходным образом. В диапазоне от 0,5 до 3 Гц наблюдалось минимальное количество живых клеток. На частотах 5 и 10 Гц наблюдалось их максимальное количество, которое составляло почти 80–90 % по сравнению с группой контроля. На более высоких частотах этот показатель снижался. Обратная ситуация наблюдалась при исследовании количества мертвых (некротических) клеток после воздействия ИП-УЗИ. Наименьший процент мертвых клеток (менее 5 %) был отмечен на частоте повторения импульсов 5 Гц, на остальных частотах этот показатель варьировал от 10 до 20 %. Следует отметить, что после воздействия стационарным УЗИ общее количество клеток было меньше, чем в группе «импульсного» воздействия, – всего 10 %. Однако в этом случае клетки гибли еще в момент воздействия, т.е. не за счет некротической гибели, а за счет роста температуры и механического разрушения клеток. Стационарное воздействие даже при столь низких интенсивностях (0,3 Вт/см²) является достаточно агрессивным, по сравнению с импульсным, и может приводить к повреждению окружающих тканей.

Импульсное воздействие УЗИ приводило к продукции внутри клеток гидроксил-радикалов, которые, как известно, являются одним из ключевых факторов, способствующих гибели клеток после воздействия каким-либо видом излучения. На частоте 5 Гц наблюдалась минимальная продукция ОН-радикалов, в то время как на частотах ниже 5 Гц их продукция увеличивалась, что в результате и приводило к значительному снижению клеточности опухолевых клеток после облучения и увеличению процента некротических клеток.

Эти данные согласуются с полученными нами ранее данными по исследованию противоопухолевого действия импульсно-периодических рентгеновского и СВЧ-излучений. По-видимому, любой вид излучения становится эффективнее при использовании низких доз или интенсивностей, если оно применяется в импульсно-

периодическом режиме. Причем используемые частоты должны находиться в диапазоне от 0,5 до 50 Гц, в пределах которого зависимость «частота–эффект» будет изменяться немонотонно.

Вывод. Импульсно-периодическое УЗИ тормозит рост опухолевых клеток человеческой

гистiocитарной лимфомы U937 при интенсивности 0,3 Вт/см² за счет продукции в клетках гидроксил-радикалов, т.е. проявляется нетермальный механизм действия УЗИ. Эти данные делают перспективными дальнейшие исследования в плане возможного применения ИП-УЗИ в терапии опухолей.

РОЛЬ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Г. БУХАРИН

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. В настоящее время рак молочной железы является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний у женщин. Увеличение численности больных данной нозологией связано с ростом сопутствующей патологии, наличием фоновых изменений молочных желез. Успех в лечении данного заболевания напрямую связан со стадией процесса, однако, по данным Чиссова В.И. и др. (2005), в России рак молочной железы 0–I стадии диагностируется только у 13 % больных. В последнее десятилетие в арсенале лучевых методов диагностики рака молочной железы появились интервенционные методики, такие как стереотаксическая биопсия и вакуум-биопсия на аппарате «Маммотом».

Цель исследования. Оценить диагностические возможности стереотаксической биопсии в выявлении рака молочной железы 0–I стадии.

Материал и методы. 80 женщин в возрасте 35–69 лет, которым выполнялась рентгеновская маммография с одномоментным использованием стереотаксической приставки на аппарате «Маммо-МТ» и выполнением автоматической пистолетной биопсии. Показаниями к биопсии явились: объемные образования до 1,5 см в диаметре, ограниченное скопление кальцинатов, локальный фиброз звездчатого типа, глубокое расположение опухоли, неоднократные безуспешные пункции объемного образования под пальцевым контролем. Всем женщинам выполнялось гистологическое исследование биоптатов с исследованием структуры, степени

злокачественности опухолевого процесса, его рецепторного статуса.

Результаты исследования. В исследуемой группе женщин рак молочной железы был выявлен у 46 пациенток (57,5 %). При этом средний размер опухоли составил $1,3 \pm 0,5$ см в диаметре; в 20 % случаев процесс сопровождался наличием кальцинатов. Минимальный размер верифицированной опухоли составил 4 мм и проявлялся микрокальцинатами. В 1 случае (2,2 %) верифицирована карцинома *in situ*. Доброкачественные изменения по результатам гистологического исследования биоптатов диагностированы у 32 женщин (40 %) и были представлены узловой мастопатией, локальным фиброзом, гиперплазией железистой долики. Количество ложноположительных результатов составило 12,5 % (10 женщин), в структуре которых преобладали кальцинаты, гиперплазия железистой долики и локальный фиброз в равном соотношении. Количество ложноотрицательных результатов составило 2,5 % (2 женщины). При однозначном рентгеновском заключении о наличии доброкачественного образования в молочной железе с четкими и ровными контурами (киста или фиброаденома) и о наличии локального фиброза с тяжистой перестройкой ткани были получены данные за высокодифференцированный рак.

Выводы. После анализа полученных данных диагностическая эффективность стереотаксической биопсии представлена следующим образом: чувствительность составила 96 %,

точность – 69 % и специфичность – 88 %. Таким образом, стереотаксическая биопсия обладает высокой эффективностью в ранней диагностике рака молочной железы 0–I стадии и является уточняющей в дифференциальной диагностике

злокачественных и доброкачественных образований. Она позволяет получить полноценную информацию о гистологическом строении исследуемой зоны, обладает малой инвазивностью и хорошо переносится пациентками.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Т.В. ВАЛЬКОВА, Е.А. ШКАПОВА, Р.А. ЗУКОВ

*СФУ ИЕиГН, Кафедра биохимии и физиологии человека и животных, г. Красноярск
Красноярский краевой онкологический диспансер*

Актуальность. Сегодня злокачественные опухоли занимают одно из первых мест по уровню заболеваемости и смертности. Рак мочевого пузыря в общей статистике всех злокачественных новообразований составляет около 4 %, а в группе онкологической патологии по встречаемости занимает 8-е место. Почечно-клеточный рак составляет 2–3 % в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых, при этом заболеваемость раком почки возрастает в большинстве развитых стран: ежегодный прирост составляет 1,5–5,9 %. Стандартным подходом в лечении больных раком мочевого пузыря и почечно-клеточным раком является хирургическое удаление опухоли. После оперативного вмешательства отдельной части больных раком мочевого пузыря показано проведение противоопухолевого лечения, включающее в себя внутривезикулярное иммуно-, химиотерапевтическое воздействие. Группе больных почечно-клеточным раком после удаления опухоли проводят иммунотерапию, вследствие нечувствительности данной формы рака к химио- и лучевой терапии. Ведущую роль в противоопухолевом иммунитете играет клеточное звено иммунной системы, в то время как роль гуморального звена двояка. Динамика изменения состояния иммунной системы у пациентов после хирургического лечения позволяет оценить степень восстановления показателей, характеризующих иммунный статус,

что позволит выявить лиц, нуждающихся в иммунокоррекции.

Цель исследования. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных почечно-клеточным раком и раком мочевого пузыря.

Материал и методы. На базе Краевого онкологического диспансера обследованы больные местно-распространенным почечно-клеточным раком и местно-распространенным раком мочевого пузыря до хирургического лечения ($n=11$ и $n=10$ соответственно) и через 7–10 дней после радикальной операции ($n=11$ и $n=5$ соответственно), в возрасте 45–65 лет. Группу контроля составили здоровые доноры ($n=41$). С помощью метода непрямой иммунофлюоресценции исследовано количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, HLA-DR+ лимфоцитов в периферической крови.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе больных раком почки до и после операции наблюдалось увеличение количества лейкоцитов по сравнению с данными контрольной группой ($p<0,001$). Абсолютное содержание CD3, CD4, CD8-лимфоцитов у больных раком почки как до, так и после операции увеличилось почти в 1,5 раза по сравнению с группой контроля ($p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). Повышение до операции общего уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров отражает активный иммунный ответ организма

на присутствие опухоли: Т-хелперы помогают В-лимфоцитам трансформироваться в плазматические клетки с дальнейшим выделением антител, Т-киллеры, в свою очередь, уничтожают опухолевые клетки уже при непосредственном контакте с ними. После операции данные повышения клеток можно объяснить либо тем, что организм еще не перестроился и также продолжает продуцировать большое количество этих клеток на борьбу с опухолью, либо репаративными процессами. Абсолютное содержание HLA-DR+ у больных почечно-клеточным раком до операции снижено по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,001$). Следует отметить, что после операции количество лейкоцитов у группы больных почечно-клеточным раком повысилось по сравнению с показателями в дооперационном периоде ($p < 0,05$). Повышение абсолютного содержания CD16+ лимфоцитов у больных после операции по сравнению с данными контрольной группы является дополнительной помощью организму в послеоперационный период, поскольку НК-клетки осуществляют главнейшую функцию иммунной системы – киллинг всех клеток, несущих генетическую чужеродность ($p < 0,001$). Абсолютное содержание HLA-DR+-клеток после операции повысилось по сравнению с показателями группы здоровых доноров, что отражает активацию иммунного звена после операции ($p < 0,001$).

У больных раком мочевого пузыря наблюдалось увеличение количества лейкоцитов до и после операции по сравнению с данными группы контроля более чем в 1,5 раза ($p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно). Данное повышение клеток до операции направлено на подавление супрессирующего действия опухоли, после операции увеличение можно объяснить процессами репарации. Также у больных раком мочевого пузыря после операции наблюдалась тенденция к снижению абсолютного и относительного содержания CD3-лимфоцитов ($0,05 < p < 0,1$), и наблюдалось снижение процентного содержания CD4-лимфоцитов по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Эти понижения общего уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов можно объяснить истощением организма в результате негативного воздействия опухоли. Процентное содержание CD16-лимфоцитов у больных после операции увеличилось по сравнению с данными здоровых доноров ($p < 0,05$). Это повышение отражает позитивную динамику изменения количества клеток, обеспечивающих неспецифическую резистентность организма в послеоперационном периоде.

Выводы. Следовательно, иммунная система пациентов с почечно-клеточным раком мобильнее реагирует на присутствие опухоли в организме и активнее восстанавливается после хирургического лечения, чем у больных раком мочевого пузыря.

ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИХ СРАВНЕНИЕ

**И.С. ВАСИЛЬЕВ, А.В. ВАЖЕНИН, М.И. НЕЧУШКИН, В.А. УЙМАНОВ,
Ю.С. ВАСИЛЬЕВ, А.В. ТИГОЛОСОВ**

ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, кафедра онкологии и радиологии, г. Челябинск

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»

ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва

Актуальность. Наиболее спорным в лечении мультицентрического рака молочной железы является вопрос о возможности выполнения органосохраняющих операций, особенно в свете отчетливо прослеживаемой тенденции к уменьшению объема хирургических вмешательств при раке молочной железы.

Цель исследования. Оценить отдаленные результаты органосохраняющего лечения больных мультицентрическим раком молочной железы и сопоставить их с результатами лечения больных мультицентрическим раком молочной железы после выполнения радикальной мастэктомии, а также с результатами лечения больных

моноцентрическим раком молочной железы после органосохраняющего лечения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 320 больных как мультицентрическим, так и моноцентрическим раком молочной железы, получивших лечение на базе отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина и Челябинского областного онкологического диспансера за период с 1975 по 2003 г. Разделение больных на группы зависело от множественности опухолевого поражения молочных желез и характера хирургического лечения. Таким образом было сформировано три группы: больные с клинически выявленным мультицентрическим раком молочных желез $T_{1-2}N_{0-2}M_0$, которым было проведено органосохранное хирургическое лечение ($n=61$); больные с клинически выявленным мультицентрическим раком молочных желез $T_{1-2}N_{0-2}M_0$, которым проводилась радикальная мастэктомия ($n=75$); больные моноцентрическим раком молочных желез $T_{1-2}N_{0-2}M_0$, которым выполнено органосохраняющее хирургическое лечение ($n=184$).

Результаты. Из 1520 больных раком молочной железы, которым было выполнено органосохранное лечение с 1975 по 2003 г. в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 4 % составили больные мультицентрическим раком молочной железы. Частота выявления мультицентрического рака молочной железы по

Челябинской области за 1993–1997 гг. составила 3,7 %. Общая, безрецидивная выживаемость и выживаемость без местного рецидива в течение 10 лет у больных моноцентрическим раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-2}M_0$ после органосохраняющего лечения составила соответственно $79,2 \pm 3,5$; $66,9 \pm 3,9$ и $92,4 \pm 2,3$ %. Общая, безрецидивная выживаемость и выживаемость без местного рецидива в течение 10 лет у больных мультицентрическим раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-2}M_0$ после радикальной мастэктомии составила соответственно $77,3 \pm 5,8$ %, $66,7 \pm 6,3$ % и $91,2 \pm 5,4$ %. Общая, безрецидивная выживаемость и выживаемость без местного рецидива в течение 10 лет у больных мультицентрическим раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-2}M_0$ после органосохраняющего лечения составила соответственно $84 \pm 5,6$ %, $80,3 \pm 5,7$ % и $92,7 \pm 3,5$ %. Статистически значимых различий по всем видам выживаемости между группами больных получено не было.

Выводы. Показатели 10-летней выживаемости (общей, безрецидивной и без местного рецидива) у больных мультицентрическим раком молочной после органосохраняющего лечения сопоставимы с таковыми у больных с моноцентрическим раком молочной железы после органосохраняющего лечения и у больных с мультицентрическим раком молочной железы после органосохраняющего лечения.

АНАЛИЗ СТАТУСА МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА (P14ARF, CDKN2B И RB1) ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.В. ВАСИЛЬЕВА¹, Е.Н. ТОЛМАЧЁВА¹, Е.А. МАЛИНОВСКАЯ², Е.В. ДЕНИСОВ²,
И.Н. ЛЕБЕДЕВ¹

ГУ «НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН»¹

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин. Развитие новых методов ранней диагностики РМЖ является необычайно актуальной и важной задачей. В последнее десятилетие было установлено, что

в многостадийном процессе образования опухолей нарушение функций клеточных генов может происходить не только в результате генетических событий (точечные мутации, делеции, амплификация), но и в результате эпигенетических изменений, в том числе локального гипермети-

лирования ДНК. В последнее время разработаны методы идентификации гиперметилованных районов ДНК, основанные на дифференциальном статусе метилирования CpG-островков в нормальных и опухолевых клетках.

Цель исследования. Изучение характера метилирования промоторных и регуляторных областей генов контроля клеточного цикла при спорадическом РМЖ. Для характеристики профиля метилирования при спорадическом РМЖ были выбраны гены *p14^{ARF}*, *CDKN2B* и *Rb1*.

Материал и методы. В качестве объекта исследовались 39 опухолей РМЖ. ДНК была выделена из опухолевых образцов с использованием набора GenElute™ Mammalian Genomic DNA («Sigma», США). Метилспецифическую ПЦР проводили с использованием праймеров на промоторные регионы генов (Xing et al., 1999; Roncalli et al., 2002; Gonzalez-Gomez et al., 2003). Бисульфитную модификацию ДНК проводили в течение 1 ч при 95 °С. Модифицированную ДНК очищали с помощью набора «Wizard® DNA Clean-up System» («Promega», США) в соответствии с рекомендациями производителя. Фрагменты ДНК фракционировали с помощью гель-электрофореза в 2,5 % агарозном геле и визуализировали в проходящем свете на установке «GelDoc» («Bio-Rad», США).

Результаты. Анализ статуса метилирования гена *p14^{ARF}* дал следующие результаты: 19 образцов из 33 имели как метилированный, так и неметилованный аллель, что составило около 58 % от общего количества исследуемых образцов; в четырех случаях наблюдали только метилированный аллель, что составило 12 % от общего количества. В целом aberrантное метилирование гена обнаружено в 70 % случаев. Ядерный белок p14 обладает способностью стабилизировать и активировать белок p53 – «хранитель генома», за счет инактивации белка MDM2, который вызывает деградацию p53. В то же время увеличение количества активного p53 подавляет экспрессию *p14^{ARF}* и активизирует транскрипцию MDM2. Таким образом, в клетке существует авторегуляторная «петля», которая действует по механизму обратной связи и связывает экспрессию ряда генов (*p53*, *p14^{ARF}* и *MDM2*). Гиперметилование промоторной области гена *p14^{ARF}* обнаружено при раке пищевода (15 %) (Xing E. et al., 1999), легкого (8 %) (Zochbauer-Muller S. et al., 2001) и

толстой кишки (28 %) (Esteller M. et al., 2001). Ген *p14^{ARF}* локализован в регионе 9p21, в одном районе с генами *p16/INK4a/CDKN2A* и *p15/INK4b/CDKN2B* в пределах 50 тыс. п. о. Статус метилирования гена *CDKN2B* в опухолях РМЖ составил около 8 % (3 из 39 исследуемых образцов, причём все имели как метилированный, так и неметилованный аллель). Ген *CDKN2B* расположен вблизи *CDKN2A*, обладает с ним высокой гомологией, а его продукт, как и *CDKN2A*, ингибирует циклинзависимую протеинкиназу cdk4. В отличие от *CDKN2A* ген *CDKN2B* экспрессируется не постоянно, а только в ответ на действие трансформирующего фактора роста β (TGF-β). Гиперметилование *CDKN2B* – доминирующий способ инактивации этого гена-супрессора в опухолях системы кровотока. Частота метилирования *CDKN2B* при В-клеточных острых лимфолейкозах составляет 64 %, при Т-клеточных острых лимфолейкозах – 44 % и при лимфомах – 62 % (Baur A.S. et al., 1999). В солидных опухолях метилирование *CDKN2B* встречается редко. Статус метилирования гена *Rb1* был проанализирован в 36 опухолях РМЖ. Aberrантного метилирования гена *Rb1* в нашем исследовании не было обнаружено. Отмечен вклад аномального метилирования этого гена в происхождение других опухолей. В частности, метилирование гена *Rb1* отмечено в 25 % образцов глиобластомы, а с помощью иммуногистохимических методов установлено снижение его экспрессии (Nakamura M. et al., 2001). Негативное влияние метилирования на экспрессию *Rb1* показано и при раке легкого (Geradts J. et al., 1999).

Выводы. При анализе статуса метилирования трех генов контроля клеточного цикла в опухолях РМЖ наибольшая частота aberrантного метилирования промоторного региона была выявлена для гена *p14^{ARF}* (70 %), аномальное метилирование гена *CDKN2B* встречается редко (8%) и не обнаружено гиперметилования гена *Rb1*. Метилирование промотора *p14^{ARF}* снижает экспрессию гена и, таким образом, способно нарушить механизм регуляции p53-пути в клетке и, соответственно, приводить к развитию опухоли.

Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ»

РАЗРАБОТКА РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

И.Л. ВАСИЛЬЧЕНКО, А.Ф. ПОЛИКАРПОВ, Д.А. ПАСТУШЕНКО

ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово

Введение. В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют в среднем 20–30 %. Доля рака гортани среди опухолей верхних дыхательных путей равна 65–70 %. В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани занимает 9-е место. В структуре заболеваемости мужского населения – 4-е место. Свыше 60 % больных, впервые взятых на учет, имеют III стадию заболевания. Среди факторов, определяющих низкий процент пятилетней выживаемости больных раком гортани и гортаноглотки, важное значение имеют трудности излечения первичного очага. По сводным статистическим данным, 40 % больных умирают в первые два года после окончания лечения от местного прогрессирования. Классический комбинированный метод лечения, являющийся наиболее эффективным у больных местно-распространенным раком гортани, как правило, ведет к потере функции гортани, поскольку основным компонентом является оперативное вмешательство в объеме ларингэктомии. Утрата основных функций гортани резко снижает возможность личной и социальной реабилитации, что является частой причиной отказа от ларингэктомии.

Цель исследования. Создание метода, сочетающего в себе два основных компонента лечения злокачественных опухолей – хирургического и лучевого.

Материал и методы. В исследовании приняли участие больные раком гортани и гортаноглотки, получившие лечение комбинированным методом за период 2006–2007 гг. в ОКОД г. Кемерово. Для решения поставленных задач были использованы методики проведения

органосохраняющих операций в сочетании с методами лучевой терапии. Предложен способ лечения злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки, включающий наложение трахеостомы, осуществление доступа к опухоли и ее иссечение, изготовление индивидуального тканеэквивалентного аппликатора, гемостаз операционной раны и проведение интраоперационной лучевой терапии.

Результаты. Лечение радиохирургическим способом позволяет снизить число местных рецидивов при проведении органосохраняющих операций за счет непосредственного подведения к ложу удаленной опухоли высокой мощности дозы (HDR). Осуществление лучевой терапии через тканеэквивалентный аппликатор, находящийся непосредственно в ложе удаленной опухоли, позволяет уменьшить частоту лучевых повреждений за счет резкого падения градиента дозы на границе здоровых и облучаемых тканей. Отличием предложенного способа является то, что по ложу удаленной опухоли интраоперационно изготавливают индивидуальный тканеэквивалентный аппликатор, полностью повторяющий форму ложа, что позволяет оптимизировать изодозное распределение при проведении внутрисветовой лучевой терапии HDR. В аппликатор вводят интрастаты аппарата для брахитерапии, фиксируют его непосредственно в ложе удаленной опухоли и послойно ушивают рану, а внутрисветовую лучевую терапию проводят через указанный аппликатор.

Выводы. Применение радиохирургического способа позволяет расширить спектр показаний к проведению органосохраняющих операций при раке гортани и гортаноглотки.

ОЦЕНКА СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ПРОЦЕССЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С.И. ВИНТИЗЕНКО

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Среди всех злокачественных новообразований на долю рака мочевого пузыря в России приходится 2,4 %, а в структуре онкоурологических заболеваний он занимает второе место после рака предстательной железы (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2003). Одним из наиболее сложных вопросов, возникающих после проведения предоперационной химиотерапии рака мочевого пузыря, является адекватная оценка клинического эффекта, для которой традиционно используют светооптическую цистоскопию и УЗИ. Эти исследования имеют ряд недостатков. Цистоскопия не позволяет точно оценить линейные размеры и, следовательно, объективно оценить клинический эффект, а разрешающая способность УЗИ не всегда позволяет диагностировать экзофитные опухоли мелких размеров. С этих позиций необходим поиск дополнительных, более информативных диагностических методов. В качестве одного из них можно рассматривать спектроскопию. Известно, что в злокачественных опухолях резко повышено содержание порфиринов и гематопорфиринов по сравнению со здоровыми и трансформирующимися тканями и для оценки их содержания используют спектральный метод. Проведенные экспериментально-клинические исследования в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН показали перспективность развития данного направления в первичной диагностике уротелиальных опухолей.

Цель исследования. Изучить возможности использования спектрального метода для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Материал и методы. В исследование включено 10 пациентов с первичным инвазивным переходо-клеточным раком мочевого пузыря со стадией $T_{2a-2b}N_0M_0$ в возрасте от 32 до 66 лет (средний возраст – 55 лет). Цистоскопически

у больных определялись от 1 до 5 экзофитных опухолей. Всем больным была выполнена цистоскопия с биопсией опухоли, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, регистрация спектров отражения на флуоресцентно-диагностической установке «Спектр» до и после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии. Содержание оксигенированного гемоглобина определяли по интенсивности свечения в зеленом свете при длине волн 480–530 нм. После проведения 2 курсов химиотерапии по схеме M-VAC выполнялась трансуретральная резекция опухолевых масс с последующим морфологическим исследованием операционного материала.

Результаты. У всех пациентов клинический эффект был расценен как стабилизация процесса. В зависимости от уменьшения опухолевых очагов было сформировано три группы. В I группу вошли 3 пациента, у которых размеры опухоли мочевого пузыря после проведения химиотерапии не изменились, во II группу – 4 больных с уменьшением опухоли до 15 % от первичных размеров и в III группу – 3 пациента с уменьшением опухоли до 30 %. При морфологическом исследовании опухолевого материала у 60 % больных зарегистрирована I и у 40 % II степень патоморфоза. Следует отметить, что использование спектроскопии в зеленом свете улучшает визуализацию слизистой мочевого пузыря, тем самым позволяет точнее измерить размеры новообразования. После окончания 2 курсов цитостатической терапии, пациентам проведена оценка спектральных характеристик, и у всех отмечено снижение интенсивности свечения нормальной слизистой в среднем на 40 %. Выявлена корреляция динамики спектральных показателей в зависимости от клинической эффективности, выраженность которых преимущественно отмечалась в центральных отделах опухоли. Так, в I группе отмечено снижение

спектра в центре опухоли в среднем на 24 %, в основании – на 21 % и в крае – на 13 %, во II группе – на 30, 27, 17 % и в III группе – на 38, 32, 24 % соответственно. В среднем по группам снижение спектральных характеристик составило в центре на 31 %, в основании – на 26 % и крае на 18 %.

Выводы. Таким образом, на фоне проведения неоадьювантной химиотерапии отмечаются

изменения показателей спектральных характеристик опухоли по сравнению с исходными, которые коррелируют с эффективностью лечения и наиболее выражены в центральных отделах новообразования. Полученные данные позволяют считать возможным использование спектрального метода как дополнительного критерия оценки эффективности при проведении цитостатической терапии.

РОЛЬ РАСШИРЕННО-КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

М.Ю. ВОЛКОВ, А.В. АВГУСТИНОВИЧ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Рак желудка (РЖ) является одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований в большинстве стран мира. Особенности современного рака желудка является увеличение частоты его агрессивных форм: низкодифференцированных опухолей с инфильтративной формой роста, проксимальных локализаций рака и высокой частотой раннего лимфогенного метастазирования. Возрастает заболеваемость раком желудка в относительно молодом возрасте. В течение многих лет при распространённых формах РЖ паллиативные операции были наиболее часто выполняемым вариантом хирургического лечения и состояли в основном из трёх вмешательств: гастростомии при проксимальных опухолях, гастрозэнтероанастомоз при дистальных, а также паллиативная резекция или экстирпации желудка. По данным литературы, средняя продолжительность жизни больных после пробной лапаротомии составляет от 4 до 7,6 мес, после паллиативных дренирующих операций она не превышает 9–11 мес. Поэтому в последние десятилетия произошли существенные изменения в хирургической технике и стратегии лечения РЖ. Прежде всего, это связано с расширением объёма оперативных вмешательств, удалением внесвязочных групп лимфатических узлов, пересмотром показаний к резекции окружающих желудок органов и тканей. Вместе с тем расширенно-комбинированные операции имеют

немало оппонентов. В публикациях ряда исследователей из Западной Европы сообщается о достаточно высокой послеоперационной летальности при этих операциях и значительном числе послеоперационных осложнений. По данным литературы, более чем в 30–50 % случаев интраоперационно не представляется возможным дифференцировать истинное опухолевое прорастание от перифокальной воспалительной инфильтрации окружающих органов, что нередко служит необоснованным отказом от радикального вмешательства, и только плановое гистологическое исследование позволяет установить правильный диагноз. Таким образом, вопрос о целесообразности выполнения комбинированных и расширенных операций по сей день остаётся открытым.

Цель исследования. Изучить непосредственные и отдалённые результаты радикальных операций с расширенной перигастральной лимфодиссекцией и резекцией смежных органов у больных местно-распространённым раком желудка.

Материал и методы. За период 2004–2006 гг. расширенно-комбинированные операции выполнены 33 больным местно-распространённым раком желудка. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении торакোабдоминальной онкологии ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН». Большинство больных были мужчины – 24 (72,7 %), женщин – 9 (26,5 %).

Возраст больных колебался от 43 до 75 лет (в среднем – 53,2 года). У большинства больных диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки – 28 (84,8 %), плоскоклеточный рак – 3 (9,1 %), перстневидноклеточный рак – 2 (6,1 %). По локализации опухоли больные распределились следующим образом: субтотальное поражение – 11 больных (33,3 %), опухоль тела и кардиального отдела желудка – 11 (33,3 %), опухоль пилороантрального отдела – 9 (27,3 %), тело – 2 (6,1 %).

Результаты. Объём оперативных вмешательств был следующий: гастрэктомия – 16 (48,5 %), субтотальная дистальная резекция желудка – 7 (21,2 %), операция Гэрлока – 6 (18,2 %), операция типа Льюиса – 4 (12,1 %). В ходе операций в общей сложности удалено или резецировано 92 органа. Резекция одного соседнего с желудком органа выполнена 10 больным (30,3 %), двух органов – 17 (51,5 %), трёх органов – 4 наблюдениях (12,1 %), 1 больному резецировано 4 (3,1 %), 1 – 5 соседних органов (3,1 %). Число удалённых во время операции лимфоузлов колебалось от 19 до 35 (в среднем 25 ± 3 , $p < 0,05$). После планового

гистологического исследования больные распределились по стадиям следующим образом: II стадия – 3 больных (9 %), IIIA – 8 больных (24,4 %), IIIB – 3 (9 %), IV – 19 (57,6 %) больных. Послеоперационные осложнения развились у 7 больных (21,2 %). Наиболее грозными явились: панкреонекроз – 2, абсцесс брюшной полости – 2, острая язва тонкокишечного трансплантата – 1 больной. Эти осложнения потребовали выполнения релапаротомии, дренировании брюшной полости. Послеоперационная летальность составила 9 % (3 больных). Причинами смерти явились: острая сердечно-сосудистая недостаточность – 1 больной (1-е сут после операции), панкреонекроз – 1 (4-е сут после операции) и недостаточность швов анастомоза – 1 больной (24-е сут после операции). Для оценки отдалённых результатов прослежены исходы лечения больных в течение двух лет после лечения. Одногодичная выживаемость составила 66,7 %, двухгодичная – 51,5 %.

Выводы. Выполнение расширенных операций у больных местно-распространённым раком желудка позволяет улучшить отдалённые результаты лечения.

ЗАВИСИМОСТЬ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ В СТРОМЕ ПЕРВИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО УЗЛА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

С.В. ВТОРУШИН, М.В. ЗАВЬЯЛОВА

ГУ «НИИ онкологии, Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Вопрос о значимости воспалительной инфильтрации стромы первичной опухоли для гематогенного метастазирования до сих пор дискутируется. Однако в последнее время появляется все больше данных о том, что воспалительная реакция в первичной опухоли опосредованно способствует приобретению опухолевой клеткой способности к метастазированию.

Цель. В настоящем исследовании мы изучили влияние выраженности воспалительной

инфильтрации в строме первичного опухолевого узла на гематогенное метастазирование в группе пациенток с локализацией отдаленных метастазов в легких.

Материал и методы. В исследование были включены 199 больных с уницентрическим инфильтрирующим протоковым раком молочной железы $T_{2-4}N_{0-2}M_{0-1}$, в возрасте 28–80 лет (средний возраст – $51,2 \pm 10,4$ года). У 79 больных менструальная функция была сохранена, у 120 – наблюдалось состояние менопаузы. Метаста-

тическое поражение легких наблюдалось у 8 больных с сохраненной менструальной функцией и у 12 пациенток с менопаузой. Больным перед операцией было выполнено 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC с последующей радикальной мастэктомией или радикальной резекцией молочной железы, с проведением адъювантной химиотерапии, лучевой и антиэстрогенной терапии по показаниям. Сроки наблюдения за больными составили 5–10 лет.

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Ткань обрабатывалась по стандартной методике и заливалась в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Изучались ткань опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Оценка выраженности воспалительной инфильтрации в строме первичного опухолевого узла проводилась полуколичественным методом («нет», «слабо выражена», «умеренно выражена», «резко выражена»). Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows».

Результаты. При оценке значимости выраженности воспалительной инфильтрации

для гематогенного метастазирования в легкие у больных с менопаузой и с сохраненной менструальной функцией были получены разные результаты. В группе больных с сохраненной менструальной функцией определялась зависимость гематогенного метастазирования от выраженности воспалительной инфильтрации в строме первичной опухоли. Причем при отсутствии или минимальной выраженности воспаления не наблюдалось ни одного случая с гематогенными метастазами, в то время как при умеренной либо выраженной воспалительной инфильтрации достоверно чаще регистрировалось метастатическое поражение легких ($\chi^2=8,0$; $p=0,01$). В группе пациенток с менопаузой данная зависимость отсутствовала ($\chi^2=0,5$; $p=0,77$).

Вывод. Выявленная зависимость позволяет говорить о неблагоприятной роли воспалительной инфильтрации в развитии гематогенного метастазирования с поражением легких у больных с сохраненной менструальной функцией и подтверждает данные о неодинаковом течении рака молочной железы у пациенток с разным состоянием менструального цикла.

ЩИПЦОВАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИПОВ ЖЕЛУДКА

О.В. ГАЛИМОВ, Т.В. РЫЛОВА, В.О. ХАНОВ, С.Р. ТУЙСИН

*Кафедра хирургических болезней и новых технологий Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа
НУЗ «Отделенческая больница на станции Уфа»*

Актуальность. Установлено, что частота перерождения полипов желудка определяется их морфологическим строением и, следовательно, возможен дифференцированный подход к лечению с выполнением по показаниям хирургического вмешательства, эндоскопической полипэктомии или тщательное наблюдение за больными с полипами желудка в динамике.

Цель исследования. Улучшение результатов эндоскопической диагностики полипов желудка и определение тактики лечения.

Материал и методы. Работа основана на клинико-статистическом анализе результатов

эндоскопической полипэктомии и динамического наблюдения 258 больных с полипами желудка, обратившихся в эндоскопическое отделение Отделенческой больницы на ст. Уфа за период с 2004 по 2007 г. Не включались в исследование пациенты с образованиями, расположенными субмукозно, и злокачественными опухолями желудка (в том числе и полиповидными раками). Анализируемая группа характеризовалась преобладанием лиц в возрасте от 40 до 80 лет. Среди обследованных больных было 155 (60,08 %) женщин и 103 (39,92 %) мужчины. При эндоскопическом исследовании

у 258 больных в желудке обнаружено 475 полипов. Из 258 пациентов были сформированы методом случайной выборки 2 группы: по 129 пациентов. В первой группе у 129 пациентов исследовано 237 полипов путем нанесения на область полипа 0,5 % раствора метиленового синего, во второй группе у 129 пациентов исследовано 238 полипов путем нанесения 0,05 % раствора генциан фиолетового.

Применение метиленового синего и генциан фиолетового направлено на диагностику кишечной метаплазии и дисплазии. Неизменный цвет полипа свидетельствовал, что полип гиперпластический или воспалительный, то есть не имеющий злокачественного потенциала. Окрашенные же после смывания участки полипа свидетельствовали о наличии метапластических и диспластических изменений, что говорит об аденоматозной природе полипа или о возможности метаморфоза, то есть перехода в дальнейшем гиперпластического полипа в «двухэтажную аденому» и аденоматозный полип с тяжелой дисплазией. В этом случае проводилась щипцовая прицельная биопсия из окрашенных очагов.

Результаты. В первой группе чувствительность выявления аденоматозных полипов при хромоскопии 0,5 % раствором метиленового синего составила 73,91 %, специфичность – 80,17 %, диагностическая эффективность – 77,04 %. Во второй группе чувствительность выявления аденоматозных полипов при хромоскопии 0,05 % раствором генциан фиолетового – 90,32 %, специфичность – 86,26 %, диагностическая эффективность – 88,29 %. Когда сравнили гистологические заключения материалов щипцовых биопсий до проведения хромоскопии и полипэктомий, полное совпадение было у 139 полипов (55,82 %). В отношении 86 полипов (34,54 %) по результатам щипцовой

биопсии заключение было сомнительным ввиду недостаточности или неинформативности исследуемого материала. В 24 случаях (9,64 %) были наиболее значимые несоответствия: пять полипов (2,01 %), классифицированные как аденоматозные по результатам биопсии, были гиперпластическими по результатам оценки образцов полипэктомии; в восьми случаях (3,21 %) гиперпластические полипы или фовеолярная гиперплазия в биопсионных образцах оказались аденоматозными в образцах полипэктомии; четыре гиперпластических полипа (1,61 %) в биопсионных образцах были диагностированы как гамартома; и у семи полипов (2,81 %) выявлены участки малигнизации. При взятии биопсии после проведения хромоскопии непосредственно из окрашенных участков оказалось, что морфологическое заключение в этом случае соответствует гистологическому заключению после полипэктомии, за исключением 4 случаев (1,6 %), когда полипы, классифицированные как аденоматозные по результатам биопсии после хромоскопии, оказались гиперпластическими с дисплазией средней степени по результатам оценки образцов полипэктомии.

Выводы. Ошибки гистологического заключения после исследования материала щипцовой биопсии мы наблюдали в 9,64 % случаев (в 2,01 % случаев – гипердиагностика, в 7,63 % случаев – гиподиагностика), а по результатам «прицельной» биопсии после проведения хромоскопии гипердиагностика наблюдалась только в 1,6 % случаев. Хромоскопия 0,05 % раствором генциан фиолетового позволяет выявлять диспластические и метапластические изменения в полипах желудка, что повышает эффективность щипцовой биопсии. Таким образом, мы можем рекомендовать хромоскопию как обязательный метод для определения лечебной тактики при полипах желудка.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

А.В. ГЕРАСИМОВ, А.В. ТАРХОВ, Е.В. БАБАЯНЦ, В.Г. СИСАКЯН,
Н.А. АФАНАСЬЕВА, А.П. КУЛИДЖАНЫАН, С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ

ОГУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»

Актуальность. Рак тела матки является гормонозависимой опухолью и занимает первое место среди злокачественных опухолей женских половых органов. Доля женщин репродуктивного возраста, заболевших раком эндометрия, неуклонно увеличивается и составляет около 40 % от общего числа больных. В связи с этим проблема органосохраняющего лечения начального рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста чрезвычайно актуальна. Учитывая важность сохранения менструальной и репродуктивной функции у женщин молодого возраста при атипической гиперплазии эндометрия, наиболее целесообразным является проведение гормонотерапии прогестинами.

Материал и методы. В гинекологическом отделении Новосибирского областного онкологического диспансера самостоятельной гормонотерапией прогестинами пролечено 15 пациенток репродуктивного возраста с атипической гиперплазией эндометрия, и только у одной женщины из этой группы через 9 мес выполнена экстирпация матки.

Результаты. После проведения гистероскопии и получения морфологического результата (атипическая гиперплазия эндометрия), при отсутствии противопоказаний назначалась гормонотерапия: 17-ОПК по 500 мг в/м 3 раза в нед в течение 3 мес (тест-доза 17–18 г). Затем проводилось ультразвуковое исследование малого таза, гистероскопия, при которой оценивалась чувствительность опухоли по степени гормонального патоморфоза. Если степень патоморфоза была выраженной и опухоль гормоночув-

ствительна, лечение считалось прогностически эффективным. В следующие 3 мес больные получали 500 мг ОПК 2 раза в нед. Затем еще 3 мес вводился ОПК 500 мг 1 раз в нед. Всего на курс лечения больные получали 33–35 г ОПК (включая тест-дозу). После завершения первого (онкологического) этапа лечения вновь выполнялось УЗИ малого таза, гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия. Основным критерием достижения эффекта в результате проведенного лечения являлось наступление атрофии эндометрия, доказанной морфологическим и гистероскопическим исследованиями, что соответствовало на данный момент терапии излечению онкологического заболевания. Далее назначался второй этап лечения – восстановление нормальных овуляторных менструальных циклов комбинированными гормональными препаратами (КОК) в течение 6 мес. Лечение проводилось по контрацептивной схеме, т.е. с 5-го по 26-й день по 1 таблетке с перерывом на 7 дней. Прием этих препаратов позволял восстановить функциональную активность эндометрия.

Выводы. Самостоятельная гормонотерапия при атипической гиперплазии эндометрия у женщин молодого возраста является оптимальной с точки зрения «качества жизни», сохранения менструальной и детородной функции и должна шире использоваться в практической онкогинекологии. Однако органосохраняющее лечение должно быть обязательно обеспечено строгим динамическим наблюдением в специализированных онкологических учреждениях.

РОЛЬ ИНТРОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА-ОНКОСУПРЕССОРА P53 В РИСКЕ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКОГО

П.А. ГЕРВАС¹, М.В. ВАСИЛЬЕВА², А.Ю. ДОБРОДЕЕВ¹, С.В. МИЛЛЕР¹

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²*

Актуальность. Рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости мужчин. В России ежегодно от этого заболевания погибает свыше 60000 человек (Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т., 2000; Имянитов Е.Н., 2006). Ведущими факторами формирования РЛ являются избыточная экспозиция к повреждающим факторам внешней среды и нарушения в системе поддержания стабильности клеточного генома. Особое место в картине нарушений при злокачественных новообразованиях различных локализаций, в том числе и при РЛ, занимают повреждения гена онкосупрессора p53, локализованного на 17 хромосоме. Для гена p53 установлено 19 полиморфизмов, при этом полиморфизм 4 экзона считается наиболее функционально значимым в риске формирования ЗНО (Avigad et al., 1997; Wu et al., 2002; van Heemst, 2005). Роль интронного полиморфизма гена p53 в риске ЗНО изучена недостаточно, единичные работы посвящены интронному полиморфизму гена p53. Считается, что интроны не могут влиять на функциональную активность белка, так как они являются некодирующей частью ДНК.

Цель исследования. Изучение распределения генотипов гена p53 по 3 и 6 интрону в группах больных раком легкого.

Материал и методы. В исследование были включены 136 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, средний возраст – $60,3 \pm 8,6$ года. Согласно рекомендациям ВОЗ (1963 г.) пациенты были разделены на группы зрелого (40–59 лет) и пожилого возраста (60–74 лет). Группу контроля составили 198 здоровых мужчин региона Западной Сибири, средний возраст $55,6 \pm 6,8$ года. ДНК была выделена из лейкоцитов венозной крови с

использованием протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией. Оценка полиморфизма гена p53 проводилась с помощью ПЦР-ПДРФ анализа.

Результаты. Частота гетерозиготного генотипа 3 интрона w/dup16 в группе курящих больных НМРЛ зрелого возраста составила 33 %, что на уровне тенденции выше 21 % группы контроля ($p=0,068$). Таким образом, можно полагать, что гетерозиготный генотип 3 интрона гена p53 ассоциирован с риском НМРЛ для курящих лиц зрелого возраста, так как в группе некурящих лиц зрелого возраста частота w/dup16 генотипа по 3 интрону не превышала значимо показатели группы контроля. Также нами выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа 6 интрона ($p<0,001$) гена p53 с риском НМРЛ для курящих лиц зрелого возраста, что согласуется с ранее полученными данными (Biros et al., 2001).

Установлена ассоциация вариантных генотипов гена p53 по 3 и 6 интрону с риском НМРЛ для курящих лиц зрелого возраста, что подтвердило значимость исследования интронного полиморфизма гена p53. В действительности, интронные полиморфизмы, благодаря своему участию в регуляции сплайсинга мРНК, экспрессии генов и ДНК-белковых взаимодействий, при определенных условиях также могут оказывать влияние на функциональную активность белков. Так, установлено, что в 3 интроне находится один из промоторов онкогена Mdm2, активация которого приводит к протеосомной деградации белка p53, необходимой для перехода p53 из стрессовой конформации в латентную, в которой p53 стимулирует репарацию ДНК. Таким образом, полиморфизм 3 интрона может быть причастен к нарушению протеосомной деградации белка p53, так как Mdm2 имеет не-

сколько промоторов, и один из них находится в 3 интроне (Liang, 2005).

По данным D. Barel et al. (2001), 6 интрон высоко вариабелен, представлен точковыми заменами в 13964, 13961, 13487-13494 положениях. Изучаемая нами замена гуанина на аденин в 13494 положении ассоциирована также с дупликацией тимина и гуанина вблизи сайта рестрикции MspI (CCGGGTGA → CCAGGT-TGGA). Учитывая тот факт, что интроны не присутствуют в зрелой мРНК, а подвергаются вырезанию во время сплайсинга, им отводится важная роль при различных стрессовых влияниях на клетку, когда необходимо в короткие сроки синтезировать белок p53. Так, показано, что полиморфизм гена p53 6 интрона негативно влияет на экспрессию белка.

Таким образом, изменение длин интронов, одонуклеотидные замены в них влияют на

скорость синтеза белков, приводят к сдвигу рамки считывания, что может повлечь к неправильному вырезанию границ интронов из мРНК и, как следствие, к синтезу дефектного белка, что в результате может сыграть определенную роль в нарушении функциональной активности гена p53, стоящего на страже генома, посредством регуляции процессов репарации и апоптоза (Патрушев Л.И., 2000). Мы показали, что изучение интронного полиморфизма гена p53 может повысить информативность исследования. Обобщая результаты оценки вклада минорных аллелей гена p53 на выборке больных раком легкого Западной Сибири, можно говорить о том, что полиморфизм ДНК, даже вне кодирующей области, может быть связан с ослаблением или усилением функции гена на фоне провоцирующего фактора курения.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА-ОНКОСУПРЕССОРА P53 И ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CCR5 С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА И МЕНОПАУЗЫ

**Е.С. ГРИГОРЬЕВА¹, Н.Н. БАБЫШКИНА¹, Е.А. МАЛИНОВСКАЯ¹,
Н.В. ЧУГУНОВА¹, М.В. ЗАВЬЯЛОВА¹, И.В. ПИЛИПЕНКО²**

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск²*

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев рака молочной железы, прогнозируя рост числа заболевших к 2010 г. в 1,5 раза. Среди генов, вовлеченных в патогенез рака молочной железы, важную роль играет ген-онкосупрессор p53, который во взаимодействии с множеством функционально связанных с ним генов способствует сохранению целостности генома. Хемокиновый рецептор CCR5 вовлечен в регуляцию транскрипционной активности p53, а также является одним из поливалентных специфи-

ческих рецепторов к ряду провоспалительных хемокинов (MIP-1a,-b, MIP-2, RANTES), регулирующих активацию лейкоцитов и привлечение их в очаг воспаления или опухоли (Manes et al., 2003). Существуют данные, что у женщин репродуктивного периода и в менопаузе механизмы патогенеза рака молочной железы могут быть различными. Для женщин репродуктивного возраста развитие РМЖ, вероятно, связано с генотоксическим путем канцерогенеза, обеспечиваемого нарушением процессов инактивации эстрогенов. В результате образуются мутагенные метаболиты, оказывающие ДНК-повреждающее действие. У женщин

старше 50 лет, напротив, отмечается высокий уровень инактивации эстрогенов, в связи с чем генотоксический путь менее выражен, преобладает промоторный механизм канцерогенеза (Шашова Е.Е., 2007).

Целью исследования было изучения взаимосвязи полиморфных вариантов генов *p53* и *CCR5* и их сочетаний с риском возникновения РМЖ у женщин с различным менопаузальным статусом.

Материал и методы. В исследование включена 291 пациентка с первичным раком молочной железы (возраст от 28 до 80 лет), из которых 163 женщины репродуктивного периода и 128 женщин менопаузального периода. Контрольную группу составили 294 онкологически здоровые сопоставимые по возрасту женщины. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови осуществляли фенольным методом с помощью протеиназы К. Анализ полиморфизма проводился с помощью ПЦР-ПДРФ-анализа.

Результаты. Было показано, что частоты распределения генотипов генов *CCR5* и *p53* в общей группе больных РМЖ и в контрольной группе не различаются. Частота гетерозиготного *w/del* генотипа *CCR5* в группе больных РМЖ женщин в менопаузе (14,9 %) существенно снижена по сравнению с частотой в контрольной группе (25,2 %; $p < 0,05$; $OR = 1,93$; $CI_{95\%} = 1,08 - 3,49$). Это свидетельствует о том, что наличие гетерозиготного генотипа может вносить вклад в снижение риска возникновения РМЖ. Частота гетерозиготного генотипа *CCR5* у женщин репродук-

тивного периода (25,8 %) в 1,7 раза превышает таковую в группе менопаузальных женщин (14,9 %; $p < 0,02$) и не отличается от контроля. При сравнении частот генотипов гена *p53* в группах больных РМЖ и контроля показано отсутствие выраженных различий. Мы также оценили частоту комбинаций изучаемых генотипов в группах больных РМЖ и контроля, при этом статистически значимых различий выявлено не было. Мы показали, что сочетание гетерозиготных генотипов генов *CCR5* и *p53* у больных в менопаузе (3,9 %) встречалось существенно реже по сравнению с группой контроля (8,8 %; $p = 0,09$; $OR = 0,41$; $CI_{95\%} = 0,13 - 1,15$), а также по сравнению с группой больных с сохраненным менструальным циклом (12,9 %; $p < 0,007$).

Выводы. Установлено, что сочетание гетерозиготных генотипов функционально связанных генов *CCR5* и *p53* имеет зависимость от менструального статуса связь с риском развития РМЖ. Вероятно, наличие минорных аллелей гена *CCR5* и гена *p53* может вносить вклад в снижение риска возникновения РМЖ у женщин в менопаузальном периоде. Таким образом, исследуемые полиморфные варианты генов *CCR5* и *p53* ассоциированы с различным риском возникновения РМЖ у женщин репродуктивного возраста и менопаузы.

Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ».

НЕЗРЕЛАЯ ТЕРАТОМА ЯИЧНИКА В СОЧЕТАНИИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ И СОМАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

И.Ю. ДАВЫДОВА, В.В. КУЗНЕЦОВ, А.И. КАРСЕЛАДЗЕ, В.М. НЕЧУШКИНА,
К.Ю. МОРХОВ, О.Н. СТРЕЛЬЦОВА, А.И. КАРСЕЛАДЗЕ

ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва

Цель. Определить клинико-морфологические особенности незрелой тератомы яичника в сочетании со злокачественными герминогенными и соматическими опухолями яичников.

Материал и методы. В исследование было включено 25 больных смешанными злокаче-

ственными герминогенными опухолями яичников. В 17 случаях опухоль яичника состояла из элементов незрелой тератомы и одного или нескольких вариантов злокачественных герминогенных опухолей яичников: эмбрионального рака, опухоли желточного мешка, дисгерми-

номы, полиэмбриомы, хориокарциномы. В 4 наблюдениях незрелая тератома яичника сочеталась с плоскоклеточным раком и в двух – с саркомой яичника.

Результаты и выводы. В группе больных со смешанными злокачественными герминогенными опухолями яичников уровень АФП и ХГ в десятки, сотни и тысячи раз превышал уровень этих маркеров при чистой незрелой тератоме яичника. У 93 % больных возникло прогрессирование заболевания через 4 мес после операции. Большинство опухолей были чувствительны к химиотерапии, отмечалось уменьшение новообразований на 30–50 % после первого курса, однако интервал между курсами в 1 мес приводил к бурному прогрессированию заболевания. Наиболее эффективными схемами химиотерапии являлись схемы ВЕР, РVB, EP, VAB-6. Эффективности лучевой терапии отмечено не было. Выживаемость больных смешан-

ными злокачественными опухолями яичников оказалась значительно ниже, чем в случаях чистой незрелой тератомы. В группе смешанных опухолей яичников выживаемость составила 24,2 %, тогда как при чистой незрелой тератоме – 73,4 %. Когда в незрелой тератоме присутствовал злокачественный компонент герминогенной опухоли – хориокарцинома, эмбриональный рак, опухоль эндодермального синуса, отмечалось более злокачественное течение заболевания. Плоскоклеточный рак яичника на фоне незрелой тератомы наблюдался у 6 больных в возрасте от 30 до 60 лет. Это отличало плоскоклеточный рак от смешанных герминогенных опухолей яичников, где возраст больных находился в интервале от 6 до 20 лет. Течение заболевания отличалось крайней агрессивностью. Несмотря на проводимое лечение 5 из 6 больных умерло в течение года от установления диагноза.

ОПЫТ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ АБЛАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

**В.В. ДВОРНИЧЕНКО, В.Г. ЛАЛЕТИН, Ю.Г. СЕНЬКИН,
А.Г. КУВШИНОВ, К.А. КОРНЕЕВ**

*ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»,
Иркутский областной онкологический диспансер*

Актуальность. В последнее время в литературе появились положительные результаты малоинвазивного лечения злокачественных очаговых поражений печени различными методами, в том числе с помощью аппаратов электрохимического лизиса. При этом происходит деструкция очага и окружающих тканей вследствие воздействия щелочи и кислоты, возникающих в результате электрохимического действия между катодом и анодом. Принцип электрохимического лизиса основывается на прямом воздействии постоянного тока на метастаз с возникновением асептического некроза (1-й этап) и химического воздействия на опухоль продуктами электролиза в виде щелочи, кислоты и соединений платины (2-й этап). Процесс не сопровождается повышением температуры, что принципиально отличает этот метод от радиочастотной абляции.

Отсутствие температурных колебаний улучшает переносимость манипуляции.

Цель исследования. Провести оценку клинической эффективности электрохимического лизиса в паллиативном лечении злокачественных поражений печени в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Иркутского областного онкологического диспансера. Были проведены сеансы электрохимического лизиса под внутривенным наркозом у 8 человек, у 7 из них имелись единичные метастазы в печень (количество от 1 до 3, размеры очагов варьировали от 20 до 50 мм). Распределение больных по первичной опухоли следующее: колоректальный рак – 3, рак желудка – 2, рак поджелудочной железы – 2. Интервал между лечением первичного очага и выявлением

метастазов составил от 1 до 12 мес. Одному пациенту проведено 2 сеанса электрохимической абляции по поводу гепатоцеллюлярного рака. Электрохимический лизис проводился чрескожным доступом под УЗИ-контролем (n=4), у 4 пациентов лечение проведено интраоперационно (n=4). После морфологической верификации метастазов проводили сеансы электрохимического лизиса, сила применяемого тока подбиралась аппаратом автоматически на основании полученных им после введения в очаг электродов данных электрорезистентности тканей и варьировала в диапазоне 240–260 мА (n=8), длительность составляла 30 мин. Применялся аппарат ECU-300 фирмы «Soring» (Германия). Выполнялись чрескожные введения монополярных платиновых электродов диаметром 2 мм. Для оценки достижения эффекта процедуры применялась биопсия очага с нескольких точек, которая производилась сразу же после лизиса и через 5 дней после лечения. Цитологическая и гистологическая оценка проводилась с учетом степени патоморфоза опухоли.

Результаты. Применялись две группы оценочных критериев: цитологический и ультразвуковой во время сеансов, через 1 сут, 5 сут и 30 сут. При динамическом ультразвуковом сканировании у всех пациентов отмечалось по-

явление пузырьков газа в виде усиления эхогенности по ходу сосудов в проекции очага после электрохимического лизиса, исчезающих в течение 5–7 сут. При ультразвуковом мониторинге границы остаточного очага нечеткие, структура его неоднородная, эхогенность по сравнению с исходным состоянием снижена. В последующем при динамическом сканировании в очагах отмечалась картина склероза (повышение эхогенности, неоднородность структуры и т.п.)

Положительный ответ на лечение наблюдался у 5 пациентов (n=1) с размером очагов до 50 мм, в зоне электрохимического лизиса роста новых фокусов метастазов не выявлено в течение всего срока наблюдения (6 мес). Стабилизация процесса отмечалась у 1 пациента (n=1), прогрессирование – у 1 пациента (n=1), которое в виде роста опухолевой ткани вне зоны лизиса и появления новых фокусов поражения в других сегментах печени. У пациента с гепатоцеллюлярным раком после абляции опухоль продолжала расти и привела к летальному исходу в течение 1 мес (исходно размер узла в правой доле печени составлял 120 мм в диаметре).

Выводы. Электрохимический лизис оказался эффективен при метастазах размерами до 50 мм, с режимом: I=250 мА и t=30 мин, что подтверждено КТ и УЗИ-мониторингом.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОЧКИ, ОСЛОЖНЕННОГО ВЕНОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ

В.В. ДВОРНИЧЕНКО, О.В. БАКЛАНОВА, Р.И. РАСУЛОВ

ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»

Актуальность. Рак почки (РП) является важной проблемой здравоохранения. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями в ряде стран мира выходит на десятое место и составляет 3 % от всех злокачественных опухолей у взрослого населения планеты. Ежегодный прирост заболеваемости ПКР составляет 4–5 % (Давыдов М.И., 2005) и коррелирует с увеличением количества инцидентальных (бессимптомных) опухолей, выявление которых стало возможным в связи с широким внедрением современных лучевых методов дооперационной визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) (Трапезникова М.Ф.,

2004). Комбинированный подход в лечении больных раком почки с расширением объема хирургического вмешательства с подключением медикаментозной противоопухолевой терапии позволяет существенно улучшить прогноз, увеличить продолжительность и качество жизни этой категории пациентов. Многолетние поиски консервативных методов лечения злокачественных новообразований не принесли реальных результатов. Единственным радикальным способом лечения остается хирургический.

Рак почки имеет тенденцию к формированию опухолевых тромбов с распространением

последних по почечной вене и НПВ вплоть до правого предсердия. Венозная инвазия встречается у 4–10 % больных, у 60 % которых тромб распространяется выше устьев печеночных вен. Уровень распространения опухолевого тромба достоверно не влияет на прогноз. Следовательно, активный хирургический подход к больным с опухолевым тромбозом НПВ является эффективным методом лечения, а радикальное удаление тромба любой протяженности дает шанс на выздоровление большинству больных.

Цель исследования. Повысить эффективность хирургического лечения местнораспространенного рака почки.

Материал и методы. Для решения поставленных задач было проведено наблюдение 284 больных с раком почки в возрасте от 27 до 74 лет, в зависимости от локализации опухолевого процесса, от TNM и стадии опухолевого процесса, от вида опухолевой инвазии, от метастатического поражения, от объема оперативного пособия и изучен архивный материал с РП. За период 1996–2007 гг. в диспансере находилось на лечении 89 больных раком почки, осложненным венозной инвазией. Из них 46 мужчин и 43 женщины. Средний возраст составил $58,4 \pm 1,16$ года. В 83 (90,5 %) наблюдениях диагностирован рак правой почки и в 6 (9,5 %) – рак левой почки. Во время операции установлено, что в 32 (33,3 %) наблюдениях имеется рост опухоли в стенку нижней полой вены и в 67 (66,7 %) – наличие венозной инвазии с распространением опухолевого тромба в просвет нижней полой вены.

Паллиативная нефрэктомия включала удаление почки без регионарной лимфодиссекции и с оставлением опухолевого тромба в про-

свете нижней полой вены. Радикальная схема комплексного лечения больных раком почки с опухолевым поражением НПВ включала радикальную операцию и иммунотерапию в адьювантном режиме. При наличии N_{1-2} к лечению добавляли лучевую терапию в режиме динамического фракционирования до 44–50 Gy. Радикальный объем операции представлен удалением почки, регионарной лимфодиссекцией, краевой либо сегментарной резекцией нижней полой вены и тромбэктомией.

Результаты. В 16 (14,3 %) наблюдениях в связи с распространенностью опухолевого процесса операция завершена пробной лапаротомией, в 18 (15,9 %) – паллиативная нефрэктомия и в 55 (69,8 %) – радикальный объем оперативного вмешательства. В 24 (29,5 %) наблюдениях выполнена нефрэктомия и краевая резекция нижней полой вены, в 59 (68,2 %) – нефрэктомия, краевая резекция нижней полой вены и тромбэктомия. Непрерывность венозной магистрали в 87 (97 %) наблюдениях восстановлена краевым сосудистым швом и в 2 (3 %) случаях выполнено аллопротезирование нижней полой вены. Проведенный анализ показал, что отдаленная выживаемость больных раком почки, осложненного венозной инвазией при проведении комплексного лечения, включая комбинированные операции, составила: однолетняя – 70 %, двухлетняя – 62,6 %, трехлетняя – 53 %, максимальная продолжительность жизни – 65 мес.

Выводы. Рак почки, осложненный венозной инвазией, подлежит активному хирургическому лечению с иммунотерапией в адьювантном режиме.

МУТАЦИИ ГЕНА *TP53* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. ДЕНИСОВ, Е.А. МАЛИНОВСКАЯ, Е.Ю. ГАРБУКОВ, Н.Н. БАБЫШКИНА,
С.В. ВТОРУШИН, С.А. ГЛУЩЕНКО, Н.В. ЛИТВЯКОВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Ген *TP53*, являясь своего рода «молекулярным полисменом», поддерживает

целостность генома путем запуска взаимосвязанных процессов контроля состояния ДНК. Потеря

функциональности *TP53* может происходить в результате генетических перестроек, наследственных или соматических мутаций, являющихся наиболее распространенными изменениями при злокачественных новообразованиях человека (Wani et al., 2000). При раке молочной железы (РМЖ) частота мутаций гена *TP53* варьирует от 25 до 86 % в зависимости от стадии заболевания и метода детекции (Olivier M., Hainaut P., 2001; Dimitrakakis C. et al., 2002). Результаты большинства исследований показали связь мутаций гена *TP53* с неблагоприятными факторами прогноза заболевания (Feki A., Irminger-Finger I., 2004). При этом наибольшее внимание уделялось единичным мутациям, встречающимся в пределах одного экзона гена *TP53*, хотя встречаемость множественных мутаций достаточно высока и заслуживает большего внимания при изучении их роли в прогрессии РМЖ (Meng L. et al., 1999; Keohavong P. et al., 2004).

Цель исследования. Изучение спектра мутирования гена *TP53* при РМЖ и его связи с основными прогностическими критериями заболевания.

Материал и методы Образцы опухолей получены от операбельных больных РМЖ (n=46) в возрасте от 29 до 76 лет (средний возраст – 51,3), получавших комбинированное лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Диагноз был подтвержден морфологически. Стадия процесса устанавливалась согласно классификации TNM, в исследование включены больные со стадиями T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁. Для детекции мутаций в 5, 7 и 8-м экзонах гена *TP53* (область специфического связывания белка p53 с ДНК) был использован SSCP-анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий согласия χ^2 .

Результаты Множественные мутации гена *TP53* чаще всего встречаются при раке мочевого пузыря и опухолях кожи, природа развития которых связана с воздействием солнечных лучей. При РМЖ частота множественных мутаций составляет примерно 15 % (Meng L. et al., 1999). В нашей работе мутации гена *TP53* встречались в 65,2 % случаев (30/46), что согласуется с результатами, представленными ранее (Olivier M., Hainaut P., 2001; Dimitrakakis C. et al., 2002). Из

них 40,0 % (12/30) опухолей содержали только одну мутацию в гене *TP53*, 50,0 % (15/30) несли две мутации («двойные»), а 10,0 % (3/30) – три мутации («тройные»). Доля множественных мутаций среди всех пациенток с абберациями гена *TP53* составила 60,0 %, что выше указанных в литературе данных для РМЖ (Meng L. et al., 1999; Keohavong P. et al., 2004). Среди «двойных» мутаций наиболее часто встречаются мутации, затрагивающие одновременно 5-й и 8-й экзоны (66,7 %; 10/15). «Тройные» мутации были ассоциированы с крайне неблагоприятными параметрами клинического течения заболевания. Так, у одной пациентки с мутациями *TP53*, детектируемыми одновременно в трех экзонах, диагностировался диссеминированный процесс, у второй – прогрессирование в виде метастазирования в мягкие ткани грудной полости через шесть лет с момента обращения. Это свидетельствует о связи множественных мутаций гена *TP53* с высокой агрессивностью злокачественного процесса. По данным литературы, вопрос о значимости множественных мутаций гена *TP53* остается пока без ответа. Считается, что ген *TP53* подвержен высокой частоте мутирования на ранних этапах развития РМЖ (Keohavong P. et al., 2004).

К одному из проявлений опухолевой прогрессии относится метастазирование в регионарные лимфатические узлы, считающееся также прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания. В группе больных РМЖ с местно-распространенным процессом (N₁₋₂) отмечается тенденция к увеличению частоты мутаций *TP53* в 5-м экзоне по сравнению с пациентками с локализованным процессом (N₀) (60,9 % против 39,1 %; $\chi^2=3,55$, p=0,059). Ассоциация мутаций в 5-м экзоне гена *TP53* с метастазированием в регионарные лимфоузлы говорит о том, что опухолевые клетки с данным типом аббераций обладают селективным преимуществом при распространении опухоли за пределы первичного очага. В отношении мутаций в 7-м и 8-м экзонах такой закономерности показано не было.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований для подтверждения прогностической значимости множественных мутаций и мутаций в 5-м экзоне гена *TP53* у больных РМЖ.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛИМФОРРЕИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. ДОРОШЕНКО, Е.Ю. ГАРБУКОВ, Ю.Л. КОКОРИНА, Н.А. ТАРАБАНОВСКАЯ

ГУ «НИИ онкологии, Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Для ранних форм рака молочной железы (РМЖ) при определении хирургической тактики лечения все чаще предпочтение отдается органосохраняющим операциям (ОСО), которые обеспечивают достойный косметический результат без ущерба радикальности, а это, в свою очередь сказывается на психо-эмоциональном состоянии пациенток, позволяя им лучше адаптироваться к социальным условиям после проведенной терапии. При локализации опухоли в верхне-наружном квадранте (ВНК) предпочтение отдается радикальной резекции (РР), позволяющей через один операционный доступ удалить сектор молочной железы с опухолью и клетчатку аксиллярной области. Секторальная резекция с аксиллярной лимфаденэктомией (СР) выполняется при расположении новообразования во внутренних или нижне-наружном квадрантах молочной железы, от РР отличается тем, что удаление сектора молочной железы и аксиллярная лимфаденэктомия выполняются двумя разными доступами. В тех случаях, когда необходимо выполнить широкое иссечение ткани молочной железы, операции могут дополняться одномоментной пластикой дефекта молочной железы различными видами кожно-жировых лоскутов.

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений после радикальных операций на молочной железе, в том числе органосохраняющих, является лимфоррея, ее сроки и объемы могут значительно различаться. Длительно существующая лимфоррея опасна присоединением вторичной инфекции, и, помимо этого, она усугубляет развитие лимфедемы верхней конечности, что может отрицательно сказаться на косметическом эффекте ОСО.

Цель. Провести оценку влияния различных видов органосохраняющих операций на длительность лимфорреи.

Материал и методы. В исследование включено 102 пациентки, больные РМЖ, в возрасте от

20 до 71 года (средний возраст – 49 лет). Больные были разделены на 3 группы в зависимости от вида оперативного вмешательства: 1-я группа – 40 пациенток, которым была выполнена СР, 2-я группа – 52 пациентки с РР, 3-я группа – 10 больных после ОСО с одномоментной пластикой дефекта молочной железы кожно-жировым лоскутом. Всем пациенткам во время операции выполнялась ИОЛТ в дозе 10 Гр на ложе удаленной опухоли.

Результаты. У всех больных в послеоперационном периоде независимо от объема хирургического лечения отмечалась лимфоррея. Ее длительность колебалась от 13 до 194 сут, в среднем – 50,9 сут. В 1-й группе пациенток средняя продолжительность лимфорреи составила 43 сут (13–187), во 2-й группе – 65 сут (14–194), а в 3-й группе – 33 сут (12–42). Таким образом, длительность лимфорреи при РР была значительно выше, в среднем на 22 сут, чем при СР. Самая низкая продолжительность лимфорреи отмечалась у больных, которым наряду с РР выполнялись одномоментные реконструктивно-пластические операции. Интересным является тот факт, что самые короткие сроки лимфорреи отмечены в 3-й группе. Можно полагать, что это связано с дренирующей функцией пересаженного лоскута.

Среди пациенток, длительность лимфорреи у которых превышала 3 мес (n=6), в 52,25 % отмечался выраженный отек молочной железы, что неблагоприятно сказалось на косметическом результате. У этих же больных отмечалось наибольшее число (25 %) нагноений аксиллярной серомы по сравнению с пациентками, у которых лимфоррея прекратилась в более ранние сроки (3,48 %).

Выводы. У больных ранними формами РМЖ при выполнении ОСО предпочтительно выполнение хирургического вмешательства из двух доступов, что позволит снизить сроки лимфорреи и сохранить косметический результат.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ 30-КМ ЗОНЫ СИБИРСКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА

А.В. ДОРОШЕНКО

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Одним из факторов, повышающих риск развития той или иной патологии, в том числе злокачественных новообразований (ЗНО) населения, является радиационная ситуация среды его обитания. В 1993 г. на Сибирском химическом комбинате (СХК) произошла авария, которая изменила радиационную обстановку в его 30-км зоне, что вполне могло отразиться и на заболеваемости населения, проживающего в с. Наумовка и деревнях входящих в его поселковый совет.

Цель исследования. Оценить состояние здоровья населения, проживающего в 30-км зоне СХК.

Материал и методы. Использованы статистические данные за период с 1993 по 2006 г. В 2007 г. сотрудниками ГУ НИИ онкологии было совершено 16 экспедиционных поездок в п. Наумовка, в котором проживает 69,6 % населения 30-км зоны СХК (965 человек), где был создан полицейской банк данных о жителях, проживающих в поселке.

Результаты. По уточненным данным, за исследуемый период в 30-км зоне СХК умерло от разных причин 168 человек. Основными причинами смерти явились болезни системы кровообращения (26,8 %), старость (21,4 %), травмы, отравления и другие внешние причины смерти (17,3 %) и новообразования (16,1 %). Доля умерших детей составила 4,2 %, причинами их смерти явились врожденные пороки, болезни мочеполовой системы, несчастные случаи. В трудоспособном возрасте смерть наступала в результате несчастных случаев (14,9 %), от новообразований (4,8 %), болезней системы кровообращения (3,0 %). В возрасте старше трудоспособного на первое место выходит смертность от болезней системы кровообращения (14,2 %), затем от старости (13,1 %), новообразований (10,7 %) и несчастных случаев (2,4 %).

Злокачественные новообразования стали причиной смерти 27 человек. Наиболее часто умирали от ЗНО органов пищеварения – 44,4 %, органов дыхания – 25,9 %, мочеполовой системы – 14,8 % и от других причин – 14,9 %. В ходе данного исследования была сформирована случайная выборка в количестве 100 человек, проживающих в п. Наумовка, которые подверглись более тщательному обследованию. Ее составили лица, старше 18 лет и постоянно проживающие в исследуемой зоне (в том числе в период аварии 1993 г.). Было проведено анкетирование этой когорты населения по разработанному в НИИ онкологии опроснику, включающему в себя 130 вопросов, характеризующих образ и условия жизни. Особое внимание уделялось состоянию здоровья как в анамнезе, так и по данным обследования, которое осуществлялось выездной бригадой в составе гинеколога, терапевта, онколога, лаборантов (для забора крови). Медицинское заключение участкового терапевта по результатам обследования прилагается к каждой анкете.

После проведенного профилактического осмотра для уточнения поставленного диагноза было направлено к гинекологу 39, к хирургу – 10, к эндокринологу – 13, неврологу – 16, урологу – 14, окулисту – 8, маммологу (онкологу) – 18, пульмонологу – 5, кардиологу – 6, нефрологу – 4, дерматологу – 2 человека. Дополнительно направлены 50 человек – на УЗИ, 22 – на ЭКГ, 36 – на лабораторные (ОАМ, БАК, ПСА) исследования и 2 человека – на биопсию и цитологию. Всего у 98 человек выявлено 323 заболевания. Наиболее часто встречались болезни системы кровообращения (в структуре выявленной патологии – 21,4 %), затем новообразования (17,3 %), болезни органов пищеварения (16,1 %), нервной (15,8 %) и эндокринной системы (11,1 %), мочеполовой системы (10,2 %),

органов дыхания (3,4 %) и прочие (4,7 %). Среди новообразований доброкачественные диагностированы в 42 случаях. 8 жителям поставлен диагноз – подозрение на злокачественное новообразование, и было рекомендовано пройти обследование в специализированном учреждении, после обследования диагноз ЗНО не подтвердился, 6 человек стояли на диспансерном учете в онкологическом диспансере по поводу рака различной локализации. Отклонения от нормы показателей общего и биохимического анализов, у выделенной группы населения, проведенных в лаборатории поликлиники выявили следующие изменения для большинства населения (67 %) рассматриваемой когорты повышено содержание холестерина в крови. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что у почти

половины обследуемых (44 %) выявлен повышенный С-реактивный белок, а у 33% выявлены лимфопения и моноцитоз.

Выводы. По результатам, полученным в ходе данного исследования, не имеется достаточно веских оснований для достоверного утверждения о негативном воздействии, изменившейся в результате аварии радиационной обстановки, на онкологическую заболеваемость населения, проживающего в 30-км зоне СХК и подвергшемуся влиянию аварии 1993 г. Однако в дальнейшем необходимы дополнительные когортные исследования с использованием многофакторного анализа для уточнения причин выявленных отклонений в состоянии здоровья населения данных территорий.

АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ

Е.Л. ДУБОДЕЛОВ¹, Н.Ю. ДЕМЬЯНЕНКО², А.В. ВОРОБЬЁВ³

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹

Томский военно-медицинский институт²

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск³

Актуальность. В структуре онкологической заболеваемости в России рак легкого на протяжении длительного периода времени прочно занимает лидирующие позиции. Неуклонный и быстрый рост заболеваемости и смертности, неудовлетворительные результаты лечения рака легкого побуждают выделить эту локализацию злокачественных опухолей в особую категорию, требующую пристального внимания и дальнейшего изучения. Заболеваемость раком легкого за последние 20 лет увеличилась более чем в 2 раза. Ежегодно в России рак легкого диагностируют у 63 000 пациентов (43,4 на 100 000), заболевание занимает первое место (15 %) в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Показатели пятилетней выживаемости больных при злокачественных новообразованиях лёгких колеблются в разных странах от 8 до 11 %

(Buaiatti et al., 1996). Особую остроту проблеме придаёт тот факт, что в ранней стадии рак лёгких удаётся диагностировать не более чем в 15 % случаев, однако даже в этом случае 5-летняя выживаемость составляет 42–48 %. При изучении заболеваний органов дыхания, помимо данных лучевого исследования, дополнительную информацию можно получить при использовании пульмоноскинтиграфии легких. Так, имеются немногочисленные данные об исследовании состояния альвеолярно-капиллярной проницаемости при неопластических процессах в лёгких, которые, с точки зрения исследователей, позволяют диагностировать рак лёгких на ранних стадиях его развития, до появления первых клинических симптомов (Капишников А.В., Королук И.П., 1999).

Цель исследования. По данным вентилационной пульмоноскинтиграфии изучить

альвеолярно-капиллярную проницаемость (АКП) у пациентов раком легкого.

Материал и методы. Вентиляционная сцинтиграфия легких проведена 8 пациентам с верифицированным диагнозом рака легких до проведения комбинированного лечения и 5 здоровым добровольцам (контрольная группа). Для вентиляционной пульмоносцинтиграфии применяли дитилен-триамин пентаацетиловую кислоту, меченную ^{99m}Tc -Пентатех («Диамед», Россия) в объеме 3 мл с удельной активностью 74–111 МБк/мл (555–740 МБк в 3 мл). Исследовалось накопление РФП в легких, АКП по динамике выведения РФП на 1, 10, 30-й мин после ингаляции РФП – ^{99m}Tc ДТРА. Кроме оценки АКП каждым легким в отдельности, проводилось определение регионарной АКП их верхних, средних и нижних отделов. Сцинтиграфические исследования проводились на гамма-камере «Омега 500» («Technicare» США–Германия). Регистрация и обработка изображения проводились на компьютерной системе «Сцинти» производства НПО «Гелмос» (Россия).

Результаты. У лиц контрольной группы АКП была равномерна в обоих легких и составляла на 10-й мин исследования $17,1 \pm 3,8 \%$, на 30-й мин – $37,5 \pm 5,2 \%$. У больных раком легких АКП на 10-й мин исследования составляла в пораженном легком – $11,97 \pm$

$2,42 \%$, в интактном – $19,06 \pm 3,2 \%$; на 30-й мин исследования – в пораженном легком – $23,3 \pm 3,76 \%$, в интактном – $34,15 \pm 3,97 \%$. По сравнению с контрольной группой замедление АКП в пораженном легком у больных раком легких было зарегистрировано 10-й и на 30-й мин исследования ($p=0,005$ и $p=0,004$ соответственно). Также замедление АКП у больных раком легких было зарегистрировано в пораженном легком по сравнению с интактным, как на 10-й мин, так и на 30-й мин исследования ($p=0,006$ и $p=0,03$ соответственно). Изучение регионарных значений АКП у больных раком легких показало, что АКП на 10-й мин исследования в интактной зоне пораженного легкого составляла $17,21 \pm 3,4 \%$, на 30-й мин – $31,03 \pm 2,31 \%$; в аналогичной интактной зоне здорового легкого на 10-й мин исследования АКП составляла $20,3 \pm 2,11 \%$, на 30-й мин – $34,4 \pm 3,2 \%$. У больных раком легких было зарегистрировано замедление АКП в интактной зоне пораженного легкого по сравнению с интактной зоной здорового легкого на 10-й и 30-й мин исследования ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно).

Выводы. При раке легкого наблюдается замедление альвеолярно-капиллярной проницаемости для радиоактивного аэрозоля во всем пораженном легком, включая интактные зоны пораженного легкого.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ КЛЕТЧАТКИ ШЕИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМАХ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. ДЫМОВ, С.П. ШЕВЧЕНКО, П.А. ТАРАНОВ

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»
МУЗ «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск*

Актуальность. Наиболее распространенным заболеванием эндокринной системы является дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ). Основным методом лечения данного заболевания хирургический. До настоящего времени не определена единая хирургическая

тактика. Остается нерешенной проблема превентивной лимфодиссекции центральной клетчатки шеи у больных ДРЩЖ.

Цель исследования. Выявить частоту регионарного метастазирования при превентивных лимфодиссекциях у больных с дифференциро-

ванным РЩЖ в зависимости от гистологического варианта опухоли и её локализации в доле щитовидной железы, определить эффективность методики интраоперационной лимфографии.

Материал и методы. Проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 81 больного с высококодифференцированным РЩЖ, у которых на дооперационном этапе не были верифицированы регионарные метастазы. Среди них было 73 женщины (90,1 %) и 8 мужчин (9,9 %). Возраст больных составил от 17 до 70 лет (медиана – 49,3). Объем выполненных операций на щитовидной железе – тиреоидэктомия с диссекцией центральной клетчатки шеи. В 14 случаях оперативное вмешательство было дополнено прямой хромолимфографией с целью выявления «сторожевого» лимфатического узла. Использовался препарат париет-блю.

Результаты. При проведении планового гистологического исследования у 69 больных (85,1 %) верифицирован папиллярный РЩЖ, у 12 – фолликулярный РЩЖ (14,9 %). Метастазы в лимфоузлах удаленной клетчатки обнаружены у 47 (58 %) больных из 81. В зависимости от гистологического строения «первичной» опухоли установлена определенная закономерность частоты регионарного метастазирования в лимфоузлы центральной клетчатки шеи. При папиллярном раке выявлены регионарные метастазы у 45 (64,3 %) больных из 70, при фолликулярном раке – у 1 (9 %) больного из 11.

При разных размерах «первичной» папиллярной опухоли вероятность выявления регионарных метастазов также отличается. При опухоли до 2 см (T_1) метастазы папиллярного рака выявлены в 45,5 % случаев (у 10 из 22 больных), при опухоли от 2 до 4 см (T_2) – в 61,1 % случаев (у 22 из 36 больных), при размере опухоли более 4 см и при её распространении за капсулу щитовидной железы (T_3 , T_4) метастазы в центральной клетчатке шеи обнаружены в 66,7 % (у 8 из 12 больных).

Частота поражения метастазами лимфоузлов центральной клетчатки шеи зависит и от локализации опухоли в ткани ЩЖ. При расположении «первичной» опухоли только в верхнем

полюсе (10 больных) метастазы в центральной клетчатке были выявлены только в одном (10 %) случае. При локализации опухоли в средней трети частота метастазирования составила 60,7 % (у 17 из 28 больных). В случае нахождения первичного очага в нижнем полюсе – 71,9 % (23 из 32 больных). В остальных 4 наблюдениях отмечен мультицентричный рост, при которых частота метастатического поражения составила 100 %. По результатам лимфографии у 7 больных (50 %) из 14 были выявлены метастазы ДРЩЖ в «сторожевом» и «несторожевых» лимфоузлах, у 6 (42,9 %) метастазы отсутствовали в обеих группах, в 1 случае (7,1 %) имелся ложноотрицательный результат (отсутствие метастаза в «сторожевом» лимфоузле и их наличие в «несторожевых»).

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что при высококодифференцированном РЩЖ более чем в половине случаев (58 %) встречаются метастазы в лимфоузлах центральной клетчатки шеи. При папиллярном раке частота регионарного метастазирования выявляется наиболее часто и составляет 64,3 %. Методика выявления «сторожевого» лимфатического узла с использованием синего красителя при ДРЩЖ является технически простой, безопасной и информативной. Она помогает выявить регионарные микрометастазы, не определявшиеся при стандартном обследовании, уточнить распространенность опухолевого процесса при ДРЩЖ, определить показания к вмешательству на лимфатических коллекторах шеи.

Таким образом, у больных папиллярным РЩЖ при отсутствии клинической симптоматики лимфаденопатии показано выполнение диссекции центральной клетчатки шеи при опухолях более 4 см и/или при распространении ее за собственную фасцию ЩЖ, а также при локализации опухоли в средней и нижней трети доли ЩЖ. В остальных случаях, а также при наличии фолликулярного РЩЖ показания к вмешательству на регионарном лимфатическом аппарате следует определять после получения результатов интраоперационной лимфографии.

ВОЗРАСТНЫЕ УРОВНИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА SCC У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Л.А. ЕВСТИГНЕЕВА, Е.В. БАХИДЗЕ, В.В. СЕМИГЛАЗОВ

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. академика И.П. Павлова»,

ФГУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Росмедтехнологий, г. Санкт-Петербург

Актуальность. В последние десятилетия отмечен неуклонный рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ), в том числе среди женщин репродуктивного возраста, причем, по мнению многих авторов, опухолевый процесс у них протекает более агрессивно. Причина этого явления остается на сегодняшний день не выясненной, что требует изучения особенностей патогенеза и клинического течения РШМ. В связи с этим перспективным является поиск новых методов оценки распространения и факторов прогноза клинического течения злокачественного процесса. Одним из таких направлений может быть исследование опухолеассоциированного маркера SCC (squamous cell carcinoma antigen) в сыворотке крови больных. Известно, что повышение продукции этого белка ассоциировано с возникновением различных патологических процессов, что предполагает его важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, в том числе и плоскоклеточного рака шейки матки. По данным литературы, основной функцией SCC в опухолевых клетках является блок апоптоза, а значит, высокий уровень этого антигена способствует росту опухоли. С другой стороны, показано участие SCC в процессах клеточной адгезии, что может быть одним из факторов, способствующих метастазированию процесса.

Цель исследования. Оценить влияние опухолеассоциированного маркера SCC на клиническое течение плоскоклеточного рака шейки матки и определить его концентрацию у больных различных возрастных групп.

Материал и методы. На базе биохимической лаборатории НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова был определен антиген SCC в сыворотке крови у 81 пациентки с РШМ I–IV

стадий и у 30 пациенток с карциномой in situ шейки матки. Оценка уровней SCC осуществлялась с помощью иммуноферментного анализа с использованием мышиных моноклональных антител (МКАТ) к антигену SCC.

Результаты. При анализе средних уровней опухолевого маркера в разных клинических группах была выявлена следующая закономерность: при карциноме in situ средний уровень SCC составил $0,45 \pm 0,17$ нг/мл, при I–II стадиях – $0,9 \pm 0,2$ и $4,2 \pm 1,4$ нг/мл, а при III стадии повышался до $4,9 \pm 1,1$ нг/мл. Зависимость маркера от стадии прослеживалась и в относительном числе SCC-позитивных случаев. Так, доля SCC-позитивных случаев при РШМ I стадии составила 32 %, при II стадии – 52 %, при III и IV стадиях – 68 и 83 % соответственно. Выявлена зависимость уровня SCC от степени вовлечения в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов. При отсутствии поражения лимфатических узлов доля SCC-позитивных случаев была почти в 2 раза ниже, чем в случае вовлечения их в опухолевый процесс (40 и 76 %, соответственно). При анализе медиан уровня SCC у больных РШМ отмечено снижение уровня маркера по мере увеличения возраста женщин. Так, в возрастной группе до 35 лет медиана составила – 1,8; в группе от 36 до 48 – 1,6; а в группе старше 48 лет – 1,45. Доля SCC-позитивных случаев также снижалась по мере увеличения возраста. Так, в возрастной группе до 35 лет доля SCC-позитивных случаев составила 59 %, от 36 до 48 лет – 54 %, а в группе больных старше 48 лет снижалась до 48 %.

Выводы. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что уровень опухолеассоциированного антигена

SCC коррелирует со стадией злокачественного процесса. У больных молодого возраста доля SCC-позитивных случаев выше, чем у старшей

возрастной группы, что может, в свою очередь, доказывать более агрессивное течение опухолевого процесса у этой возрастной категории.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.В. ЕРЫГИН, А.А. НЕВОЛЬСКИХ

ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН», г. Обнинск

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки за счет повышения резектабельности опухолей, снижения частоты местных рецидивов и увеличения числа сфинктеросохраняющих операций.

Материал и методы. В МРНЦ РАМН с августа 2003 г. по январь 2007 г. было проведено комбинированное лечение 39 больным местно-распространенным раком прямой кишки. В исследование включались больные с клинической стадией T₃₋₄N₊M₀. Степень распространенности опухоли определяли с помощью пальцевого исследования, трансректальной эндосонографии, спиральной компьютерной томографии. При наличии у больного ограниченно либо резко ограниченно мобильной опухоли прямой кишки, а также инструментально подтвержденных признаков выхода опухоли за пределы периректальной фасции прямой кишки и наличии признаков вовлечения в опухоль соседних органов и тканей больному проводилась предоперационная пролонгированная химиолучевая терапия.

Лучевая терапия проводилась методикой четырехпольного изоцентрического статического облучения по 2 Гр ежедневно, до суммарной дозы 50 Гр. Проксимальная граница полей облучения располагалась на уровне V крестцового или первого поясничного позвонка, дистальная – на 5 см ниже нижнего полюса опухоли, латеральные – на 1 см снаружи от внутреннего края костей таза. Таким образом, в зону 95 % изодозы включали первичную опухоль и основные лимфатические коллекторы: лимфатические узлы параректальной клетчатки, пресакральные лимфоузлы вдоль дистальной части общей подвздошной артерии и вдоль внутренней подвздошной артерии и лимфоузлы в средней

части obturatorной ямки. С 1 по 5-й и с 29 по 33-й дни цикла лучевой терапии больным проводили химиотерапию по схеме 5-ФУ/лейковорин. Суточная доза 5-ФУ составляла 500 мг/м² и подводилась путем 24-часовой инфузии. Лейковорин в дозе 20 мг/м² вводили ежедневно болюсно. Через 4–6 нед больным выполнялся хирургический этап лечения.

Результаты. Для оценки степени токсичности мы пользовались международными критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Частота лучевых реакций III степени составила 7,7 %. В основном токсичность была представлена в виде стоматитов и ректитов. После перерыва в лечении через 4–6 нед больным проводилось контрольное обследование, при котором оценивалась эффективность лечения по критериям RECIST. Количество частичных и полных регрессий составило 30 %. При выполнении хирургического этапа лечения больным выполнялась высокая перевязка нижних брыжеечных сосудов, тотальная мезоректумэктомия с частичным или полным сохранением автономной вегетативной нервной системы малого таза. Удаление первичного очага стало возможным у 33 больных. Таким образом, резектабельность в группе составила 84,6 % (количество R₀ резекций – 26, R₁ – 4, паллиативных – 3). Структура оперативных вмешательств: брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки – 15; передняя резекция прямой кишки – 16; брюшно-анальная резекция – 2. Частота сфинктеросохраняющих операций – 54,5 %. Послеоперационные осложнения возникли у 26,4 % больных. Нагноения промежностной раны не наблюдалось. Частота несостоятельности анастомоза после передней резекции прямой кишки составила 6 %. За период наблю-

дения местный рецидив был выявлен у 1 больного в сочетании с отдаленными метастазами, у 4 больных выявлены метастазы в отдаленные органы. Общая выживаемость – $75,4 \pm 10 \%$.

Выводы. Сочетание химиотерапии и лучевой терапии в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки позволяет повысить показатель полной или частичной

регрессии опухоли. Применение современной хирургической техники позволяет достичь высокого показателя резектабельности опухоли и увеличения числа сфинктеросохраняющих операций. Повышение абластичности хирургического этапа лечения способствует снижению частоты местных рецидивов.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКРАХМАЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.А. ЕФИМОВА¹, М.Ю. ХОТИМЧЕНКО²

*ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»¹
ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»²*

Актуальность. В последние годы в онкологии достигнут несомненный прогресс, связанный с внедрением в клиническую практику обширного арсенала новых схем медикаментозного лечения, что существенно улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Однако это не исключает возникновения побочных эффектов в ходе лечения и в отдаленные сроки заболевания. К числу часто встречающихся повреждений, вызванных цитостатиками, относится поражение желудочно-кишечного тракта, в том числе язвообразование, что может сопровождаться дисбактериозом и выраженным болевым синдромом. С другой стороны, известно, что нередко прогрессирование язвенной болезни в условиях истощения адаптационных систем организма и развития вторичной иммунологической недостаточности приводит к онкотрансформации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В связи с этим становится актуальной проблема коррекции нарушений функционирования гастродуоденальной зоны в период «напряжения» организма, и особое место в ряду препаратов-корректоров занимают лекарственные средства природного происхождения вследствие их низкой токсичности и широкого спектра фармакологической активности.

Известно, что пектиновые вещества, являющиеся компонентом клеточной стенки высших растений, обладают гипополидемическим,

антимикробным, бактерицидным, иммуномодулирующим, антимуtagenным, гепатопротекторным, дезинтоксикационным свойствами, однако гастрозащитных препаратов на основе пектиновых полисахаридов в отечественной фармакопее пока не зарегистрировано

Цель исследования. Изучение противоязвенных и противоопухолевых свойств низкоэтерифицированного пектина, пектата и альгината кальция.

Материал и методы. Аденокарциному Эрлиха (АКЭ) и карциному легких Льюис (LLC) перевивали по стандартным методикам. Были использованы модели острой (стресс-язва, индометациновая, этаноловая, преднизолоновая, гистаминовая, язва по методу Н. Shay) и хронической ацетатной язвы. Угнетение болевой чувствительности определяли методом укусовых «корчей». Флоголитическую активность оценивали на модели каррагенинового отека. Для исследования антипролиферативного действия использовали метод «ватной» гранулемы. Для изучения пребиотического и бактериостатического действия подсчитывали количество колоний (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus lantarum* и *Candida albicans*) в чашках Петри. Вычисляли массу первичного опухолевого узла, количество метастазов на одну мышь, их среднюю площадь, процент торможения роста опухоли, индекс ингибирования метастазирования, частоту метастазирования; определяли количество и пло-

щадь точечных, полосовидных и крупных язв, противовоспалительную активность, степень и тяжесть повреждения слизистой оболочки желудка.

Результаты. Введение мышам альгината и пектата кальция в дозе 100 мг/кг вызывало торможение роста опухоли. Сочетанное применение низкоэтерифицированного пектина (100 мг/кг) с циклофосфаном (ЦФ) повышало эффективность цитостатика: объем опухолевых клеток снизился в 1,7 раза. На модели LLC низкоэтерифицированный пектин и пектат кальция в дозе 100 мг/кг при изолированном введении тормозили рост первичного опухолевого узла. Совместное применение ЦФ с пектатом кальция (50 мг/кг) и низкоэтерифицированным пектином приводило к снижению числа животных с метастазами в легких. При введении ЦФ с альгинатом кальция (50 мг/кг) отмечено снижение количества и площади метастатического поражения в 2,3 и 5,8 раза.

На моделях стресс-язвы и индометацинового язвенного генеза было показано, что профилактическое курсовое введение низкоэтерифицированного пектина, альгината и пектата кальция приводило к снижению количества изъязвлений, частоты язвообразования, степени и тяжести повреждения. Отмечена преобладающая эффективность пектата кальция, что послужило основанием для выбора данного пектина как

наиболее перспективного для дальнейшего исследования. На моделях этанолового, преднизолонового и гистаминового язвенного генеза, а также язвы желудка по методу Н. Шау показана преимущественная активность пектата кальция в дозе 50 мг/кг (относительно доз 25 и 100 мг/кг), выраженная в снижении степени и тяжести повреждения, ингибции развития крупных и полосовидных язв, в некоторых случаях превосходящая эффекты препаратов сравнения фамотидина и маалокса. На модели хронической экспериментальной язвы было показано, что использование пектата кальция в дозе 50 мг/кг способствовало лучшей сохранности, более высокой секреторной активности покровного эпителия и выраженности репаративного процесса в слизистой оболочке желудка на 7, 14 и 21-е сут наблюдения. Показано, что механизм противовоспалительного действия пектата кальция обусловлен его антацидным и цитопротекторным действием. Кроме того, выявлено выраженное спазмолитическое (доза 25 и 50 мг/кг), анальгезирующее (100 мг/кг), умеренное противовоспалительное (100 мг/кг), антипролиферативное и антиэкссудативное (25 и 50 мг/кг) действие, сопоставимое с эффективностью диклофенака. Также было отмечено пребиотическое (бифидо- и лактобактерии) и бактериостатическое (*Candida albicans*) действие пектата кальция.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СМЕШАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Г.С. ЖАМГАРЯН

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Введение. В лечении сарком мягких тканей в настоящее время предпочтение отдается комбинированным и комплексным лечебным программам. Приоритетным методом остается хирургическое удаление опухоли, при этом использование дополнительного химиолучевого воздействия позволяет не только достичь достоверного улучшения показателей выживаемости больных, но и способствует расширению показаний для выполнения органосохраняющих

и функциональнощадящих операций. Показано, что сочетание операции и лучевой терапии повышает эффективность местного воздействия, однако наращивание суммарной очаговой дозы неминуемо приводит к росту послеоперационных осложнений, существенно ухудшающих качество жизни пациентов.

Цель исследования. Оценить непосредственную эффективность и особенности течения послеоперационного периода при ком-

бинированном лечении сарком мягких тканей (СМТ) с использованием предоперационного курса дистанционной гамма-терапии (ДГТ) и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) на ложе удаленной опухоли.

Материал и методы. В исследование включено 26 больных первичными (n=14) и рецидивными (n=12) СМТ, в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст – 45,5 года), которым выполнялось комбинированное лечение. Локализация сарком преимущественно наблюдалась на конечностях – 69,2 % случаев (n=18), на туловище – 30,8 % (n=8). На первом этапе больным проводилась предоперационная ДГТ в режиме: РОД 3,0 Гр, 5 фракций в нед, 10–12 сеансов, СОД 38–44 Гр. Через 5–7 дней после окончания лучевой терапии выполнялся второй этап – хирургическое лечение, в объеме широкого иссечения опухоли и ИОЛТ 15 Гр (46 Гр фотон-эквивалентной дозы). Курсовая доза рассчитывалась по модифицированной формуле ВДФ в пределах толерантности нормальных тканей 60–65 Гр (ВДФ – 100–120 усл. ед.). Величина вклада ИОЛТ составила 37 %, ДГТ – 63 % от суммарной курсовой дозы. У 2 больных обширный раневой дефект замещался свободным кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке.

Результаты. Проведение ДГТ в предоперационном режиме ни у одного больного не вызвало выраженных лучевых реакций, только в одном наблюдении отмечена гиперемия кожи, в связи с чем хирургический этап лечения был отложен на 1 нед. После проведения предоперационной ДГТ у всех больных отмечена стабилизация опухолевого роста по данным

УЗИ. У 3 пациентов (11,5 %) клинически наблюдалась регрессия опухоли от 30 до 40 %, что обеспечило более благоприятные условия для хирургического лечения. Возможно, что такое число больных с опухолевым ответом на ДГТ связано с небольшим временным интервалом, не всегда достаточным для оценки эффекта. Прогрессирование опухоли не выявлено ни у одного больного. Послеоперационный период в целом протекал без особенностей. Швы снимались на 10–14-е сут. Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 3 больных (11,5 %): у одной пациентки наблюдался тромбоз перемещенного на сосудистой ножке кожно-мышечного лоскута, причиной которого была стриктура в области сосудистого анастомоза, у второй больной рана зажила вторичным натяжением в связи с частичным некрозом кожных краев, обусловленного выраженным натяжением кожи в надключичной области, в третьем случае имел место посттравматический лучевой неврит, который был связан с травматизацией лучевого нерва при его выделении. По результатам морфологического исследования операционного материала наличие терапевтического патоморфоза опухоли II–III степени наблюдалось у 56,5 % больных.

Выводы. Метод комбинированного лечения с использованием предоперационной лучевой терапии и ИОЛТ хорошо переносится больными, не удлиняет сроки лечения, не сопровождается выраженными лучевыми реакциями, позволяет расширить показания к выполнению органосохранных операций и не приводит к росту количества осложнений в раннем послеоперационном периоде.

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-1B И IL-18 И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.С. ЖОВМЕР¹, А.Н. СИЛКОВ¹, А.А. ПИСКУНОВ¹, Ф.Д. КИРЕЕВ¹,
В.Н. МАКСИМОВ², И.В. ПИЛИПЕНКО³, Е.А. МАЛИНОВСКАЯ⁴,
Н.Н. БАБЫШКИНА⁴, С.В. СЕННИКОВ¹, В.А. КОЗЛОВ¹

ГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск¹

ГУ «НИИ терапии СО РАМН», г. Новосибирск²

Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск³

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»⁴

Актуальность. Гены семейства ИЛ-1 играют важную роль в регуляции механизмов опухолевого роста и противоопухолевого иммунитета, так, ИЛ-1В и ИЛ-18 – это полифункциональные цитокины, участвующие в процессах злокачественной трансформации, роста опухоли, инвазии и метастазировании. В особенности важен ИЛ-18, который влияет на дифференцировку преимущественно Т-хелперов 1-го типа и активирует НК клетки, участвуя в формировании клеточного иммунного ответа и противоопухолевого иммунитета. Известно, что аллельный полиморфизм промотора гена может влиять на уровень продукции соответствующего медиатора. Противоречивые сведения, полученные при исследовании связи полиморфных вариантов генов этих цитокинов с опухолями различной локализации (в том числе и рака молочной железы) в различных популяциях, свидетельствуют о необходимости исследования их роли в конкретной популяции для выяснения прогностической значимости.

Цель исследования. Получить данные для сравнительного анализа распределения частот аллелей генов ИЛ-18 и ИЛ-1В у больных раком молочной железы и здоровых женщин Западной Сибири.

Материал и методы. Образцы ДНК женщин, больных РМЖ, были получены в НИИ онкологии (г. Томск), здоровых женщин группы популяционного контроля – в НИИ терапии (г. Новосибирск). Выделение ДНК из образцов периферической крови осуществлялось депольно-хлороформным методом с протеина-

зой К. В работе использовались специфические последовательности праймеров для ПЦР. Для точек IL-1β(+3954)С/Т и IL-1β(-31)С/Т использовался ПДРФ-анализ с рестриктазами Taq I и Alu I соответственно. Для точек IL-18(-137)С/Г и IL-18(-607)С/А использовалась аллель-специфическая полимеразная цепная реакция. Статистическая обработка производилась с помощью программы Statistica 5.0.

Результаты. Впервые получены данные о распределении аллельных вариантов генов ИЛ-1β и ИЛ-18 в группе популяционного контроля среди женщин Сибирского региона. Для ИЛ-18(-137)С/Г: GG – 39,2 %, GC – 55,1 % и CC – 5,7 %. Частоты аллелей: С – 0,33 и Г – 0,67. Для ИЛ-18(-607)С/А: CC – 35,8 %, CA – 54,3 % и AA – 9,9 %. Частоты аллелей: С – 0,63 и А – 0,37. Для ИЛ-1β(-31)С/Т: TT – 41,9 %, CT – 46,6 % и CC – 11,5 %. Частоты аллелей: С – 0,35 и Т – 0,65. Для ИЛ-1β(+3954)С/Т: CC – 52,9 %, CT – 40,9 % и TT – 6,2 % соответственно. Частоты аллелей: С – 0,73 и Т – 0,27. Полученные нами данные о распределении частот генотипов и аллелей в целом более характерны для кавказоидных популяций. Анализ частот генотипов показал достоверное различие частот генотипов ИЛ-18(-137)СС и ИЛ-18(-607)СС в группе больных РМЖ и здоровых женщин популяции Западной Сибири: 12 % и 5,7 %, 47,2 % и 35,8 % соответственно. Для генотипа ИЛ-18(-137)СС – ОШ=0,94 (0,73–1,2) и для генотипа ИЛ-18(-607)СС – ОШ=1,4 (1,11–1,8). Мы не получили статистически значимых отличий в распределении генотипов ИЛ-1β(+3953)С/Т и ИЛ-1β(-31)С/Т

среди женщин, больных РМЖ, и здоровых женщин Западной Сибири. В наших исследованиях, а также исследованиях других авторов было показано влияние полиморфного варианта гена ИЛ-18 на продукцию ИЛ-18 фракцией моноцитов. Так, в частности, продемонстрировано, что у добровольцев с генотипом -137GG была выше спонтанная и ЛПС-стимулированная продукция ИЛ-18 по сравнению с генотипом -137GC. Так же показано увеличение спонтанной продукции ИЛ-18 в случае ИЛ(-607)AA и стимулированной продукции для генотипа -607 CA по сравнению с генотипом -607 CC. Так как ИЛ-18 влияет на дифференцировку преимущественно Т-хелперов 1-го типа и активирует НК клетки, участвуя в формировании клеточного иммунного ответа и противоопухолевого иммунитета, то, исходя из результатов наших исследований, а также литературных данных, можно предположить, что повышенная частота встречаемости аллеля С в позиции -137 и -607 промоторного участка гена ИЛ-18 в группе больных РМЖ женщин приводит к формированию менее эффективного противоопухолевого иммунного ответа за счет

снижения уровня продукции ИЛ-18 иммунокомпетентными клетками.

Выводы. Полученные нами данные о распределении частот аллельных вариантов генов цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 в группе популяционного контроля среди женщин Сибирского региона в целом близки к распределению частот аллельных вариантов среди кавказоидных популяций. Результат анализа частот генотипов показал достоверное различие частот генотипов ИЛ-18(-137)CC и ИЛ-18(-607)CC в группе женщин, больных РМЖ, и здоровых женщин популяции Западной Сибири: 12 % и 5,7 %, 47,2 % и 35,8 % соответственно. Для генотипа ИЛ-18(-137)CC – ОШ=0,94 (0,73–1,2) и для генотипа ИЛ-18(-607)CC – ОШ=1,4 (1,11–1,8). Статистически значимых отличий в распределении генотипов ИЛ-1 β (+3953)С/Т и ИЛ-1 β (-31) С/Т между больными РМЖ и здоровыми женщинами Западной Сибири не выявлено.

Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ».

ЗАВИСИМОСТЬ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОТ СОСТОЯНИЯ АКСИЛЛЯРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

М.В. ЗАВЬЯЛОВА, С.В. ВТОРУШИН, Ю.Л. КОКОРИНА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Введение. Одним из общепринятых прогностических факторов при раке молочной железы является состояние аксиллярных лимфатических узлов. Считается, что поражение 4 и более лимфоузлов коррелирует с сокращением сроков безметастатической выживаемости. Известно, что рак молочной железы, развивающийся у пациенток с сохраненной менструальной функцией и у больных в менопаузе, различается по своему течению. Однако в доступной литературе нет указаний на особенности взаимосвязи лимфогенного и гематогенного метастазирования у данных групп пациенток.

Цель исследования. Изучить зависимость гематогенного метастазирования от состояния аксиллярных лимфатических узлов у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе.

Объект и методы исследования. В исследование были включены 190 больных с уницентрическим инфильтрирующим протоковым раком молочной железы T₂₋₄N₂M₀₋₁, в возрасте 28–80 лет (средний возраст – 51,2 ± 10,4 года). У 62 больных менструальная функция была сохранена, у 128 пациенток наблюдалось состояние менопаузы. В плане предоперационного лечения

больным было выполнено 2–4 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC с последующей радикальной мастэктомией или радикальной резекцией молочной железы. По показаниям проводилась адьювантная химиотерапия, лучевая и антиэстрогенная терапия. Сроки наблюдения за больными составили 5–10 лет.

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Материал проводился по стандартной методике и заливался в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Оценивалась ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Подсчитывалось количество пораженных метастазами лимфоузлов. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows».

Результаты. Изучение зависимости гематогенного метастазирования от количества пораженных метастазами аксиллярных лимфоузлов в группе больных с менопаузой и сохраненной

менструальной функцией позволило выявить кардинальные различия. Если у пациенток с менопаузой определялась четкая зависимость гематогенного метастазирования от количества лимфогенных метастазов (соответственно $3,6 \pm 3,2$ при отсутствии гематогенных метастазов и $7,1 \pm 7,1$ при наличии; $F=14,01$; $p=0,0003$), то у больных с сохраненной менструальной функцией такая зависимость отсутствовала (соответственно $3,3 \pm 3,8$ при отсутствии гематогенных метастазов и $3,3 \pm 2,6$ при наличии; $F=0,002$; $p=0,96$).

Выводы. Выявленная закономерность требует дифференцированного использования такого общепринятого неблагоприятного прогностического признака отдаленного метастазирования, как количество пораженных метастазами лимфоузлов. Он имеет прогностическое значение только в группе пациенток с менопаузой. Оценка риска гематогенного метастазирования у больных с сохраненной менструальной функцией должна проводиться по другим параметрам.

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА САРКОМ ОРБИТЫ

А.С. ЗОТОВА, Е.С. ПАВЛЕНКО, Д.А. ВАЖЕНИНА

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер» – Уральская клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», Южно-Уральский научный центр РАНХ, г. Челябинск

Актуальность. Опухоли орбиты среди всех новообразований органа зрения, по данным разных авторов, составляют от 23 до 27 %. В структуре новообразований орбиты частота злокачественных опухолей достигает 20 %. Саркомы орбиты составляют от 11 до 26 % от всех злокачественных опухолей орбиты.

Цель исследования. Уточнение основных клинических и лучевых признаков сарком орбиты.

Материал и методы. За период 2000–2007 гг. под наблюдением находилось 5 пациентов с саркомами орбиты, в том числе с ангиосаркомами – 2 (злокачественная гемангиоэндотелиома – 1, злокачественная гемангиоперицитомы – 1), с рабдомиосаркомой – 1, с хондросаркомой – 1, с дерма-

тофибросаркомой – 1. Средний возраст больных составил $36,2 \pm 21,96$ лет; среди них мужчин – 4 (80 %), женщин – 1 (20 %). Во всех случаях имело место поражение правой орбиты. Проводилось комплексное офтальмологическое исследование, включающее в том числе экзофтальмометрию, пробу с репозицией глазного яблока, комплексное ультразвуковое исследование орбит (серошкальное сканирование, доплеровское картирование, импульсно-волновая доплерография) на аппаратах «Aloka SSD-630», «Aloka SSD-2000» и «Hitachi EUB-6500» и компьютерная томография (КТ) орбит с контрастированием (омнипаком, ультравистом) на спиральном томографе Tomoscan-SR 5000 (Philips) с толщиной скана 1,5–3 мм и шагом томографа 2–3 мм.

Результаты. Исследование анамнеза позволило установить, что заболевание дебютировало у различных пациентов с совершенно разнородных симптомов: с появления чувства инородного тела, слезотечения (2) в комбинации с хемозом конъюнктивы (1) или со снижением остроты зрения и появлением подкожно расположенного новообразования (1). В остальных случаях дебютом заболевания явился один симптом: диплопия (1), появление подкожно расположенного образования (1), отёк век (1). Сроки от предполагаемого начала заболевания (с учётом анамнестических данных пациентов) до обращения к врачу составили $2,6 \pm 1,67$ мес. При этом большинство пациентов (3) предъявляли жалобы на снижение остроты зрения. Жалобы на диплопию (2) и болевые ощущения в области поражённой орбиты (1) встречались значительно реже. При клиническом исследовании практически у всех пациентов наблюдались ограничение движения глазного яблока и экзофтальм со смещением. Преобладало смещение книзу и кнаружи (2). Репозиция глазного яблока у большинства пациентов оставалась свободной. В некоторых случаях заболевание сопровождалось гиперемией и хемозом конъюнктивы. Пальпаторно у всех пациентов в проекции орбиты определялось объёмное образование, чаще с чёткими контурами, однако при этом спаянное с окружающими тканями, имеющее плотноэластическую консистенцию. В большинстве случаев (4) опухоль локализовалась во внутренних отделах орбиты. Средние размеры образования составили: $35 \pm 32,86$ и $28,33 \pm 18,97$ мм. При офтальмоскопии у 2 пациентов на глазном дне выявлены застойные изменения диска зрительного нерва с кровоизлияниями в данной области; средние показатели остроты зрения глаза поражённой орбиты составили $0,06 \pm 0,05$. При дообследовании по органам и

системам у 1 (20 %) было выявлено поражение регионарных лимфоузлов, отдалённых метастазов найдено не было.

При серошальном УЗИ саркомы характеризовались неправильной формой, пониженной эхогенностью, диффузно-неоднородной структурой, нечёткими и неровными контурами, отсутствием капсулы. При исследовании кровотока в режимах ЦДК и ЭД саркомы отличались преимущественно средней (80 %), в единичном случае выраженной васкуляризацией, центральным типом локализации «цветовых локусов» в опухоли, артериальным типом кровотока, отсутствием питающих сосудов. При исследовании кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме лоцировался преимущественно высокоскоростной (80 %), преимущественно низкорезистентный (80 %) поток.

При КТ саркомы характеризовались неправильной формой, мягкотканной плотностью ($+61,8 \pm 7,5 - +63,8 \pm 7,6$ ед. Н), неоднородной структурой преимущественно за счёт наличия гиподенсных участков, преимущественно нечёткими и неровными контурами, отсутствием капсулы. При внутривенном контрастировании злокачественные саркомы отличались незначительным накоплением контрастного вещества. При исследовании костных стенок орбиты у 2 (40 %) из 5 пациентов была выявлена деструкция. При выявлении распространённости неопластического процесса распространение в придаточные пазухи носа было выявлено у 2 пациентов, в полость носа – у 2, в подвисочную ямку – у 1, в полость ротоглотки – у 1, интракраниально – у 1, инвазия в глазное яблоко – у 1.

Выводы. Предложенные клинические и лучевые признаки необходимо учитывать в диагностике и дифференциальной диагностике новообразований орбиты.

НЕОРГАНЫЕ ЗАБРЮШИННЫЕ ОПУХОЛИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СТРУКТУРА

Р.А. ЗУБКОВ, Р.И. РАСУЛОВ

Иркутский областной онкологический диспансер

Актуальность. Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) встречаются редко. В структуре онкологических заболеваний НЗО составляют 0,02–0,6 %. Большое разнообразие морфологических форм НЗО определяет повышенный интерес к эпидемиологии и структуре изучаемой патологии.

Цель исследования. Изучить частоту и структуру НЗО на территории Иркутской области.

Материал и методы. За период 1995–2006 гг. в Иркутском областном онкологическом диспансере находился на лечении 161 больной с НЗО. Из них мужчин было 63 (39,1 %), женщин – 98 (60,9 %); средний возраст составил $50,2 \pm 14,72$ года. Из исследования исключены: пациенты моложе 15 лет, лимфопролиферативные заболевания с поражением забрюшинного пространства, органические опухоли забрюшинного пространства, паразитарные заболевания и метастатическое поражение забрюшинного пространства.

Результаты. В 1995 г. заболеваемость НЗО составила 0,47 на 100000 населения, смертность – 0,11 на 100 тысяч населения. В 2006 г. заболеваемость НЗО и смертность от НЗО соответственно составили 1,46 и 0,55 на 100000 населения. Ретроспективный анализ показал, что подъем заболеваемости НЗО пришелся на 2001 г., когда темп роста заболеваемости при постоянном основании в 1995 г. составил 353 %. В 136 (84,5 %) наблюдениях установлен злокачественный, в 25 (15,5 %) – доброкачественный характер опухоли. Морфологическая структура злокачественных НЗО представлена в таблице.

Отмечено, что наиболее часто встречаются мезенхимальные опухоли (69,1 %), затем последовательно идут нейрогенные опухоли (16,2 %), герминогенные опухоли (5,1 %), опухоли неопределенной дифференцировки (5,1 %) и опухоли эндокринной системы (4,5 %).

**Распределение пациентов
в зависимости от морфологии НЗО**

Морфология	Количество, n (%)
1. Герминогенные опухоли - тератома	7 (5,1)
2. Опухоли мезенхимы - ангиосаркома - гемангиоперицитомы - гемангиоэндотелиома - лейомиосаркома - липосаркома - мезенхимомы - плеоморфная саркома - рабдомиосаркома - синовиальная саркома - фибросаркома	4 (2,9) 8 (5,9) 1 (0,7) 24 (17,6) 29 (21,3) 1 (0,7) 12 (8,8) 4 (2,9) 3 (2,3) 9 (6,6)
3. Нейрогенные опухоли - MPNST - нейробластома	20 (14,7) 2 (1,5)
4. Опухоли эндокринной системы - злокачественная параганглиома	6 (4,5)
5. Опухоли неопределенной дифференцировки	7 (5,1)
всего	136 (100)

Выводы. Отмечено увеличение (~ в 3 раза) заболеваемости НЗО на протяжении 12 лет. Данное обстоятельство связано с улучшением выявляемости, совершенствованием системы ракового регистра и широким внедрением современных методов диагностики (ультра-сонография и рентгеновская компьютерная томография). В структуре НЗО наиболее часто встречаются липосаркома (21,3 %) и лейомиосаркома (17,6 %).

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ В ПРОЦЕССЕ РОСТА АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

У.В. ЗЫКОВА, Е.В. ИНЖЕВАТКИН

*Институт фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета,
г. Красноярск*

Актуальность. В современном мире наблюдается рост числа онкологических больных. При возникновении ракового новообразования патологические изменения затрагивают не только охваченный заболеванием орган, но и весь организм в целом. При этом возникающие метаболические изменения могут привести к серьезным нарушениям гомеостаза организма. Одним из ключевых метаболитов в организме человека является глюкоза. Основная часть метаболизма глюкозы локализована в печени.

Цель исследования. Исследование особенности метаболизма глюкозы в печени мышей в процессе роста асцитной опухоли Эрлиха.

Материал и методы. Объектом исследования являлись мыши ICR обоих полов, полученные в питомнике Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Новосибирская обл.), на которых пассивировалась асцитная карцинома Эрлиха. На 5, 7, 9, 11, 13, 15-е сут животные забивались. Забиралась правая нижняя доля печени. Определялась активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и НАДН-зависимой реакции ЛДГ (НАДНЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), НАД- и НАДН-зависимой, изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) в гомогенате печени мышей с помощью биохимилуминисцентного метода исследования.

Результаты. Г6ФДГ является ключевым ферментом ПФП. Наблюдается снижение активности фермента в процессе роста АКЭ. Это, вероятно, свидетельствует о замедлении темпа ПФП, а следовательно, об уменьшении синтеза НАДФН, который используется для реакций восстановительного биосинтеза в цитоплазме и является элементом антиоксидантной защиты. Понижение активности Г6ФДГ сказывается также на метаболизме нуклеиновых кислот, так как в ПФП синтезируется рибулозо-5-фосфат — субстрат для синтеза нуклеотидов. Возможно,

понижение эффективности реакции Г6ФДГ возникает вследствие интенсивного потребления глюкозы опухолью, в результате чего снижается концентрация субстрата Г6ФДГ.

По полученным данным, наблюдается повышение активности ЛДГ на протяжении роста опухоли. Опухоль для своего развития требует большое количество глюкозы, которую она черпает, прежде всего, из печени, накапливающей глюкозу в составе гликогена. В результате в клетке возникает дефицит глюкозы, поэтому активируются пути глюконеогенеза. Кроме того, асцитные раковые клетки Эрлиха образуют в анаэробных условиях огромное количество лактата, токсичного для организма. В печени лактат поступает на путь глюконеогенеза и одновременно обезвреживается.

В динамике роста АКЭ активность НАДНЛДГ также возрастает. Увеличение активности НАДНЛДГ ведет к тому, что гликолитический путь становится невыгодным и малоэффективным. Пируват переводится в токсичный лактат, при этом практически не поступая на путь аэробного катаболизма. Активность МДГ возрастает на 7-й день после инокуляции опухоли, что соответствует лаг-фазе. Снижение активности фермента наблюдается на 9-й день роста АКЭ. Реакция, катализируемая МДГ, является одной из лимитирующих стадий цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). По возрастанию активности данного фермента в лаг-фазе роста опухоли можно судить об общей интенсификации процессов аэробного окисления глюкозы. НАДНМДГ является ферментом, обеспечивающим функционирование малат-аспартатного шунта в митохондриях. Активация фермента в лаг-фазе, вероятно, вызвана потребностью организма в глюкозе (в этом случае образовавшийся цитоплазматический оксалоцитат вступает в реакции глюконеогенеза) или потребностью организма в получении энергии (оксалоцитат поступает на путь анаэробного гликолиза).

Выводы. В результате проведенного исследования можно сделать выводы о значительном влиянии опухоли на метаболизм глюкозы в печени в процессе канцерогенеза. В течение всего роста АКЭ происходило снижение интенсивности пентозо-фосфатного пути – альтернативного катаболизма глюкозы. Лаг-фаза характеризуется интенсификацией процессов ЦТК и анаэробного гликолиза. Фаза логарифмического роста

опухоли характеризовалась значительным повышением интенсивности энергетического обмена – шунтирующих механизмов, реакций, катализируемых ЛДГ и НАДНЛДГ. Повышается интенсивность процессов глюконеогенеза. В терминальной фазе понижается интенсивность энергетических процессов, что приводит к общему истощению организма животного.

ОСОБЕННОСТИ ЛЮМИНОЛ- И ЛЮЦИГЕНИНЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.В. ИВАНОВ, Е.А. ШКАПОВА, Р.А. ЗУКОВ

*СФУ ИЕиГН, Кафедра биохимии и физиологии человека и животных, г. Красноярск
Красноярский краевой онкологический диспансер*

Актуальность. Иммунная система играет важную роль в задержке роста и регрессии опухолей. Полиморфноядерные нейтрофильные гранулоциты вовлечены в развитие противоопухолевого иммунного ответа и считаются важными при определенных видах противоопухолевой терапии, кроме того, составляют первую линию неспецифической противомикробной защиты. Одной из наиболее важных особенностей нейтрофилов является респираторный взрыв, результатом которого является продукция активных форм кислорода (АФК), обладающих бактерицидным действием и обеспечивающих цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток. Именно на регистрации интенсивности респираторного взрыва основан хемилюминесцентный (ХЛ) анализ. Первичными метаболитами активных форм кислорода (АФК) являются супероксидный анион-радикал (O_2^-), количество которого в ходе хемилюминесцентного (ХЛ) анализа определяется в присутствии люцигенина в реакционной среде. Ко вторичным продуктам относятся перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($OH\cdot$) и синглетный кислород (1O_2), которые вступают в реакцию с люминолом.

Цель работы. Изучение параметров люминол- и люцигенинзависимой ХЛ активности нейтрофильных гранулоцитов крови больных почечно-клеточным раком (ПКР) до и после хирургического лечения.

Материал и методы. На базе Краевого онкологического диспансера обследованы больные местно-распространенным ПКР до и после (через 7–10 сут) хирургического лечения ($n=41$ и $n=30$ соответственно), в возрасте 50–65 лет. Группу контроля составили здоровые доноры ($n=56$). Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов определяли ХЛ методом. В качестве индуктора дыхательного взрыва использовали опсонизированный зимозан.

Результаты. При анализе люцигенинзависимого ХЛ ответа нейтрофилов здоровых доноров было обнаружено, что время выхода на максимум спонтанной ХЛ превышает соответствующий параметр люминолзависимой ХЛ ($p<0,05$). Следовательно, на образование первичных радикалов кислорода нейтрофилы затрачивают больше времени, чем на продукцию вторичных АФК, что связано с особенностями ферментных систем, ответственных за их синтез. Площадь кривой при люцигенинзависимой ХЛ ($p<0,001$)

меньше, чем при люминол-зависимой ХЛ, что говорит о высокой продукции вторичных АФК из первичных продуктов. После добавления зимозана при люцигенинзависимой ХЛ уменьшается максимальное значение интенсивности ХЛ ($p < 0,05$) и площадь кривой ХЛ ($p < 0,01$), по сравнению с параметрами люминол-зависимой ХЛ.

При сравнении показателей люцигенин-зависимого ХЛ ответа нейтрофилов у больных ПКР до операции обнаружено увеличение времени выхода на максимум интенсивности ХЛ ($p < 0,01$) по сравнению со временем люминолзависимой ХЛ. При индуцированной зимозаном люцигенинзависимой ХЛ происходит ускорение выхода на максимум ($p < 0,01$), уменьшение максимального значения интенсивности ($p < 0,001$), площади ($p < 0,01$) и индекса активации ($p < 0,001$), по сравнению с люминол-зависимой ХЛ. После добавления зимозана не наблюдалось увеличение параметров ХЛ до уровня свечения в клетках здоровых доноров. У больных после операции наблюдается тенденция к снижению максимального значения интенсивности ($0,05 < p < 0,1$) в период спонтанной люцигенинзависимой ХЛ и снижение величины индекса активации ($p < 0,05$).

При исследовании параметров люминол-зависимого ХЛ ответа нейтрофилов у больных ПКР было обнаружено увеличение времени выхода на максимум активности нейтрофилов у пациентов до ($p < 0,001$) и после ($p < 0,001$) хирургического лечения в период спонтанной ХЛ. Во время зимозан-индуцированной ХЛ увеличива-

ется время выхода на максимум интенсивности ХЛ у больных после операции по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Это свидетельствует о сниженном функциональном состоянии нейтрофилов. У пациентов до операции по сравнению с контрольными параметрами увеличивается максимальное значение интенсивности ($p < 0,05$) и площади спонтанной люцигенин-зависимой ХЛ ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении общего количества вырабатываемых клеткой АФК. При индукции ХЛ реакции нейтрофилов опсонизированным зимозаном в группе больных до операции относительно контроля ускоряется время реагирования на стимул ($p < 0,05$), значительное увеличение уровня ХЛ ($p < 0,05$), т.е. дополнительная стимуляция «дыхательного взрыва» нейтрофилов приводит к увеличению продукции АФК. При сравнении показателей люцигенинзависимого ХЛ ответа нейтрофильных гранулоцитов у больных ПКР после операции отмечено ускорение времени выхода на максимум в ходе спонтанной ХЛ ($0,05 < p < 0,01$) и замедление во время зимозан-индуцированной ХЛ ($0,05 < p < 0,1$) относительно больных до хирургического вмешательства.

Выводы. Таким образом, у больных ПКР отмечена усиленная продукция АФК нейтрофилами, в то время как после операции значительная часть показателей параметров ХЛ уменьшается, следовательно, происходит замедление продукции АФК, что свидетельствует о постепенном восстановлении кислородзависимых функций нейтрофилов.

ОРГАНОСОХРАННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Т. ИЖАНОВ, К.З. СЫЗДЫКОВ

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

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у женщин во всем мире. Не составляет исключения и Казахстан. За последние 30 лет заболеваемость РМЖ возросла в 2,8 раза и имеет постоянную тенденцию к увеличению. В последнее десятилетие было

убедительно доказано, что отдаленные результаты лечения больных с ранним раком молочной железы, которым проводилась радикальная мастэктомия (РМЭ) или органосохранные операции, мало отличались между собой. Однако у больных, которым проводились органосохранные операции, существенно выше было

качество жизни. Ещё в 1988 г. U. Veronesi провел сравнительный анализ лечения 708 больных с $T_1N_0M_0$ стадией. Из них 349 больным была проведена РМЭ, 359 больным – квадрантэктомия с диссекцией аксиллярных лимфоузлов, а в послеоперационном периоде лучевая терапия по радикальной программе. Результаты оказались идентичными, и безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 95 %. По данным В.П. Летягина (2005), после радикальной резекции молочной железы 10-летняя безрецидивная выживаемость больных составила 90,9 %, после РМЭ – 93,3 %. В связи с этим возможность радикального лечения рака молочной железы с использованием органосохраняющих операций – один из важнейших вопросов современной онкологии.

Цель исследования. Изучить эффективность различных методов органосохраняющих операций при комплексном лечении раннего рака молочной железы.

Материал и методы. Под нашим наблюдением было 125 женщин с $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ стадией РМЖ. Из них с I стадией заболевания было 19 (15,2 %) пациенток, со II стадией заболевания было 66 (52,8 %) пациенток, а также с $T_pN_1M_0$ стадией 40 (32 %) больных. Возраст пациенток колебался в пределах 30–73 лет. Из них в возрасте 30–39 лет – 14 (11,2 %) больных, 40–49 лет – 48 (38,4 %) пациенток, 50–59 лет – 36 (28,8 %) больных, более 60 лет – 27 (21,6 %) больных. Средний возраст больных – 49,5 года. Заболевание левой молочной железы наблюдалось у 59

(47,2 %) больных, правой молочной железы – у 66 (52,8 %) пациенток. Следует отметить, что у 106 (84,8 %) больных опухоль локализовалась в наружных квадрантах молочной железы, у 19 (15,2 %) больных – во внутренних квадрантах.

Результаты. Радикальная секторальная резекция молочной железы по Блохину была произведена у 45 (36 %) больных, секторальная резекция – у 19 (15,2 %), квадрантэктомия – у 61 (48,8 %) больной. Адъювантная химиотерапия по схеме FAC (4 курса) была проведена 21 (16,8 %) больной, 40 (32 %) больным была проведена адъювантная лучевая терапия СОД ДГТ 40 Гр, 45 (36 %) – адъювантная химиолучевая терапия, 19 (15,2 %) больным послеоперационное лечение не проводилось. Срок наблюдения составил 3 года. В результате, после секторальной резекции, квадрантэктомии и радикальной резекции трехлетняя безрецидивная выживаемость составила $90,4 \pm 12,3 \%$; $91,8 \pm 6,4 \%$; $95,1 \pm 4,3 \%$ соответственно. Следует отметить, что при подведении лучевой дозы в 50 Гр наблюдалось ухудшение косметического эффекта. После секторальной резекции и квадрантэктомии рецидивы выявлялись чаще, особенно если лучевая терапия не проводилась. Лучшие результаты отмечены при радикальной резекции по Блохину с последующей химиолучевой терапией.

Выводы. Применение органосохраняющих операции по Блохину с последующей химиолучевой терапией в сравнительном аспекте дает лучшие отдаленные результаты.

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Т. ИЖАНОВ

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

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у женщин во всем мире. За последние двадцать лет смертность от РМЖ во всем мире увеличилась на 22 % (Чиссов В.И., 1989; Семиглазов В.Ф. и др., 2001, 2002). В

структуре заболеваемости женского населения Республики Казахстан рак молочной железы занимает первое место. В Южно-Казахстанской области в 2004 г. он занимал второе, а за первое полугодие 2007 г. вышел на первое место. При этом медиана выживаемости при метастатиче-

ском РМЖ составляет 24–36 мес, и лишь 15 % больных живут 5 и более лет. Увеличилось число первично «запущенных» больных с распространенным местным процессом, лечение которых представляет существенные трудности, так как традиционные методы лечения у этих больных оказываются мало эффективными.

Цель исследования. Изучить эффективность химиолучевой терапии с применением искусственной гипергликемии при местнораспространенном раке молочной железы.

Материал и методы. В областном онкологическом диспансере г. Шымкента проводилось лечение 65 больных с местно-распространенным раком молочной железы, который соответствовал $T_3N_{0-2}M_0$ стадии по международной классификации TNM. Возраст пациентов колебался от 32 до 68 лет. В зависимости от проводимой неоадьювантной терапии все больные были разделены на 2 группы: I группа состояла из 33 пациенток, получивших химиолучевое лечение с последующей радикальной мастэктомией по Маддену, II группа состояла из 32 больных, получивших неоадьювантную химиолучевую терапию (НАХТ), проведенную на фоне искусственной кратковременной гипергликемии, с последующей радикальной мастэктомией по Маддену. Лучевая терапия проводилась на аппарате «ТЕРАГАМ» обычным дробно-протяженным методом по 2 Гр в день, 5 фракций в нед до суммарной общей дозы 50 Гр и на зоны регионарного оттока – 40 Гр. Полихимиотерапия проводилась по схеме FАС, циклофосфан в дозе – 600 мг/м², доксорубин в дозе – 50–60 мг/м², 5-ФУ в дозе – 750 мг/м². Во второй группе проводился аналогичный курс НАХТ, за исключением того, что цитостатики внутривенно вводились

не в 200 мл 0,9 % раствора NaCl, а в 200 мл 20% раствора глюкозы без инсулина. У всех больных пальпаторно и с помощью УЗИ определялись аксиллярные лимфатические узлы. После операции эти данные сопоставлялись с результатами гистопатоморфологических исследований.

Результаты. В I группе единичные лимфатические узлы были выявлены у 24 (72,7 %) больных, во II группе – у 18 (56,2 %) больных. Множественные лимфатические узлы в I группе отмечались у 8 (24,3 %) больных, во II группе – у 12 (37,5 %) больных. Лимфоузлы не определялись: в I группе – у 1 (3,0 %) больной, во II группе – у 2 (6,3 %) больных. Послеоперационное морфологическое исследование аксиллярных лимфатических узлов показало, что наиболее часто глубокие деструктивные изменения злокачественных клеток в лимфатических узлах происходили во II группе, в которой больные получали химиолучевое лечение на фоне искусственной кратковременной гипергликемии. Отмечается клеточный полиморфизм с наличием светлой цитоплазмы в гигантских клетках в сочетании с одноядерными мелкими элементами. Наряду с этим отмечаются поля расплавленных клеток, вследствие деструкции раковых элементов.

Выводы. Совместное использование химио- и лучевой лечения усиливает степень лечебного патоморфоза в регионарных лимфатических узлах, а дополнительное включение в лечебный комплекс сеансов кратковременной искусственной гипергликемии, вызванной внутривенным введением концентрированного раствора 20 % глюкозы в количестве 600 мл, еще более повышает эффективность лечения.

ПРОЯВЛЕНИЯ СПОНТАННОГО АПОПТОЗА В КУЛЬТУРЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК

Д.А. ИЛЬИН

ГУ «НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН», г. Новосибирск

Актуальность. Активное распространение онкологических заболеваний в настоящее время диктует необходимость проведения исследова-

ний, направленных на изучение особенностей функционирования клеток опухоли. Одним из основных критериев, определяющих стабиль-

ность развития клеток, является их устойчивость к спонтанному апоптозу. Клеточная культура Нер-2 представляет собой перевиваемую линию клеток карциномы гортани человека и может быть использована при моделировании процесса спонтанного апоптоза в клетках злокачественной опухоли.

Цель исследования. Определение резистентности клеток культуры Нер-2 к спонтанному апоптозу.

Материал и методы. Объектом исследования были клетки культуры Нер-2, которые инкубировали в термостате при температуре 37 °C в среде Игла с гидролизатом лактальбумина, с добавлением L-глутамина и сыворотки крупного рогатого скота. Препараты фиксировали 50 % раствором этанола и окрашивали азур-эозином. Исходная концентрация посадки составляла 100 тыс. клеток культуры Нер-2. Подсчитывали количество клеток, имевших признаки апоптоза. Морфологическими критериями апоптоза считали: фрагментацию ядра с образованием микроядер с собственной ядерной оболочкой, фрагментацию цитоплазмы с отделением от клетки различных по величине фрагментов. Определяли концентрацию апоптозных телец на 100 клеток. В качестве дополнительных критериев (указывающих на адекватность функционирования культуры) определяли митотическую активность и численность клеток в состоянии некроза и дистрофии. Результаты оценивали на 24, 48, 72 и 96-й ч инкубации. Контролем служили культуры, инкубируемые в течение 24 ч.

Результаты. Результаты исследования указывают, что клетки культуры Нер-2 подвергались апоптозу с одинаковой частотой на 24, 48 и 72-й ч инкубации, что составляло 5 % от общего числа клеток. На 96-й ч наблюдения их количество снижалось в 2,2 раза по сравнению с контрольными культурами. Численность клеток с признаками фрагментации цитоплазмы превосходила количество клеток с фрагментацией ядра на все сроки экспозиции, за исключением 96-го ч, когда наблюдали диаметрально противоположную ситуацию. Количество апоптозных телец имело тенденцию к снижению, начиная с

72-го ч инкубации. Число некротизированных клеток прогрессивно увеличивалось, и на 96 ч было больше по сравнению с контрольным параметром в 2,1 раза. Показатели концентрации дистрофически измененных клеток на все сроки наблюдения не имели между собой достоверных различий, они снижались к 72-му ч экспозиции. Максимальные значения митотической активности были зарегистрированы через 72 ч инкубации. Количество клеток в состоянии митоза на указанный срок превосходило контрольный показатель в 3,8 раза.

Из вышесказанного следует, что в культуре Нер-2 отмечали высокую концентрацию клеток в состоянии апоптоза, которая затем уменьшалась. Митотическая активность напротив, сначала нарастала, достигая максимального уровня, и держалась на нем в течение 2 сут, а в дальнейшем (к 96-му ч инкубации) уменьшалась. Разнонаправленное течение указанных процессов, возможно, способствует поддержанию баланса между погибшими и новообразованными клетками, который оставался отрицательным на все сроки наблюдения. Большинство апоптозных клеток Нер-2 имели фрагментированную цитоплазму. Наивысшую концентрацию апоптозных телец находили через 48 ч от начала инкубации. Клетки подвергались некрозу одинаково часто на все сроки культивирования, за исключением повышения их содержания через 96 ч. Численность дистрофически поврежденных клеток на 72-й ч инкубации имела тенденцию к снижению.

Выводы. Таким образом, были выявлены морфологические различия и динамические изменения в активности течения апоптоза в культуре Нер-2 в зависимости от длительности инкубации. Баланс между погибшими и новообразованными клетками был отрицательным на ранних сроках наблюдения. Полученные результаты целесообразно использовать при моделировании *in vitro* процесса апоптоза в клетках опухоли при проведении различного рода прикладных и теоретических исследований, связанных с разработкой методов своевременной диагностики злокачественных новообразований.

ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ ПИЩЕВОДА

А.А. ИЩЕНКО, А.В. БЕЛОНОГОВ, Е.С. БАРЫШНИКОВ, А.А. ДИМОВ

*ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
Иркутский областной онкологический диспансер*

Актуальность. Рак пищевода среди онкологических заболеваний занимает 7-е место по Российской Федерации и составляет 6 человек на 100000 населения. На первом году жизни умирает до 80 % больных. Из этого числа до 70 % пациентов не подлежат радикальному лечению по причине распространенности опухолевого процесса или ввиду тяжелой сопутствующей патологии, что определяет актуальность разработки новых способов паллиативной помощи при раке пищевода.

Цель исследования. Оценить эффективность малоинвазивных хирургических способов восстановления энтерального питания у пациентов с неоперабельным раком пищевода, выполняемых с помощью эндохирургической техники.

Материал и методы. За период с 2000 по 2007 г. в Иркутском областном онкологическом диспансере выполнено 164 эндоскопических реканализации и 57 лапароскопических гастростомий при неоперабельном раке пищевода. Среди пациентов, которым выполнена реканализация было 139 (84 %) мужчин и 25 (16 %) женщин. Опухолевый стеноз располагался в средней трети пищевода у 93 (56,7 %) больных, в нижней трети – у 63 (38,4 %), в верхней трети – у 8 (4,8 %) пациентов.

Для выполнения реканализации использовалась эндоскопическая аппаратура фирмы Olympus и Pentax со стандартным набором цапок, а также цапки разработанные в клинике (с одной режущей браншей, изолированной браншей, для осуществления реканализации при сложном опухолевом канале). В качестве источника лазерного излучения применялся высокоэнергетический лазер – Nd: YAG (фирмы Dornier mediLas fibertom 4100, Германия). В группе больных, которым была выполнена эндоскопическая реканализация, 12 (7,3 %), паци-

ентам сначала накладывалась гастростома для осуществления ретроградной реканализации и обеспечения питания на этапе восстановления просвета пищевода. Восемью больным она была наложена лапароскопическим способом.

Результаты. Восстановление просвета пищевода выполнялось в виде лазерной реканализации, с помощью электрохирургических инструментов или сочетанием этих методов. Во всех восьми случаях реканализации при раке в/3 пищевода использовался комбинированный способ. При раке н/3 пищевода лазерная реканализация выполнялась у 25 пациентов, электрореканализация – у 16, комбинированная – у 22 больных. В наиболее многочисленной группе пациентов с опухолью с/3 пищевода лазерная реканализация выполнена в 28 случаях, лазерная – в 18, комбинированная – в 35. Когда выполнение эндоскопической реканализации было по различным причинам невозможно (периорганый рост опухоли, наличие респираторных фистул и др.), выполнялась гастростомия лапароскопическим способом, который был использован у 57 пациентов.

Для анализа была выбрана контрольная группа пациентов с гастростомией, наложенной лапаротомным доступом ($n=69$), и основная группа с гастростомией, выполненной лапароскопически ($n=57$). Средняя продолжительность вмешательства в основной группе составила $41,9 \pm 1,9$ мин, в контрольной – $82,5 \pm 3,8$ мин ($p<0,01$). Потребность в наркотических анальгетиках в основной группе снижалась до $0,6 \pm 0,2$ сут, по сравнению с контролем – $2,9 \pm 0,3$ сут ($p<0,01$). К самостоятельному передвижению больные в основной группе приступали на $1,8 \pm 0,3$ сут, в контрольной группе – на $2,8 \pm 0,3$ сут ($p<0,05$). Применение лапароскопической гастростомии сократило сроки пребывания больного в палате

интенсивной терапии и реанимации с $1,6 \pm 0,2$ койко-дня в контроле до $0,5 \pm 0,2$ в основной группе ($p < 0,01$), а в стационаре – с $13,3 \pm 1,2$ койко-дня до $4,0 \pm 0,5$. Осложнений и летальных исходов у больных с лапароскопической гастростомией не было. В контрольной группе наблюдался один летальный исход по причине гемаррагического панкреонекроза.

Выводы. Эндохирургические методики позволяют восстановить и поддерживать энтеральное питание у пациентов с опухолевым стенозом пищевода и при этом свести к минимуму осложнения в этой крайне тяжелой, истощенной группе больных.

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Н.В. КАЗЬМИНА

*Институт фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета,
г. Красноярск*

Актуальность. Лимфоциты, как клетки иммунной системы, связаны с регуляцией обмена целостного организма, и их метаболическое состояние оказывает влияние на выполнение ими специфических функций и определяет уровень иммунореактивности организма. В связи этим исследование клеточного метаболизма лимфоцитов у больных раком легкого представляется перспективным направлением, которое позволяет охарактеризовать функциональное состояние лимфоцитов при канцерогенезе и особенности метаболических процессов в зависимости от гистологического типа рака легкого.

Цель исследования. Сравнительное исследование активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных немелкоклеточным (НМКРЛ) и мелкоклеточным (МКРЛ) раком легкого.

Материал и методы. Проведен биолюминесцентный анализ активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у 140 здоровых людей и 138 больных раком легкого (НМКРЛ – 122, МРЛ – 16). Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах ($1Е = 1$ мкмоль/мин) на 10^4 клеток. Описание выборок производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде $25 (C_{25})$ и $75 (C_{75})$ процентилей (Me ; $C_{25} - C_{75}$). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Результаты. У больных НМКРЛ и МРЛ по сравнению с контролем выявлено ингибирование ряда пластических и энергетических процессов. В частности, понижение активности аэробной реакции лактатдегидрогеназы (НАД-ЛДГ) при НМКРЛ ($3,25$; $0,21 - 21,92$, $p < 0,05$) и МРЛ ($2,5$; $0,24 - 3,35$, $p < 0,001$) значительно снижает уровень концентрации интермедиатов для цикла трикарбоновых кислот. Также у больных НМКРЛ и МРЛ наблюдалось статистически значимое понижение интенсивности НАДФ-зависимых реакций малатдегидрогеназы (НАДФ-МДГ), глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ), изоцитратдегидрогеназы (НАДФ-ИЦДГ) и НАД-зависимой реакции малатдегидрогеназы (НАД-МДГ). Это свидетельствует о том, что у больных НМКРЛ и МРЛ в лимфоцитах крови происходит снижение интенсивности аэробной энергетики, а также ингибирование процессов общего обмена энергией и биосинтеза триглицеридов, жиров и фосфолипидов. О нарушении аминокислотного обмена можно судить по недостаточной активности НАДФ-ГДГ, так как этот фермент катализирует основной этап биосинтеза аминокислот. Особенностью больных НМКРЛ являлось снижение интенсивности пентозофосфатного пути, что обусловлено низкой активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) ($2,37$; $0,46 - 8,69$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($4,29$; $0,89 - 13,63$). Наряду с этим при НМКРЛ в лимфоцитах крови наблюдалось стимулирование цикла трикарбоновых кис-

лот путем понижения активности обратных реакций малатдегидрогеназы (НАДН-МДГ) и НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДН-ГДГ). У больных МКРЛ в лимфоцитах также снижена активность прямой реакции НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ) (1,48; 0,92–2,97, $p < 0,05$) по сравнению с контролем (5,64; 0,46–16,76), что свидетельствует о нарушении аминокислотного и азотистого обмена. Кроме того, наряду с ингибированием аэробной реакции НАД-ЛДГ, у больных МРЛ снижена активность анаэробной реакции лактатдегидрогеназы (НАДН-ЛДГ), что обуславливает также ингибирование гликолиза.

При сравнении уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах у больных НМРЛ и МРЛ между собой выявлены статистически значимые различия. У больных МРЛ (в отличие от НМРЛ) показано повышение активностей НАД-зависимой реакции изоцитратдегидрогеназы (НАД-ИЦДГ) (28,11; 1,47–48,29, $p < 0,01$) и НАДН-ГДГ (58,63; 35,32–72,05, $p < 0,01$) при значительном снижении активности НАДН-ЛДГ (0,00; 0,00–9,79, $p < 0,05$). Следовательно, у больных МРЛ про-

исходит стимулирование аэробной энергетики (повышение активности НАД-ИЦДГ) и отток субстратов на реакции аминокислотного обмена через глутаматдегидрогеназу – повышение активности НАДН-ГДГ. Однако значительное снижение активности НАДН-ЛДГ в лимфоцитах у больных МРЛ свидетельствует об ингибировании гликолитического расщепления глюкозы.

Выводы. У больных раком легкого метаболический статус лимфоцитов крови характеризуется ингибированием реакций синтеза липидов, нарушением аминокислотного обмена, разнонаправленными изменениями активности дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот и снижением активности притока интермедиатов в цикл Кребса с реакцией аминокислотного обмена. Анализ активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах у больных НМРЛ и МРЛ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность и реактивность метаболических процессов в зависимости от гистологического типа рака легкого.

УРОВЕНЬ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ПЕРИКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ И С ПЕРЕВИТОЙ ЛИМФОСАРКОМОЙ ПЛИССА ПОСЛЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

А.А. КИРИЛОВ, И.П. ИВАНОВА

*НИИ прикладной и фундаментальной медицины, г. Нижний Новгород
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»*

Актуальность. В последнее время большой интерес представляет возможность использования высокоэнергетического импульсного воздействия (ВЭИВ) в медицине. При генерации в межэлектродном промежутке нарабатывается большое количество высокоэнергизованных электронов, свободных радикалов, активных форм кислорода, световой поток излучает в диапазоне 180–800 нм. Воздействие этих факторов на молекулы био-

логических субстратов приводит к образованию химически активных частиц, которые участвуют в свободнорадикальных процессах организма. Это свойство ВЭИВ может быть использовано как средство торможения опухолевого роста, так как известно, что в опухоли перекисное окисление липидов (ПОЛ) понижено вследствие большого количества в ней антиоксидантов, а в организме с опухолью, наоборот, повышено.

Цель исследования. Изучение влияния ВЭИВ на уровень ПОЛ плазмы крови животных с перевитой лимфосаркомой Плиса (ЛСП).

Материал и методы. Объектом исследования являлись беспородные белые крысы самцы массой 180–250 г. Воздействию ВЭИВ в течение 100 и 300 с подвергалась брюшная область интактных животных и с перевитой ЛСП (размер опухоли 1х1 см). Генерация ВЭИВ проводилась однократно. Плазму крови отбирали у животных с перевитой лимфосаркомой через 6 сут, а у интактных на 1, 6 и 12-е сут после высокоэнергетического воздействия. Для контроля отбирали образцы крови интактных животных и животных с экспериментальной лимфосаркомой без воздействия ВЭИЭФ на 6-е сут после перевивки опухолевого штамма. Штамм лимфосаркомы Плисса приобретен в РОНЦ им. Блохина.

Об интенсивности ПОЛ судили по количеству образовавшихся первичных и вторичных продуктов ПОЛ диеновым и триеновым конъюгатам. Экстракцию липидов из анализируемого материала проводили методом Фолча. К пробам крови, взятым в количестве 0,1 мл, приливали по 4 мл смеси хлороформ-метанол (2:1). Затем пробирки с пробами термостатировали 15 мин при температуре 45 °С. После добавляли по 1 мл 0,75 % КСІ для разделения фаз, отбрасывали верхнюю фракцию и к нижней фракции, в которой остались липиды, приливали по 5 мл смеси хлороформ:метанол:КСІ (3:47:48). Один миллилитр смеси экстрагированных липидов выпаривали на водяной бане, добавляли 4 мл смеси метанол-гексан (5:1). Для определения диеновых конъюгатов (ДК) спектрофотометрировали при длине волны 233 нм, триеновых конъюгатов (ТК) – 275 нм. Количество ДК и ТК выражали в относительных единицах.

Результаты. В ходе работы показано, что при обработке интактных животных ВЭИВ в течение 100 и 300 с в 1-е сут после воздействия в крови происходит интенсификация процессов ПОЛ. Увеличивается количество ТК соответственно в 3,8 и 5,5 раза, количество ДК – в 3 и

2,7 по сравнению с контрольной серией. Через 6 сут после воздействия в течение 100 с количество ДК возросло на 37,9 %, ТК – в 2,9 раза, после воздействия в течение 300 с количество ДК не отличалось от нормальных значений, а количество ТК было выше нормы в 2,6 раза. Через 12 сут после воздействия в течение 100 с количество ДК и ТК уменьшилось соответственно в 4,7 и 2,3 раза по сравнению с животными без воздействия. При обработке ВЭИВ 300 с результаты достоверно не отличались от контроля и составили 27,6 – ДК и 12,8 – ТК. При изучении влияния ВЭИВ на животных с перевитой опухолью показано, что на 6-е сут после перевивки опухолевого штамма в крови крыс резко повысился уровень ПОЛ, что наглядно продемонстрировало увеличение количества ДК до 102 отн.ед., ТК до 35 отн.ед., в 3,6 и 3 раза соответственно по сравнению с интактными животными. После воздействия ВЭИВ в течение 100 с на животных с экспериментальной опухолью наблюдалось снижение количества ДК до уровня интактных животных без воздействия и увеличение количества ТК – на 70,6 % по сравнению с животными с экспериментальной лимфосаркомой без воздействия. В случае действия ВЭИВ в дозе 300 с в крови животных с опухолью наблюдалось восстановление количества ДК и ТК до нормальных значений и составило 29,8 – ДК и 10,1 – ТК.

Выводы. Высокоэнергетическое импульсное воздействие в течение 100 и 300 с на интактных животных вызывает интенсификацию первичных и вторичных продуктов ПОЛ в 1-е и 6-е сут, восстановление процессов ПОЛ до контрольных значений происходит к 12-м сут после воздействия. Воздействие ВЭИВ на животных с экспериментальной лимфосаркомой в течение 100 с вызывало снижение первичных продуктов ПОЛ и возрастание вторичных продуктов ПОЛ. Воздействие на животных с лимфосаркомой в течение 300 с не оказывало влияния на уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАТУСА МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ ОПУХОЛЕВОЙ СУПРЕССИИ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК КРОВИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Е.В. КОЛЕСНИКОВА¹, П.П. ЛАКТИОНОВ¹, П.И. ШЕЛЕСТЮК², С.А. ТУЗИКОВ³,
В.В. ВЛАСОВ¹, Е.Ю. РЫКОВА¹

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск¹

ГУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Новосибирск²

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»³

Актуальность. Рак желудка (РЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре общей летальности от онкологических заболеваний. Важнейшим условием успешного лечения РЖ является обнаружение опухолевого процесса на ранних стадиях. Известно, что инактивация ряда генов опухолевой супрессии в результате aberrантного метилирования их промоторных областей является одним из наиболее распространенных и ранних событий, приводящих к опухолевому перерождению клеток, а анализ статуса метилирования промоторных областей этих генов позволяет выявить опухолевый процесс на ранних этапах трансформации нормального фенотипа клетки в раковый.

Цель исследования – поиск ДНК маркеров, пригодных для диагностики и мониторинга РЖ.

Материал и методы. Циркулирующие ДНК из элюатов с поверхности форменных элементов крови здоровых доноров (n=20) и больных раком желудка II–IV стадии (n=22) выделяли коммерческим набором (blood DNA isolation kit, BioSilica, Russia). Исследование метилирования промоторных областей генов MGMT, p15, hMLH1 в цирДНК производили при помощи

метода ПЦР, специфичной к метилированию (метПЦР)

Результаты. Гиперметилирование промоторных участков генов MGMT, p15 и hMLH1 было обнаружено в образцах цирДНК, выделенных из элюатов с поверхности форменных элементов крови больных раком желудка в 70, 50, 25 % случаев соответственно. Изменение статуса метилирования хотя бы одного из генов встречалось у 74 % больных. Гиперметилирование промоторных участков генов MGMT, p15 и hMLH1 в образцах, связанных с клеточной поверхностью цирДНК здоровых доноров, наблюдалось у 36, 18 и 9 % соответственно. Изменение статуса метилирования хотя бы одного из генов встречалось у 45 % здоровых доноров.

Выводы. Метод, основанный на определении aberrантного метилирования промоторных областей генов MGMT, p15 и hMLH1 в цирДНК, элюированных с поверхности клеток крови, позволяет диагностировать рак желудка с чувствительностью 74 % и специфичностью 55 %. При использовании пары генов p15 и hMLH1 специфичность диагностики возрастает до 72 %, однако чувствительность снижается до 65 %.

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПАКЛИТАКСЕЛА

О.В. КОЛОТОВА, Е.П. ФЕДОРОВА, Л.А. ЕРМОЛАЕВА, А.А. ЧУРИН

ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. В наше время онкопатология входит в число наиболее распространенных причин смерти населения всех возрастных групп.

Несмотря на достигнутый прогресс в лечении онкологических заболеваний с помощью современных противоопухолевых препаратов, таких

как паклитаксел, остается значимой проблема повреждения клеток здоровых тканей вследствие низкой селективности антибластных средств. Следовательно, актуальным является поиск препаратов, снижающих побочное токсическое действие цитостатиков.

Цель исследования. Изучение гено-, гемато- и гепатотоксичности паклитаксела, а также, возможности коррекции выявленных эффектов.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 80 мышах-самцах и самках – линии СВА/СaLac и 100 беспородных крысах-самках. Паклитаксел мышам вводили однократно внутрибрюшинно в максимально переносимой дозе (МПД) 40,0 мг/кг, крысам однократно внутривенно в МПД – 5,0 мг/кг. В качестве позитивного контроля мышам вводили однократно внутрибрюшинно циклофосфан в дозе 20 мг/кг, в качестве негативного контроля использовали физиологический раствор. Для снижения генотоксичности совместно с паклитакселем мышам вводили тиофан (полифункциональный антиоксидант) в дозе 30 мг/кг внутривенно однократно или курсом в течение 5 дней. Для оценки цитогенетических нарушений через 6, 12, 24, 48 ч и на 5-е, 14-е сут исследовали состояние хромосом метафазных пластинок костного мозга (содержание поврежденных метафаз, число aberrantных хромосом, полиплоидные клетки) по модифицированному методу Форда. Изучение показателей кроветворных органов проводили стандартными гематологическими методами. Показатели форменных элементов в периферической крови определяли на гематологическом анализаторе Abacus. Цитологические препараты окрашивали комбинированно фиксатором-красителем Май-Грюнвальда и азури-В-эозином по Нохту. Исследования печени крыс проводили с помощью морфологических и биохимических методов. Результаты обрабатывали, используя критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. На цитогенетических препаратах костного мозга через 24 ч после внутрибрюшинного введения паклитаксела у мышей наблюдалось достоверное увеличение доли поврежденных клеток за счет хроматидных разрывов хромосом. В остальные сроки наблюдения число структурных изменений хромосом оставалось на уровне контрольных значений. На 6-м ч наблюдения после введения препарата

значительно возрастал процент полиплоидных клеток, и максимальное их накопление отмечалось через 48 ч. Под влиянием циклофосфана в метафазных пластинках костного мозга наблюдалось достоверное повышение доли клеток с aberrациями хромосом по сравнению с негативным контролем. Сравнение с циклофосфаном показало, что генотоксичное действие паклитаксела менее выражено и носит обратимый характер.

Через 24 ч после сочетанного применения корректора тиофана с паклитакселем обнаружено снижение доли поврежденных генетических структур клеток костного мозга до уровня контрольных значений и достоверное повышение количества полиплоидных клеток по сравнению с группой животных, которым был введен паклитаксел. Курсовое введение тиофана, предшествующее введению паклитаксела, вызывало достоверное снижение количества aberrantных метафаз, количество полиплоидных клеток осталось без изменений.

Введение паклитаксела в МПД в ранние сроки у крыс вызывало развитие гипоплазии костного мозга: снижение содержания незрелых и зрелых гранулоцитов, эритрономобластов и лимфоцитов. В периферической крови в этот период наблюдалось развитие лейкопении за счет снижения абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов. На 30-е сут после введения препарата все показатели костного мозга достигали уровня контрольных значений. В периферической крови абсолютное количество лейкоцитов оставалось сниженным в течение всего периода исследования. Введение тиофана снижало токсическое действие паклитаксела, увеличивая общую клеточность костного мозга. Наблюдалось повышение числа сегментоядерных лейкоцитов на 5-е сут и лимфоцитов на 30-е сут наблюдения.

Однократное внутривенное введение паклитаксела вызывает в печени крыс изменения, соответствующие острому токсическому гепатиту. При гистологическом исследовании обнаружены: воспалительная инфильтрация паренхимы и портальных трактов, моноцеллюлярные некрозы, жировая дистрофия гепатоцитов. Биохимическое исследование показало увеличение активности ферментов АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и

маркера ПОЛ – МДА в сыворотке крови. Наиболее выраженные нарушения отмечались на 10-е, 15-е сут после инъекции паклитаксела. Введение тиюфана приводило к снижению воспалительной инфильтрации паренхимы печени, усиливало процессы регенерации, уменьшало выраженность жировой дистрофии гепатоцитов и устраняло явления отека печеночных балок. Тиюфан эффективно снижал гиперферментацию, вызванную введением паклитаксела.

Таким образом, применение в качестве фармакологического корректора тиюфана приводит к снижению неспецифического токсического действия паклитаксела, повреждающее действие противоопухолевого препарата на генетические структуры становится менее выраженным. Введение тиюфана способствует нормализации процессов кроветворения, улучшению метаболизма и регенерации печени крыс.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ D2

А.В. КОМИССАРОВ, К.В. СЕМИКОПОВ, В.Г. МАСЛОВ, И.Р. АХМЕТОВ,
А.А. АНТОНОВ, Е.А. ШЕМЕТОВ

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»

Цель исследования. Изучить влияние комбинации предоперационной лучевой терапии и расширенных оперативных вмешательств с лимфодиссекцией D2 на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком желудка.

Материал и методы. На выборке из 153 больных раком желудка не старше 65 лет, получавших лечение в 2003–2006 гг., проведен анализ выживаемости по Каплану–Майеру с учетом влияния основных прогностических факторов: стадии заболевания, регионарного метастазирования, формы роста, морфологической структуры и локализации опухоли. Выделены следующие группы: 1-я группа – предоперационная лучевая терапия (ЛТ) и операция с ЛД D0–1 – 56 больных, 2-я группа – ЛТ и ЛД D2 (основная группа) – 37 больных, 3-я – без ЛТ с ЛД D2 – 31 пациент, 4-я – без ЛТ с ЛД D0–1 – 29 больных. Предоперационная ЛТ проводилась средними фракциями по 5 Гр в течение 5 дней до СОД 25 Гр.

Результаты. При инфильтративно-язвенной форме роста общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость в 1-й группе составили 51,9 % и 43,2 %, во 2-й группе – 94,7 %, в 3-й группе – 85,7 %, в 4-й группе – 46,3 % ($p=0,028$ и $p=0,02$). При низкодифференцированной аденокарцино-

ме эти показатели составили в 1 группе – 34,4 % и 29,5 %, во 2-й – 88,9 %, в 3-й – 53,1 % и 53,2 %, в 4-й – 29,2 % ($p=0,223$ и $p=0,187$). При N+ в 1-й группе – 19,9 % и 11 %, во 2-й – 58,5 %, в 3-й – 25,9 % и 38,2 %, в 4-й – 29,2 % и 51,3 % ($p=0,521$ и $p=0,478$). Анализ непосредственных результатов показал, что в 1-й группе частота осложнений и летальность составили 34,2 % и 1,3 % соответственно, во 2-й группе – 26,5 % и 4 %, в 3-й группе – 23,7 % и 5,3 %, в 4-й группе – 20,9 % и 4,5 % ($p>0,05$). Не отмечено достоверных различий между группами в структуре послеоперационных осложнений, в том числе и по гнойно-септическим процессам. В частности, группы оказались сопоставимы по частоте таких наиболее грозных осложнений, как несостоятельность швов анастомоза и культы двенадцатиперстной кишки.

Выводы. Предоперационная ЛТ не оказалась альтернативой ЛД D2 при наличии таких прогностически неблагоприятных факторов, как инфильтративно-язвенная форма роста, низкодифференцированная аденокарцинома, N+. Комбинация предоперационной ЛТ и ЛД D2 не привела к увеличению частоты и изменению структуры послеоперационных осложнений и летальности.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ АБЛЯЦИЯ ГИПОФИЗА УЗКИМ ПУЧКОМ ПРОТОНОВ КАК ЭТАП СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Б.В. КОНДРАТЬЕВ, В.М. ВИНОГРАДОВ, Р.А. ШАЛЕК,
Т.В. ПУШКАРЕВА, М.В. КОПАНЕВА

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных диссеминированным и местно-распространённым раком предстательной железы путем использования лучевой абляции гипофиза узкими пучками протонов с энергией 1000 МэВ как этапа системного лечения.

Материал и методы. Разработан и применен метод стереотаксической абляции передней доли гипофиза узкими пучками протонов энергией 1000 МэВ. Отличительной особенностью метода является возможность локального воздействия на аденогипофиз, что позволяет избежать осложнений, связанных с повреждением задней доли гипофиза (развитие водно-электролитных нарушений). Протонная терапия отличается от традиционно применяемых методов лучевого лечения рядом преимуществ: она практически не повреждает лежащие рядом гипоталамус, черепно-мозговые нервы, ствол мозга, мозговые сосуды.

Результаты. Применяемый метод лучевой «гипофизэктомии» (ГЭ), в особенности при лечении больных раком предстательной железы III–IV стадий, является комплексным, патогенетическим вариантом симптоматической гормонотерапии. После выполненных нами 98 ГЭ протонным пучком мы не наблюдали водно-электролитных нарушений, что подтверждает селективность лучевого воздействия на переднюю долю гипофиза. Известно, что у больных РПЖ выявляются повышенные показатели уровня ряда гормонов гипофиза: фолликулостимулирующего (ФСГ), пролактина, тиреотропного (ТТГ), соматотропного (СТГ). Отмечено также некоторое снижение лютеинизирующего (ЛГ) гормона, что связано с по-

давлением его высокими уровнями тестостерона у данного контингента больных.

Для коррекции патологически измененного гормонального фона, который создается с развитием опухолевого процесса, целесообразна ГЭ. Наиболее щадящим вариантом воздействия является разработанная нами методика лучевой ГЭ. Исследованы исходные уровни некоторых гормонов у больных РПЖ перед ГЭ. Средний уровень пролактина у больных был выше нормы и составлял $298,9 \pm 19,0$ мМЕ/л ($n=95$), уровень ЛГ был ниже нормы – $11,4 \pm 1,5$ мМЕ/л ($n=61$), уровень ФСГ превышал нормальные показатели – $20,6 \pm 2,8$ МЕ/Л ($n=61$). Средние значения уровня тестостерона составляли $8,9 \pm 0,3$ нмоль/л ($n=94$). Также были прослежены уровни этих гормонов после лучевой ГЭ. Наблюдается выраженная тенденция к снижению уровня тропных гормонов гипофиза: через 1 год уровень пролактина в исследуемой группе составил $247,9 \pm 11,7$ мМЕ/л ($n=62$, $p<0,05$), ФСГ – $7,3 \pm 0,7$ МЕ/Л ($n=62$, $p<0,05$), ЛГ – $4,6 \pm 0,3$ мМЕ/л ($n=56$, $p<0,05$). Содержание тестостерона в сыворотке крови больных РПЖ через 1 год после протонной ГЭ составило $5,5 \pm 0,1$ нмоль/л ($n=56$, $p<0,05$). Нами был оценен уровень PSA у данной группы больных. До лучевой абляции гипофиза среднее его значение было $24,6 \pm 0,9$ нг/мл ($n=98$), через 1 год после протонной ГЭ – $9,8 \pm 0,6$ нг/мл ($n=60$, $p<0,05$). Нормализация уровня PSA отражает положительную динамику после проведенного лечения, что указывает на эффективность данного метода.

Известен также анальгезирующий эффект ГЭ у больных с костными метастазами РПЖ. Так, среди больных с распространенным метастатическим поражением скелета у 70 % наблюдался

выраженный анальгезирующий эффект. У 3 % больных отмечен регресс очагов поражения в костях, у 8 % отмечено уменьшение очагов гиперфиксации радиофармпрепарата, еще у 3 % произошла трансформация остеолитических метастазов в остеосклеротические. Лучевых осложнений среди больных, которым была выполнена протонная ГЭ, не отмечено. Положительный эффект наблюдался спустя 6–12 мес после лечения и характеризовался снижением уровня тропных гормонов гипофиза, следствием чего была отмена гормонотерапии, стабилизация процесса, отсутствие или минимальная выраженность болевого синдрома.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что разработанная методика стереотаксической абляции передней доли гипофиза узкими пучками протонов энергией 1000 МэВ для лечения рака простаты позволяет

избирательно воздействовать на аденогипофиз и избежать водно-электролитных нарушений. Протонные пучки безболезненны, не нарушают целостности кожных покровов, слизистых оболочек и костей черепа, при них исключены послеоперационные осложнения. Наши наблюдения показали, что выполнение селективной стереотаксической абляции аденогипофиза приводит к длительному купированию болевого синдрома, обусловленного костными метастазами рака простаты, уменьшает андрогенную стимуляцию предстательной железы, улучшает качество жизни больных, относящихся к IV клинической группе. Предложенный метод может применяться в лечении прогрессирующего метастатического РПЖ, сопровождающегося болевым синдромом, особенно в случае, когда другие методы лечения исчерпаны или по каким-либо причинам недоступны.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ УБИКВИТИЛИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖИВОТНЫХ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

Е.В. КОНДРАТЬЕВА, А.С. ШОРИНА, А.Л. ЧЕРНОРУДСКИЙ, М.Р. ГАЙНУЛЛИН

*НИИ прикладной и фундаментальной медицины, г. Нижний Новгород
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»*

Введение. Убиквитилование – процесс посттрансляционной модификации внутриклеточных белков за счет ковалентного присоединения к белку-мишени полипептидной цепи убиквитина. Показано вовлечение убиквитилования в развитие многих важнейших клеточных процессов: апоптоза, экспрессии генов, репарации ДНК, индукции воспалительного ответа, регуляции клеточного цикла. Кроме того, показано участие убиквитилования в патогенезе различных форм злокачественных новообразований. В результате присоединения убиквитина происходит изменение активности белков, относящихся к группе протоонкогенов, супрессоров опухолевого роста и транскрипционных факторов. Внутриклеточный уровень различных компонентов системы убиквитина: мономерного убиквитина, разветвленных мульт

тиубиквитиновых цепей и убиквитин-белковых конъюгатов (УБК) может варьировать в зависимости от изменения функционального состояния клетки. В условиях патологии содержание убиквитина и УБК также подвержено значительным изменениям. Соответственно, может изменяться их концентрация в физиологических жидкостях организма. Состояние системы убиквитина тесно связано с патогенетическими механизмами малигнизации, что определяет актуальность представленной работы. Кроме того, динамика содержания убиквитина и его дериватов в плазме крови может быть значимым диагностическим и прогностическим критерием.

Цель исследования. Оценка динамики содержания убиквитина и УБК в плазме крови животных с лимфосаркомой Плисса на разных стадиях развития опухоли.

Материалы и методы. Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. В представленной работе использовалась модель лимфосаркомы Плисса. Модель неоплазии создавали путем подкожной трансплантации клеток опухолевого штамма, приобретенного в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Блохина РАМН (г. Москва). Забор крови у животных-опухоленосителей производился на 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-й день от начала перевивки опухоли.

В качестве объекта исследования использовалась цельная плазма крови, а также пробы, полученные после фракционирования плазмы восходящими концентрациями сульфата аммония (12,5; 25; 40 %). Исследование убиквитина и убиквитин-белковых конъюгатов проводили иммунохимически. Для детекции убиквитина и УБК использовали поликлональные антитела к убиквитину (фирма DAKO). Данные иммунохимического экспресс-теста (Dot Blotting) подтверждались результатами иммуноблоттинга.

Результаты. Распределение антиубиквитиновой иммунореактивности у животных-опухоленосителей на ранних стадиях развития опухоли (в период с 3-го по 9-й день с момента перевивки) в цельной плазме крови и во фракциях, полученных после воздействия сульфатом аммония, сходно с показателями интактных животных. Начиная с 12 дня с момента перевивки установлено усиление антиубиквитиновой иммунореактивности в цельной плазме крови животных-опухоленосителей. Изучение содержания убиквитина и УБК во фракциях, полученных после воздействия сульфатом аммония, в данной группе животных показало специфическое изменение количественного и

качественного состава убиквитилированных белков. В частности, на поздних стадиях развития опухоли регистрируется растущий сигнал от убиквитина и УБК в осадке, полученном после высаливания 12,5 % сульфатом аммония и во фракции супернатанта, полученной после высаливания 40 % сульфатом аммония. У интактных животных данные фракции характеризуются негативной антиубиквитиновой иммунореактивностью.

Полученные результаты свидетельствуют об изменении пула убиквитилированных белков в плазме крови животных-опухоленосителей. Патогенетическая интерпретация представленных данных неоднозначна. С одной стороны, выявленные изменения могут отражать процессы, происходящие в ткани опухоли. С другой стороны, нельзя исключить возможности реактивных изменений проницаемости мембран форменных элементов крови. Для решения этого вопроса в дальнейшем планируется идентификация убиквитилированных белков, детектируемых в плазме крови на поздних стадиях малигнизации, протеомными методами. Кроме того, планируется изучение содержания убиквитина и УБК в плазме крови пациентов на разных стадиях развития опухолевого процесса.

Выводы. Изучение динамики содержания убиквитина и УБК в плазме крови является эффективным методом расшифровки механизмов опухолевого роста, а также служит инструментом идентификации новых опухолевых маркеров. Уровень УБК может служить диагностическим и прогностическим критерием при онкологической патологии и может быть предложен как основа для дальнейшей разработки новых диагностических тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКТИЧЕСКОЙ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

М.В. КОПАНЕВА, В.М. ВИНОГРАДОВ, Р.А. ШАЛЕК, Д.Л. КАРЛИН,
Т.В. ПУШКАРЁВА, Б.В. КОНДРАТЬЕВ

*ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург*

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных с аденомами гипофиза (АГ) путем использования стереотактической лучевой терапии узкими пучками протонов с энергией 1000 МэВ.

Материал и методы. Всего с 1975 г. по настоящее время на синхроциклотроне ПИЯФ облучение проведено 464 больным с АГ, из них у 427 наблюдались гормональноактивные АГ. Облучение осуществлялось на медицинском протонном комплексе ПИЯФ им. Б.П. Константинова с использованием метода двухосевого маятникового облучения напролёт. Энергия пучка протонов составляла 1000 МэВ. Проанализированы результаты стереотактической протонной терапии (СПТ) и показатели гормонального статуса при различных видах гормональноактивных АГ.

Результаты. Пролактиномы (114 чел.). Гормональный статус прослежен у 109 больных. Достоверное снижение уровня пролактина крови отмечено через 5 лет с положительной динамикой в последующие годы наблюдения: до облучения уровень пролактина в среднем составлял $4898,4 \pm 342,6$ мМЕ/л, через 5 лет – $1398 \pm 330,1$ мМЕ/л ($p < 0,05$). В сроки от 1 до 6 лет беременности наступили у 30 пациенток. У 21 женщины, пожелавшей сохранить беременность, она закончилась рождением здоровых детей, причем в 4 случаях состоялись повторные роды. Излечение в сроки наблюдения от 5 и более лет отмечено у 80 % пациентов, стабилизация – в 15 %, прогрессирование – в 5 % случаев.

Кортикотропиномы (108 чел.). Прослежено 79 больных. Достоверное снижение уровней кортизола и АКТГ было сопряжено с наступлением клинической ремиссии у 92 % больных. Уровень кортизола до лечения в среднем состав-

лял: утром $871 \pm 38,4$ нмоль/л, вечером – $718,6 \pm 36,0$ нмоль/л; АКТГ – утром $58,4 \pm 21,2$ пг/мл, вечером – $50,9 \pm 18,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Через 5 лет после СПТ уровни указанных гормонов составили: кортизол утром $463,8 \pm 41,3$ нмоль/л, вечером – $279,0 \pm 37,0$ нмоль/л; АКТГ – $26,7 \pm 4,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Излечение в отдаленные сроки (7–8 лет и более) составляло 96 %, прогрессирование отмечено у 4 % пациентов. Полная клиническая ремиссия проявлялась исчезновением сахарного диабета, нормализацией показателей артериального давления, регрессом патологического ожирения со снижением массы тела, уменьшением гипертрихоза и катаболических изменений кожи, восстановлением менструальной функции и фертильности.

Соматотропиномы (205 чел.). Гормональный статус в динамике был исследован у 200 пациентов этой группы. Уровень СТГ до лечения составлял $20,6 \pm 1,22$ нг/мл. Через 5 лет после СПТ отмечено достоверное снижение средних значений СТГ, сопровождавшееся обратным развитием клинических симптомов: содержание СТГ в крови пациентов – $11,24 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,05$). Стойкое излечение и полная нормализация показателей СТГ отмечались в отдаленные сроки наблюдения у 86 % прослеженных больных.

Из осложнений СПТ следует отметить лучевые реакции, связанные с раздражением черепно-мозговых нервов, проходящих в кавернозных синусах, проявляющиеся приходящим слезотечением, герпетическими высыпаниями на лице. Из поздних осложнений в единичных наблюдениях отмечались височные эпилептические эквиваленты. Благодаря МРТ появилась возможность учитывать лучевые нагрузки на функциональнозначимые анатомические структуры. С 1998 г. МРТ области турецкого

седла выполнено 56 больным АГ. Определялось расстояние между медио-базальными отделами височных долей головного мозга, расстояние от диафрагмы турецкого седла до хиазмы. По данным МРТ рассчитаны дозы на хиазму, кавернозные синусы и медио-базальные отделы височных долей головного мозга. У больных АГ доза на хиазму составила в среднем $1,91 \pm 0,13$ Гр, на кавернозные синусы – $13,09 \pm 0,40$ Гр, на МБО – $7,04 \pm 0,26$ Гр при средней СОД 81,52 Гр (30–100 Гр). Поздние лучевые осложнения в виде приступов височной эпилепсии, потребовавших назначения противосудорожных препаратов, наблюдались только у одной больной (1,8 %). За весь период наблюдения ни у одного пациента, благодаря выраженному краевому

градиенту дозы протонного пучка, не было повреждения хиазмы и задней доли гипофиза. Максимальный эффект СПТ отмечается к 5 годам, несмотря на то, что МРТ признаки «пустого турецкого седла» у большей части пациентов формируются к 2–3 годам и подтверждают отсутствие аденомы.

Выводы. Физические особенности пучка и методика лечения обеспечивают максимальную концентрацию излучения в небольшой зоне, что позволяет избежать тотального поражения секретирующих клеток гипофиза. Таким образом, облучение эндоселлярных АГ протонным пучком синхротрона ПИЯФ по разработанной методике является безопасным и высокоэффективным методом лечения.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ ПРИ ГОЛОСОВОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛАРИНГЭКТОМИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Е.А. КРАСАВИНА, С.Ю. ЧИЖЕВСКАЯ, Р.В. МЕЩЕРЯКОВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Основным методом лечения больных раком гортани является комбинированный, где ведущим компонентом остается хирургическое вмешательство. Оперативное лечение в объеме ларингэктомии неизбежно приводит не только к косметическим изменениям, но и к возникновению тяжелых функциональных нарушений дыхания и полной утрате звучной речи. Восстановление нарушенных функций – одна из основных задач реабилитации в послеоперационном периоде.

Цель исследования. Улучшение качества жизни ларингэктомированных больных путем голосовой реабилитации с применением биологической обратной связи.

Материал и методы. В исследование включено 42 больных раком гортани III–IV стадии после ларингэктомии. Голосовая реабилитация проводилась по методике восстановления голосовой функции с использованием биологической обратной связи на основе математического моделирования голосообразования, разработанной в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Логовосстановительная терапия проводится в ранний

послеоперационный период после снятия швов и удаления носопищеводного зонда. Для голосовых тренировок применяется реабилитационный комплекс «РЕАЛОГ». Использовалось три типа голосовых тренировок: вызывание звука псевдоголоса, увеличение длительности фонации, увеличение частоты основного тона. Для каждого типа тренировок использовался определенный набор параметров.

Результаты. Голосовая функция восстановлена у 92,8 % пациентов в сроки от 10 до 30 дней. На этапах логотерапии проводился спектральный анализ компонентов речевого сигнала, было выявлено, что вследствие голосовых тренировок частота основного тона гласных [а], [о], [и] увеличилась у всех больных с 30–40 Гц до 80–162 Гц. Длительность фонации при появлении псевдоголоса в отраженной речи составляла 50–80 мс, к концу логовосстановительной терапии этот показатель увеличился в среднем до 850 мс, а в отдельных случаях до 2500–3000 мс. Относительная нестабильность частоты основного тона гласных [а], [о], [и] в результате реабилитационных мероприятий снизилась

в среднем на 30 %. Соотношение полезного сигнала к шуму увеличилось с –20 дБ до 18 дБ и приблизилось к значениям, свойственным нормальной речи. Длительность паузы во фразе между словами уменьшилась с 700 мс до 270 мс. Благодаря применению биологической обратной связи для формирования и закрепления навыка пищеводной фонации при голосовых тренировках пациент получал возможность контролировать и целенаправленно изменять такие параметры формируемого голоса, как

частота основного тона и длительность фонации псевдоголоса. Это позволило использовать компенсаторные возможности организма и ускорить процесс формирования речевых навыков.

Выводы. Таким образом, применение методики восстановления голосовой функции с использованием биологической обратной связи и компьютерных технологий позволяет повысить эффективность восстановления голосовой функции, сократить сроки и улучшить качество жизни больных после ларингэктомии.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

М.Е. КУЗНЕЦОВА

*ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург*

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время занимает в мире первое место среди всех злокачественных новообразований женских половых органов. Одним из основных методов лечения больных РШМ является лучевая терапия (ЛТ). Неудовлетворенность результатами ЛТ местно-распространенного РШМ диктует необходимость отбора больных с плохим прогнозом для проведения соответствующего более жесткого лечения. В последнее время много внимания уделяется значению иммуногистохимических показателей, отражающих функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток, в оценке особенностей течения и исхода онкологического заболевания и его чувствительности к проводимой терапии. Пролиферативный индекс, при различных локализациях опухоли, служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также является предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии. Изучение пролиферативной активности клеток плоскоклеточного РШМ по экспрессии Ki-67, отражающей жизнеспособность опухоли, поможет предвидеть ответ опухоли на проводимое лечение и позволит

индивидуализировать план предполагаемой ЛТ и вносить соответствующие коррекции в период ее проведения.

Цель исследования. Определение иммуногистохимических (экспрессия антигена Ki-67) особенностей плоскоклеточного РШМ и оценка их значения в прогнозировании эффективности ЛТ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 80 больных РШМ II–III стадии, получивших радикальный курс сочетанной лучевой терапии в ЦНИРРИ. Всем больным было выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) опухоли до начала ЛТ и в процессе облучения, по достижении суммарной очаговой дозы 14–20 Гр в точке А. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных антител для выявления антигена Ki-67 (фирма «Dako») с применением детекционной системы En Vision (фирма «Dako»). Пролиферативную активность РШМ оценивали по индексу Ki-67, который представляет собой долю Ki-67-позитивных клеток во всей клеточной популяции опухоли, при подсчете 1000 клеток.

Результаты. Перед началом лечения индекс Ki-67 колебался от 4,1 до 97,8 %, составив в

среднем 50 %. В процессе лечения значения Ki-67 были в интервале 0,1–74,8 %, при среднем значении – 24 % ($p < 0,001$). Отмечалась тенденция к увеличению пролиферативной активности по мере снижения дифференцировки опухоли, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Снижение пролиферативной активности в процессе облучения статистически достоверно вне зависимости от гистологического типа опухоли ($p < 0,01$). Уровень индекса пролиферации зависел от стадии процесса. Так, при IIв стадии рака шейки матки среднее значение Ki-67 составило $39,9 \pm 4,3$ %, при III стадии – $59,5 \pm 3,6$ % ($p < 0,001$). Снижение пролиферативной активности в процессе лечения также было статистически достоверно ($p < 0,001$). Не было получено достоверных различий уровня пролиферативной активности в зависимости от возраста больных местно-распространенным РШМ ($p > 0,05$). Индекс пролиферации Ki-67 коррелировал с непосредственным эффектом ЛТ. У больных с первичным клиническим излечением индекс пролиферации был достоверно ниже, чем в группах пациенток, где непосредственный эффект лечения оценивался как улучшение или без эффекта ($p < 0,001$).

Отдаленные результаты лечения РШМ также зависели от пролиферативной активности опухоли.

В группе больных с индексом пролиферации выше среднего (> 50 %) 5-летняя выживаемость составила 40,5 %, в группе с индексом Ki-67 < 50 %, 5-летняя выживаемость – 72 % ($p < 0,01$). Средняя продолжительность жизни пациенток в группе с Ki-67 < 50 % была 81 мес, против 49 мес для больных с индексом пролиферации > 50 %. Активность пролиферативных процессов в опухоли также оказывала влияние на продолжительность безрецидивного периода у больных РШМ. Средняя продолжительность безрецидивного периода составила $18,6 \pm 3,2$ мес.

Показатели безрецидивной выживаемости были выше в группе больных с Ki-67 < 50 % – 74,8 % против 44,8 % у пациенток с Ki-67 > 50 %.

Частота рецидивов в группе с индексом пролиферации более 50 % была достоверно выше, чем в группе с индексом Ki-67 меньше 50 % ($p < 0,01$).

Выводы. Медиана Ki-67, равная 50 %, оказалась критической прогностической точкой, позволяющей разделить больных с благоприятным и неблагоприятным течением и исходом заболевания. Используя иммуногистохимическую оценку некоторых маркеров до начала лечения, в частности антигена Ki-67, можно предвидеть ответ опухоли на проводимую ЛТ. Это позволит вносить необходимые коррективы в план лечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.В. КУХАРЕВ¹, А.А. МЕДЮХИНА², А.В. ЧЕРНИКОВ², А.В. СОРОКИНА²,
А.В. ДОРОШЕНКО¹, Н.А. КОКОРИНА¹, Е.Ю. ГАРБУКОВ¹

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²

Актуальность. В настоящее время активно изучаются иммунологические аспекты химиотерапии рака. В литературе содержится достаточно много сведений о связи состояния иммунной системы опухолевых больных с эффективностью химиотерапии (Zitvogel et al., 2007). Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ)

широко используется при раке молочной железы (РМЖ), позволяя повысить резектабельность опухоли, оценить непосредственную эффективность химиотерапии и прогнозировать отдаленный исход (M. Kaufman et al., 2006).

Цель исследования. Определить особенности динамики параметров иммунного статуса

у больных РМЖ с различной эффективностью НАХТ.

Материал и методы. В исследование включены 127 больных раком молочной железы, II–III стадии (средний возраст – $50,8 \pm 1,1$ года), находившихся на лечении в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, и 37 относительно здоровых женщин сопоставимого возраста (группа контроля). НАХТ проводилась по схемам FAC, CAF, CMF, а также использовались схемы с применением кселоды. До начала лечения и после НАХТ определяли количественные и качественные характеристики параметров иммунного статуса (ИС). Эффективность НАХТ оценивалась клинически и методами УЗИ и маммографии. По результатам лечения были сформированы 2 группы пациентов: первая группа ($n=61$) – с полной и частичной регрессией первичной опухоли после НАХТ, вторую группу составили 66 больных со стабилизацией и прогрессией опухолевого роста на фоне химиотерапии. Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты. Оценка исходного уровня параметров иммунного статуса двух клинических групп в сравнении с показателями здоровых доноров (ЗД) выявила однонаправленные изменения в функционировании иммунной системы на фоне опухолевого роста: признаки угнетения функциональной активности Т-клеточного звена (достоверное снижение пролиферативной активности лимфоцитов при стимуляции фитогемагглютинином (ФГА) ($p<0,05$), снижение способности клеток к спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-4 ($p<0,05$) (одного из ключевых стимуляторов В-клеточного звена). Со стороны показателей врожденного иммунитета как в первой, так и во второй группе отмечены признаки усиления активности фагоцитарного звена (достоверно повышенные в сравнении со ЗД значения, характеризующие фагоцитарный резерв ($p<0,05$), ассоциированные с высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($p<0,05$)). Сравнительная оценка клинических групп показала, что у пациенток с

выраженной эффективностью НАХТ (полная и частичная регрессия опухоли) до лечения регистрировалось значимое снижение в сравнении со II группой содержания общего количества Т-клеток (CD3+-лимфоциты) ($p<0,05$), повышение уровня фагоцитарного резерва ($p<0,05$), повышенная способность культур мононуклеаров периферической крови (МНПК) к продукции провоспалительного цитокина TNF- α ($p<0,05$) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p<0,05$), что может быть расценено как проявление воспалительных процессов на фоне снижения функции Т-лимфоцитов. После НАХТ у больных I группы зарегистрировано статистически значимое в сравнении с исходным уровнем снижение относительного количества лимфоцитов и активированных клеток с повышенной готовностью к апоптозу (CD95+-клетки) ($p<0,05$), а также повышение уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+-клетки) ($p<0,05$) и интенсивности стимулированной секреции ИЛ-4 в культуре МНПК ($p<0,05$). У пациенток II группы в динамике изменения параметров после НАХТ зарегистрировано достоверное снижение концентрации сывороточного IgM ($p<0,05$) и снижение фагоцитарного резерва ($p<0,05$). Различия иммунологических параметров после лечения в двух сравниваемых группах заключались в более высоком уровне продукции ИЛ-10 ($p<0,05$) и показателей фагоцитарного резерва ($p<0,05$) у пациенток с положительным эффектом НАХТ.

Выводы. В динамике иммунологических параметров пациенток с высокой эффективностью НАХТ (полная и частичная регрессия опухоли) отмечаются признаки активации иммунной системы с наличием противовоспалительного компонента до и после цитостатической терапии (повышение количества цитотоксических лимфоцитов, усиление продукции ИЛ-4, ИЛ-10, фагоцитарного звена), тогда как низкая результативность НАХТ (стабилизация и прогрессия опухоли) сопряжена с отсутствием признаков функционального напряжения иммунной системы и с ослаблением фагоцитарного звена.

МЕТОДИКА МЕСТНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

С.А. ЛАРИН

ООО «Центр новых медицинских технологий», г. Тула

Актуальность. Разнообразие клинической картины первичного рака печени, зачастую бессимптомность течения доброкачественной очаговой патологии печени ведут к поиску оптимальных диагностических инструментальных методов исследования печени, одним из которых является пункционная биопсия. Однако при ее выполнении имеется риск возникновения кровотечения, как наиболее грозного осложнения. В связи с чем актуальна работа, направленная на повышение безопасности пункционной биопсии печени.

Цель исследования. Оценить методику местного гемостаза при проведении аспирационно-режущей биопсии очаговых образований печени под контролем УЗИ.

Материал и методы. В Центре новых медицинских технологий (г. Тула) за период с 2002 по 2006 г. обследовано 186 пациентов с очаговыми образованиями печени, которым выполнено 197 биопсий. Женщин было 96, мужчин – 90. Возраст больных колебался от 15 до 78 лет. Средний возраст – $55,03 \pm 4,05$ года. В алгоритм инструментального обследования входила аспирационно-режущая биопсия, выполненная под контролем УЗИ. Исследования проводили в В-режиме сканирования на аппарате Сономед-400 с использованием конвексного датчика частотой 3,5 МГц. При выполнении биопсии применяли оригинальную пункционную насадку и одноразовые биопсийные наборы Ившина с иглой 18G (ООО «МИТ», г. Железнодорожный, Московская область). Перед процедурой исследовали систему гемостаза больного. Вмешательство проводилось в амбулаторных условиях при стандартной операционной подготовке больного под местной анестезией. Методика местного гемостаза при проведении аспирационно-режущей биопсии

под контролем УЗИ включала: пункцию очагового образования через неповрежденную часть паренхимы печени, забор биоптата с оценкой количества и качества полученного материала, при выделении крови по игле – тампонирование пункционного канала элементами биопсийного устройства либо аутокровью с гемостатическим лекарственным средством. Наблюдение за больным после биопсии составило 2–3 ч в палате краткосрочного пребывания, в течение которого выполнено цитологическое исследование.

Результаты. При выполнении аспирационно-режущей биопсии очаговых образований печени наблюдались следующие осложнения: у 25 больных (12,7 %) – болевой синдром, который купировался без применения анальгетических лекарственных препаратов; у 1 больного возникло кровотечение в брюшную полость (0,51 %) вследствие разрыва подкапсульно расположенной кавернозной гемангиомы левой доли печени, ему была выполнена операция атипичной резекции левой доли печени с благоприятным исходом; у 8 пациентов (4,06 %) во время вмешательства отмечалось обильное выделение крови по стволу иглы. Тампонирование пункционного канала элементами биопсийного устройства у 7 больных и в 1 случае аутокровью с гемостатическим лекарственным средством позволило достигнуть гемостаза, выделение крови из дистального конца иглы было остановлено, игла удалена при задержке дыхания больного.

Выводы. Методика местного гемостаза повышает безопасность пункционной биопсии печени и может быть рекомендована при ее проведении. Особую осторожность следует проявлять при пункционной биопсии поверхностно расположенных, хорошо кровоснабженных очаговых образований печени.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Ф. ЛЕВЧЕНКО

ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава»

Актуальность. Гематологические индексы имеют широкое применение в оценке состояния пациентов с различными заболеваниями (Романов С.В., 1997; Писарев В.Ф., 2000; Кондрин Б.А. и др., 2006; Овсянникова Т.В., 2007). Доказана информативность лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у больных с опухолями различных локализаций, в том числе и раком молочной железы (РМЖ) (Островский В.К. и др., 2005; Левченко К.Ф., 2007). Успех лечения онкологических больных во многом определяет ранняя диагностика и использование комплексного подхода в ее проведении (Семиглазов В.Ф., 2000; Нелюбина Л., 2003). Использование гематологических индексов может быть перспективным в комплексе мероприятий ранней диагностики и диагностики стадий РМЖ.

Цель исследования. Оценить значение гематологических индексов в ранней диагностике и диагностике стадий РМЖ.

Материал и методы. Обследовано 89 женщин, больных раком молочной железы, находившихся на лечении в Кемеровском областном клиническом онкологическом диспансере. Первую исследуемую группу составили лица с РМЖ на ранних стадиях процесса – 52 женщины, средний возраст – $52,96 \pm 1,41$ года. Вторая исследуемая группа была представлена лицами с РМЖ на поздних стадиях процесса – 37 женщин, средний возраст – $51,05 \pm 1,48$ года. Группа контроля представлена 12 практически здоровыми женщинами, средний возраст – $42,6 \pm 3,49$ года.

Всем больным выполняли расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Рейса, индекса Даштаянца (ЯИ), гематологического показателя интоксикации (ГПИ), лимфоцитарного индекса (ЛИ) по Капитаненко и Дочкину, лимфоцитарного индекса (ИСНЛ) по формуле Угрюмова (1974), индекса сдвига

лейкоцитов (ИСЛК) по Яблучанскому. Определение показателей клинического анализа крови проводили на гематологическом анализаторе ADVIA 60. Статистическая обработка проводилась с использованием критериев: Стьюдента, хи-квадрат (χ^2), Розембаума (Q). Доверительные интервалы для средних величин вычисляли с заданным уровнем достоверности 0,95, 0,99, 0,999.

Результаты. Согласно полученным данным, в контрольной группе ЛИИ составил $1,15 \pm 0,05$, ЯИ – $0,12 \pm 0,01$, ГПИ – $1,16 \pm 0,05$, ЛИ – $0,76 \pm 0,04$, ИСНЛ – $1,33 \pm 0,05$, ИСЛК – $1,32 \pm 0,14$. У больных I группы ЛИИ был равен $1,5 \pm 0,12$ ($p < 0,01$), ЯИ – $0,26 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), ГПИ – $1,62 \pm 0,12$ ($p < 0,001$), ЛИ – $0,63 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), ИСНЛ – $2,06 \pm 0,17$ ($p < 0,001$), ИСЛК – $1,63 \pm 0,11$ ($p > 0,05$). Во II исследуемой группе ЛИИ был равен $1,83 \pm 0,25$ ($p < 0,01$), ЯИ – $0,31 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), ГПИ – $3,16 \pm 1,08$ ($p > 0,05$), ЛИ – $0,65 \pm 0,1$ ($p > 0,05$), ИСНЛ – $2,78 \pm 0,37$ ($p < 0,001$), ИСЛК – $2,09 \pm 0,25$ ($p < 0,001$). Таким образом, в ранней диагностике РМЖ наиболее информативными показателями были – ЛИИ, ЯИ, ГПИ, ИСНЛ, менее информативным – ЛИ. ИСЛК в ранней диагностике значения не имел. В диагностике поздних стадий РМЖ наибольшее значение имели – ЛИИ, ЯИ, ИСНЛ, ИСЛК.

Анализируя данные исследуемых гематологических индексов на ранних и поздних стадиях РМЖ, выявлено, что с распространением злокачественного процесса показатель ЛИИ возрастал в 1,2 раза, показатель ЯИ – в 1,2 раза, ГПИ – в 1,9 раза, ИСНЛ – в 1,3 раза, ИСЛК – в 1,6 раза, показатель ЛИ оставался без изменения. Таким образом, на поздних стадиях РМЖ были более выражены значения индексов интоксикации (ЛИИ, ЯИ, ГПИ, ИСЛК), чем индексов неспецифической реактивности (ЛИ, ИСНЛ). На ранних стадиях РМЖ показатели индексов

интоксикации и неспецифической реактивности имели практически равную значимость. Дифференциальное значение в оценке стадий РМЖ имели ЛИ, ГПИ, ИСЛК. На основании полученных данных была разработана балльная шкала для оценки степени вероятности РМЖ на этапе ранней диагностики, с использованием гематологических индексов, посредством модификации имеющихся шкал балльной оценки (Есенкулов А.Е., 1988; Хими́на И.Н. и др., 1997; Левченко К.Ф., 2007). Значения гематологических индексов в допустимых границах оценивали в 0 баллов, при значениях ниже нормы – в 1 балл, при превышении границ нормы – 2 балла. Расчет степени вероятности РМЖ проводили с использованием следующей формулы:

$$\text{СВРМЖ (P)} = \sum \text{Bal} / n,$$

где СВРМЖ (P) – степень вероятности РМЖ, $\sum \text{Bal}$ – сумма баллов, n – количество показателей. Выделено три степени вероятности: низкая вероятность РМЖ – от 0 до 0,66, сомнительная вероятность РМЖ – от 0,67 до 1,33, высокая вероятность РМЖ – от 1,34 до 2.

Выводы. Исследуемые гематологические индексы (ЛИИ, ЯИ, ГПИ, ЛИ, ИСНЛ) имели значимость в ранней диагностике РМЖ, что нашло отражение в разработанном способе оценки и возможности его применения в комплексе с другими подходами для повышения эффективности ранней диагностики. Диагностика стадий РМЖ оказалась информативной с использованием ИСЛК, ГПИ, ЛИ.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.А. ЛИТВИНОВ, Т.П. ПОТАПОВА, С.В. УСЫЧКИН, В.Ю. РЕДИН

*ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии», г. Хабаровск
ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск*

Актуальность. Наиболее часто рак молочной железы (РМЖ) метастазирует в кости. Раннее выявление костных метастазов при РМЖ позволяет уточнить стадию заболевания, назначить объем комплексного или комбинированного лечения, а также прогнозировать качество жизни больных.

Цель исследования. Определить тактику обследования больных раком молочной железы для выявления костных метастазов и показания к применению высокотехнологичных средств диагностики метастазов в кости скелета.

Материал и методы. В диагностике метастазов РМЖ наиболее информативными считаются следующие методы: остеосцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с фосфатными соединениями, мечеными технецием-99м и рентгеновская компьютерная томография (РКТ). Для объективной оценки результатов радионуклидных исследований нами создана

автоматизированная программа текстурного анализа остеосцинтиграмм.

Результаты. Проведено 682 исследования у 568 больных (из них 3 мужчин) РМЖ в возрасте от 29 до 79 лет. На первом этапе проводили остеосцинтиграфию и ОФЭКТ на гамма-камере Infinia-Hawkeye, фирмы GE, на втором – для уточнения характера изменений в костях – РКТ, на томографе SIEMENS SOMATOM EMOTION. У части больных был проведен текстурный анализ сцинтиграмм с использованием программы для оценки распределения РФП в очагах патологического накопления индикатора (фосфатные комплексы, меченные ^{99m}Tc), на базе программы MatCadTM, с использованием метода кластерного анализа сцинтиграмм, что позволило исключить ошибки интерпретации изображения, повысить чувствительность метода, объективно оценить эффект лечения.

До ОСГ у 65 больных (12 %) стадия РМЖ была определена как $\text{T}_1\text{N}_x\text{M}_0$, у 284 (50 %)

– $T_2N_xM_0$, у 187 (32 %) – $T_3N_xM_0$, у 32 (6 %) – $T_4N_xM_0$. При анализе ОСГ больных с $T_1N_xM_0$ у 8 больных (12 %) были выявлены очаги гиперфиксации РФП в виде отдельных, небольших (2–3 см) участков. При проведении РКТ подтверждено наличие метастатического поражения у 3 человек, а у 5 – изменения расценены как воспалительно-дегенеративные процессы в костях. Динамическое наблюдение за этими больными подтвердило доброкачественность изменений. Таким образом, несмотря на первую стадию заболевания и небольшие размеры первичной опухоли, у 5 % больных, по нашим наблюдениям, имелись единичные метастазы в костях. Ложноположительные результаты ОСГ объясняются неспецифичностью метода, требующего применения РКТ и клинического наблюдения в динамике.

Из 284 больных со второй стадией заболевания у 36 (13 %) были выявлены изменения на ОСГ, у 23 из них (64 %) очаги гиперфиксации РФП локализовались в поясничном и грудном отделах позвоночника. У 25 больных из 36 (69 %) очаги поражения определялись в 2 и более костях, площадь их была различной. ОФЭКТ и 3 мерная реконструкция изображения скелета позволили локализовать очаги поражения при наложении их во фронтальной проекции. РКТ подтвердила наличие метастатического поражения костей у 35 больных. Совпадение результатов ОСГ, ОФЭКТ и РКТ составило 97 %.

Из 187 больных с $T_3N_xM_0$ изменения на ОСГ были выявлены у 56 (30 %) человек. Очаги повышенного накопления РФП локализовались в 2 и более костях. РКТ, проведенная у 16 больных,

подтвердила метастатическую деструкцию костей. У всех больных с $T_4N_xM_0$ на ОСГ наблюдалось сочетанное поражение позвоночника, костей таза, ребер и крестцово-подвздошного сочленения. Последующая РКТ у 6 больных подтвердила метастатическое поражение исследуемых костей. Интерпретация данных ОСГ у больных с поздней стадией РМЖ не вызывала трудностей в диагностике костных метастазов (множественность и асимметричность поражений). Сопоставление результатов текстурного анализа скинтиграмм у больных с разной стадией заболевания позволило повысить точность проводимого исследования с минимизацией «человеческого» фактора.

Выводы. Таким образом, анализ результатов лучевых методов для выявления костных метастазов при раке молочной железы показал, что остеосцинтиграфия является обязательной при всех стадиях заболевания и служит «скрининг-тестом» для дальнейшего обследования и динамического наблюдения в сомнительных случаях. Рентгеновская компьютерная томография дополняет, исключает или подтверждает данные остеосцинтиграфии. Проведенная комплексная лучевая диагностика костных метастазов показала, что частота (у 5 % больных при $T_1N_xM_0$, у 12 % – при $T_2N_xM_0$, у 30 % – при $T_3N_xM_0$, у 100 % – при $T_4N_xM_0$), распространенность и площадь поражения костей зависят от стадии рака молочной железы. Текстурный анализ скинтиграмм с использованием программы MatCad™ позволил уточнить характер поражения костей, особенно на ранних стадиях рака молочной железы.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОСБОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К.А. ЛОПАТИНА, С.В. КОРЕПАНОВ

ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. В современной медицине для лечения злокачественных новообразований широко используются ионизирующее излучение, хирургическое удаление опухолей и цитоста-

тические препараты, подавляющие клеточное деление. Несмотря на высокую эффективность современных методов противоопухолевого лечения, они имеют ряд существенных недостат-

ков и часто не дают полной гарантии на выздоровление. Коррекция нарушений, возникающих у пациентов, как правило, минимальна, так как арсенал средств такого рода ограничен. Для этой цели пригодны препараты растительного происхождения, с помощью которых возможно улучшить качество жизни онкологических больных. Растительные средства обладают широким спектром действия, низкой токсичностью, их применение не вызывает осложнений и нежелательных побочных эффектов.

Цель исследования. Изучение возможности использования растительных сборов в комплексной терапии перевиваемых опухолей у экспериментальных животных.

Материал и методы. Эксперименты проведены на мышах линий C57B1/6, CBA и беспородных носителях аденокарциномы Эрлиха (АКЭ), карциномы легких Льюис (LLC) и меланомы В-16. Животным вводили следующие растительные сборы: «Алфит», состоящий из двух частей – «Алфит 1 – утренний» (родиола, чага, солодка, крапива) и «Алфит 2 – вечерний» (пион, чага, солодка, крапива), сбор № 1 (ромашка, подорожник, зверобой, тысячелистник, солодка, толокнянка, элеутерококк), сбор № 2 (укроп, толокнянка, элеутерококк). Фитосборы разработаны научно-практическим объединением «Алтайский краевой фитоцентр». Курсовое назначение растительных сборов сочетали с однократным введением циклофосфана (ЦФ) в дозе 125 мг/кг (LLC, В-16) и 150 мг/кг (АКЭ). На пике лейкопении подсчитывали общее количество лейкоцитов в периферической крови животных. В конце эксперимента определяли массу (LLC, В-16) или объем (АКЭ) опухоли, торможение роста опухоли в % по отношению к контролю (ТРО). Кроме того, у мышей с LLC и В-16 вычисляли частоту появления метастазов в легких, их количество, площадь.

Результаты. Применение фитосбора «Алфит» приводило к увеличению противоопухолевого эффекта циклофосфана у мышей с аденокарциномой Эрлиха, в 1,5 раза снижался объем опухолевых клеток в асците мышей, леченных комбинированным методом (ЦФ + «Алфит») по сравнению с таковыми у животных, получавших один цитостатик. Введение в схему лечения циклофосфаном «Алфита» приводило к достоверному повышению числа выживших к концу

эксперимента животных. Если токсическое влияние ЦФ приводило к гибели 70 % мышей, то при добавлении в схему лечения сбора «Алфит» погибло 20 % животных с АКЭ. Количество лейкоцитов в периферической крови мышей с АКЭ на 3-и сут после введения циклофосфана составляло $(1,65 \pm 0,10) \times 10^9/\text{л}$, тогда как после сочетанного применения ЦФ и растительного препарата это значение достигало $(3,75 \pm 0,21) \times 10^9/\text{л}$. Аналогичным образом фитосбор «Алфит» проявил антитоксическое действие после введения ЦФ мышам с LLC. Фитосбор «Алфит» оказал самостоятельное ингибирующее влияние на опухолевый узел карциномы легких Льюис у мышей.

Сбор № 1 достоверно снижал массу опухоли относительно контроля на 18 % и несколько потенцировал противоопухолевое действие циклофосфана. В сочетании с цитостатиком фитосбор № 1 значительно уменьшал частоту метастазирования с 90 % в группе монокимиотерапии до 78 % у мышей, получавших комбинированное лечение. Сбор лекарственных трав № 1 смягчал действие цитостатика в отношении «белой» крови. Так, если введение ЦФ приводило к снижению числа лейкоцитов в 9,5 раза ($p < 0,05$), то применение на его фоне растительного препарата снижало это показатель до 3,8 раза ($p < 0,05$). В опыте с меланомой В-16 фитосбор № 1 не оказывал влияния на рост и метастазирование опухоли. Комбинированное назначение мышам с LLC циклофосфана и фитосбора № 2 приводило к достоверному снижению массы основного опухолевого узла в 1,9 раза относительно животных, леченных ЦФ. Достоверно различалась частота метастазирования в этих группах: у мышей, получавших ЦФ, этот показатель составил 50 %, в то время как у мышей, леченных комбинированным способом, – 10 %. В группе мышей с LLC, получавших дополнительно к цитостатику фитосбор № 2, значительно уменьшалось количество и площадь метастазов в легких – в 22,3 и в 78,4 раза соответственно, относительно группы животных, которым вводили ЦФ. В эксперименте с меланомой В-16 фитосбор № 2 не оказывал влияния на рост, метастазирование опухоли, а также на эффективность ЦФ.

Выводы. В экспериментах с перевиваемыми аденокарциномой Эрлиха, карциномой легких Льюис показано, что фитосборы № 1, 2 и «Ал-

фит» могут быть использованы в качестве дополнительных средств терапии. Растительные препараты тормозили рост опухолей у мышей, повышали эффективность циклофосфана и снижали его гематотоксичность. Фитосторы №1 и 2 не влияли на рост и метастазирование

меланомы В-16 и не меняли эффективности совместно назначаемого цитостатика. Данные опытов свидетельствуют о перспективности использования фитопрепаратов как корректоров цитостатической терапии опухолей и улучшающих качество жизни онкобольных.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В ТКАНЯХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Е.В. МАЛАХОВА, Г.В. КАКУРИНА, О.В. САВЕНКОВА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Метастазирование плоскоклеточных раков головы и шеи представляет существенную проблему в связи с тем, что часто встречаются высокоагрессивные опухоли с метастазами при малых размерах новообразования. Согласно современным представлениям о механизмах метастазирования, для инвазивного роста, интра- и экстравазации опухолевыми клеткам необходимо преодолевать барьеры в виде базальных мембран, экстраклеточного матрикса и тканевых структур. Для этого малигнизированные клетки вырабатывают протеолитические ферменты. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – ферменты, которые обеспечивают инвазивный рост опухолевых клеток в базальной мембране и строме, пенетрацию в лимфатические и кровеносные сосуды и метастазирование, что связано с их способностью гидролизовать основные структурные белки и молекулы межклеточных и белково-клеточных контактов. Установлено, что ММП стимулируют миграцию злокачественных клеток, принимают участие в регуляции неоангиогенеза, угнетении противоопухолевого иммунного надзора. Представляется важным изучение и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), так как именно нарушение тонкого баланса протеаза/ингибитор приводит к активации протеолиза. Так, например, тканевой ингибитор ТИМП-2 был идентифицирован как ингибитор ММП-2 и, мембраносвязанной металлопротеазы I типа (MT1-ММП). Однако в дальнейшем было обна-

ружено, что ТИМП-2 необходим для клеточно-зависимой активации ММП-2, и, таким образом, вклад ТИМП-2 в опухолевую инвазию остается спорным.

Цель исследования. Изучение экспрессии генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в тканях опухолей больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи и их связь с лимфогенным метастазированием.

Материал и методы. В исследование включены 15 больных опухолями головы и шеи, стадии $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ в возрасте 51–81 год. Исследование уровня экспрессии генов проводилось с использованием метода real-time PCR в ткани опухоли больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 6.0. Результаты исследования были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При ненормальном законе распределения был применен непараметрический критерий Манна–Уитни. Наличие связи между изучаемыми признаками оценивали с использованием корреляционного анализа по коэффициенту корреляции Спирмена (R).

Результаты. В тканях плоскоклеточной карциномы головы и шеи определяли экспрессию генов ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-2. Анализ связи исследуемых показателей с метастазированием показал достоверное увеличение экспрессии ТИМП-2 в тканях метастазирующих

карцином на 34 % по сравнению с неметастазирующими. В то же время была обнаружена тенденция к снижению экспрессии гена ММП-2 в тканях метастазирующих первичных опухолей по сравнению с неметастазирующими. Эти данные свидетельствуют о том, что ТИМП-2, вероятно, проявляет ингибирующее влияние на ММП-2 в тканях плоскоклеточных карцином головы и шеи. Полученные в представленной работе результаты согласуются с данными иммуногистохимического исследования, которые подтвердили увеличение экспрессии ТИМП-2 у больных с N_{1-2} по сравнению с N_0 , и сероло-

гического определения содержания ТИМП у больных. Вероятно, повышение уровня ТИМП-2 в сыворотке крови связано с высокой экспрессией гена и белка в тканях опухоли.

Выводы. Повышение уровня экспрессии ТИМП-2 в опухолевой ткани у больных с плоскоклеточными карциномами головы и шеи связано с появлением метастазов в регионарные лимфатические узлы, что дает основание рассматривать этот показатель как фактор риска метастазирования и требует дальнейшего изучения.

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л.Т. МАМЕДОВА, В.В. КУЗНЕЦОВ

ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва

Актуальность. В настоящее время одной из стойких демографических тенденций является увеличение средней продолжительности жизни населения планеты, что ведет к росту удельного веса лиц пожилого и старческого возраста (старше 60 лет). Известно, что значительную часть больных раком составляют лица пожилого возраста.

Цель исследования. Определить выявляемость рака шейки матки (РШМ) у женщин пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. Клинический материал составили 420 больных пожилого (60 лет и старше) и молодого возраста (18–45 лет) первичным РШМ I, II, III клинических стадий, которым проведено лечение в отделении гинекологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Результаты и выводы. В соответствии с классификацией FIGO (1989) из 259 больных

основной группы I стадия РШМ отмечена у 83 (32,1 %), II стадия – у 110 (42,5 %) и III стадия – у 64 (25,5 %) больных. В контрольной группе из 161 больной I стадия РШМ установлена у 87 (54,0 %), II – у 37 (22,9 %) и III стадия – у 37 (23,0 %) больных. У больных пожилого и старческого возраста реже встречалась I стадия заболевания, а II стадия выявлялась в 2 раза чаще по сравнению с больными РШМ молодого возраста. Это говорит о поздней выявляемости заболевания у женщин пожилого и старческого возраста, по сравнению с женщинами молодого возраста, что, вероятнее всего, связано с поздней обращаемостью женщин пожилого и старческого возраста и снижением проведения профилактических осмотров у данной категории населения.

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ У РАБОТНИКОВ СХК С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Г.Н. МАНСУРОВА¹, П.В. ИВАНИНА², Н.В. ЛИТВЯКОВ², Е.О. ВАСИЛЬЕВА²,
Е.В. СКОБЕЛЬСКАЯ², А.Б. КАРПОВ², Р.М. ТАХАУОВ²

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск¹
ФГУП «Северский биофизический научный центр» Федерального медико-биологического
агентства России, г. Северск²

Актуальность. Известно, что ионизирующее излучение (ИИ) является мощным канцерогенным фактором, и предполагается, что работники предприятий атомной промышленности, подвергающиеся действию ИИ в процессе профессиональной деятельности, представляют группу высокого риска развития рака. Поэтому для них необходим усиленный медицинский контроль для раннего обнаружения предраковых состояний, и разработка панелей для генетического тестирования и предсказания риска возникновения злокачественных новообразований (ЗНО) является актуальной задачей. Одним из основных подходов к решению подобных задач является метод геномных ассоциаций, основанный на поиске генов-кандидатов, полиморфные варианты которых ассоциированы с риском заболевания. Кроме полиморфных вариантов генов-кандидатов, в возникновении ЗНО (особенно под действием ИИ) играют роль мутационные изменения отдельных генов (протоонкогены, гены-супрессоры), эпигенетические (гипер- и гипометилирование) и хромосомные aberrации.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь риска возникновения ЗНО у работников СХК с полиморфизмом одной из группы генов индивидуальной радиочувствительности человека (ИРЧ) – генов эксцизионной репарации. В качестве маркера мутагенного воздействия ИИ использовали анализ цитогенетических аномалий в лимфоцитах периферической крови здоровых и больных ЗНО работников СХК.

Материал и методы. Исследовано 155 работников СХК, больных различными формами ЗНО и 148 здоровых лиц. Медиана кумулятивной дозы γ -облучения в группе здоровых

составила 74,0 мЗв, размах – 0,11–1631,07 мЗв, средний возраст ($M \pm SD$) $51,64 \pm 8,64$ года. В группе больных ЗНО медиана кумулятивной дозы составила 71,30, размах 2,28 – 1605,10 мЗв, средний возраст $66,00 \pm 8,74$ года. Для всех обследованных индивидов проведено типирование по полиморфизму четырех генов ферментов репарации: генов *XRCCI* (**Arg280His**, **Arg399Gln**), *hOGG* (**Ser326Cys**), *XPB* (**Lys751Gln**) и *XPB* (**Asp1104His**). Генотипирование проводили с помощью рестрикционного анализа продуктов полимеразной цепной реакции. Для этого использовали ДНК банка биологического материала и ДНК СБН Центра. Для всех обследованных лиц проведен стандартный цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови. У каждого индивида было обследовано не менее 300 метафаз. При анализе регистрировали все aberrации хроматидного и хромосомного типов. Маркерами радиационного воздействия считали хромосомные aberrации (ХА) обменного типа – дицентрические и кольцевые хромосомы. Все цитогенетические показатели пересчитывали на 100 клеток.

Для оценки связи генотипов по исследованным генам с ЗНО использовали расчёт отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Проверку статистической значимости ассоциации проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Статистическую значимость различий по цитогенетическим показателям между выборками оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты. Исследованные когорты протестировали на равновесие Харди–Вайнберга (РХВ). В группе работников СХК с ЗНО установлено РХВ по всем полиморфизмам изученных

генов ($p > 0,05$). В группе здоровых работников СХК установлено PXB по гену *XPD* и *XRCC1* (**Arg280His**) ($p > 0,05$). Выявлено отклонение от PXB для гена *hOGG*, обусловленное избытком гетерозигот. Для гена *XPG* отклонение от PXB объясняется недостатком гетерозигот. Избыток гомозигот 399*AA обусловил отклонение от PXB для полиморфизма **Arg399Gln** гена *XRCC1*. Сравнительный анализ ассоциации генотипов по исследуемым полиморфизмам с ЗНО показал эффект в отношении развития онкологических заболеваний для гомозиготного генотипа 326*CC по гену *hOGG*: величина ОШ составила 2,11 (95 % ДИ 1,09–4,08; $p = 0,02$). Для гетерозиготного генотипа по гену *hOGG* показана протективная роль в отношении развития онкологических заболеваний: величина ОШ составила 0,41 (95 % ДИ 0,21–0,81; $p = 0,007$). С функциональной точки зрения неясен смысл протективной значимости в отношении ЗНО гетерозиготности по исследованному полиморфизму гена *hOGG*. Возможно, это связано с эффектом сверхдоминирования, когда гетерозиготный генотип более благоприятен с точки зрения приспособленности или других адаптивных характеристик, чем любой гомозиготный генотип. Этот эффект до сих пор не был описан в отношении конкретных генов ферментов ре-

парации у человека, поэтому такая возможность остаётся только гипотетически.

Как показал цитогенетический анализ, количество аберрантных клеток в группе больных ЗНО составило $5,31 \pm 1,03$ на 100 клеток, в группе здоровых – $1,79 \pm 0,09$ ($p = 0,000002$); количество одиночных и парных разрывов хромосом в группе больных ЗНО – $4,62 \pm 1,07$, в группе здоровых – $1,44 \pm 0,08$ на 100 клеток ($p = 0,000022$); количество дицентриков в лимфоцитах периферической крови больных ЗНО – $0,65 \pm 0,34$, здоровых $0,07 \pm 0,02$ на 100 клеток ($p = 0,014$).

Выводы. В группе больных ЗНО работников СХК по сравнению со здоровыми наблюдается достоверное увеличение количества всех аберраций хроматидного и хромосомного типов. Обращает на себя внимание значительное повышение частоты двухударных обменных хромосомных аберраций (маркеры радиационного воздействия), несмотря на то, что исследуемые группы не отличаются по медиане кумулятивной дозы γ -облучения. По-видимому, это связано с повышенной индивидуальной радиочувствительностью определенных людей, у которых, при длительном облучении в «малых» дозах, ИИ может явиться одним из основных факторов канцерогенеза.

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

А.С. МАРЬЕНКО, П.К. АРТЕМЕНКОВА, Т.А. КАРТАВЦЕВА, Р.А. ЗЕЙНАЛОВ

ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Омск
ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

Актуальность. Трофобластические опухоли продолжают оставаться объектом пристального внимания онкологов. Объясняется это как своеобразным течением заболевания (Красильников С.Э. и др., 2003), сложностями, позволяющими выяснить истинную частоту патологии (Бохман Я.В., 1989), так и отсутствием общепринятых подходов к схемам химиотерапии различных трофобластических опухолей.

Цель исследования. Выработка тактики лечения пациенток с различными вариантами трофобластической болезни.

Материал и методы. В основу исследования легли данные о больных с трофобластическими опухолями, обратившихся в 2007 г. в Омский областной онкологический диспансер. Общее количество больных составило 59 человек.

Результаты. По гистологической характеристике заболевания распределились следующим образом: простой пузырный занос – у 21 (35,6 %) женщины, пролиферирующий пузырный занос – у 27 (45,8 %), трофобластическая болезнь плацентарной площадки – у 1 (1,7 %), хорионкарцинома – у 10 женщин (16,9 %).

Наиболее многочисленной (28 человек) оказалась группа пациенток в возрасте 21–30 лет. У 9 человек заболевание развилось до 20 лет, у 14 человек – от 31 до 40 лет и 6 человек были старше 41 года. Средний возраст больных с хорионкарциномой составил 25,9 года, с инвазивным пузырным заносом – 29,1 года, с простым пузырным заносом – 28,6 года. Оценивая связь с предшествующей беременностью, выявлено, что наиболее часто трофобластические опухоли возникают после прерывания беременности путём искусственного или самопроизвольного аборта. Данный анамнез имелся у 54 (91,5 %) пациенток. У 3 (5,1 %) больных беременность закончилась родами, 2 (3,4 %) имели эктопическую беременность. Выявлено, что 58 % больных отмечали сопутствующие хронические воспалительные заболевания органов малого таза, что не исключает инфекционно-воспалительный фактор в развитии трофобластической болезни.

В результате исследования принята следующая тактика ведения больных с трофобластическими опухолями. При выявлении простого пузырного заноса с нормализацией уровня хорионического гонадотропина (ХГ) после опорожнения полости матки проводится динамическое наблюдение за больными с контролем ХГ в течение 2 лет. Учитывая агрессивность течения инвазивного пузырного заноса, после его эвакуации проводятся курсы монокимиотерапии рубомицином 300 мг на курс. Количество курсов определяется исходя из показателей концентрации ХГ. Рекомендуется проведение двух курсов химиотерапии после нормализации показателей ХГ. Концентрация ХГ нормализовалась после первого курса у 23 (85,2 %). ХГ при первичном обследовании колебался от 17 до 416700 МЕ/мл (в среднем – 9853,4 МЕ/мл). Среднее количество курсов химиотерапии – 3. По завершении курсов химиотерапии уровень ХГ нормализовался у 26 больных (96,3 %), что говорит об эффективности данной схемы, наряду с рекомендуемой терапией актиномицином или метотрексатом. Лишь у одной пациентки уровень ХГ не нормализовался во время проведения монокимиотерапии. Показатель динамически снижался, и после проведения 6

курсов химиотерапии рубомицином он составил 483,2 МЕ/мл, что побудило изменить схему лечения. Пациентке проведено 2 курса полихимиотерапии с метотрексатом, адриобластином и циклофосфаном. Уровень ХГ нормализовался. С хорионкарциномой пролечено 10 пациенток, причем в двух случаях имела место II стадия заболевания (имелось распространение на влагалище), в двух – III стадия заболевания (выявлены гематогенные метастазы в легких). У одной пациентки имелось метастатическое поражение печени – IV стадия. Связь с нелеченым инвазивным пузырным заносом прослежена у одной пациентки, у которой развилась хорионкарцинома через 1 год. Уровень ХГ у этой больной составлял >1200 МЕ/мл. У восьми больных (80%) с хорионкарциномой, после опорожнения полости матки по жизненным показаниям при продолжающемся кровотечении проведена операция экстирпация матки. После операции уровень ХГ колебался от 36 до 12639 МЕ/мл. В дальнейшем им проведены курсы полихимиотерапии (ПХТ) по схеме включающей метотрексат 70 мг, адриобластин 100 мг, циклофосфан 1400 мг. В одном случае, с наличием метастазов в легкие, после 5 курсов уровень ХГ не нормализовался. Схема химиотерапии была изменена на сочетание цисплатина 120 мг и вепезида 750 мг. После этого уровень ХГ снизился в 10 раз до 241 МЕ/мл, но не нормализовался. При R-контроле данных за опухолевые изменения в легких не обнаружено. Планируются очередные курсы ПХТ.

Выводы. Уровень ХГ, наряду с морфологическим заключением, является одним из основных критериев, определяющих показания к проведению химиотерапии и выбор схем лечения. Рубомицин в нашем исследовании является препаратом первой линии при лечении больных пролиферирующим пузырным заносом. Смена режима лечения на полихимиотерапию при пролиферирующем пузырном заносе возможна при сохраняющихся повышенных показателях ХГ. В качестве препаратов второй линии при пролиферирующем пузырном заносе мы использовали схемы лечения хорионкарциномы.

К ВОПРОСУ РАКА ОПЕРИРОВАННОГО ЖЕЛУДКА В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. МЕЛЬНИКОВ, Н.А. САТЫР

*ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск
Амурский областной онкологический диспансер, г. Благовещенск*

Актуальность. В настоящее время возникла новая проблема, порожденная хирургией, – проблема рака оперированного желудка. Начиная с 10-летнего периода после резекции желудка, нарастает частота рака оперированного желудка у лиц, перенесших в прошлом резекцию желудка по поводу как рака, так и язв различной локализации. Основным методом лечения рака оперированного желудка следует считать хирургический – экстирпацию культи желудка, резекцию пищеводно-кишечного и пищеводно-желудочного анастомозов.

Цель исследования. Анализ опыта выбора лечебной тактики и проведение сравнительной оценки отдаленных результатов лечения пациентов с рецидивом рака желудка (РРЖ) и раком культи желудка (РКЖ).

Материал и методы. С целью изучения лечебной тактики и отдаленных результатов лечения 24 пациентов с РРЖ и РКЖ проводилась выборка по районам Амурской области учетных форм, находящихся в организационно-методическом кабинете ГЛПУ Амурского областного онкологического диспансера и изучение первичной медицинской документации.

Результаты. РРЖ в подавляющем большинстве проявлялся дисфагией, болями, в 6 случаях заболевание выявлено при контрольном эндоскопическом исследовании. Средний возраст пациентов с РРЖ – 68,2 года (14 чел.). Для сравнения средний возраст больных с РКЖ – 56,9 года (10 чел.). В 50 % случаев РРЖ возникал при III стадии заболевания, в 35,7 % при II стадии, в 7,1 % при I стадии. РКЖ был определен как III стадия у 30 % пациентов, реже (20 %) как II и IV стадия и в 10 % случаев как I стадия. В 42,8 % случаев рецидив РЖ подтвержден цитологически (аденокарциномы различной степени дифференцировки, «клетки рака» и недифференцированный рак). При раке культи желудка цитологическое

заключение дано только в 30 %. По данным морфологического исследования рецидивного РЖ преобладал диффузно-инфильтративный и язвенно-инфильтративный характер роста опухоли. Аденокарцинома выявлена у 3 больных, недифференцированный рак у 2, перстневидноклеточный рак у 1. В случаях рака культи желудка преобладали низкодифференцированные аденокарциномы. В ГЛПУ Амурской области по поводу внутриорганных рецидивов РЖ получили лечение 14 больных, из них после субтотальной резекции желудка по Бильрот-I – 8; по Бильрот-II – 4; гастрэктомии – 2. Выполнены 4 экстирпации культи желудка, 1 гастрэктомия, 3 пациента получили от 1 до 8 циклов химиотерапии, симптоматическое лечение – 4; и отказались от предложенного лечения – 2. Рецидив РЖ развился после гастрэктомии в срок 2–6 лет, после субтотальной резекции по Бильрот-I в срок менее 1 года у 1 пациента, от 1 до 3 лет у 3 (в одном случае имел место отдаленный метастаз в Вирховскую железу), через 3 года – у 4 пациентов. Максимальный срок развития рецидива РЖ составил 36 лет. После субтотальной резекции желудка по Бильрот-II рецидив РЖ развился в сроки до 2 лет – у 2, по одному случаю – до 3 и 4 лет. При поздних (более 2 лет) рецидивах РЖ оперативное лечение (экстирпацию ПКА, культи желудка) удавалось выполнить чаще, чем при ранних рецидивах. При раке культи желудка в 2 случаях отмечена диссеминация опухолевого процесса (метастазы в печень). И только в одном случае рака культи желудка стало возможно комбинированное лечение (экстирпация культи желудка+ПХТ). Из 24 больных, прослеженных после лечения по поводу рецидива и рака культи желудка, более 5 лет прожили 15. Летальность при рецидиве РЖ составила 35 %, при раке культи желудка – 30 %, хирургическая активность при раке культи желудка составила 10 %, а при рецидиве – 35,7 %.

Выводы. Рецидивы рака в оставшейся части желудка чаще всего являются следствием недостаточно высокого уровня резекции из-за недоучета особенностей распространения рака по желудочной стенке за пределы видимой опухоли. Наиболее частой локализацией раннего рецидива РЖ является зона анастомоза, в случае позднего рецидива чаще всего поражаются остаток малой кривизны или кардиальный отдел оставшейся части желудка. Высокий показатель резектабельности рецидивного РЖ отмечен

после резекции желудка по Бильрот-II с передиободочным анастомозом на длинной петле. Наиболее неблагоприятный прогноз имели больные после гастрэктомии, что объясняется изначально более злокачественным течением опухолевого процесса. Проведенное исследование убедительно доказывает необходимость активной профилактики злокачественных новообразований и лечебной тактики при лечении больных с РРЖ и РКЖ.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Б. МИРОНОВ

*ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»*

Актуальность. По данным ВОЗ, около 10 % населения Земли имеют очаговые поражения щитовидной железы (ЩЖ). При пальпации узловые образования ЩЖ можно выявить в 5 % случаев, а при УЗИ – почти в 10 раз чаще. Образования размером до 1 см пальпаторно не определяются и протекают, как правило, бессимптомно. Анализ литературы говорит о том, что 5 % выявленных узлов – злокачественные опухоли. От 6 до 35 % всех объемных образований, удаленных во время операций, составляют кисты и аденомы ЩЖ. От правильной диагностической тактики зависят предполагаемый объем и материальные затраты на оказание лечебной помощи. При этом важна рациональная последовательность выполнения исследования от простых и малозатратных к более сложным и менее доступным. Из довольно большого количества методик, позволяющих исследовать ЩЖ и патологические процессы в ней, на первое место по доступности и информативности выходит ультразвуковое исследование. Совершенствование ультразвуковой аппаратуры и появление новых ультразвуковых методик указывают на целесообразность исследования возможностей современных ультразвуковых

технологий в решении проблемы диагностики узловых образований ЩЖ. До сих пор нет абсолютно достоверных ультразвуковых признаков доброкачественности или злокачественности образований щитовидной железы. Разные по морфологии и природе образования могут иметь сходную ультразвуковую картину, отличаясь лишь по некоторым параметрам. Поэтому становится важным использование комплекса современных ультразвуковых методик для повышения точности дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы.

Цель исследования. Изучить возможности комплекса современных технологий УЗИ и малоинвазивных вмешательств под контролем УЗИ в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ.

Материал и методы. УЗИ производили на аппаратах SonoAce 9900 (фирма Medison Южная Корея) с использованием мультисекторного линейного датчика 7–11 МГц в В-режиме, ЦДК и ЭДК, с использованием импульсно-волнового доплера, тканевой гармоникой, трехмерной реконструкции изображения и выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эхографии. Комплексное УЗИ в

диагностике узлов ЩЖ и дифференциальной диагностике характера поражения оценивали на основании результатов последующего морфологического исследования 120 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ после оперативного вмешательства.

Результаты. В 35 % случаев диагностирован узловой коллоидный зоб, причем у 39 % из них на фоне аутоиммунного тиреоидита, в 15 % выявлена аденома, в 11 % – рак ЩЖ. В режиме «серой шкалы» выявлены следующие семиотические особенности: для узлового зоба характерна множественность поражения, четкость контуров, неоднородность структуры. Эхогенность узлов чаще была сниженной, только в 10 % случаев отмечена их гиперэхогенность. На фоне аутоиммунного тиреоидита в большинстве случаев проявлялась нечеткость контуров, структура была неоднородной, эхогенность практически у всех узлов была низкой. Аденомы имели смешанную эхогенность или были изоэхогенными с неоднородной структурой и четкими контурами. Злокачественные опухоли практически всегда были гипоехогенными, имели нечеткие, размытые контуры, для них было характерны наличие бугристой поверхности, «спикул» на поверхности узлов, неоднородность структуры. Кальцинаты в структуре узлов выяв-

лены в 27 % случаев. Комплекс доплеровских методик позволил оценить наличие кровотока и его распределение в ткани узлов. Для злокачественных образований было более характерно наличие интранодулярного кровотока извитого хода сосудов, неравномерность их просвета, наличие «аляйзинг-эффекта». При аденомах наблюдали смешанную васкуляризацию как за счет огибающих сосудов, так и за счет внутриузловых. Применение тканевой гармоник позволило лучше дифференцировать все виды узловых образований от окружающих тканей, особенно изоэхогенные узлы и образования с эхогенностью, незначительно отличающейся от окружающих тканей, эта методика позволяет более точно оценить размеры узла и состояние окружающей ткани железы. Проведение тонкоигльной пункционной аспирационной биопсии позволило в 88 % случаев получить достоверные цитологические данные о природе узла.

Выводы. Ультразвуковое исследование узловых образований щитовидной железы должно включать весь комплекс современных аппаратных методик, что позволяет повысить точность дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, что в последующем может быть использовано при определении рациональной тактики лечения пациентов.

ОБЪЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

М.И. МОЛДОЕВ, А.Р. ЖУМБАЕВ, А.К. ЭСЕНБАЕВ

Ошский межобластной центр онкологии при МЗ КР (ОМОЦО) ЦПМО, г. Ош, Кыргызстан

Цель исследования. Определить объемы операций при различных стадиях рака желудка.

Материал и методы. Проанализированы данные 87 оперированных больных с диагнозом рак желудка, наблюдавшихся и лечившихся в ОМОЦО с 2001 по 2007 г.

Результаты. Возрастное распределение оперированных больных следующее: 1911–1921 г.р. – 1 больной (1,14 %), 1921–1931 г.р. – 13 (14,94 %), 1931–1941 г.р. – 19 (21,83 %), 1941–1951 г.р. – 19 (21,83 %), 1951–1961 г.р. – 21 (24,13 %), 1961–1971 г.р. – 11 (12,64 %), 1971 г.р. и младше –

3 больных (3,44 %). Морфологическая верификация составила 85 %, в 15 % случаев диагноз установлен клинически. При I стадии заболевания оперативные вмешательства выполнены у 2 пациентов (2,3 %), при II стадии – у 7 (8,5 %), при III стадии – 51 (58,6 %), при IV стадии – 27 (31,1 %). Из них гастрэктомии перенесли – 3 больных, субтотальную резекцию желудка – 43 больных, передний гастроэнтероанастомоз с брануновским соустьем – 32 больных, одному больному наложена гастростома и у 9 больных операция была ограничена пробной лапаротомией.

Выводы. Объем хирургического вмешательства при раке желудка зависел от стадии заболевания, гистологической структуры опухоли, своевременности начатого лечения, возраста и общего состояния больных. Паллиативные опе-

рации выполнены у 37,9 % больных, их частота связана с плохой осведомленностью населения о заболеваниях желудка, несвоевременным обращением больных, низкой онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

С.В. МОЛЧАНОВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. В последнее время отмечаются повышение заболеваемости гинекологическим раком и тенденция к повышению удельного веса женщин репродуктивного периода, заболевших гинекологическим раком. При этом все больше внимание отводится не только непосредственным результатам противоопухолевого лечения (общая выживаемость, медиана выживаемости, безрецидивная выживаемость), но и качеству жизни после проведенной терапии, неотъемлемой частью которого является психологический статус пациентки. Проводимое радикальное лечение у пациенток репродуктивного возраста, как правило, вызывает искусственную менопаузу. Резкое выключение функции яичников у молодых женщин в результате противоопухолевого лечения сопровождается серьезными системными проявлениями. Причем менопаузальные симптомы возникают значительно чаще, более выражены и длятся дольше, чем у женщин с естественной менопаузой. Все это значительно снижает качество жизни этой категории больных.

Цель исследования. Разработать и оценить эффективность комплекса реабилитационных мероприятий у онкогинекологических больных репродуктивного периода после завершения противоопухолевого лечения.

Материал и методы. Проведена оценка тревожно-депрессивных расстройств, уровня климактерических расстройств у 48 больных

репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом рака яичников и тела и шейки матки, которым было проведено противоопухолевое лечение. Все пациентки были разделены на 2 группы: основную составили 18 женщин, которым после завершения противоопухолевого лечения был проведен разработанный комплекс реабилитационных мероприятий, контрольную группу составили 30 онкогинекологических больных, которым после проведенного противоопухолевого лечения реабилитационные мероприятия не проводились. Группы были сопоставимы по возрасту, локализации и стадии опухолевого процесса. Реабилитационные мероприятия проводили всем пациенткам основной группы в условиях местного реабилитационного центра «Ключи» и включали преформированные физические факторы, рефлексотерапию, бальнеотерапию (4 камерные ванны, гидромассаж стоп в ванночках с пузырьковым эффектом), психотерапию, фитотерапию и лечебную физкультуру. Восстановительное лечение начиналось в срок от 3 до 6 мес после завершения противоопухолевого лечения. Оценка тревожно-депрессивных расстройств проводилась с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), уровня менопаузальных нарушений с помощью шкалы менопаузальных расстройств Куппермана в модификации Уваровой. Динамика этих показателей у пациенток 1-й группы оценивалась после завершения противоопухолевого

лечения, перед и после проведения комплекса реабилитационных мероприятий. У больных 2-й группы оценка проводилась сразу после завершения, через 3 и 6 мес после проведенного противоопухолевого лечения.

Результаты. Средний уровень нейровегетативных расстройств по шкале менопаузальных расстройств Куппермана в основной группе до проведения комплекса реабилитационных мероприятий равнялся $18,6 \pm 0,91$ балла, в контрольной – $18,5 \pm 0,87$ балла. Средний уровень тревоги до начала восстановительного лечения у пациенток основной группы составил $9,6 \pm 0,39$ балла депрессии – $7,04 \pm 0,31$ балла по шкале HADS, контрольной – $9,5 \pm 0,36$ и $7,1 \pm 0,3$ балла, соответственно. Средний уровень нейровегетативных расстройств у пациенток основной группы через 3 мес после реабилитационных мероприятий составлял $14,68 \pm 0,71$, через 6 мес – $14,36 \pm 0,69$, через 12 мес – $16,8$

$\pm 0,82$ балла, контрольной – $18,62 \pm 0,73$, $18,48 \pm 0,72$, $18,52 \pm 0,74$ балла соответственно. При оценке уровня тревоги у пациенток основной группы средние показатели через 3 мес после восстановительного лечения составили $7,04 \pm 0,31$, через 6 мес – $7,16 \pm 0,32$, через 12 мес – $8,32 \pm 0,39$ балла. Средний уровень депрессии, оценивающийся в те же сроки, составил $5,4 \pm 0,22$, $5,6 \pm 0,23$ и $6 \pm 0,28$ балла соответственно. У пациенток контрольной группы показатели тревоги равнялись $9,44 \pm 0,38$, $9,35 \pm 0,38$ и $9,37 \pm 0,39$ балла, депрессии – $7,06 \pm 0,32$, $6,96 \pm 0,28$ и $7,02 \pm 0,32$ балла соответственно.

Выводы. Таким образом, разработанный комплекс реабилитационных мероприятий оказывает положительное влияние на уровень тревожно-депрессивных расстройств, способствуя снижению уровня ранних климактерических-нейровегетативных расстройств.

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Т.А. МОСКВИНА, О.Г. ГРИГОРУК, Л.Н. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Е.С. СИГИТОВА,
А.Ф. ЛАЗАРЕВ

*Алтайский филиал ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН»,
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул*

Актуальность. Диагностика объемных образований печени до настоящего времени представляет определенные трудности. Одним из методов диагностики является пункционный метод. В отечественной литературе недостаточно освещен вопрос цитологического исследования как одного из важных этапов обследования больных при объемных образованиях печени.

Цель исследования. Изучение цитологических возможностей в диагностике злокачественных новообразований печени в практической работе онкологического учреждения.

Материал и методы. Изучены данные пункционного материала злокачественных новообразований печени у 91 больного за 3 года (2004–2007 гг.). Перед пункцией предвари-

тельно определялись протромбиновый индекс (допустимо снижение не ниже 70 %) и число тромбоцитов (не ниже $70-80 \times 10^9/\text{л}$). Если эти показатели были снижены, то определялись коагулограмма сыворотки крови и время кровотечения. Соблюдались общепризнанные правила наблюдения за больными после пункции. Полученные препараты окрашивали по методу Паппенгейма, изучали при световой микроскопии. Результаты исследования ретроспективно сопоставлены с клиническим течением заболевания и данными канцер-регистра диспансера.

Результаты. Диагноз первичного рака печени установлен у 18 (19,8 %) пациентов. Опухоль отмечалась чаще у мужчин – 15 (93,7 %), в возрасте от 35 до 80 лет. Цитологическая диагностика

гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) основывалась на наличии опухолевых эпителиальных клеток, напоминающих гепатоциты. В препаратах отмечалось множество крупных двух- и многоядерных клеток, с наличием в цитоплазме клеток желчного пигмента в виде темных гранул. Наиболее сложной была трактовка препаратов при светлоклеточном варианте ГЦР, при котором опухолевые клетки напоминали клетки светлоклеточного рака почки. С учетом данных канцер-регистра, в двух наблюдениях при цитологическом диагнозе высокодифференцированной аденокарциномы окончательный диагноз соответствовал раку внутрипеченочных желчных протоков. Дифференцировать холангиоцеллюлярный рак от метастазов аденогенных раков или прорастания аденокарциномы желчного пузыря только на основании цитологического исследования невозможно.

В отличие от первичных опухолей печени метастазы встречаются довольно часто. В 28 наблюдениях (30,8 %) диагностированы метастазы аденокарциномы кишечника, что подтвердилось при дальнейшем клиническом и инструментально-морфологическом обследовании. Во всех случаях отмечался характерный для аденокарциномы кишечника признак «частокольного» расположения клеток в комплексах. С учетом анамнестических данных диагностирован метастаз из легкого у 13 (14,3 %), желудка – у 8 (8,7 %), поджелудочной железы – у 5 (5,5 %), почки – у 2 (2,2 %) больных. Мелкоклеточный и плоскоклеточные

раки легкого отмечены в 4 (4,4 %) и 3 (3,3 %) случаях соответственно. По одному наблюдению отмечены метастазы аденокарциномы из молочной железы, тела матки и цилиндромы слюнной железы (1,1 %). Цитограмма метастаза аденокистозного рака слюнной железы в печень была представлена многочисленными комплексами из мелких мономорфных клеток, в центре которых отмечались участки шарообразного оксифильного вещества. Этот клинический случай интересен тем, что изначально был диагностирован метастаз аденокистозного рака в печень без первично выявленного очага. При тщательном осмотре больного в верхней трети шеи слева обнаружено опухолевидное образование, при пункции которого установлен диагноз цилиндромы слюнной железы. В печень метастазируют также различные злокачественные неэпителиальные опухоли. Нами диагностированы опухоли из АПУД-системы у 3 (3,3 %) больных, злокачественные крупноклеточные лимфомы у 3 (3,3 %) и одно наблюдение меланомы (1,1 %). Цитологический диагноз данных опухолей основывался на характерных для них морфологических признаках.

Выводы. Цитологическое исследование объемных образований печени – достаточно надежный метод диагностики злокачественных опухолей, который позволяет верифицировать первичные и метастатические поражения печени.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ

А.Б. МУНТЯН

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Значение гиперпластических изменений эндометрия и миомы матки в качестве факторов, повышающих риск развития рака эндометрия (РЭ), а также высокий удельный вес сочетанной патологии эндо- и миометрия делают актуальным поиск новых подходов к СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2008. Приложение № 1

оценке риска развития рака эндометрия у этой категории больных.

Цель. Разработка математической модели прогноза риска развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки, которая проводилась на осно-

вании комплексной оценки анамнестических, клинических, ультрасонографических, гистологических данных, параметров гормонального статуса (всего 47 признаков) у 92 больных, в том числе у 52 больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки и у 40 больных с типичной и атипичной гиперплазией эндометрия и миомой матки.

Результаты. В результате проведенной пошаговой логистической регрессии была определена регрессионная функция, в которую вошли наиболее информативные показатели с уровнем значимости $p < 0,05$: возраст, значение индекса массы тела, ширина матки, объем матки, уровень глобулина, связывающего половые стероиды сыворотки крови.

На следующем этапе было определено значение регрессионной функции (F) по формуле

$$F = 27,209 + 0,307 \times x_1 + 0,478 \times x_2 + (-1,027) \times x_3 + 0,194 \times x_4 + (-0,194) \times x_5,$$

где: x_1 = возраст;

x_2 = индекс массы тела;

x_3 = ширина матки (мм);

x_4 = объем матки (см³);

x_5 = уровень глобулина, связывающего половые стероиды сыворотки крови (нмоль/л),

Объем матки рассчитывался по стандартной формуле (Brunn J., 1981)

$$V_{\text{матки}} (\text{см}^3) = \frac{[(\text{длина(мм)} + \text{поперечник(мм)} + \text{ширина(мм)})^3]}{60,79} \times 1000,$$

где V матки – объем матки;

60,79 – постоянный коэффициент;

1000 – коэффициент пересчета из мм³ в см³.

Затем, используя значение регрессионной функции и основание натурального логарифма (e), была разработана математическая модель в виде формулы для оценки риска развития рака эндометрия у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия.

Математическая модель имеет вид

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F} \times 100\%,$$

где P – вероятность развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами и миомой матки; e (основание натурального логарифма) = 2,718; F – регрессионная функция.

При значении $P \geq 50\%$ констатировали наличие онкологического риска в плане развития рака эндометрия, а при значении $P < 50\%$ – отсутствие такового риска. Проверка модели проводилась на группе больных гиперпластическими процессами эндометрия с миомой матки, которые не включались в построение модели ($n=30$). Точка деления $P=0,5$. Средний возраст пациенток, вошедших в проверочную группу, составил $47,8 \pm 5,8$ года. Чувствительность модели составила 87 %, специфичность – 85 %.

Выводы. Впервые разработана математическая модель прогноза онкологического риска у больных гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки с учетом возраста, индекса массы тела, ширины матки, объема матки, уровня глобулина, связывающего половые стероиды сыворотки крови, позволяющей с чувствительностью 87 % и специфичностью 85 % прогнозировать онкологический риск и активизировать тактику лечения пациенток.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Е.А. НАДВИКОВА, В.Г. МАСЛОВ, К.В. СЕМИКОПОВ, А.Ю. ДАНИЛИНА

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»

Цель исследования. Изучить непосредственные результаты хирургического лечения

больных с метастазами в печень при колоректальном раке.

Материал и методы. Проанализированы непосредственные результаты 32 больных (1990–2006 гг.), перенесших резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. Средний возраст составил 53,3 года. По половой структуре преобладали мужчины – 55 %. В 97,4 % опухоль имела строение аденокарциномы. Поражение правой доли было отмечено у 16 больных (50 %), левой – у 5 (15,6 %). Билобарное поражение оказалось у 11 больных (34,4 %). В 20 случаях операции выполнены синхронно с удалением первичного очага, 12 – метастронно. 4 больным были выполнены правосторонние гемигепатэктомии (ГГЭ), 2 – расширенные правосторонние ГГЭ, 3 – левосторонние ГГЭ в комбинации с атипичными резекциями правой доли, 23 больным были выполнены атипичные резекции печени. Соотношение обширных и экономных резекций печени составило 9 (28,1 %)/23 (71,9 %) соответственно.

Результаты. Послеоперационная летальность (смерть в сроки до 30 дней после операции) составила 6,3 % (n=2). В обоих случаях

больные перенесли обширные резекции печени. Один больной умер в результате отека головного мозга, другой в результате полиорганной недостаточности на фоне сочетанных осложнений. Послеоперационные осложнения наблюдались у 10 больных (31,3 %), из них у 6 больных имелись сочетанные осложнения. Структура осложнений выглядит следующим образом: пневмония – 3; гематома поддиафрагмального пространства – 3; плеврит – 2; панкреатит – 2; перитонит – 2; желчеистечение из ложа удаленной опухоли – 2; кровотечение из послеоперационной раны – 1; гастродуоденальное кровотечение – 2; несостоятельность анастомоза – 1; кишечный свищ – 2; эвентрация – 1; отёк головного мозга – 1.

Выводы. Послеоперационные летальность и осложнения составили 6,3 % и 31,3 % соответственно. Непосредственные результаты лечения наших пациентов соответствуют данным литературы. В настоящее время проводится исследование по отдаленным результатам этой категории больных.

РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ГОРТАНИ III СТАДИИ

Ф.Х. НАЛГИЕВА, Н.А. ШАНАЗАРОВ, Б.Т. ЖУСУПОВА

Городской онкологический диспансер, г. Астана, Казахстан

Цель исследования. Сравнение отдаленных результатов лучевой и химиолучевой терапии плоскоклеточного рака гортани III стадии.

Материал и методы. В исследование были включены 43 больных раком гортани III стадии, получивших лечение в городском онкологическом диспансере г. Астаны. Больные были распределены на две группы: в первую группу вошел 21 пациент, которые получили лучевую терапию обычным фракционированием РОД 2 Гр, до суммарной очаговой дозы 60–65 Гр; вторую группу составили 23 пациента, которым проводилось химиолучевое лечение. Химиотерапия проводилась препаратами цисплатин (40–50 мг/м²) и 5-фторурацил (500 мг/м²) (один или два курса). Лучевая терапия проводилась по стандартной методике расщепленным курсом с разовой дозой 2 Гр, по 5 фракций в нед, до СОД

40 Гр, химиотерапию подключали с начала дистанционной гамма-терапии, затем после двухнедельного перерыва продолжали ДГТ до СОД 60 Гр, на фоне 2-го курса химиотерапии.

Результаты. Пятилетняя выживаемость в первой группе составила 63,2 %, во второй – 78 %. Частота неудач в группе химиолучевой терапии составила 25,1 %, против 40,9 % при лучевом лечении.

Выводы. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком гортани III стадии выявил преимущество химиолучевой терапии по показателям локального контроля, пятилетней выживаемости и качеству жизни в сравнении с лучевым лечением. Следует также отметить, что при неудачах лечения остается возможность проведения оперативного удаления остаточной опухоли гортани.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ II-III СТАДИИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Ф.Х. НАЛГИЕВА, Н.А. ШАНАЗАРОВ, Б.Т. ЖУСУПОВА, А.К. МУКАЖАНОВ,
Б.Ж. ТУЛЕУБАЕВА

Городской онкологический диспансер, г. Астана, Казахстан

Цель исследования. Оценка эффективности лучевой терапии на фоне применения химиотерапии при раке шейки матки II–III стадии.

Материал и методы. В исследование включена 81 больная раком шейки матки. Все пациентки были разделены на 2 группы: в первой группе проводилась сочетанная лучевая терапия на шейку матки и зоны регионарного метастазирования, включающая дистанционную гамма-терапию (ДГТ), открытыми полями на область шейки матки и зоны регионарного метастазирования РОД 4 Гр, через день до СОД 20 Гр. Вторым этапом проводилась внутриволостная гамма-терапия РОД 5 Гр, 2 раза в нед до СОД 50 Гр, в свободные от контактной терапии с ДГТ дни, на зоны регионарного метастазирования с 4 встречных наклонных полей РОД 2 Гр, до СОД 20 Гр, итого суммарная доза на точку А составляла 78 Гр, на точку В – 55 Гр. Больным второй группы еженедельно на фоне сочетанной лучевой терапии проводилось введение цисплатина в дозе 40 мг/м².

Результаты. Результаты лечения были оценены у 76 пациенток. В первой группе объективный эффект наблюдался у 19,7 % больных (полная регрессия – у 6,2 %, частичная регрессия – у 13,5 %), во второй – у 37,2 % больных (полная регрессия – у 16 %, частичная регрессия – у 21,2 %). Средний безрецидивный период в первой и второй группах составил 3,1 и 5,1 мес соответственно. Общая выживаемость во второй группе превышала таковую в первой группе – 67,2 % и 41,3 %. Сравнительная оценка лучевых реакций показала, что в основной группе ректиты отмечены у 6,1 % больных, циститы – у 4,2 %, против 8,1 % и 6,2 % в контрольной. Несколько чаще лейкопения отмечалась при химиолучевой терапии.

Выводы. Применение цитостатиков при лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки значительно улучшает результаты лечения и выживаемость по сравнению с сочетанной лучевой терапией.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ОСТЕОПОНТИНА ПРИ ВЛИЯНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ ОСТЕОГЕНЕЗА И ИХ КОМБИНАЦИЙ

К.А. НЕЧАЕВ, О.В. КОКОРЕВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Процесс, который инициирует и регулирует минерализацию, до конца ещё не понят. К настоящему времени сформировалось множество теорий, в основе которых лежат биофизические и биохимические феномены. Однако достоверно известно, что предпосылкой является секреция и организация межклеточно-

го матрикса. Согласно одной теории, в инициации минерализации критическую роль играют так называемые матричные пузырьки, согласно другой, минерализация всецело зависит от фибриллярных компонентов матрикса, прежде всего коллагена I типа, который ассоциирован с некоторыми представителями неколлагеновой

фракции белков. Коллаген I типа рассматривается как мажорный компонент, составляющий, по разным оценкам, от 60–70 до 90 % всех костных белков. Коллаген формирует белковую основу архитектуры кости и образует остов, на который откладывается минеральная фаза. Помимо коллагена I типа, присущего костной ткани, потенциальная роль в минерализации отводится трём представителям неколлагеновой фракции белков, ассоциированных с коллагеновыми фибриллами – это остеопонтин, остеокальцин и остеоонектин. Остеопонтин – RGD-содержащий кислый фосфопротеин. По некоторым данным, он обладает двумя сайтами связывания кальция – сайтом связывания гидроксиапатита и сайтом связывания собственно кальция. Согласно данным некоторых исследователей, возможности связывания кальция и гидроксиапатита остеопонтином зависят от его количества и, при определённых условиях, белок может оказывать ингибирующее действие. Существуют чёткие экспериментальные данные относительно влияния аскорбиновой кислоты на синтез коллагена I типа, активность щелочной фосфатазы, накопление остеокальцина и минерализацию матрикса. При культивировании в среде с глицерофосфатом показано, в некоторых аспектах, аналогичное действие. Являясь субстратом щелочной фосфатазы, глицерофосфат приводит к усилению её экспрессии. К смежному эффекту приводит культивирование клеток в среде, содержащей комбинацию факторов. Дексаметазон стимулирует дифференцировку мезенхимных клеток в остеокласты, маркером которого остеопонтин не является.

Цель исследования. Сравнение влияния аскорбиновой кислоты, β -глицерофосфата, дексаметазона и их комбинаций на экспрессию гена остеопонтина в культуре мезенхимных клеток костного мозга.

Материал и методы. Материалом для исследования явились культуры мезенхимных клеток костного мозга, полученные от мышей линии CBA/j57 и индуцированные к остеогенной дифференцировке аскорбиновой кислотой, β -глицерофосфатом, дексаметазоном и их комбинациями, масса мышей была 18–20 г, возраст 6–8 нед. В качестве контроля использовали нуль-культуру. Экспрессию гена остеопонтина оценивали методом обратнo-транскриптной полимеразной цепной реакции с использованием коммерческих наборов РЕВЕРТА (Ампли-Сенс, Россия). Результаты оценивались методом электрофореза продуктов амплификации в 2,5 % агарозном геле с помощью программы Phoretix 1D.

Результаты. В процессе анализа получили следующие данные: в контрольной (нуль-культуре) клеток экспрессия гена остеопонтина составила 4,75 % по отношению к GAPDH; в культуре, где использовался β -глицерофосфат – 17,58 %, аскорбиновая кислота – 13,44 %. В среде с дексаметазоном показана экспрессия на самом низком уровне – 7,98 %. Из вариантов, где использовались комбинации факторов, наиболее низкий уровень экспрессии показали варианты с комбинацией глицерофосфата и дексаметазона – 10,27 %, при этом комбинация глицерофосфата и аскорбиновой кислоты показала практически вдвое превышающий результат – 20,30 %.

Выводы. Различные факторы остеогенеза и их комбинации по-разному влияют на экспрессию гена остеопонтина. Максимальной эффективностью обладает сочетание β -глицерофосфата и аскорбиновой кислоты (20,30 %), минимальный уровень экспрессии был показан для контрольной культуры и дексаметазона (4,75 % и 7,98 % по отношению к GAPDH соответственно).

ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА МЕТОДОМ ПЦР ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

Е.Г. НИКИТИНА, И.Г. ВИДЯЕВА, О.Н. АСАДЧИКОВА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, занимающее второе место по частоте встречаемости среди женщин в мире. Ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев РШМ и более 250 тыс. смертельных исходов. Исследования Международного агентства по исследованию рака ВОЗ подтвердили, что свыше 95 % РШМ ассоциировано с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. Следует особо подчеркнуть, что традиционное для России выявление всего двух высокоонкогенных типов 16 и 18 не обладает достаточно высокой диагностической чувствительностью, поскольку позволяет выявлять не более 72 % случаев РШМ. Эпидемиологические исследования показали, что РШМ могут вызывать 18 типов вируса, из которых наиболее часто (94 % случаев РШМ) встречаются двенадцать: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66. В связи с этим наиболее актуальным на сегодняшний день является использование методов, позволяющих выявлять широкий спектр генотипов ВПЧ, с целью улучшения ранней диагностики данного заболевания.

Цель исследования. Оценить общую инфицированность ВПЧ, частоту встречаемости ВПЧ высокого канцерогенного риска у женщин с патологией, в том числе и раком шейки матки с применением технологии Multiplex PCR.

Материал и методы. В исследование было включено 50 пациенток НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (средний возраст – $37,5 \pm 1,8$ года). Все обследованные были разделены на 3 группы: фоновые патологии шейки матки, $n=25$ (50 %); дисплазии шейки матки CIN I–III, $n=13$ (26 %); cancer colli uteri I–IV, $n=12$ (24 %). В группу с фоновыми патологиями включены пациентки с хроническими, воспалительными заболеваниями шейки матки. Во всех трех груп-

пах диагноз верифицирован гистологически. Материалом для выделения ДНК и последующей амплификации послужили соскобы эпителия цервикального канала и шейки матки. Для выявления ДНК ВПЧ использованы коммерческие тест-системы «АмплиСенс FRT ВПЧ ВКР скрининг» и «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип» (ФГУН ГУ НИИ эпидемиологии, Москва) на основе мультипраймерной типоспецифической ПЦР, позволяющие дифференцировать 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 6) с последующей электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле.

Результаты. При исследовании общей инфицированности ВПЧ показано, что из 50 обследованных женщин вирус выявлен у 41 ($82 \pm 0,8$ %). В группе больных с фоновыми патологиями количество ВПЧ(+) лиц – 21 человек ($84 \pm 7,4$ %), с дисплазиями – 10 ($76,9 \pm 3$ %), с РШМ – 10 ($83,3 \pm 3$ %). Результаты генотипирования показали, что первое место по частоте встречаемости занимает ВПЧ 16-го типа (36 %). Также достаточно высокую распространенность имеют 45-й и 58-й типы вируса (24 % для обоих). Распределение остальных типов ВПЧ следующее: 39-й тип – 14 %; 52-й, 56-й – по 12 %; 33-й – 10 %; 35-й, 59-й – по 8 %; 18-й, 31-й – по 4 %. Полученные данные не противоречат показателями инфицированности ВПЧ женского населения в других регионах России, главным образом в европейской части, где лидирующим вирусом также является 16-й тип. Обращает на себя внимание и тот факт, что спектр типов ВПЧ, выявленных у женщин, довольно разнообразен и не ограничивается только классическими 16-м или 18-м типами, довольно часто (в 52 % случаев) встречается микст-инфекция из 2, 3 и даже 4 типов вируса ВПЧ. Что касается распределения генотипов папилломы в группах пациентов, то тут на-

блюдается следующая картина: лидирующим вирусом во всех группах является ВПЧ 16-го типа. В группе женщин с фоновыми патологиями довольно часто встречаются и другие типы ВПЧ, причем в достаточно высоких, но сопоставимых соотношениях (12–30 %, за исключением 59-го типа, который обнаружен лишь в 4 % случаев). Но в группах женщин с дисплазиями и РШМ частота встречаемости других типов ВПЧ снижается, в то время как встречаемость 16-го типа возрастает до 70 % и 60 % соответственно. Видимо, происходит их

селективный отбор (как менее онкогенных) в пользу ВПЧ 16-го типа, который является самым агрессивным в своём семействе.

Заключение. Подводя итог проведенным исследованиям, следует отметить, что выявление онкогенных типов ВПЧ в сочетании с цитологическим и кольпоскопическим обследованием поможет более качественно и своевременно выявлять предраковую и раковую патологию шейки матки. Наиболее оптимальным является выявление ВПЧ до появления морфологических изменений эпителия шейки матки.

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ И ЗАКИСЬЮ АЗОТА НА АДАПТАЦИОННЫЙ И ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.М. ОДЫШЕВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Цель исследования. Изучить влияние видов анестезии на структуру адаптационных реакций и динамику показателей общего иммунологического статуса при выполнении радикального хирургического вмешательства у больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациенток РМЖ ($T_{1-4}N_{1-2}M_0$) в возрасте 26–90 лет с морфологически верифицированным диагнозом. Учитывая степень местной распространенности опухолевого процесса, 60,7 % больных на первом этапе комбинированного лечения получили 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схемам FAC, CAF и CMF. Всем больным было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы. В зависимости от вида анестезиологического пособия все пациентки были распределены на две репрезентативные группы. Исследуемую составили 28 пациенток, которым анестезиологическое пособие проведено ксеноном (Хе), и контрольную – 31 больная, прооперированная в условиях комбинированной анестезии медицинской закистью азота (N_2O) с препаратами для нейролептаналгезии.

Типы адаптационных реакций определяли по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и по их отношению к процентному содержанию сегментоядерных нейтрофилов. Иммунологическое исследование включало изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, функциональной активности нейтрофилов, содержание основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов. Исследования выполнялись в трех контрольных точках: I – до операции, II – 1-е сут после операции, III – 7-е сут после операции.

Результаты. Изучение адаптационного статуса у больных РМЖ до начала хирургического лечения показало, что процент пациенток с благоприятными типами адаптационных реакций – тренировки (РТ), спокойной (РСА) и повышенной активации (РПА), характеризующихся наличием функциональных и пластических ресурсов организма, – в обеих группах был практически одинаков и составлял 85,7 % в исследуемой и 80,6 % в контрольной группе. Реакции переактивации (ПА) и стресса (РС), соответствующие состоянию напряжения систем гомеостаза и истощения функциональных резервов, были представлены

в 14,3 % и 19,4 % случаев соответственно. Оперативное лечение под анестезией закистью азота у 27,3 % пациенток в 1-е сут привело к смене благоприятного типа адаптационной реакции на неблагоприятный (ПА, РС) и составило в целом 51,5 %, что достоверно выше по сравнению с показателем до операции ($X^2=7,19$, $p=0,007$). При выполнении хирургического вмешательства в условиях анестезии ксеноном переход на неблагоприятный тип реагирования наблюдался в 3,3 % случаев и составил 17,6 %. На седьмые сутки послеоперационного периода эти изменения нивелировались. Количество пациенток с неблагоприятным типом адаптационных реакций в обеих группах вновь стало практически одинаковым и составило 35,7 % и 35,6 %, что, возможно, обусловлено особенностями течения послеоперационного периода.

Исследование иммунного статуса больных раком молочной железы до начала лечения характеризовалось умеренным снижением содержания основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и подавлением функциональной активности нейтрофильных фагоцитов в НСТ-тесте. На седьмые сутки после оперативного вмешательства в контрольной группе выявлено возрастания уровня лейкоцитов на 20 % ($p<0,05$) и относительное снижение общего числа лимфоцитов. При изучении субпопуляций лимфоцитов отмечена тенденция к

дальнейшей депрессии Т-клеток ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), В-клеток ($CD22^+$) и достоверной $CD56^+$ лимфоцитов (субпопуляция естественных клеток-киллеров) ($p<0,05$). Гуморальное звено иммунитета реагировало нарастанием процента основных классов иммуноглобулинов ($p>0,05$). Оценка фагоцитарного патенциала нейтрофилов выявила статистически значимое снижение функциональной активности в НСТ-тесте ($p<0,05$). В группе больных, получавших анестезию ксеноном, также отмечено нарастание лейкоцитоза к седьмым суткам после операционного периода на 16 % ($p<0,05$). Субпопуляционный состав Т- и В- лимфоцитов оставался в пределах исходных значений. При оценке гуморального звена иммунитета выявлено достоверное повышение IgG в сравнении с исходными значениями ($p<0,05$). Фагоцитарный потенциал нейтрофилов в НСТ-тесте превышал значения до операции.

Выводы. Применение ксеноновой анестезии сопровождается меньшим напряжением регуляторных систем в первые сутки после операции, что способствует сбережению защитных ресурсов организма и развитию благоприятной стратегии адаптации. Ксеноновая анестезия не угнетает клеточный и гуморальный иммунитет, а также оказывает протективное действие в отношении функциональной активности нейтрофильных фагоцитов в НСТ-тесте.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ТЕМОДАЛОМ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.К. ОСИНОВ, М.Н. НЕЧИТАЙЛО

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Цель исследования. Изучить эффективность и переносимость химиолучевой терапии с применением Темодала (Темозоломид) у больных злокачественными глиомами головного мозга.

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент (25 мужчин и 16 женщин) со злокачественными глиомами головного мозга (анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома) после субтотального удаления

опухоли. Средний возраст больных – 47,3 года. Индекс по шкале Карновского 60 % и более. В I группе – 17 (41,5 %) больных с мультиформной глиобластомой (МГБ), во II – 24 (58,5 %) пациента с анапластической астроцитомой (АА). Локализация поражений приходилась на теменную и лобно-теменную доли головного мозга одинаково часто в правом и левом полушариях. В среднем на 21-й день после операции

назначалась дистанционная гамма-терапия (ДГТ) в режиме ротации, 5 раз в нед, РОД 2,0 Гр, СОД 56–60 Гр. Лучевая терапия сопровождалась приемом Темодала разовой дозой 150–200 мг/м², суммарной дозой 1250–2050 мг, по схеме 5 дней каждые четыре нед (медиана – 6 курсов). Клиническое обследование пациентов проводилось в контрольные сроки наблюдения, через 3, 6 и 12 мес после лечения. Исследование показателей периферической крови проводилось еженедельно и в динамике после каждого курса химиотерапии на 21–22-й день. Степень ответа остаточной опухоли устанавливалась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), энцефалосцинтиграфии (ОЭКТ) с туморотропным препаратом Технетрил (^{99m}Tc) и спиральной компьютерной томографии (СКТ).

Результаты. Ранние лучевые реакции на коже в области полей облучения проявились аллопецией на дозе 14–20 Гр. Общие токсические эффекты: головная боль, общая слабость, кратковременная гипертермия, встречались одинаково часто у пациентов обеих исследуемых групп. Головная боль в 43,9 % (18 больных), общая слабость отмечалась в 39 % (16 больных) случаев, гипертермия не более 38 °С – в 14,6 % (6 пациентов). Диспепсия отмечена у 25 (61 %) пациентов обеих групп. Гематологическая токсичность: лейкопения II–III ст. (медиана – $2,1 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у восьми (19,5 %) больных, тромбоцитопения (медиана – $84 \times 10^9/\text{л}$) – у трех (7,3 %) пациентов преимущественно в постлучевом периоде после проведения трех курсов химиотерапии Темодалом. Максимальное снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов наблюдалось обычно на 21–28-й день после начала курса химиотерапии, но в течение 2 нед показатели периферической крови нормализо-

вались. Признаков органной и кумулятивной токсичности химиопрепарата не наблюдалось. У двоих пациентов с МГБ отмечался отек головного мозга на дозе 8 и 12 Гр, подтвержденный данными компьютерно-томографического исследования, что потребовало дополнительных назначений лекарственных средств после осмотра невролога и нейрохирурга.

По данным контрольного МРТ исследования головного мозга через 1 мес после химиолучевого лечения, у больных обеих исследуемых групп наблюдалась положительная динамика у 14 (34,1 %) из 41 пациента, отрицательная – у 9 (21,9 %), у 18 (44 %) больных отмечена стабилизация процесса. Полный ответ (ПО) на химиолучевую терапию с Темодалом через 6 мес получен у 10,5% больных с анапластической астроцитомой, у 6,1% – с мультиформной глиобластомой, частичный ответ (ЧО) – в 36,8 % и 13,3 % соответственно. Стабилизация процесса в группе с АА составила 42 %, у больных с МГБ – 83,3 %. Через 12 мес общий ответ (ПО+ЧО) на терапию составил у 78,6 % больных с АА и 57,2 % с МГБ. Медиана выживаемости без прогрессирования – 10,5 1,4 и 8,7 °С 1,8 мес соответственно. Общая однолетняя выживаемость у больных с АА – 87,5 %, у больных с МГБ – 70,6 %.

Выводы. Применение химиолучевой терапии с Темодалом в комбинированном лечении злокачественных глиом головного мозга показало вполне удовлетворительную непосредственную эффективность. Однолетняя выживаемость у больных с анапластической астроцитомой была в 87,5 %, с мультиформной глиобластомой – в 70,6 % при удовлетворительной переносимости без выраженных токсических симптомов.

АДЕНОКАРЦИНОМА МЕЙБОМИЕВОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

Е.С. ПАВЛЕНКО, М.В. КРЕПЫШЕВА, А.В. ПИЛАТ, Д.А. ВАЖЕНИНА

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер» – Уральская клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», Южно-Уральский научный центр РАМН, Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск

Актуальность. Аденокарцинома мейбомиевой железы (adenoid cystic carcinoma) согласно Международной гистологической классификации опухолей кожи № 12 относится к злокачественным эпителиальным новообразованиям. В структуре злокачественных опухолей кожи век удельный вес данной патологии составляет 5 % (Бровкина А.Ф., 2001). Сложность диагностики аденокарциномы мейбомиевой железы определяется схожестью ряда клинических симптомов заболевания с такой патологией, как доброкачественные новообразования и воспалительные процессы век.

Цель исследования. Уточнение клинических симптомов заболевания и информативности различных диагностических тестов при аденокарциноме мейбомиевой железы

Материалы и методы. За период 1999–2007 гг. в офтальмоонкологическом центре Областного онкологического диспансера под наблюдением находилось 488 больных со злокачественными эпителиальными новообразованиями кожи век, в структуре которых у 5 (1,02 %) пациентов диагностирована аденокарцинома мейбомиевой железы (женщин – 3, мужчин – 2), средний возраст – $61,7 \pm 10,7$ года. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование. Верификация диагноза осуществлялась cito- и патогистологическими методами. Для определения локальной распространенности процесса проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) орбит («АЛОКА SSD-630», «АЛОКА-2000»), компьютерную томографию (КТ) орбит и головного мозга (компьютерный томограф «Tomoscan-SR 5000» фирмы Philips, контрастирование – «Омнипак», «Ультравист»), а также радиоволновую термометрию лица и шеи.

Результаты. Среди 488 пациентов со злокачественными эпителиальными новообразо-

ваниями кожи век распространенные стадии заболевания выявлены у 131 (26,8 %) больного, из них аденокарцинома мейбомиевой железы верифицирована у 5 (3,8 %) пациентов ($T_3N_0M_0$ – 2, $T_4N_0M_0$ – 3). Анализ анамнеза и клинического течения заболевания позволил установить, что средняя длительность заболевания до первичного обращения к врачу составила $23,5 \pm 12,9$ мес. Пациенты отмечали быстрые темпы роста в течение последних $4,3 \pm 1,5$ мес. В лечебных учреждениях по месту жительства 2 больным было проведено хирургическое лечение по поводу халязиона.

При биомикроскопии выявлено, что новообразование локализовалось в области верхнего века у 4 пациентов (в наружной трети – 2, внутренней трети с переходом на внутренний угол – 2), у 1 больного выявлено поражение нижнего века во внутренней трети; у всех больных отмечалась грубая деформация века. Новообразование было представлено неподвижным узлом, спаянным с окружающими тканями, белесовато-желтого цвета, плотно-эластической консистенции, располагающимся в толще века, болезненным при пальпации. Средние размеры опухоли, определенные пальпаторно, составили $13,0 \pm 2,8$ мм. У 2 пациентов с $T_3N_0M_0$ стадией образование распространялось на своды и пальпебральную конъюнктиву с образованием папилломатозных разрастаний синюшного цвета, при $T_4N_0M_0$ стадии заболевания отмечалось распространение процесса на полулунную складку, слезное мяско, с прорастанием носослезного канала (1); рост опухоли в структуры орбиты (2), ограничение движений глазного яблока, из них у 1 пациента опухоль поражала склеру.

При проведении УЗИ орбит выявлены гипо- и изоэхогенные образования с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры, с жидкостными включениями. По результатам КТ

орбит установлено, что у 2 пациентов с $T_4N_0M_0$ стадией, новообразование с неровными краями, нечеткими контурами, неоднородной структуры, слабо и не накапливающее контраст, занимало от трети до более половины глубины орбиты, оттесняя глазное яблоко книзу и кнаружи, у 1 пациента в опухолевый процесс была вовлечена внутренняя прямая мышца и склера. Чувствительность, специфичность и точность КТ орбит при верификации диагноза составили 99,7; 99,4 и 99,6 % соответственно.

При цитологическом исследовании соскобов на догоспитальном этапе у 4 больных выявлены группы плоского эпителия и роговые чешуйки на фоне воспаления; у 1 пациента – эпителиальные клетки с признаками злокачественности без дифференцировки. С учетом клинической картины и результатов цитологического исследования проведена биопсия новообразования; диагноз аденокарцинома мейбомиевой железы

верифицирован у 4 пациентов. Всем пациентам проведено оперативное иссечение опухоли с одномоментной реконструктивной пластикой. При патогистологическом исследовании операционного материала выявлена аденокарцинома мейбомиевой железы низкой ($T_3 - 1$, $T_4 - 1$), умеренной ($T_4 - 2$) и высокой ($T_3 - 1$) степени дифференцировки.

Выводы. Диагностика аденокарциномы мейбомиевой железы представляет определенные сложности. Выявленные особенности клинического течения необходимо учитывать в дифференциальной диагностике злокачественных эпителиальных новообразований кожи век. Биопсия новообразования, УЗИ и КТ орбит отличаются высокой информативностью в верификации аденокарциномы мейбомиевой железы, и их проведение необходимо для определения тактики лечения данной категории пациентов.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ВЫЗВАННЫХ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИМ ЦИТОСТАТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ

А.В. ПАХОМОВА, А.В. ПЕРОВА

ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Схемы лечения, включающие комплексные соединения платины, успешно применяются в онкологической практике у молодых женщин после органосохраняющих операций органов репродуктивной сферы. Важным фактором качества жизни пациенток, находящихся в длительной полной ремиссии, является состояние их репродуктивной функции. Токсическое действие цитостатической химиотерапии на активно обновляющиеся ткани овариальных желез, ее мутагенные эффекты могут приводить к бесплодию, к появлению неполноценного потомства. В экспериментальных исследованиях показано, что комплексные соединения платины характеризуются выраженной овариотоксичностью. Известно, что платиноиды, помимо основного механизма действия (алкилирования ДНК), обладают способностью вызывать образование свободных

радикалов, что вносит существенный вклад в их токсичность.

Цель исследования. Изучение в эксперименте возможности снижения токсического действия карбоплатина на женскую репродуктивную систему с помощью препаратов, обладающих антиоксидантной активностью.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 60 половозрелых белых беспородных крысах-самках массой 250 г. В качестве корректоров у экспериментальных животных были использованы антиоксидантные модификаторы биологических реакций противоопухолевых препаратов синтетического и природного происхождения – месна и экстракт шлемника байкальского. Оба препарата обладают способностью инактивировать свободнорадикальные механизмы. Препараты не противопоказаны для применения онкологическим больным. Более

того, установлено, что экстракт шлемника байкальского усиливает лечебный эффект карбоплатина. При проведении эксперимента животные были разделены на 4 группы ($n=15$). Крысам 1-й группы вводили Карбоплатин (кемокарб, «Дабур Индия Лтд», Индия) однократно внутривенно в МПД (60 мг/кг). Крысы 2-й группы получали месну внутримышечно в дозе 30 мг/кг за 30 и 5 мин до введения карбоплатина и через 15 и 30 мин после введения цитостатика. Крысы 3-й группы получали экстракт шлемника байкальского внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг в течение 2 нед, начиная со следующего дня после введения карбоплатина. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество растворителя. Через 3 мес после введения карбоплатина производили скрещивание животных с интактными самцами. Спаривание регистрировали с помощью вагинальных мазков. Функциональное состояние репродуктивной системы оценивалось по проценту крыс, беременность которых завершилась благополучными родами, индексу выживаемости потомства, эмбриональной смертности, количеству плодов с патологическими нарушениями внутренних органов. Статистическую обработку результатов производили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и углового преобразования Фишера.

Результаты. Изучение функционального состояния репродуктивной системы крыс-самок показало, что через 3 мес после введения карбоплатина у 45 % крыс беременность завершилась благополучными родами (в контроле – 100 %, $p \leq 0,05$), индекс выживаемости потомства – 22 % (в контроле – 93 %, $p \leq 0,05$). Показатели эмбриональной гибели возрастали в 8,5 раза по

сравнению с контролем, что свидетельствует о низкой вероятности сохранения беременности. Жизнеспособное потомство характеризовалось повышенным числом плодов с патологическими изменениями внутренних органов (контроль – 29 %, карбоплатин – 54,3 %, $p \leq 0,05$). В обеих группах животных, получавших комбинированную терапию, число крыс, беременность которых завершилась благополучными родами, достоверно превышало таковое на фоне введения одного карбоплатина и составило 100 %. При сочетанном введении карбоплатина как с месной, так и экстрактом шлемника байкальского также возрастала выживаемость потомства до 73 % и 98 % соответственно. В потомстве крыс, получавших месну, выявлялось статистически значимое снижение количества плодов с патологическими изменениями внутренних органов до 26,6 % (карбоплатин – 54,3 %). При сочетанном введении карбоплатина и экстракта шлемника байкальского наблюдалось еще и снижение показателей пре- и постимплантационной гибели в 6,4 и 3,1 раза соответственно, что позволяет говорить о его более выраженных корректирующих свойствах. Последнее свидетельствует о том, что у крыс, получавших растительный препарат, повышена вероятность сохранения беременности по сравнению с таковой на фоне введения одного карбоплатина.

Выводы. Месна и экстракт шлемника байкальского являются модификаторами биологических реакций противоопухолевых препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, снижающими повреждающее действие карбоплатина на женскую репродуктивную систему. Более выраженными защитными свойствами обладает экстракт шлемника байкальского.

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА ФНО p55 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В КРОВИ И МОЧЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

О.Л. ПАШКОВА¹, Л.М. ШИШЛО², В.И. ПРОХОРОВА²

РНПЦ гематологии и трансфузиологии МЗ РБ, г. Минск, Беларусь¹

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь²

Актуальность. Рак мочевого пузыря (РМП) составляет около 4 % от общего числа злокачественных новообразований и 30–50 % от опухолей мочеполовых органов. Согласно мировой статистике, частота этого заболевания с каждым годом нарастает. Опасность данной патологии заключается в практически полном отсутствии каких-либо клинических проявлений на первых стадиях ракового процесса, когда лечение наиболее эффективно. Для успешной борьбы с данным заболеванием важна ранняя и эффективная диагностика.

Цель исследования. Изучение диагностической ценности определения растворимого рецептора p55 фактора некроза опухолей (ФНО) и двух изоформ интерлейкина-8 («лейкоцитарного» ИЛ-8₇₂ и «эндотелиального» ИЛ-8₇₇, состоящих из 72 или 77 аминокислот) у больных раком мочевого пузыря. ФНО и ИЛ-8 – основные медиаторы воспалительных процессов, играют важную роль и в патогенезе злокачественного роста. Известно, что тканевые макрофаги реагируют на рост опухоли продукцией ФНО и растворимого рецептора ФНО p55, а опухолевые клетки по периметру растущей опухоли могут находиться в состоянии гипоксии, которая стимулирует выделение ИЛ-8, способствующего ангиогенезу и васкуляризации опухоли. Однако определение самого ФНО в крови, секретах или тканях не имеет существенной диагностической ценности, так как выделяющийся фактор быстро сорбируется на клетках и тканях. Связывание ФНО с его клеточными рецепторами p55 приводит к их протеолитическому отщеплению и переходу в растворимую форму. Растворимые рецепторы ФНО циркулируют в крови не менее суток и являются стабильным маркером системных и локальных воспалительных реакций, опосредованных ФНО. Мы предполагаем, что

уровни p55 и ИЛ-8 в крови и моче больных РМП могут коррелировать с ростом опухоли, а также отражать эффективность лечения.

Материал и методы. Уровни исследуемых цитокинов в клинических образцах мочи и сывороток крови больных раком мочевого пузыря измерялись с помощью иммуноферментных тест-систем, разработанных в лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии научного центра гематологии и трансфузиологии и представляющих собой твердофазный «сэндвич» вариант ИФА на основе собственных моноклональных антител. Образцы сыворотки и мочи были собраны у 45 больных с различными стадиями РМП до и после лечения, у первичных и повторно поступивших на лечение в научно-практический центр онкологии. Данную группу составили 6 женщин и 39 мужчин в возрасте от 33 до 85 лет. Диагноз заболевания устанавливался при клинико-инструментальном обследовании больных и подтверждался результатами гистологического исследования опухоли. В соответствии с Международной классификацией TNM I стадия выявлена у 14 больных (31 %), II стадия – у 12 (27 %), III стадия – у 9 (20 %), IV стадия – у 10 (22 %).

Результаты. Уровень растворимого рецептора ФНО p55 у практически здоровых лиц (контрольная группа) в сыворотке составил $2,1 \pm 0,3$ нг/мл, в моче – $1,95 \pm 0,55$ нг/мл, а ИЛ-8 обоих изотипов не определялся ни в моче, ни в сыворотке, что соответствует литературным данным. Средний уровень содержания p55 у пациентов с РМП в сыворотке крови составил $5,14 \pm 1,84$ нг/мл, в моче $9,05 \pm 6,55$ нг/мл (различия значимы по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$); уровень ИЛ-8₇₂ в сыворотке крови $0,07 \pm 0,02$ нг/мл, в моче $2,16 \pm 1,19$ нг/мл.

Средний уровень ИЛ-8₇₇ в сыворотке – $0,27 \pm 0,17$ нг/мл, в моче $0,61 \pm 0,44$ нг/мл.

Выводы. Таким образом, полученные нами результаты определения p55 и ИЛ-8 в сыворотке крови и моче больных РМП показали их достоверное повышение по сравнению с показателями в контрольной группе. Эти данные указывают на клинико-диагностическую ценность используемых нами диагностикумов

ИФА для p55, ИЛ-8₇₂ и ИЛ-8₇₇ в онкологии и дают нам основание для дальнейшего изучения уровней этих факторов при различных формах и локализациях злокачественных опухолей.

Данная работа проводится в рамках темы, финансируемой Белорусским Республиканским Фондом фундаментальных исследований (№ Б07К-052).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОВАРИОПРОТЕКТОРОВ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.В. ПЕРОВА, А.В. ПАХОМОВА

ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Овариальная токсичность является закономерным следствием терапии цитостатиками. Обнадёживающие результаты лечения злокачественных новообразований целого ряда локализаций, в том числе и женской репродуктивной сферы, обуславливают необходимость поиска средств и способов снижения этого вида токсичности. Из числа быстро обновляющихся клеточных систем организма, к которым относятся гемопоэтическая ткань, кишечный эпителий, волосные фолликулы, а также ткани половых желез, в том числе и овариальных, последняя является системой, временная остановка которой вполне допустима. Подавление ее активности может экранировать яичники от действия цитостатических препаратов. При этом снижается пролиферативная активность в тканях овариальных желез, что приводит к уменьшению числа потенциальных мишеней. С этой целью рекомендуется использование эстроген-гестогенных препаратов и гипоталамических регуляторов функции гипофиза. В клинической практике уже применяются овариопротекторы такого плана, однако вопрос о выборе наиболее эффективного из них остаётся нерешённым.

Цель исследования. Сравнительное изучение овариопротекторных свойств эстроген-гестагенного препарата и агониста гонадотропин-рилизинг гормона на фоне цитостатического воздействия. В качестве последнего был выбран этопозид («Teva», Израиль), который является

одним из востребованных в онкологической практике препаратом. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что препарат приводит к значительному сокращению количества созревающих фолликулов по сравнению с другими цитостатиками. В качестве эстроген-гестагенного средства был выбран наиболее широко применяющийся контрацептив третьего поколения – логест («Шеринг СА», Франция), агониста гонадотропин-рилизинг гормона – бусерелин (ЗАО, «Фарм-синтез»).

Материал и методы. Эксперименты проведены на 20 белых крысах популяции Вистар, репродуктивного возраста, массой 250 г. Крысы были распределены на 4 группы (по 5 животных в каждой). Животные I группы получали этопозид однократно, внутривенно в дозе 30 мг/кг, II – этопозид и логест, III – этопозид и бусерелин, IV – растворитель. Логест вводили внутривенно в дозе 0,004 мг/кг за 1 сут до и в течение 5 сут после введения этопозид, бусерелин – однократно внутримышечно, за 5 сут до цитостатического воздействия в дозе 0,0025 мг/кг. При определении доз овариопротекторов ориентировались на терапевтические дозы, используемые в клинике. Оценку протекторных свойств препаратов производили через 6 мес после начала опыта. Морфологическое состояние яичников оценивали путем подсчета их структурно-функциональных элементов на серийных парафиновых срезах (через весь орган, толщиной 5 мкм, окраска гематоксилин-

эозин). Статистическую обработку результатов производили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и углового преобразования Фишера.

Результаты. Количественный подсчет структурно-функциональных элементов в яичниках крыс показал, что через 6 мес после введения этопозида наблюдалось более низкое, чем в контроле, количество примордиальных и двух- и многослойных фолликулов, желтых тел. Общее количество генеративных элементов также снижалось – $886,40 \pm 10,01$, в контроле – $1174,00 \pm 38,55$. У крыс обеих групп, получавших сочетанную терапию, также выявлялись отдаленные последствия овариотоксичности этопозидов. Об этом свидетельствовало более низкое, чем в контроле, число примордиальных фолликулов ($p \leq 0,05$). На фоне использования бусерелина отмечалось снижение числа желтых тел и общего количества генеративных элементов. В то же время количество двух- и многослойных фолликулов не отличалось от контрольных значений. При сочетанном введении этопозидов как с логестом,

так и с бусерелином количество многослойных фолликулов оказалось повышенным (в 1,8–1,7 раза соответственно по сравнению с таковым у крыс, получавших этопозид), что позволяет сделать заключение о том, что оба препарата оказывали защитное действие. Этот эффект, очевидно, обусловлен гибелью меньшего числа примордиальных фолликулов в ранние сроки после введения этопозидов. Следует отметить, что защитные свойства эстроген-гестагенного препарата выражены в значительной степени. В пользу этого свидетельствует тот факт, что на фоне его введения выявлялось большее, чем при использовании одного этопозидов, число желтых тел. Этот показатель у крыс данной группы, как было отмечено выше, не отличался от такового у интактных животных.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что введение как логеста, так и бусерелина экранируют яичники от токсического действия этопозидов. Защитные свойства логеста, по-видимому, выражены в большей степени, чем у бусерелина.

АССОЦИАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *p53* И *c-fms* С РАЗВИТИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РУССКИХ ЖЕНЩИН

И.В. ПИЛИПЕНКО¹, О.В. ГОРЧАКОВА^{1,2}, В.Ф. КОБЗЕВ¹, М.И. ВОЕВОДА^{1,3},
Н.Н. БАБЫШКИНА⁴, Н.В. ЧУГУНОВА⁴, А.В. ДОРОШЕНКО⁴, А.Г. РОМАЩЕНКО¹

Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск¹

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный университет»²

ГУ «НИИ терапии СО РАМН», г. Новосибирск³

ГУ «НИИ онкологии, Томского научного центра СО РАМН»⁴

Актуальность. Известно, что ключевую роль в молекулярных механизмах патогенеза рака молочной железы (РМЖ) играют онкогены и гены-супрессоры опухолевого роста. В данной работе в качестве генов-кандидатов, потенциально принимающих участие в формировании предрасположенности к развитию РМЖ у женщин, выбраны гены *p53* и *c-fms*. Белковый продукт гена *p53* принимает участие в обеспечении контроля клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза. Ген *c-fms* кодирует

рецептор макрофаг колониестимулирующего фактора – M-CSF, необходимый для выживания, пролиферации, дифференцировки макрофагов и нормального развития плаценты. В качестве генетических маркеров были выбраны полиморфные сайты в гене *p53* – однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) *G215C* (rs1042522) в 4 экзоне, приводящий к замене аргинина на пролин (Arg72Pro) в SH3 домене белка, и полиморфизм IVS 3[+32(ins16)] (rs17878362) в 3 интроне, представляющий собой дубликацию

16 п.н. *ACCTGGAGGGCTGGGG*, а в гене *c-fms* - динуклеотидный полиморфизм *TC/CA* в 3'-нетранслируемой области, на расстоянии 34 п.н. от стоп-кодона трансляции. Также были выбраны два ОНП гена *c-fms*, расположенные в районе первого промотора в позициях -123 (rs2236776; *C→G*) и -77 (rs2236777; *C→T*) от начала первого экзона, вблизи цис-элемента GRE-1B.

Цель исследования. Выяснение влияния структурных вариантов генов *c-fms* и *p53* в формировании генетической предрасположенности к РМЖ у женщин.

Материал и методы. Для исследования использовали образцы ДНК, выделенные из крови женщин, больных РМЖ, получавших лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. В качестве контрольной выборки были взяты образцы ДНК русских женщин г. Новосибирска, обследованных в ходе эпидемиологической программы ВОЗ «MONICA». Генотипирование по полиморфным сайтам *G215C* гена *p53* и промоторным *C→G* (rs2236776) и *C→T* (rs2236777) гена *c-fms* проводили методом ПДРФ-анализа. Наличие дупликации 16 п.н. в 3 интроне гена *p53* оценивали по размерам соответствующих ПЦР-продуктов. Генотипирование по полиморфизму *TC/CA* гена *c-fms* осуществляли методом аллель-специфической ПЦР (Кузнецова, 2004). Сравнение частот аллелей и генотипов между исследованными выборками проводили по критерию χ^2 (с помощью статистического пакета программ SPSS 11.0). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении частот аллелей и генотипов по *G215C* между женщинами, больными РМЖ ($n=294$), и контрольной выборкой ($n=352$) отмечается повышение частоты менее распространенного аллеля *C* в группе больных РМЖ до 32,3 % по сравнению с контролем (26,25 %). Однако эти различия статистически недостоверны. Достоверных различий по частотам аллелей и генотипов по дупликации 16 п.н. в 3-м интроне гена *p53* также не обнаружено.

Частота аллеля с дупликацией в группе больных РМЖ ($n=295$) составила 11,9 %, в популяционной выборке женщин – 12,2 % ($n=341$). В результате анализа частот аллелей и генотипов по динуклеотидному полиморфизму *TC/CA* в 3'-нетранслируемой области гена *c-fms* в популяционной выборке русских жителей г. Новосибирска частота менее распространенного аллеля *CA* среди женщин ($n=479$) составила 21,9 %, а у мужчин ($n=430$) – 23,5 %. При этом снижение частоты аллеля *CA* у женщин происходит за счет значительного уменьшения частоты гомозигот *CA/CA* до 5,4 % по сравнению с мужчинами – 9,1 % ($p=0,033$). При сравнении частот аллелей по данному полиморфизму в выборке женщин, больных РМЖ ($n=294$), и в контрольной группе женщин ($n=479$) была обнаружена тенденция к снижению частоты менее распространенного аллеля *CA* среди больных до 17,9 % ($p=0,054$). Достоверных различий по частотам аллелей и генотипов при анализе промоторных ОНП *C→G* (rs2236776) и *C→T* (rs2236777) гена *c-fms* в сравниваемых группах найдено не было. Частота менее распространенного аллеля *G* (rs2236776) у больных и в контроле была одинакова и составляла 1,9 %. Частота менее распространенного аллеля *T* (rs2236777) среди больных оказалась ниже, чем в контроле, – 1,8 % и 2,1 % соответственно, однако эти различия не достоверны.

Выводы. РМЖ может быть обусловлен разными причинами: особенностями генетической variability и воздействием внешних факторов. Исследуемая выборка больных гетерогенна в этом отношении. Дифференцировка больных на относительно гомогенные по этиологии подгруппы может способствовать эффективности проводимого ассоциативного анализа.

Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ».

ОНКОЛИТИЧЕСКИЙ ВИРУС БОЛЕЗНИ НЬЮКАСТЛА В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. ПОДОЛЬСКАЯ

ФГУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи», г. Москва

Цель исследования. Изучить возможность применения онколитического вируса болезни Ньюкастла в неоадьювантной терапии рака молочной железы.

Материал и методы. В исследование было включено 17 больных с операбельными формами рака молочной железы со стадий $T_{1-4}N_{1-2}M_0$, средний возраст больных составил 55 лет. В группе А (n=12 чел.) онколитический вирус болезни Ньюкастла (ВБН) вводился внутривенно за 24 ч до полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АС. Пациенты группы В (n=5) получали монотерапию ВБН с интервалом 7 дней, в контрольной группе С (n=12) проводилась ПХТ по схеме, аналогичной группе А. Сроки лечения составили от 4 нед в группе В, до 6–18 нед в группах А и С, что соответствовало 2–6 курсам ПХТ. Далее всем больным проводилось хирургическое лечение. Применение ВБН у больных в группах А и В сопровождалось локальной реакцией в виде гиперемии и лихорадкой I–II ст., купируемой приёмом жаропонижающих пре-

паратов. Существенных различий по гематологической токсичности в группах А и С не зафиксировано. Случаев токсичности, требующих прекращения лечения, не отмечено.

Результаты. В группе А частичный ответ (ЧО) отмечен у 50 % пациентов (n=6), в контрольной группе С – у 33,3 % (n=4). Полный ответ (ПО) в группах А и С зафиксирован с одинаковой частотой у 8,3 % (n=1). Терапевтический патоморфоз IV степени наблюдался у больных группы А в 17 % (n=2); патоморфоз III степени – у 32 % (n=4), в контрольной группе – у 25 % больных (n=3). В группе В отмечена стабилизация заболевания у всех обследованных пациентов, патоморфоз II степени выявлен у 80 % (n=4).

Выводы. Общая эффективность лечения (ПО+ЧО) у больных, получавших комбинацию ВБН с ПХТ, составила 58,3 %, против 41,6 % в контрольной группе. Полученные данные позволяют проводить дальнейшее изучение терапевтического потенциала ВБН.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КУЛЬТЕ БРОНХОВ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.В. ПОЛЯКОВА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Введение. Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. Несмотря на успехи в хирургическом лечении рака легкого, результаты остаются неудовлетворительными, пятилетняя выживаемость больных составляет в среднем 24,1 %. Основной причиной смерти больных раком легкого после хирургических операций является

прогрессирование опухолевого процесса, при этом развитие местного рецидива отмечается в 38,5 % наблюдений. Только при своевременной диагностике развившегося рецидива возможно проведение повторного хирургического вмешательства или других методов специального лечения. Однако возможности раннего и точного распознавания патологического процесса

ограничены. В большинстве случаев у больных после радикальных операций по поводу рака легкого ранние изменения в культе бронха можно выявить только при эндоскопическом исследовании с прицельным взятием биопсийного материала для морфологического исследования с измененных участков. Однако визуальный осмотр бронхиального дерева при ФБС не всегда позволяет обнаружить ранние патологические изменения и однозначно трактовать полученные макроскопические данные в связи с их незначительными размерами. Одним из перспективных методов, позволяющих выявить патологические изменения на ранних стадиях, является флюоресцентная диагностика. Было показано, что на стадии предрака и раннего рака очаги патологии характеризуются резким падением интенсивности аутофлюоресценции относительно окружающих тканей. Кроме раковой трансформации уменьшение аутофлюоресценции могут вызывать и другие процессы, характеризующиеся утолщением слизистого и подслизистого слоев, такие как гиперпластические и воспалительные изменения.

Цель исследования. Оценить методом локальной спектрометрии аутофлюоресценцию тканей в культе бронха в зависимости от возникшего в ней патологического процесса – воспаление, постлучевые изменения, местный рецидив опухоли, что, в свою очередь, позволит диагностировать данные изменения на ранних стадиях.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов, прооперированных в клинике НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН по поводу рака легкого за период с января 2006 г. по февраль 2008 г. Среди них 51 мужчина и 9 женщин, средний возраст – 58 лет (варьировал от 25 до 72 лет). Центральный рак легких наблюдался у 26, а периферический рак – у 34 пациентов. У 48 больных при обследовании выявлен плоскоклеточный рак с разной степенью дифференцировки, аденокарцинома имела место у 12 больных. В зависимости от объема хирургического вмешательства пациенты распределились следующим образом: пульмонэктомия – 25, лобэктомия – 29 человек, билобэктомия – 6 больных. Всем пациентам с целью выявления патологических изменений в культе бронха проводилось стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки, фибробронхоскопия с

обязательным забором материала из культы бронха для проведения морфологического анализа, включающего цитологическое и гистологическое исследования по стандартным методикам. Для проведения локальной спектроскопии тканей культы бронха использовалась компьютеризованная спектрально-флуоресцентная установка «Спектр-Кластер».

Результаты. При проведении обследования у 42 пациентов эндоскопически патологических изменений в культе бронхов выявлено не было, что также полностью подтвердилось при проведении локальной спектроскопии и позднее при морфологическом исследовании материала. В 4 случаях эндоскопически диагностировался рецидив опухоли, нашедший подтверждение при морфологическом исследовании, во время проведения спектроскопии также отмечалось снижение интенсивности аутофлюоресценции ткани культы бронхов, по сравнению с нормальной слизистой противоположного легкого. У 6 пациентов эндоскопически визуализировалась гранулема культы бронха, что в дальнейшем совпало с данными локальной спектроскопии и морфологического исследования. У 3 пациентов при ФБС был заподозрен рецидив опухоли, но при проведении локальной спектроскопии аутофлюоресценция тканей достоверно не отличалась от нормальной слизистой, что было подтверждено при дальнейшем гистологическом исследовании. В одном случае эндоскопически визуализировалась гранулема, но при спектроскопии и при морфологическом исследовании диагностировался рак. У 3 пациентов при проведении локальной спектроскопии определялось снижение аутофлюоресценции тканей культы бронха, но эндоскопически обращали на себя внимание лишь признаки воспаления, при дальнейшем заборе материала подтверждения опухолевого процесса получено не было. У одного пациента на фоне сниженной аутофлюоресценции ткани цитологически при первом контрольном обследовании были обнаружены отдельные опухолевые клетки, но визуально и гистологически подтверждения рецидива мы не получили.

Выводы. Определение аутофлюоресценции слизистой бронхов является новым перспективным методом, позволяющим диагностировать возникающие патологические изменения в культе бронха на ранних стадиях.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ХЛОРИНОВОГО РЯДА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

Ю.А. РАГУЛИН

ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН», г. Обнинск

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность использования фотосенсибилизаторов хлоринового ряда для фотодинамической терапии (ФДТ) центрального рака легкого.

Материал и методы. В клинике МРНЦ РАМН проведена ФДТ 41 больному центральному раком легкого. За 2 часа до процедуры больным внутривенно капельно вводился фотосенсибилизатор хлоринового ряда (Фотолон, Фотодитазин) в дозе 0,7–1,9 мг/кг. Для проведения ФДТ использовали лазерные терапевтические установки, генерирующие лазерное излучение с длиной волны, соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора, мощность подаваемой дозы составляла от 0,4 Вт до 1,6 Вт, плотность энергии лазерного излучения 100–300 Дж/см². Для подведения лазерного луча к опухоли использовали кварцевые волоконные световоды с торцевым типом дистального конца и с микролинзой. Количество полей облучения определялось в зависимости от размеров и локализации опухоли. Эндоскопические процедуры выполняли с помощью видеоинформационной системы OLYMPUS EVIS Exera 160. Для обезболивания использовали местную анестезию лидокаином и общую седацию.

Результаты. Непосредственные результаты удалось проследить у 37 пациентов. Сроки наблюдения за больными составляют от 5 сут до 3 лет. В качестве оценки проведенного лечения использовали данные бронхоскопии, спирометрии, рентгенологическую картину, а также динамику жалоб больного. При бронхоскопии через 5–7 дней у 8 (21,6 %) больных отмечался поверхностный некроз опухоли, у 27 (73 %) глубокий некроз опухолевой ткани, у 6 из них повреждение окружающей здоровой ткани, у 2 больных реакции со стороны опухолевой ткани не наблюдалось. При бронхоскопии, выполненной через 1 мес после ФДТ, полная регрессия экзофитного компонента опухоли отмечена в

23 (62,2 %), частичная регрессия – в 12 (32,4 %) случаях, у 2 больных уменьшения опухоли не выявлено. Если плотность энергии лазерного излучения (Е) была меньше 200 Дж/см², то частота выраженных некротических изменений через 5–7 дней после ФДТ была отмечена у 5 (45 %) из 11 больных, после подведения дозы 200 и более Дж/см² у 22 (84,6 %) из 26 больных. Сходные результаты были получены после оценки степени регрессии опухоли через 1 мес после ФДТ: полная регрессия при Е, менее 200 Дж/см², достигнута у 2 (18,2 %) из 11 больных, при Е большей или равной 200 Дж/см² – у 21 (80,8 %) из 26 больных ($p < 0,001$).

Клинически реализация эффекта фотодинамической терапии проявлялась в полном прекращении кровохарканья у 75 % больных, уменьшение кашля отметили 55 % больных, уменьшение одышки – 47 % больных, имевших данные симптомы. Положительная рентгенологическая динамика в виде разрешения ателектаза и устранения вентиляционных нарушений отмечалась в 84 % случаев. Спирометрия до и после процедуры ФДТ проводилась 14 больным с опухолевой обтурацией крупных бронхов. У 4 больных с опухолевым стенозом главного бронха увеличение жизненной емкости легких после процедуры ФДТ составляло от 6 до 33 % (в среднем – 20 %), у 8 больных при обтурации долевого бронха – от 3 до 9 % (в среднем 6 %). У всех больных введение фотосенсибилизатора протекало без побочных реакций, и переносимость этих препаратов была удовлетворительной. Проявлений кожной фототоксичности при соблюдении светового режима в течение 3 сут после ФДТ не наблюдали. Наиболее часто встречающимися осложнениями процедуры ФДТ являются местные воспалительные процессы. Из 39 наблюдаемых больных у 5 развилась пневмония легкой степени тяжести течения, у 4 больных – эндобронхит, сопровождавшиеся характерной клинической и рентгенологиче-

ской симптоматикой, при эндоскопическом исследовании определялась очаговая отечность и гиперемия слизистой бронхов на стороне поражения. В ходе выполнения исследования для снижения частоты воспалительных осложнений нами было принято решение использовать антибиотики широкого спектра действия сразу после процедуры ФДТ в течение 5–7 сут, что в значительной степени позволило уменьшить число бронхитов и пневмоний.

Выводы. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда обладает высокой клинической эффективностью. Непосредственные результаты ФДТ с использованием Фотолона и Фотодитазина сравнимы с результатами использования фотосенсибилизаторов первого поколения, препараты безопасны в применении, не обладают выраженной кожной фототоксичностью. Использование данного подхода позволит улучшить результаты комбинированного лечения центрального рака легкого.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОХРОМА P450SCC В КЛЕТКАХ МЕЛАНОМЫ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Т.Г. РУКША

ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия»

Актуальность. Участие стероидных гормонов в развитии некоторых злокачественных новообразований является доказанным. Известно, что клетки кожи обладают способностью к синтезу стероидных гормонов. Рецепторы эстрогена определяют в меланомах в 50 % случаев и являются фактором прогноза. Однако особенности метаболизма стероидных гормонов клетками кожи являются малоизученными. Остается непонятной роль стероидных гормонов в патогенезе опухолей кожи. Известно, что стероидные гормоны синтезируются из холестерина, который под действием фермента цитохрома P450_{SCC} превращается в прегненолон – предшественника стероидных гормонов.

Цель исследования. Определить уровень экспрессии цитохрома P450_{SCC} в нормальных и опухолевых клетках кожи.

Материал и методы. Нормальные кератиноциты (клеточная линия NHEK, Clonetics) культивировались в среде KGM-2 (Clonetics). Нормальные меланоциты (HEM, Cascade biologics) культивировались в Medium 254 (Cascade biologics). Клетки плоскоклеточного рака кожи (клеточная линия A431, ATCC) и клетки злокачественной меланомы кожи (SK-MEL-2, ATCC) культивировались в среде Игла, модифицированной Дульбекко (Cellgro, Mediatech Inc.), обогащенной 10 % раствором фетальной бычьей

сыворотки, глутамином, пируватом натрия и глюкозой. Иммуноцитохимическое исследование проводилось по стандартным протоколам. При достижении 70–80 % плотности клетки пересеивались на стекла Super Cell Culture Slides (Fisher Scientific, Pittsburg, PA), после чего инкубировались в течение 24 ч. В дальнейшем среда удалялась, клетки фиксировались в 10 % формалине в течение 10 мин, затем производилась инкубация с антителами к цитохрому P450_{SCC} в разведении 1:300. При микроскопии оценивалось количество положительных клеток на 100 клеток. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Цитохром P450_{SCC} определялся во всех четырех исследуемых клеточных культурах. Количество нормальных кератиноцитов, в которых определялся исследуемый фермент, составляло 68 на 100 клеток. В нормальных меланоцитах число цитохром P450_{SCC}⁺ составляло 89. Определялось статистически достоверное снижение уровня цитохрома P450_{SCC} в клетках плоскоклеточного рака и меланомы: на 8 и 6,5 соответственно.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о возможности синтеза прегненолона в коже, а также о нарушениях стероидогенеза в коже при развитии злокачественных опухолей.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЗРЕЛЫХ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА

О.А. РУМПЕЛЬ, А.В. ПАХОМОВА, А.В. ПЕРОВА

ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Использование таксансодержащих схем химиотерапии обусловили прорыв в лечении наиболее часто встречающихся форм злокачественных новообразований. В основе антипролиферативной активности таксанов лежит их способность стимулировать сборку аномальных микротрубочек. Спектр противоопухолевого действия препаратов этой группы постоянно расширяется, что позволяет получить выраженный клинический эффект у больных, резистентных к другим противоопухолевым препаратам, а также увеличить их общую и безрецидивную выживаемость. Обнадеживающие результаты лечения пациентов, получающих таксансодержащие схемы, обуславливают необходимость более тщательного изучения их побочных эффектов на органы и ткани с высокой фракцией клеточного роста, к числу которых принадлежат половые железы.

Цель исследования. Изучение в эксперименте морфологического и функционального состояния зрелых мужских половых клеток в ранние сроки после введения препарата, принадлежащего к группе таксанов – паклитаксела.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 32 белых крысах-самцах популяции Вистар, репродуктивного возраста (3 мес), массой 250 г, половину из которых составила контрольная группа. Противоопухолевый препарат паклитаксел (митотакс, «Dr.Reddy's», Индия) вводили однократно внутривенно в максимально переносимой дозе (7,6 мг/кг), рассчитанной методом графического пробит-анализа при наблюдении за животными в течение 30 дней. При выборе дозы препарата ориентировались на то, что в клинике применяется в основном высокодозовая химиотерапия. Контрольные животные получали растворитель в эквивалентном объеме. Для исследования морфологического и функционального состояния зрелых мужских

половых клеток крыс умерщвляли путем дислокации шейных позвонков на 1, 5, 16 и 36-е сут после введения препарата. При выборе сроков эксперимента учитывали длительность отдельных стадий созревания гамет. Сроки 1–6 соответствуют влиянию на сперматозоиды, 16 – на сперматиды, 36 – на сперматоциты. Животных вскрывали, извлекали хвостовые части придатков, определяли их весовые коэффициенты. Функциональное состояние зрелых мужских половых клеток оценивали по максимальной продолжительности их движения и по проценту подвижных форм. Для изучения морфологического состояния спермиев производили подсчет их общего количества, приходящегося на придаток, и определяли процент патологических форм. Для подсчета общего количества сперматозоидов использовали гомогенизированную клеточную взвесь одного из придатков в дозированном количестве физиологического раствора с применением лейкоцитарного меланжера и камеры Горяева. Второй придаток разрезали, делали мазок, фиксировали в метиловом спирте и окрашивали азур-II-эозином. Статистическую обработку материала проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. Введение паклитаксела не вызывало статистически значимого снижения весовых коэффициентов придатка. Общее количество сперматозоидов, приходящихся на эпидидимис, снижалось статистически значимо (на 30 % от контроля) на 5 день эксперимента. В последующие дни опыта отмечалась более выраженная олигоспермия. ОКС уменьшалось до 54–48 % от контроля. Подсчет уровня патологических форм зрелых сперматозоидов показал, что значительное возрастание (в 4–5 раз) данного показателя наблюдалось в течение первых 5 дней эксперимента. К концу опыта

уровень данного параметра снижался, но не достигал контрольных значений. Возрастание патологических форм зрелых сперматозоидов может свидетельствовать о генотоксических свойствах исследуемого препарата. При изучении влияния паклитаксела на функциональное состояние спермиев установлено, что препарат приводил с 5 по 36-й день опыта к снижению процента подвижных форм спермиев ($p < 0,05$). Максимальное снижение этого показателя наблюдалось на 5-й день эксперимента, что соответствует воздействию на зрелые половые клетки. Процент подвижных форм составлял в этот период 66 % от контроля. Максимальная продолжительность движения сперматозоидов достоверно снижалась с 5 по 36-й дни эксперимента. Обращает на себя внимание тот факт, что

с течением времени выраженность этого эффекта возрастала. Наиболее значимое его снижение (на 27 %) выявлялось на 36-й день опыта, что соответствует воздействию на сперматоциты.

Выводы. Противоопухолевый препарат паклитаксел оказывает токсическое действие как на морфологическое, так и на функциональное состояние спермиев. Судя по срокам проявления токсических эффектов, паклитаксел приводит к повреждению не только делящихся клеток сперматогенного эпителия (сперматоцитов), но и постмейотических эпителиоцитов (сперматид и сперматозоидов). Учитывая, что подвижность сперматозоидов является важным показателем фертильности эякулята, вероятным сроком возможного появления бесплодия могут быть 5-е сутки после введения препарата.

КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ РАКА ЖЕЛУДКА

И.Н. САВЕЛЬЕВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Одной из актуальных проблем онкологии является совершенствование как первичной диагностики рака желудка, так и своевременного выявления их рецидивов с целью повышение эффективности лечения. Локорегионарные рецидивы после радикальных операций развиваются у 20–30 % пациентов, повторные операции по поводу рецидива рака желудка (РРЖ) получили широкое распространение, и их целесообразность уже не оспаривается. Вмешательства при рецидиве рака желудка относятся к одним из наиболее сложных хирургических вмешательств, требующих высокого уровня хирургической техники оперирования в условиях выраженного спаечного процесса и измененной анатомии. Диагностика рецидивов у больных, перенесших оперативное вмешательство, особенно с учетом современных методов исследования, мало изучена и недостаточно освещена. Есть необходимость радикального пересмотра существующих ныне подходов к диагностике РРЖ вообще и с помощью лучевых методов исследования в частности.

Цель исследования. Изучение возможности различных методов лучевой визуализации и их комплексного применения в диагностике рецидивов рака желудка.

Материал и методы. Рентгенологическое исследование культи желудка выполнялось по стандартной методике. Компьютерно-томографическое (КТ) исследование проводилось при тугом наполнении культи желудка 2 % раствором водорастворимого контрастного вещества на шаговом томографе «Somatom DRH», спиральных томографах «Somatom sensation-4» и «Somatom emotion-6». Ультразвуковое исследование проводили на стационарных ультразвуковых аппаратах «Sono diagnost 360» (Philips), «Logio 400 CL» (General Electric Company) с использованием конвексных, линейных и секторных датчиков частотой 3,5; 5 и 7,5 МГц. Результаты рентгенологического, ультразвукового и КТ исследований сопоставляли с эндоскопическими данными и операционными находками.

Результаты. Обследовано 25 больных с рецидивами рака желудка. При рентгенологи-

ческом исследовании в большинстве случаев выявлялся стеноз отводящей петли, обусловленный сдавлением кишки извне увеличенным конгломератом лимфатических узлов. Реже выявлялся рецидив в культе при диффузно-инфильтративном характере роста опухоли, что подтверждалось при эндоскопическом исследовании. Определенные сложности возникали при малом размере оставшейся части желудка, высоком расположении зоны анастомоза, изменении моторики, деформации за счет особенностей оперативной техники, при рубцовых изменениях вокруг анастомоза и начальной части отводящей петли («перигастроэнтероанастомозиты»). КТ во всех случаях выявляла экзогастральный компонент опухоли, инфильтрацию стенок культи желудка и зоны анастомоза, распространенность опухолевой инфильтрации, преимущественно на полые органы. Наряду с этим КТ исследование оказалось малоинформативным в выявлении диссеминации опухолевого процесса по капсуле печени и брюшине. Перифокальные рубцовые изменения и отсутствие жировой ткани вокруг культи желудка у истощенных больных препятствовали выявлению как самих рецидивных узлов, так и прорастанию их в смежные органы. При УЗИ стенка культи желудка, из которой исходила опухоль, была неравномерно утолщена, лишена

эластичности. При рецидивах чаще всего наблюдали наличие экзогастрального компонента (45 % случаев), который был связан со стенкой культи желудка на ограниченном участке. Особенностью данного варианта рецидива является невыраженная опухолевая инфильтрация стенки желудка и сохранение в ряде наблюдений рельефа слизистой над участком поражения, что значительно затрудняло выявление этих опухолей рентгенологически и эндоскопически. Методика высокочастотной эхографии с использованием датчиков 7,5–11 МГц позволила в 35 % случаев получить дополнительную диагностическую информацию о наличии подкапсульных метастазов печени, диссеминации по капсуле печени и по брюшине, метастазов в лимфатические узлы. Однако уверенная диагностика метастатического поражения брыжейки, большого сальника и брюшины возможна при наличии множественных узлов более 5 мм в диаметре.

Выводы. Рентгенологический метод исследования в сочетании с эндоскопическим данными информативен в выявлении рецидива в культе желудка и в зоне анастомоза. УЗИ и КТ позволяли диагностировать экзогастральный компонент опухоли, инфильтрацию стенок культи желудка, поражение лимфатического коллектора и отдаленные метастазы.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕРАДИКАЛЬНЫХ И НЕАДЕКВАТНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Э.В. САВЕНОК, Е.Н. ЖУКОВА

*Областной клинический онкологический диспансер, г. Воронеж
ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им Н.Н. Бурденко»*

Актуальность. Проблема повторных операций по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ) является одной из сложных в тиреоидологии, так как связана с такими понятиями, как рецидив, остаточная опухоль, продолженный рост, мультицентричность, метастазирование, а также понятиями о нерадикальных и неадекватных операциях. Повторные операции по поводу РЩЖ в онкологических учреждениях – доволь-

но частое явление и выполняются примерно в 28 % случаях. Мы в своей практике придерживаемся принципа, что нерадикальные оперативные вмешательства при РЩЖ это те операции, когда при клиническом, УЗИ, цитологическом и скинтиграфическом исследовании определяется остаточная опухоль, поскольку в данном случае операция проводилась не по экстрафасциальной методике. К неадекватным оперативным вме-

шательствам при РЩЖ относятся те операции, которые выполняются не по экстрафасциальной методике, но при обследовании остаточная опухоль не обнаруживается.

Цель исследования. Определить показания для повторных оперативных вмешательств у больных РЩЖ, оперированных в неонкологических учреждениях.

Материал и методы. Группу из 20 больных составили пациенты РЩЖ, которым ранее были проведены операции в других лечебных учреждениях по неэкстрафасциальной методике. Показанием для повторных операций послужило наличие узлового образования в щитовидной железе. Повторные оперативные вмешательства выполнялись в различных объемах по экстрафасциальной методике.

Результаты. Четверо пациентов поступили в Воронежский областной онкологический диспансер после проведенного ранее оперативного лечения в сроки от 1 до 8 мес. У всех больных при УЗИ были описаны узлы в щитовидной железе, причем у троих – в обеих долях. В одном случае были выявлены увеличенные лимфатические узлы на шее. Одной больной выполнена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия и в левой доле обнаружены узлы от 0,3 до 1,0 см в диаметре. При гистологическом исследовании поставлен диагноз – фолликулярный рак. Двум пациенткам произведена тиреоидэктомия в связи с обнаруженными множественными узлами в обеих долях щитовидной железы. Гистологическое исследование показало в одном случае фолликулярный рак, в другом – коллоидный зоб. В одном наблюдении была произведена операция на лимфатических путях шеи и гемитиреоидэктомия слева. Данные случаи можно расценить как нерадикальные операции, выполненные по

поводу РЩЖ, хотя у одной больной при повторной операции рак не обнаружен. У остальных 16 пациентов с раком щитовидной железы в сроки от 2 до 25 лет были выполнены повторные операции. В зависимости от клинического обследования, УЗИ и находок во время операции 10 больным была выполнена гемитиреоидэктомия. Показанием для нее послужило наличие опухолевых узлов в одной доле щитовидной железы. При гистологическом исследовании рак был обнаружен в 7 случаях (папиллярный рак – в 5 и фолликулярный – у 2), хронический тиреоидит – в 2, узловой зоб – в одном случае. Субтотальная резекция щитовидной железы с удалением паратрахеальной клетчатки произведена одной больной, 6 больным повторные операции выполнены с большими техническими трудностями в объеме тиреоидэктомии. При этом рак был обнаружен в 5 случаях, в одном – аденома щитовидной железы.

Выводы. Повторные операции у больных раком щитовидной железы, выполненные в различные сроки после первого оперативного вмешательства, расценены нами в 4 случаях как нерадикальные, в 16 наблюдениях – как рецидив после неадекватных операций. Причем рак в узлах щитовидной железы был выявлен у 15 (75 %) из 20 пациентов. Метастазы в лимфатические узлы шеи и в паратрахеальную клетчатку обнаружены у 2 (10 %) из 20 больных, аденома и зоб – по 1 случаю, а аутоиммунный тиреоидит – в 3 (15 %) наблюдениях, причем однажды он сочетался с метастазом в паратрахеальную клетчатку. Наиболее частой операцией была гемитиреоидэктомия – 12 (60 %). Производились тиреоидэктомия и субтотальная резекция щитовидной железы в 7 (35%) и 1 (5 %) наблюдениях соответственно.

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.Н. САРТАКОВА, Е.А. ШКАПОВА, Р.А. ЗУКОВ

*СФУ ИЕиГН, Кафедра микробиологии, г. Красноярск
Краевой онкологический диспансер, г. Красноярск*

Актуальность. Известно, что эффективность защитной реакции организма в значительной степени зависит от реактивности факторов неспецифической резистентности, к которым относят нейтрофильные гранулоциты (НГ). Одной из важнейших функций НГ является фагоцитоз, при этом активация сопровождается «респираторным взрывом». Именно с продукцией активных форм кислорода (АФК) связывают цитопатогенный эффект НГ в отношении опухолевых клеток. Рост заболеваемости местно-распространенным почечно-клеточный раком (ПКР) является актуальной проблемой современной онкоурологии. Основная тактика лечения больных ПКР заключается в обязательной радикальной нефрэктомии, причем послеоперационный период сопряжен с риском возникновения гнойно-септических осложнений, вызванных условно патогенными бактериями.

Цель исследования. Определение фагоцитарной активности и хемилюминесцентного (ХЛ) ответа НГ периферической крови больных ПКР до операции и через 14 дней после радикальной нефрэктомии.

Материал и методы. На базе Краевого онкологического диспансера проведены динамические наблюдения за больными с местно-распространенным ПКР до хирургического лечения ($n=47$) и через 14 дней после операции ($n=25$). Возраст больных – 45–65 лет. В качестве контрольной группы обследованы здоровые доноры ($n=56$). При оценке фагоцитарной активности НГ определяли фагоцитарный индекс и фагоцитарное число в тестах с латексом и культурой *St.epidermidis*. Состояние базового уровня кислородного метаболизма НГ оценивалось с помощью люминол- и люцегенинзависимой ХЛ в течение 45 мин. В качестве индуктора

«респираторного взрыва» использовали опсонизированный зимозан. ХЛ оценивали по следующим параметрам: время выхода на максимум интенсивности свечения, максимальное значение интенсивности и площадь ХЛ кривой. Индекс активации ХЛ ответа рассчитывали по отношению площади спонтанной ХЛ к индуцированной.

Результаты. У больных ПКР до операции увеличено абсолютное и относительное количество НГ по сравнению с контрольным диапазоном. Фагоцитарная активность НГ в данный период не отличается от аналогичных параметров контрольной группы. Отмечено увеличение интенсивности свечения спонтанной люцегенинзависимой ХЛ в 6,16 раза и площади ХЛ ответа в 5,05 раза относительно соответствующих значений в группе контроля ($p<0,05$). При стимуляции НГ зимозаном отмечено уменьшение времени выхода на пик ХЛ кривой в 1,91 раза относительно аналогичных параметров контроля ($p<0,05$). При этом интенсивность ХЛ увеличилась в 3,66 раза, а площадь – в 4,23 раза относительно контрольных значений ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). Также наблюдается снижение величины индекса активации по сравнению с контрольными показателями. У больных ПКР до операции время выхода на пик спонтанной ХЛ реакции увеличено в 3,00 раза относительно контрольной группы ($p<0,001$). Компенсаторные возможности НГ в данной группе пациентов соответствуют таковым в группе здоровых.

После радикальной нефрэктомии у больных ПКР увеличено абсолютное и относительное количество НГ по сравнению с контрольным диапазоном и показателями до операции ($p<0,05$). Выявлена тенденция к снижению процента активно фагоцитирующих *St.epidermidis*

НГ по сравнению с контролем в 2,03 раза, и в 1,76 раза относительно соответствующих параметров до операции. Обнаружена тенденция к уменьшению количества вступивших НГ в реакцию фагоцитоза с частицами латекса, по сравнению с показателями до хирургического лечения в 1,31 раза. Количество поглощенных частиц латекса НГ меньше показателей контроля и до операции. При этом выявлена тенденция к снижению поглотительной способности НГ в тесте *St.epidermidis* в 1,79 раза по сравнению с показателями, обнаруженными до нефрэктомии. Отмечена тенденция к ускорению времени выхода на максимум спонтанной люцегенинзависимой ХЛ в 1,41 раза относительно аналогичного параметра до хирургического лечения. После индукции зимозаном отмечена тенденция к увеличению времени выхода на максимум в 1,54 раза относительно группы контроля. Величины индекса активации по сравнению с показателями контроля и до хирургического вмешательства не имеют статистически значимых различий. Результаты исследования спонтанной люминол-зависимой ХЛ НГ показали, что время выхода на мак-

симум увеличено в 3,25 раза относительно аналогичных параметров в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме того, выявлена тенденция к увеличению времени выхода на максимум по сравнению с периодом до нефрэктомии в 1,08 раза. После стимуляции опсонизированным зимозаном НГ увеличивается время реагирования на стимул в 1,45 раза относительно контроля ($p < 0,01$).

Выводы. У больных ПКР до операции при увеличенном количестве НГ показатели фагоцитарной активности не изменены. Однако отмечается дисбаланс продукции первичных и вторичных АФК НГ. После нефрэктомии в НГ снижается фагоцитарная активность НГ, что, возможно, свидетельствует о нарушении рецепторного аппарата клеток. Увеличивается скорость продукции первичных АФК и замедляется скорость наработки вторичных АФК, в то время как общие уровни синтеза соответствует контрольному диапазону. Следовательно, через 14 дней после хирургического лечения полного восстановления функционально-метаболического состояния НГ периферической крови у больных ПКР не наблюдается.

СУПРЕССОРНАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРИМЫХ ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАЗРУШЕННЫХ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК И ЛЕГКОГО МЫШЕЙ

Д.В. СЕЛЕДЦОВ, Г.В. СЕЛЕДЦОВА

ГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск

Актуальность. В мире постоянно растет процент людей, страдающих онкологической патологией. Методы лечения, существующие в настоящее время, не обладают достаточной эффективностью. Известно, что онкологическая трансформация клеток чаще происходит в очаге хронического воспаления, в местах повреждения окружающих тканей и вяло текущего репаративного процесса. Влияние биологически-активных веществ, выделяющихся из поврежденных тканей, на неповрежденные клетки остается актуальной темой для изучения.

Материал и методы. В настоящей работе проведено исследование свойств растворимых

продуктов, выделяемых в среду в процессе культивирования кусочков ткани печени, почек и легкого, полученных из соответствующих органов мышей C57Bl 6. В ходе эксперимента кусочки органов были предварительно гомогенизированы. После измельчения их диаметр составлял 1–3 мм. Получившиеся кусочки культивировали в соотношении 1 г ткани на 20 мл культуральной среды RPMI 1640 в CO_2 инкубаторе в течение 48 ч. Полученный супернатант разводился в среде RPMI 1640 в пропорции 1:3 (30 % супернатант). В качестве тест-системы в эксперименте были использованы обладающие естественной пролиферативной

способностью лимфоидные клетки, выделенные из селезенки мышей в концентрации 100 тыс. клеток на лунку, и клетки опухолевых линий мышей, обладающие патологической регенерацией в концентрации 10000 клеток на лунку.

Результаты. Показано 100 % подавление пролиферативной активности спленоцитов в ответ на стимуляцию КонА и LPS B55 в присутствии 30 % супернатанта печеночной, почечной и легочной ткани. Обнаруженная супрессорная активность была дозозависимой и практически исчезала при концентрации супернатанта в 7 %. 90–100 % подавление пролиферативной активности клеток опухолевых линий мышей (LLC, L1210) и человека (K562) выявлено в присутствии 30 % супернатанта печеночной, почечной, легочной ткани. Данная супрессорная активность была также дозозависимой и полностью исчезала при концентрации супернатантов ниже 7,5 %. При изучении природы иммуносупрессорных свойств супернатантов с помощью физических методов воздействия на них (кипячение в течение 5 мин) было показано, что кипячение не отменяло супрессию

пролиферации K562, что говорит о небелковой природе исследуемых продуктов.

Выводы. Обнаруженная супрессия опухолевых клеток является видонеспецифичной и опосредуется низкомолекулярными небелковыми продуктами. Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с выделением во внешнюю среду из поврежденных клеток биологически-активных веществ, способных подавлять пролиферацию как опухолевых, так и нормальных клеток организма. Определенную роль в этой супрессии, возможно, играет ТРФ-бета. Данный феномен может быть объяснен выходом из поврежденной клетки большого количества активных молекул Ca, Na, K, которые изменяют физико-химические свойства мембран клеток, препятствуя их пролиферации. Еще одним объяснением феномена супрессии может быть выход из клетки низкомолекулярных пептидов, взаимодействующих с Toll-like рецепторами на поверхности клеток, тормозящих их пролиферацию и направляющих клетки в сторону дифференцировки.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ P450 С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.А. СЕРЕДИНА¹, О.Б. ГОРЕВА¹, В.О. ТАЛАБАН¹, Н.В. ЛИТВЯКОВ²,
Е.Ю. ГАРБУКОВ², А.Ю. ГРИШАНОВА¹

ГУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН», г. Новосибирск¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАН»²

Актуальность. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) показана при местнораспространенном раке молочной железы (РМЖ) и позволяет уменьшить объем первичной опухоли и выполнить радикальное оперативное вмешательство или провести органосохранное лечение. Современный подход дозирования препаратов при НАХТ должен учитывать индивидуальную способность пациента метаболизировать назначаемый химиопрепарат, что позволило бы достичь максимального про-

тивоопухолевого эффекта и свести к минимуму побочные эффекты индукционной терапии. В биотрансформации препаратов, входящих в стандартные протоколы НАХТ (CAF, FAC, CMF), участвуют ферменты суперсемейства цитохромов P450 (CYP) – CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19. Полиморфизм в генах этих ферментов является причиной изменения их активности, и это может быть связано с избыточной или недостаточной метаболизацией лекарственных препаратов, что

может оказывать влияние на эффективность НАХТ.

Цель. Исследование ассоциации генетического полиморфизма генов цитохромов P450 (*CYP3A4*В*, *CYP3A4*2*, *CYP3A5*3*, *CYP2B6*5*, *CYP2C8*2*, *CYP2C8*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*) с эффективностью НАХТ при раке молочной железы.

Материал и методы. В работе обследовано 300 больных РМЖ $T_{1-4}N_{0-3}M_0$, находящихся на лечении в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, с морфологически верифицированным диагнозом, которые в неoadъювантном режиме получали 2–4 курса химиотерапии по схемам CMF или CMXeloda, FAC, CAF или CAXeloda. Работа проводилась с разрешения этического комитета. Эффективность НАХТ оценивали по критериям ВОЗ, и больные с полной или частичной регрессией заболевания составили группу с положительным эффектом (n=97) от лечения, со стабилизацией или прогрессией заболевания – с отрицательным эффектом (n=83).

Генетический полиморфизм цитохромов P450 был исследован у 300 больных РМЖ методом ПДРФ-анализа. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови. Об ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с эффективностью НАХТ судили по величине отношения шансов (ОШ). Статистический анализ проводили с использованием программы EpiInfo 6.

Результаты. Исследование полиморфных вариантов изученных генов у женщин, больных раком молочной железы, показало следующие частоты мутантных аллелей: *CYP3A5*3* – 0,89; *CYP3A4*1В* – 0,02, *CYP2C8*2* – 0,01, *CYP2C8*3* – 0,09, *CYP2C9*2* – 0,10, *CYP2C9*3* – 0,10, *CYP2C19*2* – 0,26, *CYP2B6*5* – 0,11. Следует отметить, что мутантный аллель *CYP3A4*2* от-

сутствовал в исследованной выборке пациенток. Сравнение полученных частот аллелей и генотипов с описанными в литературе для здоровых европеоидов не выявило достоверно значимых отличий. Анализ распределения полиморфных вариантов генов в группах больных раком молочной железы с положительным и отрицательным эффектом от НАХТ также не выявил значимых различий в частотах аллелей и генотипов, однако для больных с отрицательным эффектом от химиотерапии частота мутантного аллеля *CYP2C8*3* была выше, а *CYP3A5*3* ниже, чем у больных с положительным эффектом (0,11 и 0,06 для *CYP2C8*3*; 0,79 и 0,89 для *CYP3A5*3*). Не было выявлено достоверно значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов цитохромов P450 с отрицательным эффектом от НАХТ у больных раком молочной железы: отношение шансов для *CYP3A4*1В* составило 1,10 (p=0,58); *CYP2C8*2* – 1,20 (p=0,57), *CYP2C8*3* – 1,96 (p=0,14), *CYP2C9*2* – 0,80 (p=0,71), *CYP2C9*3* – 0,62 (p=0,33), *CYP2C19*2* – 1,40 (p=0,34), *CYP2B6*5* – 1,01 (p=0,86). Показатель ОШ для *CYP3A5*3* составлял 0,36 (p=0,17) и был рассчитан для гомозигот мутантного типа по сравнению с гетерозиготами ввиду отсутствия гомозигот дикого типа. Для *CYP3A4*2* риск получить отрицательный эффект от химиотерапии не оценивался, поскольку данная выборка была представлена только индивидами с генотипом дикого типа.

Выводы. Предварительные результаты исследования показали, что полиморфизм изученных генов цитохромов P450 не ассоциирован с эффективностью НАХТ у больных раком молочной железы.

Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ».

ИЗМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦИТОСТАТИКАМИ ИЛИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

В.Г. СИСАКЯН, Е.В. БАБАЯН, С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ, М.М. ЧЕРЕНКОВА,
О.А. ЗАРУБЕНКОВ, Д.Н. СТРУНКИН, В.И. МАЙБОРОДИНА

ОГУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»

Цель исследования. Изучить влияние лучевой терапии и цитостатиков на общие подвздошные лимфатические узлы больных раком эндометрия.

Материал и методы. Морфологическое исследование реакции общих подвздошных лимфатических узлов на развитие злокачественной опухоли в регионе лимфосбора проводили у больных раком эндометрия различного возраста без неоадьювантной терапии (53 человека), после введения комплекса цитостатических препаратов (12 пациенток) или лучевой терапии (5 больных). Метастазов опухоли в исследуемых лимфатических узлах не было. Во время экстирпации матки (операции Вертгейма или Бохмана) удаляли подвздошные лимфатические узлы, которые затем изучали методом световой микроскопии.

Результаты. У больных без неоадьювантного лечения была достаточно высока относительная площадь лимфоидных фолликулов как без центров размножения, так и с герминативными центрами. Количество фолликулов без центров размножения на срезе подвздошных лимфатических узлов у пациенток колебалось от 4 до 11 % ($7,89 \pm 1,76$ %), площадь узелков с герминативными центрами составляла 7–12 % ($10 \pm 1,44$ %).

Развитие злокачественной опухоли происходит на фоне хронического воспалительного процесса. Развитие самой опухоли, ее инфильтративный рост приводят к повреждению окружающих тканей. Часто из-за нарушений оксигенации клеток опухоли часть ее некротизируется. Все эти причины способствуют тому, что в региональные лимфатические узлы поступает много клеточного и тканевого детрита. Большинство веществ из погибших клеток и

тканей обладает антигенной активностью и стимулирует деление и дифференцировку В-клеток в лимфатических узлах.

У больных после введения химиотерапевтических препаратов на срезе лимфатических узлов значительно снижена относительная плотность лимфоидных фолликулов без герминативных центров – до $0,29 \pm 0,99$ % (данные структуры были обнаружены только у 2 из 12 обследованных женщин). У данной категории пациенток относительная площадь данных структур было меньше в 27,6 раза, чем у женщин без предшествующего лечения. При этом в лимфатических узлах оставалось достаточно много нормальных и гипертрофированных лимфоидных фолликулов с герминативными центрами. На срезе лимфатических узлов больных после облучения также значительно снижена относительная плотность лимфоидных фолликулов без герминативных центров – до $0,37 \pm 0,97$ % (данные структуры были обнаружены только у 3 из 5 обследованных пациенток). После лучевой терапии относительная площадь данных структур была меньше в 27 раз, чем у женщин без предшествующего консервативного лечения.

По нашему мнению, именно с опухолевой антигенной стимуляцией лимфатических узлов связано снижение относительной плотности на срезе органов лимфоидных фолликулов без герминативных центров после полихимиотерапии и облучения. В лимфатических узлах наиболее выражены процессы пролиферации и дифференцировки клеток в лимфоидных фолликулах как с центрами размножения и развития рака. Цитостатики при введении в организм в первую очередь оказывают воздействие на активно пролиферирующие и дифференцирующиеся клетки, причем происходит не только

торможение этих процессов, но в таких высокоактивных клетках включаются механизмы индукции апоптоза, приводящие эти клетки к гибели. Ионизирующая радиация также приводит к супрессии митотической активности и дифференцировки клеток В-лимфоцитарной линии, причем чем митотически активнее клетки, тем более выражено супрессивное действие ионизирующей радиации. После стимуляции антигенами из места развития онкологической патологии в фолликулах лимфатических узлов должны начинаться пролиферация и созревание клеток-предшественников плазмочитов. Однако противоопухолевые препараты и ионизирующая радиация как раз подавляют клеточную пролиферацию и дифференцировку, причем действие этих методов тем более выражено, чем более активированы клетки. Следует ожидать не просто торможения пролиферации клеток, а

некробиотических изменений в активированных клетках. Таким образом, после химио- и лучевой терапии рака эндометрия целесообразно применение методов, направленных на сохранение и восстановление структур региональных лимфатических узлов.

Выводы. Особенностью общих подвздошных лимфатических узлов пациенток со злокачественными процессами в матке без предварительного консервативного лечения являются гипертрофия и гиперплазия лимфоидных фолликулов без центров размножения и с герминативными центрами. После неоадьювантной полихимиотерапии или лучевой терапии на срезе лимфатических узлов резко уменьшается, вплоть до полного исчезновения, относительная площадь лимфоидных фолликулов без герминативных центров.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У МЫШЕЙ С АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЭРЛИХА В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Е.В. СЛЕПОВ, Е.В. ИНЖЕВАТКИН

СибФУ, Институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Международный научный центр исследований экстремальных состояний организма при Президиуме Красноярского научного центра СО РАН, г. Красноярск

Актуальность. Лимфоциты играют ведущую роль в борьбе организма с раковой опухолью. При этом реализация иммунокомпетентными клетками своих функциональных возможностей в большой степени зависит от характера протекания в них метаболических процессов. В то же время опухоль способна оказывать влияние на клетки многих тканей организма, в том числе на клетки иммунной системы, причем степень этого влияния может быть связана с размерами опухоли и, таким образом, с продолжительностью ее пребывания в организме. В этой связи большой интерес представляет решение вопроса о том, в какой степени иммунокомпетентные клетки и, в частности, протекающие в них метаболические процессы оказываются подвержены влиянию со стороны опухоли.

Цель исследования. Изучение особенностей метаболизма лимфоцитов мышей с асцитной карциномой Эрлиха в динамике роста опухоли.

Материал и методы. В работе проводили исследование концентрации субстратов и активности ферментов в лимфоцитах крови белых беспородных мышей, на которых пасировалась асцитная карцинома Эрлиха. При этом использовали мышши обоих полов (в равном соотношении) с массой тела 20–25 г в возрасте 2,0–2,5 мес, содержащиеся в стандартных условиях вивария. Забор крови проводили на 5, 7, 9, 11, 13 и 15-й дни после инокуляции опухолевых клеток (к 15-му дню смертность мышшей составляла 20 %). Кровь брали из подключичной артерии мышшей в шприцы с 2,5% ЭДТА. Выделение лимфоцитов проводили пу-

тём центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho=1,0087$). С помощью биоломинесцентного метода определяли активность лактатдегидрогензы для реакций превращения лактата в пируват (НАДЛДГ) и пирувата в лактат (НАДНЛДГ), малатдегидрогензы для НАД- и НАДН-зависимых реакций (МДГ).

Результаты. Наблюдается понижение активностей реакций ЛДГ (как прямой, так и обратной) к 7-му дню развития опухоли с последующим повышением к 13-му дню, причём на 11 день фиксируется резкое снижение активности прямой реакции ЛДГ. Стоит отметить, что весь период роста опухоли протекает на фоне повышенного содержания пирувата в лимфоцитах. Первоначальное снижение активностей приводит к накоплению субстратов данных реакций вплоть до 5-го дня. После чего содержание лактата и пирувата в лимфоцитах понижается к 7-му дню. Данный период отражает лог-фазу роста опухоли, период, в котором раковые клетки приспосабливаются к существованию в организме, а клетки иммунной системы препятствуют росту опухоли. Противоопухолевые реакции требуют значительных затрат энергии. Таким образом, зафиксированные изменения могут быть следствием интенсификации энергетических реакций в лимфоцитах, повышения клеточной иммунореактивности на этапе лог-фазы роста опухоли.

Минимум активности прямой реакции ЛДГ (11-й день развития опухоли) приходится на максимальное повышение концентрации продукта данной реакции – пирувата. В данном случае имеет место явное ингибирование продуктом ферментативной реакции. Причём уровень анаэробной реакции ЛДГ остаётся неизменным. Накопление пировиноградной кислоты может свидетельствовать о снижении интенсивности процессов, для которых пируват является субстратом, главным образом – пируватде-

гидрогеназной реакции, что, в свою очередь, ограничивает поступление субстратов в цикл трикарбоновых кислот. Вследствие накопления пирувата может ингибироваться прохождение субстратов и по пути гликолиза в целом. Данный период отражает фазу логарифмического роста опухоли и начало её распада при подавленной иммунореактивности. Полученные результаты подтверждают данный факт, причём снижение иммунореактивности происходит в основном за счёт подавления энергодающих реакций митохондриального компартмента.

Уровень НАД-зависимой реакции МДГ подвержен колебаниям на протяжении всего периода роста опухоли. Для обратной реакции характерно то, что интенсивность её понижена у всех мышей-опухоленосителей. Интересно отметить, что взаимосвязь прямой и обратной реакций данного фермента обратно пропорциональна. Так, при повышении активности прямой реакции наблюдалось понижение активности другой и наоборот. Прямая реакция МДГ – одна из ключевых реакций в цикле Кребса, колебания её уровня могут отражать изменение прохождения субстратов по ЦТК, по крайней мере на этом этапе, что, в свою очередь, отражает эффективность биологического окисления и обеспеченность клетки энергией. Таким образом, активизация данного процесса в начале канцерогенеза может свидетельствовать об интенсификации цикла.

Выводы. Анализируя наши результаты в целом, можно сделать заключение о различном характере протекания метаболических процессов в иммунокомпетентных клетках на разных стадиях роста опухоли. Стадия логарифмического роста преимущественно характеризуется относительно высокой интенсивностью реакций энергетического обмена при выраженном снижении к концу терминальной стадии.

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИХ ФОРМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Ю.В. СОБОЛЕВА

ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии», г. Хабаровск

Цель исследования. Провести сравнительный анализ экспрессии и взаимодействия иммуногистохимических маркеров пролиферативной активности, апоптоза и межклеточной адгезии в центральном и периферическом раке легкого.

Материалы и методы. В исследовании использованы образцы первичных опухолей 212 больных плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ), в том числе 121 случай (57,1 %) периферического (ППРЛ) и 91 случай центрального рака (ЦПРЛ). Размер первичной опухоли составлял 5–110 мм (в среднем – 45,2 мм), у 91 пациента (42,9 %) наблюдались метастазы в регионарные лимфатические узлы, отдаленных метастазов на момент операции не было. Проспективно после радикального хирургического лечения на серийных криостатных срезах опухолей с помощью МКА и вторичной системы детекции фирмы «Novocastra» изучена экспрессия маркеров пролиферативной активности (ПА) Ki67 и топоизомеразы $\text{P}\alpha$ (клон NCL-Ki67-MM1), апоптоза p53 (клон BP53-12) и Е-кадгерина (клон 36B5). Подсчет ПА и p53 осуществлен в процентах в 10 полях зрения при $\times 400$, экспрессия Е-кадгерина оценена в баллах – 1, 2, 4 и 6. Статистическая обработка результатов выполнена в пакете программ Statistica 6.0 корпорации Microsoft.

Результаты. Экспрессия p53 при ЦПРЛ (25,2 %) достоверно ($p=0,01$) меньше, чем при ППРЛ (33,3 %), что отчасти обусловлено различной долей опухолей не экспрессирующих

мутантный p53 – 52 % при ЦПРЛ и 23 % при ППРЛ. При ЦПРЛ экспрессия Е-кадгерина достоверно ($p\leq 0,01$) связана с обоими маркерами пролиферативной активности и p53, а корреляция экспрессии Ki67 с p53 почти отсутствует ($p=0,12$), в то время как при ППРЛ достоверны только связи экспрессии маркеров пролиферативной активности и p53 ($p\leq 0,01$) при полном отсутствии связей экспрессии Е-кадгерина с маркерами пролиферативной активности и p53 ($p=0,64$). Экспрессия Ki67 не связана с поражением регионарных лимфатических узлов при ЦПРЛ ($p=0,62$) и достоверно связана при ППРЛ ($p=0,03$), экспрессия p53, наоборот, связана с наличием метастазов в лимфатические узлы при ЦПРЛ ($p=0,04$) и не связана при ППРЛ ($p=0,41$).

Выводы. Существуют различия между клинко-анатомическими формами ПРЛ, которые выражаются в следующем: уровень экспрессии маркера p53 в указанных клинко-анатомических формах различен. Корреляция экспрессии маркеров пролиферативной активности, p53 с межклеточной адгезией присутствует только в ЦПРЛ. На вероятность развития метастатического поражения лимфатических узлов при ЦПРЛ оказывает влияние нарушение процессов апоптоза, тогда как при ППРЛ более значимым фактором является повышение пролиферативной активности.

СОДЕРЖАНИЕ АНГИОСТАТИНА В ТКАНИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Л.В. СПИРИНА, Д.А. ШИШКИН

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Развитие сосудистой сети в опухолях регулируется балансом ангиогенных и ангиостатических факторов. Ангиогенные факторы роста ускоряют процесс ангиогенеза, в то же время опухолевая ткань продуцирует несколько антиангиогенных факторов, одним из которых является ангиостатин. Этот олигопептид образуется при протеолитическом расщеплении плазминогена матриксными металлопротеиназами (ММП). Однако недостаточно данных о роли ангиостатина в регуляции ангиогенеза в плоскоклеточных карциномах головы и шеи и его связи с металлопротеиназами.

Цель исследования. Изучение содержания ангиостатина и его связи с содержанием металлопротеиназ и их ингибиторов у больных с плоскоклеточными карциномами головы и шеи.

Материалы и методы. Исследовано 12 больных с плоскоклеточными карциномами головы и шеи T₃N₀₋₁M₀. Ангиостатин определяли с помощью метода Вестерн блоттинг. Содержание ММП-2, 3, 9 и ТИМП-1, 2 в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом. Достоверность различий изучали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. В процессе проведения корреляционного анализа определяли степень и значимость связи с помощью коэффициента Спирмена.

Результаты. Содержание ангиостатина в ткани плоскоклеточных карцином головы и шеи обнаружено у 7 (59 %) из 12 больных. У 5 (41 %) больных белок не был выявлен, что, вероятно, может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания. Выявлена тенденция уменьшения количества белка в группе с наличием региональных метастазов в 3 раза. В группе без метастазов содержание ангиостатина составляло $0,76 \pm 0,11$ мкг/мг белка, в группе с распространенным процессом – $0,25 \pm 0,02$. При сравнении содержания ангиостатина в ткани с содержанием ММП-2, 3, 9 и ТИМП-1, 2 в сыворотке крови получена положительная корреляция между содержанием ангиостатина в ткани и ММП-9 в сыворотке крови ($R=0,88$; $p=0,01$), что подтверждает роль фермента в регуляции ангиогенеза. Повышение содержания ангиостатина в ткани опухоли связано с повышением в сыворотке крови уровня ММП-9, проникающей в системное кровеносное русло из опухолевого очага.

Выводы. Содержание ангиостатина и связь его с матриксными металлопротеиназами при плоскоклеточных карциномах головы и шеи требует дальнейшего изучения, что связано с большим значением ангиогенеза в прогрессировании злокачественных новообразований.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Е.Л. СТЕЦЮК

Медицинский центр управления делами мэра и правительства Москвы

Актуальность. Рак яичников (РЯ) остается важной проблемой здравоохранения. Заболеваемость и смертность от РЯ имеют тенденцию к увеличению. Несмотря на то, что обнаружены

генетические мутации, которые обуславливают возникновение данного заболевания и существуют специфические онкомаркеры, такие как опухолеассоциированный антиген СА-125,

по-прежнему РЯ в 75–80 % диагностируется в III–IV стадиях, что обуславливает высокую частоту возникновения рецидивов у данной категории пациенток, несмотря на проведенное лечение. Даже при обнаружении РЯ на ранних стадиях и своевременном начале лечения рецидивы выявляются у 20–30 % больных. Несмотря на разнообразие методов исследования, диагностика рецидивов РЯ остается сложной задачей. Трудности выявления рецидивов РЯ связаны с нарушением топографо-анатомических взаимоотношений органов малого таза, спаечным процессом после перенесенного оперативного лечения, а также отсутствием клинических проявлений заболевания.

Цель исследования. Оценка возможностей ультразвукового исследования (УЗИ) при выявлении рецидивов РЯ.

Материалы и методы. В период с 2001 по 2006 г. нами обследовано 162 пациентки (средний возраст – $52,2 \pm 12,7$ года) с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы яичников, перенесших комбинированное лечение и находящихся на динамическом наблюдении. Были изучены данные анамнеза, проведен многофакторный анализ амбулаторных карт. Всем пациенткам на диагностическом этапе проводилось клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее определение уровня онкомаркера СА-125 и ультрасонографию.

Результаты. В течение указанного периода у 120 (74,1 %) женщин выявлен рецидив первичной опухоли. Около половины пациенток – 57 (47,5 %) не предъявляли никаких жалоб, только 32 (26,6 %) пациентки отмечали периодические тянущие боли в низу живота (24) и нарушение функции смежных органов (17). У 83 (69,1 %) пациенток признаки рецидива были выявлены пальпаторно при бимануальном влагалищном исследовании. При гинекологическом осмотре определялись опухолевые образования размером более 2 см. Повышенный уровень опухолеассоциированного маркера СА-125 в пределах 36–651 Ед/мл имели 92 (76,6 %)

пациентки. При УЗИ органов малого таза рецидивная опухоль была визуализирована у 112 (93,3 %) женщин методом трансабдоминальной эхографии и у 119 (99,1 %) больных при трансвагинальной эхографии. Для уточнения данных УЗИ 16 пациенткам была выполнена компьютерная томография (КТ). Она позволила получить значимые дополнительные сведения только в четырех случаях. В одном наблюдении при ложноотрицательном заключении УЗИ были выявлены мелкие (0,5–0,8 см) диссемины по париетальной брюшине. В двух случаях, помимо визуализируемого при УЗИ солитарного увеличенного лимфоузла, в парааортальной зоне выявлены мелкие, до 1 см, множественные увеличенные лимфоузлы с признаками метастатического поражения (2) и ограниченное скопление жидкости (1). В одном ложноположительном ультразвуковом наблюдении при визуализации субстрата пониженной эхогенности с нечеткими контурами КТ позволила опровергнуть диагноз рецидива опухоли. Морфологически диагноз рецидива был верифицирован у 49 (40,8 %) пациенток: в 26 (53,1 %) случаях при диагностической лапароскопии, у 12 (24,4 %) женщин – при повторной циторедуктивной операции, при пункционной биопсии лимфатических узлов – в 8 (16,3 %) наблюдениях, у 7 (14,2 %) – при пункционной биопсии опухолевых образований в мягких тканях передней брюшной стенки. Нельзя не отметить, что аспирационная пункционная биопсия у 86,6 % пациенток выполнялась под ультразвуковым контролем, во всех случаях была получена цитологическая верификация злокачественного новообразования.

Выводы. Сочетанное применение трансабдоминального и трансвагинального УЗИ в сочетании с пункционной биопсией под визуальным контролем позволяет своевременно и достоверно выявлять рецидив рака яичников. В то же время применение КТ имеет преимущества в качестве метода оценки распространенности опухолевого процесса.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАВИТАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Е.А. СЫРЧИКОВА, К.С. ШУМИЛИНА, Н.А. ПАВЛОВА

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология» ЮУНЦ РАМН – Челябинский областной онкологический центр, Центр фотодинамической терапии. Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск

Актуальность. По данным ВОЗ (2000), переход дисплазии шейки матки в *сг in situ* длится около 3–8 лет, еще 10–15 лет проходит до развития микроинвазивного рака. Таким образом, ранняя диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки являются одной из важных проблем онкогинекологии. В связи с этим разрабатываются новые методы лечения, которые сочетают оптимальный лечебный эффект и отсутствие осложнений. Многих недостатков лишен метод фотодинамической терапии (ФДТ), последний мы сочетали с ультразвуковой (УЗ) кавитацией в режиме фонофореза.

Цель исследования. Изучение эффективности комплексного воздействия фотодинамической терапии и УЗ кавитации у женщин репродуктивного возраста с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки.

Материал и методы. В центре фотодинамической терапии Челябинского областного онкологического диспансера с 2005 г. пролечено 18 женщин, в возрасте 19–37 лет. Больных с лейкоплакией – 4 (20 %), эритроплакией – 2 (10 %), дисплазией II–III ст. – 12 (70 %). Все пациентки были обследованы клинически, прошли кольпоскопическое, микробиологическое, цитологическое исследование, ПЦР-диагностику на выявление ВПЧ онкогенных серотипов. Диагноз был верифицирован гистологически. У всех пациенток выявлялся один из серотипов ВПЧ (16, 17, 31, 33). В качестве лазерного излучения использовался аппарат «Кристалл» с длиной волны 662 Нм и выходной мощностью до 3,0 Вт. ФДТ проводилась под общим обезболиванием в условиях операционной. Использовались фотосенсибилизаторы II поколения: Фотолон – вво-
СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2008. Приложение № 1

дился внутривенно, капельно за 2,5 ч до проведения лазерного облучения (6 чел.). Радахлорин – 0,5 % водный раствор на основе хлорина Е6 (ООО «Рада Фарма») импрегнировался местно за 20 мин до процедуры с помощью аппарата аэрозольной терапии сочетанного воздействия струйным мелкодисперсным орошением и УЗ кавитацией УЗОЛ-01-«Ч» (ЗАО НПО «Медприбор», г. Челябинск), с амплитудой колебаний 25 мкм, частотой акустических колебаний УЗ колебаний 29 кГц (12 чел.). Время лазерного облучения зависело от площади, глубины опухолевого поражения и составляло 9–30 мин, при плотности мощности 100–300 Вт/см². Все пациентки в послеоперационном периоде получали противовирусную, лазеротерапию, УЗ-терапию на 5-е сут в виде фонофореза с антисептиками. Визуальный контроль проводился на 2, 5 и 10-е сут, через 1, 3, 6 и 12 мес, с цитологическим исследованием и ПЦР-диагностикой.

Результаты. При анализе непосредственных результатов у 14 (80 %) человек была отмечена полная эпителизация дисплазированных участков шейки матки. Осложнения в виде неполной эпителизации наблюдались у 3 человек, одна больная жаловалась на тянущие боли в нижних отделах живота в первые сутки после операции.

Выводы. Метод ФДТ в сочетании с УЗ кавитацией и мелкодисперсным орошением повышает эффективность лечения, сохраняя репродуктивную функцию у молодых женщин. Позволяет обеспечить равномерное распределение препарата по площади поражения и на достаточную глубину при значительной инвазии, проводить глубокую санацию и обеспечивать частичную резорбцию посткоагуляционного

струпа, сокращает сроки эпителизации в 1,5 раза, уменьшая фазы экссудации и пролиферации. Отсутствие рубцовой ткани сохраняет

анатомо-функциональную целостность шейки матки.

ПРЕИМУЩЕСТВА НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ КСЕЛОДЫ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНЫМИ РЕЖИМАМИ

Н.А. ТАРАБАНОВСКАЯ, А.В. ДОРОШЕНКО, Е.Ю. ГАРУБКОВ, Ю.Л. КОКОРИНА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Одной из наиболее значимых задач неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) у больных операбельным раком молочной железы является создание более благоприятных условий для выполнения органосохранного оперативного вмешательства. Эффективность применяемых на сегодняшний день схем полихимиотерапии (FEC, AT, AC) зачастую сопоставима, и поиск новых режимов, позволяющих улучшить непосредственные результаты лечения и, как следствие, получить возможность выполнения органосохранных операций, является актуальной проблемой.

Цель исследования. Изучить преимущества НАХТ с включением кселоуды по сравнению с предоперационной химиотерапией по стандартным схемам FAC и CMF.

Материалы и методы. В исследование включено 180 больных операбельным раком молочной железы T₁₋₃N₀₋₂M₀ в возрасте 29–68 лет. Пациентки исследуемых групп получали НАХТ по схемам CAХeloda (n=40) и CMХeloda (n=40), контрольных групп – предоперационную полихимиотерапию по стандартным режимам FAC (n=50) и CMF (n=50). Анализируемые группы были сопоставимы по основным клиникo-морфологическим признакам. Непосредственная эффективность лечения оценивалась по международной шкале RECIST, проявления токсичности НАХТ – с учетом критериев CTC-NCIC. Показатели общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости рассчитывались по формуле Каплана–Майера с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты. Сравнительный анализ непосредственных результатов проводимого лечения

выявил более высокую эффективность у пациенток, получавших неоадьювантную терапию с включением кселоуды, по сравнению со стандартными режимами: CAХ – 75 % (полная регрессия (ПР) – 10 %, частичная регрессия (ЧР) – 65 %), FAC – 68 % (ПР – 18 %, ЧР – 50 %). При этом профиль наблюдаемых осложнений в исследуемых и контрольных группах был сопоставим, за исключением проявлений стоматита, который достоверно чаще наблюдался у больных, принимавших кселоуду. Высокие показатели непосредственной эффективности позволили выполнить органосохранные оперативные вмешательства в достоверно большем (p<0,05) проценте случаев больным, получавшим лечение по изучаемым схемам: CAХ – в 50 %, FAC – 32 %; CMХ и CMF – в 47,5 % (n=19) и 22 % (n=11) соответственно. Изучение 2-летней общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости в группах не выявило достоверных различий. Общая выживаемость пациенток, пролеченных по схеме CAХ, составила 100 %, по FAC – 96,9 ± 2 %. В группах CMХ и CMF – 94 ± 3 % и 93,5 ± 4 % соответственно. Показатели безметастатической выживаемости в исследуемых и контрольных группах также были сопоставимы: CAХ 96,5 ± 3 %, FAC – 96,9 ± 2 %; CMХ – 86,6 ± 6 %, CMF – 87,5 ± 6 %. Безрецидивная выживаемость за аналогичный период времени составила 93 ± 4 % (CAХ) и 96,9 ± 2 % (FAC). У больных, получавших НАХТ по схемам CMХ и CMF, – 97,1 ± 2 % и 97 ± 2 % соответственно.

Выводы. Более высокие показатели непосредственной эффективности неоадьювантной полихимиотерапии по схемам CAХ и CMХ позволили достоверно чаще выполнять органосох-

ранние оперативные вмешательства больным этих групп, по сравнению с пациентками, получавшими лечение по стандартным схемам FAC

и CMF, при сопоставимых показателях 2-летней общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХОРИОНКАРЦИНОМОЙ МАТКИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

**А.В. ТАРХОВ, А.В. ГЕРАСИМОВ, Е.В. БАБАЯНЦ, Н.А. АФАНАСЬЕВА,
А.П. КУЛИДЖАНЫ, В.Г. СИСАКЯН, С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ**

ОГУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»

Актуальность. Хорионкарцинома тела матки относится к числу наиболее злокачественных опухолей у женщин. Относительная редкость этого заболевания ведет к его поздней диагностике, росту числа запущенных форм, несвоевременному началу лечения, возникновению резистентности опухоли к проводимой терапии. Известно, что хорионкарцинома является высокочувствительной к химиотерапии опухолью, однако нарушение дозовых режимов и схем терапии, а также отсутствие учета индивидуальных прогностических факторов риска и распространенности заболевания оказывают негативное влияние на результаты. Стандартом лечения больных хорионкарциномой матки низкого риска является комбинация метотрексата, дактиномицина и лейковорина, что позволяет добиться хороших результатов. Однако частое выявление распространенных форм заболевания с множественными отдаленными метастазами, появление химиорезистентности опухоли послужили причиной разработки новых многокомпонентных схем химиотерапии, включающих этопозид, винкристин, циклофосфан, цисплатин (ЕМА-СО, ЕМА-СЕ), которые предлагаются в последние годы для лечения пациенток с плохим прогнозом заболевания и с признаками химиорезистентности опухоли.

Материал и методы. В Новосибирском областном онкологическом диспансере с 2005 г. под наблюдением состоит 4 больных хорионкарциномой матки с неблагоприятным прогнозом заболевания. Средний возраст – 26 лет. Пациентки поступили в гинекологическое отделение с клиникой профузного маточного кровотечения и тяжелой постгеморрагической анемией (Hb –

40–60 г/л), в связи с чем были по экстренным показаниям оперированы в объеме гистерэктомии с перевязкой внутренних подвздошных артерий. У больных имелось тотальное поражение матки опухолью, тека-лютеиновые кисты яичников, множественные метастазы в легких (диаметром более 2 см) и влагалище, высокие показатели ХГЧ в крови (более 2000000 МЕ/мл). Учитывая распространенность опухолевого процесса, плохой прогноз заболевания, высокий риск развития химиорезистентности, во всех случаях химиотерапия была начата со схемы ЕМА-СО (6 курсов лечения с интервалом в 2 нед).

Результаты. В трех случаях отмечена высокая эффективность данной схемы химиотерапии. К 3–4-му курсу лечения произошло практически полное исчезновение метастатических очагов в легких, регрессия метастазов во влагалище и нормализация уровня ХГЧ. Две пациентки находятся под нашим наблюдением больше двух лет без признаков рецидива заболевания, одна – 2 мес после окончания комбинированного лечения. У одной больной при проведении химиотерапии по схеме ЕМА-СО отмечалась положительная динамика, однако менее чем через 6 мес после окончания лечения констатировано прогрессирование заболевания – резкое повышение уровня ХГЧ крови, множественные метастазы в легких, кровохарканье, метастаз в селезенку. Неэффективность схемы ЕМА-СО потребовала проведения химиотерапии II линии – схемы ЕМА-СЕ. В данном случае наблюдалась стойкая химиорезистентность, поэтому проведение 5 курсов химиотерапии второй линии не привело к излечению пациентки. В связи с

прогрессированием заболевания в настоящее время больная переведена на симптоматическое лечение.

Выводы. В 2005–2007 гг. в нашем отделении проведено 24 курса химиотерапии по схеме ЕМА-СО и 5 курсов по схеме ЕМА-СЕ. При четком соблюдении режима дозирования пре-

паратов мы не наблюдали тяжелых осложнений химиотерапии, таких как лейкопении тяжелой степени, мукозиты. Даже небольшой опыт применения данных методов лечения больных хорионкарциномой с плохим прогнозом подтвердил достаточно высокую эффективность предлагаемых схем.

ВОЗМОЖНОСТИ ОФТАЛЬМОСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВТОРИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ

Н.Г. ТРУХАЧЁВА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Поражение орбиты в результате прорастания опухолей из смежных областей колеблется от 12 до 50 % и зависит от характера роста и гистологического строения новообразования. При злокачественном процессе распространение в орбиту чаще наблюдается у больных с опухолью верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта, реже носоглотки, твердого и мягкого неба. Сложность диагностики объёмных образований орбиты связана с тем, что опухоли данной локализации поражают важные анатомические структуры, связанные с полостью черепа и параназальными синусами, обеспечивающими жизнедеятельность органа зрения. При этом 60–80 % информации, необходимой для принятия решения в онкологии, даёт лучевая диагностика. Несмотря на развитие новых методов медицинской визуализации, УЗИ остается наиболее информативным способом для оценки органа зрения, потому что оно позволяет объективно оценить структуры глаза.

Цель исследования. Оценить возможности офтальмосонографии в диагностике вторичных опухолей орбиты.

Материал и методы. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Aloka SSD 5500» с использованием линейного датчика с постоянной частотой 10 МГц и конвексного датчика с постоянной частотой 3,5 МГц в режиме серошкального сканирования (В-режим) и цветового доплеровского картирования (ЦДК). Сканирование проводилось транспальпебрально через верхние и нижние веки закрытого глаза

в стандартном горизонтальном положении пациента лёжа без специальных приспособлений. При исследовании оценивалось состояние глазных яблок, их расположение, ретробульбарное пространство, мышцы, зрительный нерв, стенки орбиты и сосудистые структуры, ретроорбитальная клетчатка, наличие опухоли в полости глазницы. При выявлении опухоли оценивались ее размеры, форма, эхогенность, структура, контуры, связь с окружающими тканями и сосудистым пучком, васкуляризация (характер кровотока) и кровоснабжение окружающих тканей при цветовом доплеровском картировании (ЦДК). Спиральная компьютерная томография выполнялась на мультиспиральных томографах «Somatom sensation-4» и «Somatom emotion-6» с применением внутривенного контрастирования омнипаком в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях по программе спирального сканирования (срезы 1/1 мм, pitch равный 1–1,5), с последующими мультипланарными реформациями и построением объемного изображения. Проведён анализ ультразвукового и компьютерно-томографического обследования 48 пациентов с вторичными опухолями орбиты, из них хондросаркома полости носа встречалась у 19 (39,6 %) пациентов, низкодифференцированная аденокарцинома верхнечелюстной пазухи – у 12 (25 %), саркома мягких тканей – у 9 (18,7 %), базалиома кожи области лица – у 6 (12,5 %), гемангиоэндотелиома мягких тканей лица – у 2 (4,2 %) пациентов. Всем пациентам

было проведено оперативное лечение с последующим морфологическим исследованием.

Результаты. Анализ полученных данных позволил выявить, что по данным УЗИ нечёткость контуров опухоли была зарегистрирована в 81,2 % случаев, снижение эхогенности окружающих тканей – в 66,6 %, признаки инфильтрации глазодвигательных мышц – в 35,4 % случаев, разрушение костной стенки орбиты – в 72,9 % случаев. При исследовании в режиме ЦДК высокая васкуляризация новообразования зарегистрирована в 64,5 % случаев. Данные ультразвукового исследования подтверждены в процессе оперативного вмешательства и при последующем гистологическом исследовании. В то же время при проведении компьютерной томографии выявлены различия в оценке вовлечения структур орбиты. Так, нечёткость контуров опухоли по данным КТ зафиксирована

в 68,5 % случаев, признаки инфильтрации глазодвигательных мышц – в 27,0 %, разрушение костной стенки орбиты – в 62,5 % случаев. Опухоль накапливает контрастное вещество в 62,5 %.

Выводы. Установлено, что при ультразвуковом исследовании лучше визуализируются объёмные образования, расположенные в передних, наружных и медиальных сегментах орбиты, при этом хорошо дифференцируются контуры новообразований, особенно при небольших размерах интраорбитального компонента (10–15 мм), лучше визуализируется инфильтрация глазодвигательных мышц и распространение опухоли на прилежащие ткани. Чувствительность ультразвукового метода исследования в оценке распространения опухолей на структуры орбиты составляет 96 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Р. УМАРОВА, Д.Т. АРЫБЖАНОВ, М.Б. ЯКУБОВА

*Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан
Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан*

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием среди женщин. В Южно-Казахстанской области ежегодно выявляется 240–250 новых случаев РМЖ, из них 35–38 % случаев составляют больные с III стадией процесса, зачастую в этой группе больных уже при первичном обращении имеется местно-распространенный процесс (наличие N_{1-2}). Схема лечения местно-распространённого РМЖ (первично иноперабельного РМЖ) состоит из предоперационной (индукционной) терапии, местного лечения (операция, лучевая терапия (ЛТ) или сочетание ЛТ с операцией) и адъювантной терапии. Химиотерапия (ХТ) является одним из основных методов лечения больных раком молочной железы. В настоящее время в Республике Казахстан оказание своевременной и специализированной онкологической помощи отнесено к социально значимым проблемам, особенно когда это

касается охраны здоровья женщин. Одним из новых, перспективных и мини-инвазивных направлений является внутриартериальная неoadъювантная полихимиотерапия (ВАПХТ). Это обеспечивает возможность оптимальной доставки химиопрепаратов к опухоли через не измененные в результате лучевой терапии или хирургического вмешательства артериальные сосуды в более высоких концентрациях, что должно повышать эффективность как самой химиотерапии, так и последующих методов терапии.

Цель исследования. Изучить непосредственные и ближайшие результаты ВАПХТ у больных раком молочной железы за период 2004–2006 гг.

Материал и методы. Начиная с 2004 г. в областном онкологическом диспансере г. Шымкента применялась ВАПХТ в неoadъювантном режиме по различным схемам при комбинированной терапии больных раком молочной

железы у 50 пациенток в возрасте 35–60 лет. В основном это были больные с III стадией процесса ($T_{3-4}N_{1-2}M_0$). У большинства больных (80 %) преобладал местно-распространенный процесс. У всех больных имелась морфологическая верификация диагноза, при этом у 27 больных отмечен инфильтративно-протоковый рак, у 11 – аденокарцинома, у 2 – скирр. ВАПХТ проводили путем катетеризации одной из бедренных артерий по Селдингеру специальными внутриартериальными катетерами и селективной катетеризацией внутренней грудной артерии, кровоснабжающей зону опухолевого поражения. В 2 случаях (при билатеральном раке молочной железы) применили одномоментную катетеризацию обеих бедренных артерий с селективной одномоментной катетеризацией обеих внутренних грудных артерий. Дозатором лекарственных веществ фирмы «В. Braun-FM» вводили цитостатики (скорость инфузии – 800–1000 мл/ч). Всем больным применялась схема химиотерапии – Таксотер 75 мг/м² + Доксорубин 60 мг/м², дозы рассчитывались по номограмме в тех же дозировках, что и для внутривенного введения. Предварительно проводили регидратацию и премедикацию, для снятия побочных явлений. Последовательное внутриартериальное введение химиопрепаратов занимает 3–4 ч. Предоперационная химиотерапия состояла из 4 курсов. Интервал между курсами составлял 3 нед.

Результаты. При динамическом наблюдении после 2 курсов ВАПХТ у 8 (16 %) больных отмечена значительная регрессия опухоли, у 29 (58 %) больных – частичная регрессия, у 13 (26 %) – стабилизация процесса. Прогрессирования процесса не было. После 4 курсов химиотерапии значительная регрессия отмечена у 15 (30 %) больных, частичная регрессия – у 32 (64 %) больных, стабилизация процесса – у 3 (6 %) больных. В результате проведенного лечения у 47 (94 %) больных удалось перевести опухолевый процесс из неоперабельного состояния в операбельное, что позволило осуществить радикальное хирургическое вмешательство – мастэктомию по Маддену и Пейти.

Выводы. Применение ВАПХТ в качестве неоадъювантной химиотерапии РМЖ позволило провести радикальное лечение у 94 % больных. После 2 курсов ВАПХТ в неоадъювантном режиме у больных на поздних стадиях РМЖ (IIIa, IIIб) получен положительный эффект в 74 % случаев. Тем не менее ВАПХТ является лишь начальным этапом, предшествующим лучевому или хирургическому лечению в комплексной терапии рака молочной железы. Применение артериографии перед каждым курсом ВАПХТ позволяет уточнить варианты распространения опухоли, развитие или резорбцию патологической сосудистой сети в зоне опухоли и контролировать степень эффективности терапии.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IIIA И IIIB СТАДИЙ

К.Р. УМАРОВА, Д.Т. АРЫБЖАНОВ, Ж.С. ТУМЕНБАЕВА

*Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан
Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан*

Актуальность. Проблема лечения рака молочной железы (РМЖ) в настоящее время остается одной из актуальных проблем онкологии во всем мире. Химиотерапия является одним из основных методов лечения больных РМЖ. До настоящего времени наиболее популярными химиотерапевтическими препаратами для лечения РМЖ являются циклофосфамид, 5-фторурацил, метотрексат и доксорубин. Именно эти пре-

параты входят в составы самых популярных схем, таких как CMF, CAF и AC. Среди новых химиотерапевтических препаратов для лечения рака молочной железы особенно хорошо зарекомендовали себя таксаны. Применение схемы на основе доцетаксела в послеоперационном лечении женщин с РМЖ на ранних стадиях на 32 % снижает вероятность рецидива заболевания по сравнению с применением одной

из наиболее эффективных схем адъювантной терапии. Апробация таксансодержащих схем химиотерапии при РМЖ III стадии может явиться одним из актуальных направлений.

Цель исследования. Сравнительная оценка непосредственных результатов НАХТ по схемам FAC с TAC у больных с местнораспространенным РМЖ.

Материал и методы. Проанализированы непосредственные результаты неoadъювантной полихимиотерапии у 180 пациенток с местнораспространенным РМЖ в возрасте 28–65 лет, получивших лечение в ООД ЮКО за период 2003–2007 гг. У 140 (77,7 %) больных была IIIa стадия заболевания ($T_{2-3}N_{1-2}M_0$), у 40 (32,3 %) – IIIb стадия ($T_4N_{1-2}M_0$). Все больные получили по 4 курса неoadъювантной химиотерапии. В сравнительном аспекте изучены результаты 2 и 4 курсов неoadъювантной химиотерапии. 100 (55,5 %) больных получили лечение по схеме FAC (5-фторурацил – 600 мг/м², Доксорубин – 50 мг/м², Циклофосфан – 600 мг/м²) и 80 (44,5 %) по схеме TAC (Таксотер – 75 мг/м², Доксорубин – 50 мг/м², Циклофосфан – 600 мг/м²). При развитии гематологической токсичности применяли Нейпоген 30 млн МЕ подкожно, 1–3 инъекции.

Результаты. При контрольном осмотре в группе больных, получавших лечение по схеме FAC, после 2 курсов химиотерапии у 60 (60 %) больных отмечена частичная регрессия процесса, у 40 (40 %) – стабилизация процесса. После 4 курсов химиотерапии частичная регрессия

отмечена у 65 (65 %) больных, стабилизация процесса – у 24 (24 %), у 11 (11 %) – прогрессирование первичного процесса. В группе больных, получавших лечение по схеме TAC, после 2 курсов химиотерапии у 10 (12,6 %) отмечена значительная регрессия опухоли, у 35 (43,7 %) – частичная регрессия, у 35 (43,7 %) – стабилизация процесса. После 4 курсов химиотерапии полная регрессия отмечена у 16 (20 %) больных, частичная регрессия – у 48 (60 %), стабилизация процесса – у 8 (10 %) больных, у 6 (7,5 %) больных наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса. При анализе регрессии метастазов в регионарных лимфоузлах установлено, что в группе больных, получавших химиотерапию по схеме TAC, после 4 курсов резорбция очагов в регионарных лимфоузлах была на 15 % выше, чем у больных, получавших НАХТ по схеме FAC. Кроме того, в группе с TAC в 20 % случаев отмечена полная регрессия опухоли и на 3,5 % меньше частота прогрессирования опухоли по сравнению с группой с FAC ($p < 0,05$).

Выводы. Проведенное исследование показало, что комбинация TAC имеет преимущество перед стандартной схемой FAC по частоте эффективных эффектов, что может отразиться на отдаленных результатах лечения и продолжительности жизни больных. Рандомизированные исследования подтверждают эти результаты, комбинации с включением таксанов могут быть рекомендованы в качестве первой линии химиотерапии больных РМЖ, особенно у женщин молодого возраста.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ В НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТАХ IN VITRO

Л.В. ФИЛОН, Е.А. ШКАПОВА, Р.А. ЗУКОВ

*СФУ ИЕиГН, Кафедра биохимии и физиологии человека и животных, г. Красноярск
Красноярский краевой онкологический диспансер*

Актуальность. Иммунная система играет важную роль в задержке роста и регрессии опухолевых новообразований. Нейтрофильные гранулоциты участвуют в генерации активных форм кислорода (АФК), оказывающих токсичное

воздействие на клеточные структуры, и являются важнейшими клеточными факторами системы неспецифической резистентности организма.

Цель исследования. Изучение фагоцитарной и хемилюминесцентной (ХЛ) активности

нейтрофильных гранулоцитов крови у больных почечноклеточным раком (ПКР).

Материал и методы. На базе Краевого онкологического диспансера проведены наблюдения за больными с местно-распространенным ПКР до и через 14 дней после хирургического лечения ($n=60$ и $n=26$ соответственно) в возрасте от 50–65 лет. В качестве контрольной группы были обследованы здоровые доноры ($n=56$). Кислородный метаболизм нейтрофилов исследовали с помощью люминолзависимой ХЛ в течение 45 мин. Затем измеряли стимулированную ХЛ, в качестве индукторов «респираторного взрыва» использовали опсонизированный зимозан и взвесь *St.epidermidis*. ХЛ активность оценивали по параметрам: время выхода на максимум интенсивности, максимальное значение интенсивности и площадь ХЛ кривой. Индекс активации определяли по соотношению площади спонтанной к площади индуцированной ХЛ. Для оценки фагоцитоза определяли фагоцитарный индекс и фагоцитарное число. По результатам исследования была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 производился статистический анализ. Описание выборки проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Проверку гипотезы о статистической достоверности выборок проводили с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты. В ходе проведенных исследований выявлено, что уровень фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных ПКР до хирургического вмешательства соответствует таковому у здоровых доноров, статистически значимых различий не выявлено. Изучение ХЛ ответа нейтрофилов крови у больных ПКР после операции показало увеличение времени выхода на максимум спонтанного свечения клеток по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

У больных ПКР после хирургического лечения выявлена тенденция к снижению количества нейтрофилов, вступающих в реакцию фагоцитоза с культурой *St.epidermidis*, по сравнению с соответствующими параметрами групп здоровых доноров и больных ПКР до операции ($0,05<p<0,1$). Кроме того, что у больных ПКР после хирургического лечения обнаружена тенден-

ция к снижению поглотительной способности нейтрофилов в тесте с культурой *St.epidermidis* относительно показателя группы больных ПКР до операции ($0,05<p<0,01$). Выявлена тенденция к снижению активности нейтрофильных гранулоцитов крови в тесте с латексом у пациентов ПКР после лечения, относительно соответствующего показателя крови у больных ПКР до операции ($0,05<p<0,1$). Среднее количество поглощенных нейтрофилами частиц латекса у обследованных пациентов с ПКР соответствует контрольному диапазону. У больных ПКР после хирургического лечения остается увеличенным время выхода на максимум спонтанного свечения нейтрофилов по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). После индукции ХЛ ответа клеток опсонизированным зимозаном у больных ПКР после хирургического вмешательства зарегистрировано увеличение времени выхода на максимум интенсивности ХЛ по сравнению с величинами контрольной группы ($p<0,01$). При стимуляции нейтрофилов взвесью *St. epidermidis* наблюдается тенденция к снижению площади ХЛ ответа относительно показателей у больных ПКР до операции ($0,05<p<0,1$). При исследовании уровня фагоцитарной активности в зависимости от вида объекта фагоцитоза установлено, что у больных ПКР как до, так и после хирургического лечения количество активно фагоцитирующих *St. epidermidis* нейтрофильных гранулоцитов периферической крови превышает количество фагоцитирующих нейтрофилов в тесте с латексом ($p<0,001$). Кроме того, обнаружено, что изменение кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов больных ПКР в ответ на стимуляцию как до, так и после хирургического лечения одной направленности: уровень продукции АФК в ответ на индукцию опсонизированным зимозаном выше, чем при активации клеток *St.epidermidis* ($p<0,05$).

Выводы. У больных ПКР до хирургического лечения не выявлено выраженных функционально-метаболических изменений в нейтрофильных гранулоцитах. Через 14 дней после операции у больных ПКР снижаются показатели фагоцитарной активности клеток, что может отражать количественные и функциональные нарушения рецепторного аппарата нейтрофилов. Кроме того, в нейтрофильных

гранулоцитах периферической крови прооперированных пациентов снижена скорость и стимулированный уровень продукции АФК,

без нарушения компенсаторных возможностей данной клеточной популяции.

УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК И АКТИВНОСТЬ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

А.В. ЧЕРЕПАНОВА¹, С.Н. ТАМКОВИЧ^{1,2}, Е.В. КОЛЕСНИКОВА¹,
В.И. ПЕРМЯКОВА³, П.И. ШЕЛЕСТЮК⁴, С.А. ТУЗИКОВ⁵, В.В. ВЛАСОВ¹,
П.П. ЛАКТИОНОВ¹

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск¹

Новосибирский государственный университет²

Центральная клиническая больница СО РАН, г. Новосибирск³

Областной онкологический диспансер, г. Новосибирск⁴

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»⁵

Актуальность. Известно, что при развитии патологии происходит увеличение концентрации внеклеточных ДНК в плазме крови. Причиной этого может быть изменение ДНКазной активности крови в результате развития патофизиологических процессов.

Цель исследования. Мы исследовали влияние ДНКаз крови на концентрацию внеклеточных ДНК (внДНК) в крови больных раком желудка.

Материал и методы. Кровь здоровых доноров была предоставлена Центральной клинической больницей Советского района г. Новосибирска, образцы крови впервые поступивших больных раком желудка были собраны в Новосибирском областном онкологическом диспансере. Концентрацию выделенной внДНК крови определяли при помощи флуоресценции интеркалирующего красителя Hoechst 33258. Для оценки уровня ДНКазной активности крови нами был использован иммуноферментный анализ, основанный на гидролизе ПЦР фрагмента ДНК.

Результаты. Концентрация внДНК в плазме крови здоровых доноров ($n=60$) не превышает $13 \pm 12,9$ нг/мл крови, ДНКазная активность составляет $0,14 \pm 0,13$ ед. акт./мл крови ($p<0,05$). У больных раком желудка ($n=17$) концентрация внДНК в плазме достоверно выше, чем у здоровых доноров (критерий Манна–Уитни, $p<0,001$),

и составляет в среднем 70 (0–254) нг/мл крови. Так же как и в более ранних исследованиях, не выявлено зависимости концентрации внеклеточных нуклеиновых кислот плазмы от стадии онкологического заболевания. В 30 % исследованных образцов плазмы больных раком желудка дезоксирибонуклеазная активность была ниже уровня детекции и в среднем составляла 0,10 (0–0,37) ед. акт. ДНКазы/мл крови. Сравнение дезоксирибонуклеазной активности плазмы крови здоровых доноров и больных раком желудка показало, что при развитии патологии происходит понижение ДНКазной активности (критерий Манна–Уитни, $p<0,01$), однако корреляции между активностью дезоксирибонуклеаз и стадией заболевания не обнаружено.

Выводы. Данные о концентрации внДНК и ДНКазной активности крови в норме и при онкопатологии свидетельствуют о достоверной ($p<0,001$) обратной зависимости этих параметров с коэффициентом корреляции Спирмена – 0,37. Таким образом, одним из факторов, определяющих повышение концентрации внДНК у больных раком желудка, является снижение активности дезоксирибонуклеаз крови.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (№ 06-04-49732а), грантами Президента РФ

(МК-59.2007.4), ВРНЕ (№ У4-В-08-13), Рособразования (РНП.2.2.2.3.10035), интеграционным

проектом СО РАН №13, Фондом содействия отечественной науке.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА СТАНДАРТИЗАЦИИ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70

В.А. ЧЕРНИКОВ¹, Н.В. ГОРОХОВЕЦ², В.А. МАКАРОВ¹, Л.В. САВВАТЕЕВА²,
С.Е. СЕВЕРИН²

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова¹
Московский научно-исследовательский институт медицинской экологии²*

Актуальность. Одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся методов терапии злокачественных новообразований является иммунотерапия. Предотвращение метастазирования и уменьшение размеров опухоли достигается в основном за счет двух типов эффекторных клеток – цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и нормальных киллерных клеток (НК). Индукция ЦТЛ, специфичных к антигенам опухоли, возможна при участии антиген-презентирующих клеток (АПК), предварительно нагруженных соответствующим опухолевым антигеном. Белок теплового шока hsp70 является мощным средством доставки антигенных пептидов в АПК, стимулирующим кросс-презентацию этих антигенов и созревание АПК. В отличие от РНК и ДНК-вакцин препараты hsp70 способны активировать НК, отвечающие за деструкцию клеток, не экспрессирующих молекулы МНС-I класса на поверхности мембраны, чем часто характеризуются клетки злокачественных новообразований. Эффективность препаратов hsp70 определяется содержанием комплексов с антигенными пептидами. Увеличение содержания комплексов с пептидами в препарате hsp70 повышает эффективность индукции ЦТЛ. С другой стороны, конформационные изменения, происходящие с белком при образовании комплексов, могут снижать эффективность активации им НК. Поэтому определение оптимального содержания комплексов с антигенными пептидами и разработка метода стандартизации препаратов на основе hsp70 представляют собой одну из

важнейших задач, которые необходимо решить перед внедрением методов иммунотерапии с использованием hsp70 в клиническую практику.

Цель исследования. На основе экспериментальных данных о функционировании hsp70 in vitro предложить способ стандартизации препарата на основе его комплексов с пептидами.

Материал и методы. Объектом исследования являлись рекомбинантный HSP70A1B человека и его гибридный аналог, полученные стандартными методами генной инженерии и биотехнологии. АТР-азная активность белка (нмоль/мг×мин) определялась колориметрическим методом по количеству образовавшегося фосфата. Связывание с меченым пептидом (% связавшегося белка) определялось колориметрическим методом по поглощению метки. Статистический анализ данных проводился с помощью ПО Statistica 7.0 и Origin Pro 7.5.

Результаты. Зависимость АТР-азной активности препаратов HSP70A1B и его гибридного аналога от процентного содержания в них комплексов с пептидом носила линейный характер и не зависела от структуры пептида ($p < 0,05$). Угловой коэффициент прямой, отражающей данную зависимость, различался для HSP70A1B и его гибридного аналога.

Выводы. На основе полученных экспериментальных данных можно утверждать, что АТР-азная активность препарата hsp70 является следствием образования комплексов данного белка с пептидами. Определение величины АТР-азной активности может быть предложено в качестве способа стандартизации препаратов

на основе комплексов hsp70 с антигенными пептидами. Описанный нами способ стандартизации является в настоящее время единственным

способом количественной оценки связанных с hsp70 немеченых пептидов.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

С.Ю. ЧИЖЕВСКАЯ, Е.В. СТАРОХА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Цель исследования. Разработка и клиническая апробация комбинированной терапии рака гортани и гортаноглотки с использованием современных противоопухолевых препаратов и новых режимов лучевой терапии для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных.

Материал и методы. В исследование включены 23 больных с морфологически верифицированным раком гортани и гортаноглотки II–IV стадии, получающие комбинированное лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. На первом этапе комбинированного лечения проводилось 2 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме РС (паклитаксел, карбоплатин), с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы с оценкой эффекта на дозе 40 изоГр. После чего пациентам, у которых была достигнута полная регрессия, лучевая терапия продолжена до радикальной дозы – 65 изоГр, а больным, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация процесса, выполнено оперативное вмешательство. Всем пациентам на этапах комбинированного лечения определялись показатели гормонального и иммунного статуса, проводилось радионуклидное исследование с туморотропным

препаратом ^{99}Tc -МИБИ «Технетрил», КТ с контрастированием, эндоскопическое и ультразвуковое исследование, оценка качества жизни в рамках международного протокола с Европейской организацией исследований и лечения рака – EORTS QLQ-30 (базовая анкета) и Head & neck cancer module: QLQ-H&35 (опухоли области головы и шеи).

Результаты. При оценке непосредственной эффективности неоадьювантной химиотерапии полная регрессия зарегистрирована у 11 больных, частичная регрессия – у 5 пациентов, стабилизация процесса – у 7 человек. Проведение курсов химиотерапии в указанном режиме удовлетворительно переносилось пациентами и не сопровождалось гематологической и гастроинтестинальной токсичностью. Основным видом токсичности была неврологическая: у 4 из 23 больных отмечалась нейросенсорная нейропатия I–II степени. У всех больных наблюдалась аллопеция.

Выводы. Рекомендованный режим неоадьювантной химиотерапии удовлетворительно переносится больными. Осложнений со стороны системы крови не зарегистрировано. Послеоперационное течение не осложнено по сравнению с контрольной группой.

СОЗДАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ ДНК-ЦИТОЗИН(С5)-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Т.В. ШЕВЧУК¹, О.В. ДЬЯЧЕНКО¹, Р.Г. ИСМАИЛОВ², А.А. ВОЛОГЖАННИКОВА²,
С.В. ТАРЛАЧКОВ¹, Я.И. БУРЬЯНОВ¹

*Филиал Института биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Пушино¹
ГОУ ВПО «Пушинский государственный университет»²*

Актуальность. Одним из возможных практических применений бионанотехнологий является создание противораковых препаратов. В настоящее время одним из наиболее распространенных и опасных видов заболеваний являются различные формы онкопатологии. Показано, что возникновение и прогрессия раковых заболеваний определяются не только классическими мутациями, но и эпигенетическими механизмами, связанными, прежде всего, с aberrантным метилированием ДНК, которые приводят к масштабным изменениям генома и влияют на регуляцию клеточного цикла и дифференцировку.

Цель исследования. Создание противоопухолевых препаратов на основе ингибиторов ДНК-метилтрансфераз третьего поколения.

Результаты. В отличие от ингибиторов ДНК-метилтрансфераз первого и второго поколений, ингибиторам третьего поколения не требуется включаться в состав метилируемой ДНК, что снижает их нежелательные гено-токсические эффекты. Кроме того, для достижения ингибирующего эффекта требуется значительно меньшие концентрации препарата, чем при использовании ингибиторов предыдущих поколе-

ний. В основе разработки лежит использование олигонуклеотидов с особыми асимметрично метилированными сайтами узнавания, где метилируемый цитозин заменен на 5-аза-цитидин или его аналоги. Для создания ингибиторов ДНК-метилтрансфераз получены структуры, имитирующие репликативную вилку ДНК, к которой метилтрансфераза DNMT1 имеет повышенное сродство, а также используются специфические сигнальные последовательности, детерминирующие транспорт всей сформированной конструкции в клеточное ядро. На основе модельных молекул показано ингибирование ДНК-метилтрансферазы *in vitro*. Современные разработки в области компьютерного моделирования позволяют отобрать оптимальные структуры аналогов цитозина, способные наиболее эффективно ингибировать ДНК-метилтрансферазы.

В настоящее время проводится экспериментальная проверка полученных белок-нуклеиновых структур в качестве ингибиторов (цитозин-С5) ДНК-метилтрансфераз.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 06-04-48232.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ IN VITRO

А.Б. ШИНТЯПИНА¹, В.И. БОРИСОВ², Э.Э. ШУЛЬЦ³

НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск¹

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск²

НИИ органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск³

Актуальность. Бетулиновая кислота (БК) – растительный пентациклический тритерпеноид, обладающий избирательным цитотоксическим действием в отношении различных опухолевых клеток. Противоопухолевая активность была показана на опухолевых клетках человека (на клеточных линиях меланом, лимфом, нейробластом), а также на модели *in vivo*, на бестимусных мышцах, несущих человеческую меланому. В настоящее время бетулиновая кислота проходит клинические исследования в США в качестве средства для лечения злокачественной меланомы.

Цель исследования. В настоящей работе исследован механизм противоопухолевого действия бетулиновой кислоты и ее новых производных в лейкозных клетках человека *in vitro* (линии MOLT-4, СЕМ).

Материал и методы. С помощью мультиплексного ОТ-ПЦР анализа исследовано влияние бетулиновой кислоты и ее производных на уровень мРНК генов антиапоптотического белка Bcl-2 и белка регулятора клеточного цикла Cyclin D1. Влияние соединений на содержание мРНК гена *hTERT* (каталитической единицы теломеразы) в клетках MOLT-4 было исследовано методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с последующим анализом на проточном счетчике.

Результаты. В ходе исследования было продемонстрировано, что под действием БК и ее производных в клетках MOLT-4 и СЕМ наблюдается достоверное снижение мРНК Bcl-2 в 1,6–2,3 раза ($p < 0,05$) и снижение уровня мРНК Cyclin D1 под действием амидов и дипептида бетулоновой кислоты в 1,5–2 раза ($p < 0,05$). Также обнаружено снижение экспрессии гена *hTERT* в клетках MOLT-4 под действием амидов

и дипептида бетулоновой кислоты на 23,5–55 % ($p < 0,05$). Приведенные результаты показывают принципиальное вовлечение Bcl-2 зависимого пути в механизмы индукции апоптоза бетулиновой кислотой и ее новыми производными, под действием которых происходит снижение экспрессии гена Bcl-2. Повышенная продукция Cyclin D1 способствует инициации клеточного деления. Безусловно, этот белок в высоких количествах обладает онкогенными свойствами, поскольку влияет на контроль клеточного роста, темп клеточного цикла и экспрессию генов. С другой стороны, отмечено, что ингибирование экспрессии Cyclin D1 приводит к остановке клеточного деления и выходу клетки в фазу апоптоза. Проведенные эксперименты наглядно свидетельствуют о том, что механизм противоопухолевого действия амидов и дипептида бетулоновой кислоты связан со снижением экспрессии гена Cyclin D1 в лейкозных клетках человека СЕМ и MOLT-4, что приводит к торможению клеточного деления и последующему апоптозу. Также мы обнаружили, что под действием соединений происходит снижение уровня мРНК *hTERT* в лейкозных клетках. Ранее показано, что активность теломеразы тесно ассоциирована с экспрессией мРНК ее каталитической субъединицы *hTERT*. Гиперэкспрессия гена *hTERT* обнаруживается во многих опухолевых клетках. Определение уровня мРНК *hTERT* используется для диагностики, прогноза и оценки эффективности терапии онкологических заболеваний и рассматривается многими исследователями как перспективная мишень для противоопухолевых препаратов. Согласно полученным результатам, одним из механизмов противоопухолевого действия исследуемых производных растительных тритерпенов явля-

ется ингибирование экспрессии гена *hTERT*. Доказано, что ингибирование экспрессии этого гена ведет к потере активности теломеразы, что, скорее всего, приведет к потере теломеров и хромосомной нестабильности, что также может индуцировать апоптоз.

Выводы. Молекулярный механизм действия исследованных тритерпенов связан со снижением экспрессии онкогенов *hTERT*, *Bcl-2*, *Cyclin D1*, блокирующих противоопухолевую

защиту клеток. Такие изменения приводят к торможению пролиферации опухолевых клеток и апоптозу. Представленные данные показывают перспективность дальнейшего изучения противоопухолевого действия высших терпеноидов, которое позволит в будущем осуществить направленный синтез производных с повышенной специфичностью воздействия на молекулярные мишени опухолевых клеток.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ОРГАНОСОХРАННЫМИ И ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЩАДЯЩИМИ ОПЕРАЦИЯМИ

Д.А. ШИШКИН

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Лечение рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, несмотря на успехи современной онкологии, представляет собой одну из сложнейших проблем. Для опухолей этой локализации характерно быстрое распространение на соседние анатомические структуры, поэтому удельный вес больных с поздними стадиями достигает 70–75 %, а показатели 5-летней выживаемости, как правило, не превышают 30–43 %. Возможности комбинированного лечения этих опухолей, заключающееся в радикальной операции с пред- или послеоперационной лучевой терапией весьма ограничены, особенно при распространенных формах. В отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН изучается метод комбинированного лечения опухолей данной локализации с применением неoadъювантной химиолучевой терапии в сочетании с органосохранными и функционально-щадящими операциями.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения и качества жизни больных со злокачественными опухолями орофарингеальной области путем использования современных противоопухолевых препаратов в сочетании с

лучевой терапией и органосохранным хирургическим лечением.

Материал и методы. В исследуемые группы включены больные не старше 70 лет с местнораспространенными опухолями полости рта и ротоглотки. Исследуемая группа: пациенты с первичными злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки II–III стадии, которым проводилась гамма-терапия в стандартном режиме в СОД 60 изoГр на область первичного опухолевого очага и регионарного лимфооттока с оценкой эффекта на дозе 40 изoГр в сочетании с 2 курсами полихимиотерапии по схеме: Паклитаксел (175 мг/м² в/в капельно в 1-й день), Карбоплатин (расчет дозы на AUC 6, в/в капельно в 1-й день) с интервалом 4 нед. В зависимости от непосредственной эффективности химиолучевого лечения исследуемая группа разделена на подгруппу А – пациенты с эффективным химиолучевым лечением (на дозе 40 изoГр эффект лечения более 50 %). Этим больным лечение проводится по радикальной программе (до 60 изoГр) с последующим динамическим наблюдением. Подгруппа Б – пациенты с неэффективным химиолучевым лечением (на дозе 40 изoГр эффект лечения менее 50 %).

Этим больным на 2-м этапе лечения наряду с операцией на лимфопутях планируется проведение органосохранного хирургического лечения. В контрольную группу включены пациенты с местно-распространенными опухолями орофарингеальной области, которым проводилось комбинированное лечение, включающее типовые операции и послеоперационный курс ДГТ в стандартном режиме.

Результаты. С использованием данного комплекса мероприятий пролечено 6 больных (5 мужчин и 1 женщина) с опухолями полости рта и ротоглотки III–IV стадии. У всех пациентов отмечен клинический эффект после проведения 1-го этапа лечения – химиолучевой терапии. В 1 случае наблюдалась лейкопения I степени и нейросенсорные расстройства. У троих из шести пациентов был отмечен полный клинический эффект, и больные наблюдаются в динамике. У остальных больных зарегистрирована частичная регрессия опухоли и метастазов

(до 50 %), что позволило выполнить II этап лечения в объеме органосохранных операций. Проведение неоадьювантной химиолучевой терапии не отразилось на сроках заживления послеоперационной раны.

Выводы. Комбинированное лечение с использованием неоадьювантной химиотерапии по схеме РС (Паклитаксел + Карбоплатин) в сочетании с лучевой терапией показало высокую непосредственную эффективность по отношению к опухолям орофарингеальной области. Проведенное лечение позволило в ряде случаев воздержаться от хирургического лечения, а в остальных случаях выполнить органосохранные и функциональнощадящие операции. Внедрение методики комбинированного лечения с предоперационной химиолучевой в сочетании с органосохранными и функциональнощадящими хирургическими вмешательствами представляется необходимым и аргументированным.

ПРОФИЛАКТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ СИГМОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ НЕПРЕРЫВНОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ГАРТМАНА

А.В. ШКРАДЮК, Д.А. ЧАЛБАШ

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь

Актуальность. Двухмоментные оперативные вмешательства в хирургическом лечении больных раком прямой и сигмовидной ободочной кишки прочно вошли в арсенал ургентной хирургии и используются у 40–80 % больных с осложнениями в течении заболевания. Наиболее часто выполняется операция обструктивной резекции прямой кишки по Гартману. Несмотря на значительные преимущества подобного оперативного вмешательства, операции Гартмана присущи и недостатки, связанные с наличием функционирующей колостомы и необходимостью ее закрытия оперативным путем. Реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства на левых отделах толстой кишки сопряжены с высоким риском развития ранних послеоперационных осложнений, ве-

дущим среди которых является несостоятельность швов анастомоза, приводящая к развитию общего перитонита у 30–40 % больных. В настоящее время имеется несколько вариантов реконструкции: «ручной» анастомоз между культей прямой кишки и сигмовидной кишкой – сигморектальные термино-латеральные и термино-терминальные соустья; анастомоз, выполняемый путем наложения механического шва с использованием сшивающих аппаратов типа АКА, КЦ-28 и др.; низведение ободочной кишки через культю прямой кишки; брюшно-анальная резекция культи прямой кишки с низведением ободочной кишки в анальный канал; илеоколонопластика. Наиболее популярными методами восстановления непрерывности кишечника после операции Гартмана являются

инвагинационный анастомоз по Г.В. Бондарю и сигморектальный анастомоз, накладываемый «бок в бок», однако использование данных методик допустимо при наличии достаточной длины культи прямой кишки, не менее 7–8 см. Альтернативными методами при короткой культе прямой кишки могут быть илеоколонопластика, низведение сигмовидной кишки, использование сшивающих аппаратов, однако эти вмешательства отличаются значительной травматичностью и требуют наличия высокой квалификации хирурга. Таким образом, выбор способа реконструктивно-восстановительного вмешательства является актуальным.

Результаты. Нами предложен способ наложения сигморектального анастомоза, который позволяет применить его при «короткой» культе прямой кишки. После лапаротомии, тщательной ревизии органов брюшной полости, разделения сращений, при помощи двух рядов механических швов отсекают сигмовидную кишку от стомы на передней брюшной стенке. Культю прямой кишки выделяют из сращений,

вскрывают просвет, на расстояние будущего анастомоза; при помощи 5–6 отдельных узловых викриловых швов формируют заднюю губу анастомоза, длина лигатур, наложенных на углы будущего анастомоза, должна составлять 40–50 см. Концы лигатур выводят наружу через культю прямой кишки и при помощи 4–5 отдельных узловых викриловых швов формируют переднюю губу анастомоза. Далее, подтягивая за концы выведенных лигатур, инвагинируют сигмовидную кишку в прямую и при помощи П-образных серозно-мышечных швов производят фиксацию анастомоза по всей окружности. Перитонизируют линию анастомоза листком тазовой брюшины, saniруют и ушивают брюшную стенку наглухо с оставлением контрольного дренажа в малом тазу. Выполняют дивульсию анауса по Рекамье–Субботину.

Выводы. Выполненное экспериментальное исследование предложенного метода формирования анастомоза показало его техническую простоту и надежность, что позволяет рекомендовать данный способ в клиническую практику.

МЕТОДИКА СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ

В.И. ШТИН

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Опухоли полости носа и околоносовых пазух составляют 8–10 % всех опухолей головы и шеи и представляют серьезную проблему для хирургов-онкологов, занимающихся лечением этой сложной патологии. Поражение нескольких анатомических зон, распространение опухоли на соседние структуры, вовлечение в процесс черепно-мозговых нервов, магистральных сосудов, глазницы, полости черепа затрудняют выполнение адекватных хирургических вмешательств с удалением пораженных тканей в едином блоке и ведут к образованию после оперативных вмешательств обширных дефектов, нередко не совместимых с жизнью. Подобные дефекты характеризуют-

ся как сочетанные, так как они, как правило, сквозные, имеют сообщение с полостью носа, носоглотки и полости рта, серьезно деформируют контур лица вследствие утраты костных структур, сопровождаются хроническим инфекционным процессом. Как известно, воспаление, возникающее в слизистой оболочке дыхательных путей, в результате воздействия различных повреждающих факторов, в том числе на фоне инфекционного процесса, хирургической травмы и т.д., является нормальной защитной реакцией, что обычно приводит к уничтожению инфекционного агента, активации процессов регенерации и восстановлению тканей. Однако в целом ряде случаев воспаление выходит за

рамки физиологического процесса, возникает неконтролируемое повреждение. В таких ситуациях воспаление и инфекция усиливают друг друга, что приводит к порочному кругу, способствует развитию хронического процесса суперинфекции.

Особое значение данные постулаты имеют в ситуациях, когда речь идет о различных операциях в полости носа и околоносовых пазухах. На фоне опухолевого процесса и сопутствующего хронического воспаления существенно выражена функциональная несостоятельность мукоцилиарного транспорта. Хирургическая травма в значительной степени угнетает и без того нарушенный местный защитный барьер. При этом на фоне повреждения слизистой оболочки полости носа и пазух происходит выброс огромного количества биологически активных веществ – медиаторов воспаления, в первую очередь так называемых эйкозаноидов – простагландинов и лейкотриенов. Как следствие, отек слизистого и подслизистого слоев, нарушение микроциркуляции, повышенная секреция вязкой слизи. Это приводит к развитию воспаления в области послеоперационной полости и способствует увеличению числа осложнений после реконструктивных вмешательств и эндопротезирования утраченных костных структур данной области.

Материал и методы. С целью сокращения сроков заживления послеоперационной раны и эпителизации эндопротеза в настоящее время в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН разрабатывается методика стимуляции репаративных процессов с использованием магнитолазерной терапии. Исследование проводится с включением групп пациентов с местно-распространенными опу-

холями полости носа и придаточных пазух, которые получали комбинированное лечение в объеме предоперационной дистанционной гамма-терапии (40 Гр), интраоперационной лучевой терапии (10 Гр) и операционного вмешательства с эндопротезированием стенок орбиты имплантатами из пористого никелида титана. На 10-е сут после оперативного вмешательства пациентам проводилась магнитолазерная терапия с использованием аппаратов «Милта-Ф» и «Мустанг-2000» ежедневно, в количестве 8–12 процедур.

Результаты. Эффект от проводимого лечения начинал проявляться на 3 (25 % больных) – 5-е (43,7 % больных) сут. Отмечалось выраженное противоотечное и противовоспалительное действие, снижение болевого синдрома. Воспалительная реакция в послеоперационной полости наблюдалась в 72,7 % случаев, отек мягких тканей окологлазничной и скуловой области выявлен у 86 % больных. По завершении лечения удалось полностью ликвидировать указанные проявления у 75 % больных. В результате наблюдения за послеоперационной полостью удалось выявить сокращение длительности репаративных процессов в последней. На 13-е сут после операции раневая поверхность полностью очистилась от некротических масс, на 25-е сут наблюдалась краевая эпителизация в области эндопротеза.

Выводы. Использование послеоперационной магнитолазерной терапии позволяет сократить сроки заживления послеоперационной раневой поверхности и эпителизации эндопротеза, повысить уровень реабилитации и качество жизни большинства пациентов.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКЕ

К.И. ЯКИМОВИЧ

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск

Актуальность. В последние годы появляются многочисленные данные о том, что в органах репродуктивной системы широко представлены нервные, эндокринные и иммунокомпетентные клетки, синтезирующие регуляторные молекулы, во многом обеспечивающие биологические процессы, составляющие репродуктивную функцию, а именно: дифференцировку и созревание половых клеток, формирование сексуальных мотиваций поведения, процесс оплодотворения, беременность, роды, лактацию. Предшествующими исследованиями было показано, что чем меньше эндокринных клеток в эндометрии больных, тем больше риск возникновения рака на фоне гиперпластических процессов эндометрия.

Гистологические методы не позволяют судить о состоянии функциональной активности эндокринных клеток эндометрия, относящихся к диффузной эндокринной системе. Вместе с тем очень трудоемкое исследование этих клеточных элементов, осуществляющих местные регуляторные воздействия, чрезвычайно актуально, так как присутствие в эндометрии апудоцитов, продуцирующих высокоактивные гормональные вещества с выраженными пролиферативными свойствами, отражает их участие в механизмах развития новообразований в этом органе.

Цель исследования. Провести сравнительное изучение ультраструктуры эндокринных клеток в эндометрии женщин с железистой гиперплазией и раком эндометрия.

Материал и методы. Участки эндометрия были взяты во время диагностического выскабливания у 6 женщин, средний возраст – 42,7 ± 1,2 года. У всех женщин менструальная функция была сохранена. Гистологическая верификация диагноза получена у всех больных: в 4 случаях – железистая гиперплазия эндометрия, в 2 – рак эндометрия. Материал фиксировали в 2,5 % рас-

творе глутаральдегида на кокодилатном буфере, осмировали, обезвоживали, заливали в смесь смол эпон-аралдит. После приготовления и окраски раствором толудиновым синим полутонких срезов в них идентифицировались эндокриноциты, которые выглядели «светлыми» на фоне обычных эпителиальных клеток. Из участков, содержащих эндокриноциты, заготавливались пирамидки и изготавливались ультратонкие срезы, которые просматривались на электронном микроскопе Jem-100 CX при увеличении 5000. Удалось изучить 39 эндокринных клеток на фоне железистой гиперплазии эндометрия и 22 – у больных раком эндометрия.

Результаты. Оказалось, что эндокринные клетки, идентифицированные у всех пациентов, относятся к «открытому» типу, то есть их апикальные поверхности, снабженные нерегулярными микроворсинками, открываются либо в просвет железы, либо в полость матки. С соседними эпителиоцитами эндокринные клетки соединяются посредством хорошо выраженных десмосом. Ядра эндокриноцитов округлые или овальные, с мелкодисперсным хроматином и иногда четко контурированными, эксцентрично расположенными ядрышками. Цитоплазма эндокриноцитов во всех случаях содержит митохондрии, гранулярную эндоплазматическую сеть, свободные рибо- и полисомы, лизосомы, миелоноподобные структуры, секреторные гранулы. Последние располагаются как в над-, так и подъядерных участках цитоплазмы, имеют округлую форму, ярко осмиофильны. Следует отметить, что количество секреторных гранул имеет тенденцию к уменьшению в эндокринных клетках больных раком эндометрия. При этом средний диаметр секреторных гранул увеличивается и составляет 508–553 нм, тогда как в эндокриноцитах больных гиперпластическими процессами этот показатель превышает 300 нм.

Уменьшение числа секреторных гранул в эндокриноцитах при раке сопровождается признаками активации их секреторной активности: инвагинаты кариолемы, крупные, эксцентрично расположенные ядрышки, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, хорошо выраженный пластинчатый аппарат. Наряду с этим в клетках встречаются набухшие митохондрии с деформированными кристами и многочисленные вакуоли различной величины. Обращает на себя внимание присутствие в большинстве исследованных клеток центриолей, крайне редко визуализируемых как в норме, так и при гиперпластических процессах в эндометрии.

Выводы. Низкая гистологическая выявляемость эндокриноцитов эндометрия при раке, вероятно, может быть объяснена уменьшением

количества секреторных гранул в цитоплазме этих клеток, что в совокупности с анализом состояния органоидов общего назначения свидетельствует об интенсификации процессов синтеза и выделения секрета. Выработка апудоцитами высокоактивных веществ является важным фактором в поддержании определенного эндокринного гомеостаза данного органа, нарушение которого может служить отправной точкой в возникновении диспластических процессов и развитии новообразований. Несомненно, современные представления о механизмах репродуктивной функции не могут формироваться без учета важного вклада диффузной эндокринной системы, элементы которой располагаются в эндометрии, молочной железе и других органах.

Научно-практическое издание

СИБИРСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2008.
Приложение № 1

Редакторы В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Технический редактор Р.М. Подгорбунская
Компьютерная верстка:



Подписано в печать 02.03.2008 г. Формат 84x1081/16.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная. Гарнитура Times New Roman Суг
Печ. л. 9,1; усл. печ. л. 14,0; уч.-изд. л. 14,2.

Тираж 1000 экз. Заказ .

Издательство ТГУ. 634029, Томск, ул. Никитина, 4.
Типография «Иван Федоров», 634003, г. Томск, Октябрьский взвоз, 1