

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практическое издание

№ 2(22)

2007

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Струков Ю.Н., Мусабаева Л.И., Жеравин А.А., Тюкалов Ю.И., Жамгарян Г.С.* Дистанционная гамма-терапия в комбинированном лечении с ИОЛТ больных саркомами мягких тканей ----- 5
- Комиссаров А.В., Важенин А.В., Надвикова Е.А., Привалов А.В., Семикопов К.В., Маслов В.Г., Ахметов И.Р.* Безопасность комбинации предоперационной лучевой терапии и расширенных D2-оперативных вмешательств ----- 10
- Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т.* Клинико-иммунологические проявления и нарушения метаболизма внутриклеточных ферментов лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом ----- 15
- Козлов С.В., Морятов А.А.* Совершенствование способа коррекции дисфагии у больных раком пищевода ----- 22
- Супрончук Н.В., Дмитриев В.Л., Важенин А.В., Гладков О.А.* Роль доксорубина в патогенезе ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности у больных раком молочной железы ----- 26
- Авдеенко М.В., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Мусабаева Л.И., Абдулкина Н.Г., Горелова Ю.В.* Оценка функциональных нарушений и качества жизни у больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы после комбинированного лечения ----- 32

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Тимофеев В.Д., Ананина О.А.* Заболеваемость раком молочной железы в Республике Хакасия ----- 37
- Лебедева В.А., Пушкарев С.В., Сафронов И.Д., Трунов А.Н.* Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии ----- 42
- Кетова М.Н., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Чубик М.В.* Колонизационная резистентность кожи у больных раком молочной железы на фоне применения кропанола ----- 46

<i>Гервас П.А., Чердынцева Н.В., Беляевская В.А., Васильева М.В., Добродеев А.Ю., Рудык Ю.Н., Миллер С.В., Тузиков С.А., Воевода М.И.</i> Полиморфизм гена-онкосупрессора p53: возрастные особенности в риске развития рака легкого -----	49
<i>Поддубная И.В., Аксель Е.М., Киприянова Н.С.</i> Компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями населения (Якутск, 1990–2003 гг.) -----	55

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Новиков В.А., Штин В.И., Фролова И.Г., Трухачёва Н.Г., Шилова О.Г., Никитчук А.В., Кучерова Т.Я., Молчанов Н.А.</i> Современные подходы к лечению и реабилитации больных опухолями придаточных пазух носа с применением никелида титана и компьютерных технологий -----	63
<i>Белобородов В.А., Олифирова О.С., Шевченко С.П., Саая А.Т., Маньковский В.А., Еселевич О.В., Модин Р.В.</i> Морфологическая верификация рака щитовидной железы -----	69
<i>Мительман Л.Ю., Мусабаева Л.И., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г.</i> Способ предлучевой подготовки для проведения адъювантной лучевой терапии больных раком желудка-----	73

ОБЗОРЫ

<i>Музалевский П.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Григоруку О.Г.</i> Мезотелиома: распространенность и модифицирующие факторы (литературный обзор)-----	77
---	----

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Ходкевич Б.С., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Полищук Т.В., Васильев Н.В.</i> Кисты пищевода. Клинические наблюдения и обзор литературы -----	84
--	----

ЮБИЛЕИ

Профессор Глафира Иосифовна Коваленко (к 85-летию со дня рождения) -----	89
Юрий Абрамович Магарилл (к 60-летию со дня рождения) -----	90

НЕКРОЛОГИ

Памяти Татьяны Анатольевны Сентеревой -----	92
---	----

CONTENT

CLINICAL RESEARCH:

Strukov Yu.N., Musabaeva L.I., Zheravin A.A., Tyukalov Yu.I., Zhamgaryan G.S. Combined modality treatment with distant gamma therapy and intraoperative radiation therapy for patients with soft tissue sarcomas -----	5
Komissarov A.V., Vazhenin A.V., Nadvikova E.A., Privalov A.V., Semikopov K.V., Maslov V.G., Akhmetov I.R. Safety of combination of preoperative radiation therapy and surgery with D2 lymphodissection -----	10
Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchouk V.T. Clinico-immunological appearances and disturbances of metabolism intracellular lymphocytes enzymes in patients with chronic lymphoid leukemia -----	15
Kozlov S.V., Moryatov A.A. Improvement of dysphagia correction method in esophageal cancer patients -----	22
Supronchuk N.V., Dmitriev V.L., Vazhenin A.V., Gladkov O.A. Role of doxorucin in pathogenesis of remodeling of left ventricle of the heart and cardiac insufficiency in breast cancer patients -----	26
Avdeenko M.V., Choinzonov E.L., Balatskaya L.N., Musabaeva L.I., Abdulkina N.G., Gorelova Yu.V. Assessment of functional disturbances and life quality of patients with parotid salivary gland cancer after combined modality treatment -----	32

EXPERIMENTAL RESEARCH

Pisareva L.F., Odintsova I.N., Timofeev V.D., Ananina O.A. The incidence of breast cancer in the Khakass Republic -----	37
Lebedeva V.A., Pushkarev S.V., Safronov I.D., Trunov A.N. Lipid peroxidation processes and antioxidant activity in advanced ovarian cancer patients during polychemotherapy -----	42
Ketova M.N., Krasnozhenov E.P., Goldberg V.E., Chubik M.B. Bacterial skin resistance in breast cancer patients on the background of cropanol administration -----	46
Gervas P.A., Cherdyntseva N.V., Belyavskaya V.A., Vasilyeva M.V., Dobrodeev A.Yu., Rudyk Yu.V., Miller S.V., Tuzikov S.A., Voevoda M.I. Polymorphism of p53 gene-oncosuppressor: age-specific features in risk of lung cancer development -----	49
Poddubnaya I.V., Aksel E.M., Kipriyanova N.S. Поддубная И.В., Аксель Е.М., Киприянова Н.С. Complex analysis of cancer incidence among population of Yakutsk (1990–2003) -----	55

PRACTICE OF ONCOLOGY

Novikov V.A., Shtin V.I., Frolova I.G., Trukhacheva N.G., Shilova O.G., Nikitchuk A.V., Kucherova T.Ya., Molchanov N.A. Novel approaches to treatment and rehabilitation of patients with cancer of nasal accessory sinuses using titanium nickelid and computer-bases technologies -----	63
Beloborodov V.A., Olifirova O.S., Shevchenko S.P., Saaya A.T., Mankovsky V.A., Esedevich O.V., Modin R.V. Histologic verification of thyroid cancer -----	69
Mitelman L.Yu., Musabaeva L.I., Tuzikov S.A., Afanasyev S.G. Method of pre-radiation preparation for administration adjuvant radiation therapy to gastric cancer patients -----	73

REVIEW

Muzalevsky P.N., Shoikhet Ya.N., Lazarev A.F., Grigoruk O.G. Mesotelioma: prevalence and modified factors (Literature review) -----	77
---	----

CASE REPORT

<u>Khodkevich B.S.</u> Dobrodeev A.Yu., Afanasyev S.G., Zavyalov A.A., Tuzikov S.A., Polischuk T.V., Vasiljev N.V. Esophageal cysts. Clinical observations and literature review -----	84
--	----

JUBILEES

Prof. Kovalenko G.I. – 80 years. -----	89
Magarill Yu.A. – 60 years. -----	90

NECROLOGY

Sentereva T.A. -----	92
----------------------	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.74–006.3.04–059: 5.847.849.114

ДИСТАНЦИОННАЯ ГАММА-ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ С ИОЛТ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Ю.Н. Струков, Л.И. Мусабаева, А.А. Жеравин, Ю.И. Тюкалов, Г.С. Жамгарян

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Комбинированное лечение с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапией (ДГТ) проведено 85 больным саркомами мягких тканей (СМТ). В основную группу вошло 60 больных СМТ, которым проводили комбинированное лечение с ИОЛТ и пред- или послеоперационной ДГТ. Контрольную группу составили 25 больных СМТ, которым была выполнена операция и проведен курс стандартной послеоперационной ДГТ в СОД 40–45 Гр. Площадь ДГТ послеоперационного курса составляла 220 см², предоперационного курса ДГТ – 150 см², ИОЛТ – 77 см². Величина вклада ИОЛТ в курсовую дозу составляет 37 %, предоперационной ДГТ – 63 %, при комбинированном лечении с послеоперационной ДГТ и ИОЛТ – 53 % и 47% соответственно. При комбинированном лечении с ИОЛТ и послеоперационной ДГТ среди больных СМТ наблюдали высокие показатели фактора ВДФ, которые у 12 % достигали 145–150 усл.ед., что значительно превышало уровень толерантности нормальных тканей. Частота возникновения рецидивов за период наблюдения 5 лет при комбинированном лечении СМТ с ИОЛТ и ДГТ составила 34 ± 4,7%. В группе контроля – 68 ± 7,3 %. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила – 65,6 % и 72 %, в контрольной группе – 37,8 % и 34,2 % соответственно.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия.

COMBINED MODALITY TREATMENT WITH DISTANT GAMMA THERAPY AND INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

Yu.N. Strukov, L.I. Musabaeva, A.A. Zheravin, Yu.I. Tyukalov, G.S. Zhamgaryan
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Tomsk

The combined modality treatment including distant gamma therapy (DGT) and intraoperative radiation therapy (IORT) was administered to 85 patients with soft tissue sarcomas. The study group comprised 60 patients with soft tissue sarcomas who underwent surgery with IORT and received either pre-or postoperative DGT. The control group comprised 25 patients with soft tissue sarcomas who underwent surgery followed by standard DGT at a total dose of 40–45 Gy. Squares of postoperative and preoperative DGT were 220 cm² and 150 cm², respectively. The square of IORT was 77 cm². High levels of TDF factor (up to 145–150 conventional units in 12 % of cases) were observed in patients with soft tissue sarcomas treated with IORT and postoperative DGT. The 5-year recurrence rate was 34 ± 4,7 % in soft tissue sarcoma patients who received IORT and DGT. The corresponding value in the control group was 68 ± 7,3 %. The 5-year overall and recurrence-free survival rates were 65,6 % and 72 % in the study group and 37,8 % and 34,2 % in the control group respectively.

Key words: soft tissue sarcoma, combined modality treatment, intraoperative radiation therapy.

Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 0,7–1,0 % всех злокачественных опухолей у взрослых. Ежегодно в России СМТ заболевают около 2400 человек. Риск возникновения реци-

дива после самостоятельного хирургического лечения, несмотря на совершенствование хирургической тактики, остается очень высоким, с рецидивами поступают почти 80 % пациентов.

По данным литературы, основной биологической особенностью опухолей мягких тканей является многократное, упорное рецидивирование, что отличает их от других злокачественных новообразований.

В настоящее время лучевая терапия принята стандартом в комбинированном лечении СМТ, однако применение пред- или послеоперационного облучения в лечении различных морфологических форм СМТ остается спорным. За последние годы при саркомах мягких тканей получил распространение новый метод комбинированного лечения – интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). В США, где ИОЛТ начали проводить с 1976 г., была найдена иная концепция ее применения. Высокая доза однократного излучения рассматривалась в качестве «усиливающей» при сочетании с дистанционной лучевой терапией.

Использование ИОЛТ в дозе 10–20 Гр и дополнительной дистанционной гамма-терапии (ДГТ) в СОД 40–60 Гр позволяет увеличить общую пятилетнюю выживаемость данной категории больных до 54–60 %, ряд авторов применяли сочетанную лучевую терапию в комбинации с неoadъювантной химиотерапии антрациклинами, получены первые обнадеживающие результаты [2, 5–7]. Тем не менее даже при сочетанном применении ИОЛТ в дозе 10–20 Гр и ДГТ в СОД 26–50 Гр с последующей операцией, при дальнейшем динамическом наблюдении описано появление рецидивов по внешнему краю поля ДГТ, вне зоны проведения ИОЛТ [4]. Несмотря на в целом удовлетворительную переносимость ИОЛТ в сочетании с ДГТ лучевые повреждения преимущественно в виде фиброза мягких тканей развиваются у значительного числа больных, достигая 35 %, кроме того, в литературе описаны более тяжелые постлучевые повреждения, такие как остеомиелит и переломы подлежащих костных структур [1, 7].

Таким образом, смешанная лучевая терапия (ИОЛТ и ДГТ) доказала свою эффективность при комбинированном лечении больных СМТ. Однако остаются неисследованными в комбинированном лечении с ИОЛТ точки приложения ДГТ: на опухоль, на «ложе» опухоли, на зоны лимфооттока. Отмечается значительная

вариабельность суммарных курсовых доз ДГТ, по данным различных авторов, в комбинированном лечении с ИОЛТ у больных СМТ [2, 6]. Не установлена оптимальная величина вклада суммарных доз ИОЛТ и ДГТ в курсовую дозу смешанного облучения, не прослежены отдаленные лучевые повреждения.

Цель исследования – определить оптимальную величину суммарной очаговой дозы дистанционной гамма-терапии и курсовой дозы смешанного облучения, а также изучить пятилетние результаты при комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей

Материал и методы

Комбинированное лечение проведено 85 больным саркомами мягких тканей. Преобладающее большинство больных были женщины – 59 (69,4 %), мужчин было 26 (30,5 %). Средний возраст пациентов – $45 \pm 1,3$ года. В основную группу вошло 60 (70 %) человек, которым проведено комбинированное лечение с интраоперационной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией. Группа контроля состояла из 25 больных (29,4 %), которым выполнена операция и послеоперационная дистанционная гамма-терапия, СОД 40–45 Гр. У преобладающего большинства больных – 25 (29,4 %) были фибросаркомы, остальные гистологические формы представлены в единичных случаях.

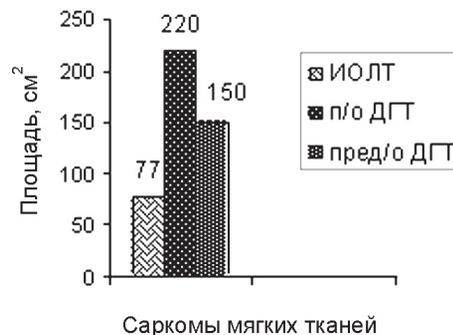


Рис. 1. Величина площади смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ при комбинированном лечении сарком мягких тканей

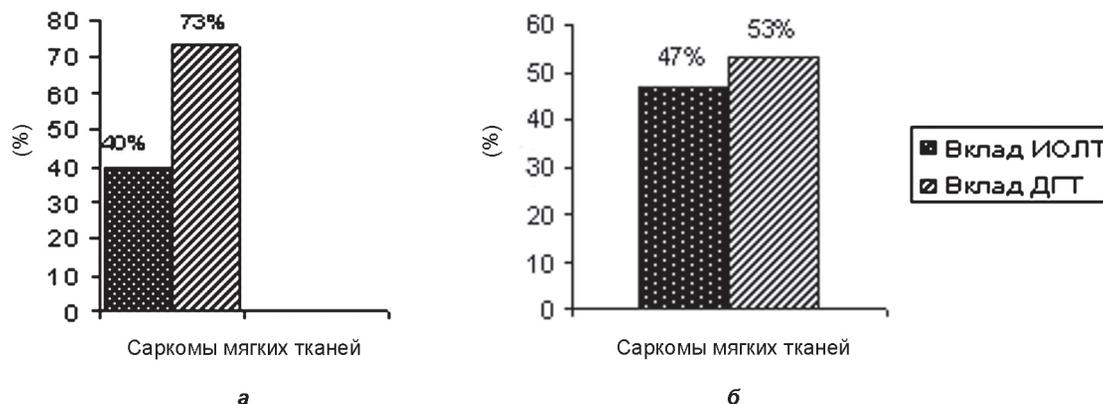


Рис. 2. Величина вклада суммарных очаговых доз ИОЛТ, предоперационной (а) ДГТ и послеоперационной (б) ДГТ

У 50 (66,7 %) больных применялось комбинированное лечение с ИОЛТ и адьювантной ДГТ. На первом этапе выполнялась операция: широкое иссечение опухоли. На «ложе» удаленной опухоли проводилась интраоперационная лучевая терапия с одного, двух, реже с трех полей. Однократная доза ИОЛТ составляла 20 Гр (72 Гр по изоэффекту), ВДФ 120 усл. ед. Через 12–70 дней (медиана 40 дней) после операции, на область удаленной опухоли и окружающих нормальных тканей назначалась дистанционная гамма-терапия. Режим фракционирования дозы ДГТ: разовая очаговая доза 2,0 Гр, облучение преимущественно с двух полей размерами 6–8 см x 16–20 см, СОД 20–60 Гр (медиана 40 Гр). Курсовая доза в мишени составляла 60–90 изоГр (медиана 75 изоГр), показатели фактора

ВДФ варьировали от 100 до 150 усл. ед. В 10 случаях (16,6 %) 60 больным основной группы проводилась предоперационная ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы: РОД 3,0 Гр, 5 фракций в нед, СОД 38–42 изоГр. Курсовая доза в зоне мишени составляла 60–70 изоГр (медиана 65 изоГр), показатели ВДФ 100–127 усл. ед. На рис. 1 представлены значения величины площади полей облучения при смешанной лучевой терапии с ДГТ в пред- или послеоперационный период.

У 25 больных контрольной группы послеоперационную дистанционную гамма-терапию проводили через 14–30 сут после операции до СОД 40–45 Гр (показатели ВДФ – 66,7–75 усл. ед.). Методика облучения была идентична больным основной группы.

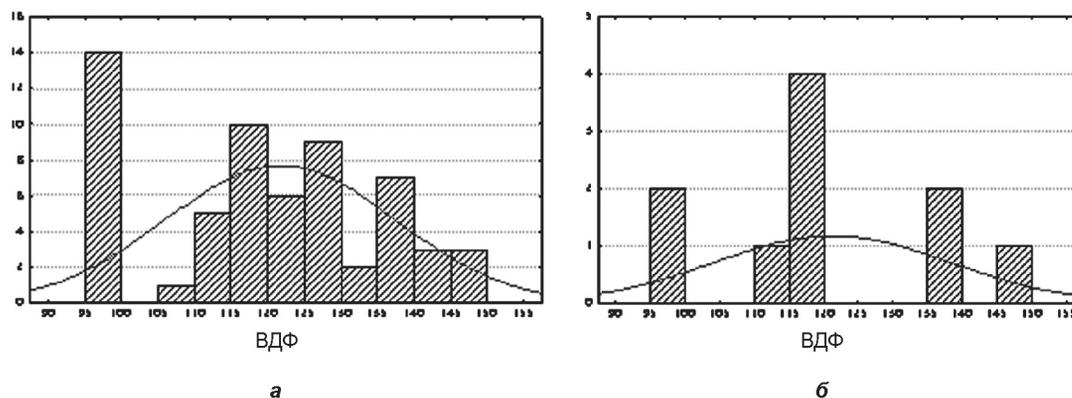


Рис. 3. Значения фактора ВДФ при смешанном облучении у больных СМТ: с предоперационной ДГТ (а) и послеоперационной ДГТ(б)

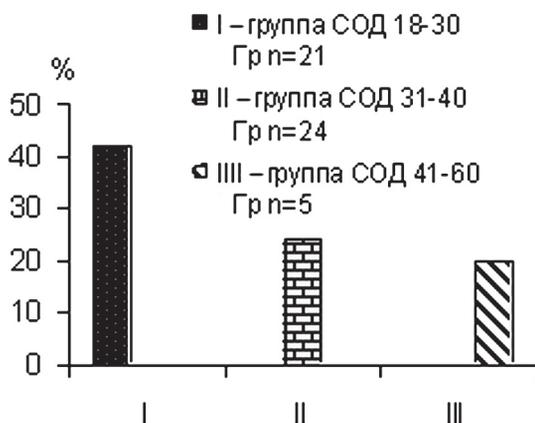


Рис. 4. Частота возникновения рецидивов в зависимости от суммарной очаговой дозы ДГТ

Величина площади облучения послеоперационной ДГТ курса составляла в среднем 220 см² и значительно превышала площадь полей облучения ИОЛТ, что позволяло воздействовать на зоны предполагаемой опухолевой инвазии с целью профилактики возникновения рецидива (рис. 1). В условиях проведения ДГТ в предоперационном периоде величина площади полей облучения в среднем составила 150 см², что было меньше по сравнению с площадью облучения послеоперационной ДГТ.

При комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей с ИОЛТ и предоперационной ДГТ (рис. 2а) величина вклада ИОЛТ составляет – 37 % (РОД 10–15 Гр), а ДГТ – 63 % (СОД 38–44 Гр). Величина вклада ДГТ при использовании в послеоперационном периоде (рис. 2б) несколько меньше и составляет 53 % (СОД 18–60 Гр), ИОЛТ – 47 % (РОД 20 Гр).

Среди больных СМТ при комбинированном лечении с ИОЛТ и послеоперационной ДГТ отмечено увеличение значений показателей фактора ВДФ (рис. 3а). Так, у 6 (12 %) из 50 больных показатели фактора ВДФ достигали 145–150 усл.ед, что значительно превышало уровень толерантности нормальных тканей. В группе больных комбинированного лечения и предоперационной ДГТ (рис. 3б) увеличение показателя фактора ВДФ до 150 усл.ед. отмечено лишь у 1 (10 %) из 10 пациенток.

Результаты и обсуждение

В зависимости от суммарной дозы ДГТ все больные СМТ основной группы были разделены на подгруппы (рис. 4). Частота местных рецидивов у больных СМТ в трех подгруппах составила: в первой – у 9 больных из 21 (42 ± 1,1 %), во второй – у 7 больных из 24 (29 ± 9,4 %), и в третьей – в одном случае из 5 (20 ± 2,0 %).

Рецидивы СМТ после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ возникали у больных чаще в I подгруппе в зоне воздействия ДГТ при СОД от 18 до 30 Гр по сравнению со II группой, когда величина суммарной очаговой дозы ДГТ достигала 40 Гр ($p < 0,05$). Среди различных гистотипов сарком мягких тканей наиболее часто рецидивировали фибросаркомы – в I случае из 17 (64 %). Частота возникновения рецидивов за период наблюдения в течение 5 лет при комбинированном лечении с ИОЛТ и ДГТ у 50 больных СМТ составила 34 ± 4,7 %, в группе контроля частота рецидивов за 5 лет наблюдения отмечена в 68 ± 7,3 %. Различие статистически значимо ($p < 0,05$).

В основной группе больных СМТ пятилетняя общая выживаемость составила 65,6 % в контрольной группе – 37,8 % ($p = 0,05$). Безрецидивная выживаемость больных в основной группе за пять лет составила 72 %, в контрольной группе – 34,2 % ($p = 0,02$). У 10 больных с курсом предоперационной ДГТ ввиду небольшого срока наблюдения оценка результатов выживаемости не проводилась.

Таким образом, результаты комбинированного лечения с ИОЛТ и послеоперационной ДГТ у больных саркомами мягких тканей за пятилетний срок наблюдения по критерию общей и безрецидивной выживаемости были достоверно выше в основной группе, чем в контрольной.

Выводы

1. Величина вклада суммарной очаговой дозы послеоперационного курса ДГТ в стандартном режиме фракционирования дозы (РОД 2,0 Гр, 5 фр/нед) при комбинированном лечении с ИОЛТ у больных СМТ составляет 53 % от общей курсовой дозы смешанного облучения и не должна быть менее 40 Гр при облучении ложа удаленной опухоли и окружающих тканей.

2. Величина суммарной очаговой дозы предоперационного курса дистанционной гамма-терапии (РОД 3,0 Гр, 5 фр/нед) составляет 38–44 Гр при комбинированном лечении с ИОЛТ 10–15 Гр, что позволяет подвести курсовую дозу смешанного облучения в рамках соблюдения толерантности нормальных тканей.

3. Результаты пятилетней общей выживаемости больных СМТ при комбинированном лечении с ИОЛТ и ДГТ в послеоперационном периоде составляют в основной и контрольной группе 65,6 % и 37,8 %, безрецидивной выживаемости 72 % и 34 % соответственно ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубарев А.А., Бизер В.А., Кудрявцева Г.Т. Применение интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении сарком мягких тканей // Материалы VI съезда онкологов. М., 2005. С. 46–47.

2. Тюкалов Ю.И. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении сарком мягких тканей: Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 1998. 21 с.

3. Bobin J.Y., Al-Lawti T., Gramero L.E. et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated external and intraoperative electron beam radiotherapy // Eur. J. Surg. Oncol. 2003. Vol. 29. P. 676–681.

4. Eble M.J., Quentmeier A., Ewerbeck V. et al. Methodology, technical prerequisites and postoperative morbidity of intraoperative radiotherapy (IORT) of soft tissue sarcomas // Radiologe. 1993. Vol. 33. P. 513–519.

5. Gilbeau L., Kantor G., Stoeckle E. et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma // Radiother. Oncol. 2002. Vol. 65. P. 137–143.

6. Kretzler A., Molls M., Gradinger R. et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity // Strahlenther. Oncol. 2004. Vol. 180. P. 365–370.

7. Pisters P.W., Ballo M.T., Fenstermacher M.J. et al. Phase I trial preoperative concurrent doxorubicin and radiotherapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam therapy for patients with localized soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 3092–3097.

Поступила 15.12.06

Таблица 1

Распределение в группах по сопутствующей патологии

	Степень	ДГТ+ЛД (n=36)	ДГТ без ЛД (n=59)	Без ДГТ с ЛД (n=28)	Без ЛД (n=49)
Дыхательная недостаточность	1	6 (16,7 %)	4 (6,8 %)	1 (3,6 %)	2 (4,8 %)
	2	10 (27,8 %)	14 (23,7 %)	8 (28,6 %)	12 (24,5 %)
Хроническая сердечная недостаточность	1	22 (61,1 %)	41 (69,5 %)	17 (60,7 %)	24 (49 %)
	2	3 (8,3 %)	5 (8,5 %)	5 (17,9 %)	17 (34,7 %)
	3				1 (2 %)
Ожирение	2	1 (2,8 %)	8 (13,6 %)	3 (10,7 %)	5 (10,2 %)
	3	3 (8,3 %)	2(3,4 %)	–	2 (4,08 %)
Постинфарктный кардиосклероз	–	1 (2,8 %)	1 (1,7 %)	0	4 (8,2 %)
Сахарный диабет	–	1 (2,8 %)	3 (5 %)	0	1 (2 %)
Сочетанная патология	–	25 (69,4 %)	42 (71,2 %)	20 (71,4 %)	35 (71,4 %)

Таблица 2

Распределение больных по степени операционно-анестезиологического риска

Степень риска	ДГТ+ЛД (n=36)	ДГТ без ЛД (n=59)	Без ДГТ с ЛД (n=28)	Без ЛД (n=49)	Всего
2В	2 (5,5 %)	–	–	–	2 (1,2 %)
3В	12 (33,3 %)	17 (29 %)	9 (32 %)	7 (14,3 %)	45 (26,2 %)
3В-4В	–	–	2 (7 %)	–	2 (1,2 %)
4В	21 (58,3 %)	41 (69,5 %)	16 (57,1 %)	38 (77,6 %)	116 (67,4 %)
4В-5В	–	–	–	3 (6,1 %)	3 (1,7 %)
5В	–	–	1 (3,5 %)	1 (2 %)	2 (1,2 %)

сического фракционирования), оперативное вмешательство выполнялось через 48–72 ч [2]. С 2003 г. мы выполняем радикальные операции с лимфодиссекцией (далее ЛД) в объеме D2 (изолированно и в рамках комбинированного лечения).

За период с 2003 по 2005 г. нами выполнены радикальные операции по поводу рака желудка у 172 пациентов, вошедших в исследование. Были выделены следующие группы больных: 1-я группа (основная) – комбинированное лечение с расширенной ЛД (далее ДГТ с ЛД) – 36 пациентов, 2-я группа – комбинированное лечение без расширенной ЛД (далее ДГТ без ЛД) – 59 пациентов, 3-я группа – хирургическое лечение с расширенной ЛД (далее без ДГТ с ЛД) – 28 пациентов, 4-я группа – хирургическое лечение без расширенной ЛД – 49 пациентов. Средний возраст больных составил 60 лет (32–84 года). Всего мужчин было – 108 (62,8%), женщин – 64 (37,2%). По поло-возрастным соотношениям

сформированные группы оказались сопоставимыми ($p>0,05$).

Обращает на себя внимание преобладание опухолей нижней трети желудка в 4-й группе ($p<0,05$), что, как будет показано позже, коррелирует с большим количеством в этой группе пациентов со стенозом выходного отдела. По локализации опухоли 1–3-я группы были сопоставимы ($p>0,05$).

В 4-й группе наблюдается значительный сдвиг в сторону пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (табл. 1), различия статистически достоверны ($p<0,05$). Остальные группы в целом сопоставимы по сопутствующей патологии ($p>0,05$). Те же тенденции можно наблюдать и в отношении риска анестезии (табл. 2): больший удельный вес больных со степенью операционно-анестезиологического риска 4В и 5В (высокий, очень высокий) в 4-й группе ($p<0,05$).

Объемы оперативного лечения представлены в табл. 3. Преобладали вмешательства в объ-

Таблица 3

Объемы хирургического лечения больных раком желудка

Виды операций	ДГТ+ЛД (n=36)	ДГТ без ЛД (n=59)	Без ДГТ с ЛД (n=28)	Без ЛД (n=49)	Всего
Гастрэктомия	21 (58,3 %)	27 (45,8 %)	16 (57,4 %)	16 (32,7 %)	80 (46,5 %)
ДСРЖ	11 (30,6 %)	23 (39 %)	9 (32,1 %)	29 (59,2 %)	72 (42 %)
Гастрэктомия с н/3 пищевода	2 (5,6 %)	5 (8,5 %)	3 (10,7 %)	3 (6,1 %)	13 (7,5 %)
Операция по типу Гэрлока	2 (5,6 %)	2 (3,4 %)	–	–	4 (2,5 %)
Операция по типу Льюиса	–	1 (1,7 %)	–	–	1 (0,5 %)
ПСРЖ	–	1 (1,7 %)	–	1 (2 %)	2 (1 %)
Из них комби-ниро- ванных	5 (13,9 %)	2 (3,4 %)	3 (10,7%)	4 (8,2 %)	14 (8 %)

Таблица 4

Показатели раннего послеоперационного периода

	ДГТ+ЛД (n=36)	ДГТ без ЛД (n=59)	Без ДГТ с ЛД (n=28)	Без ЛД (n=49)
Послеоперационный койко-день	15 (14–19)	15 (14–18)	15 (14–20)	14 (13–18)
Койко-дней в реанимации	6 (4–7)	6 (4–7)	4 (3–7)	5 (4–6)
Длительность обезболивания наркотическими анальгетиками	5 (4–6)	5 (4–6)	4 (3–6)	4 (4–6)
Количество отделяемого по дренажам (мл)	345 (190–790)	280 (130–450)	310 (170–470)	190 (130–335)

еме гастрэктомии и дистальной субтотальной резекции желудка (ДСРЖ). Комбинированных операций выполнено 14, что составило 8 %. В 4-й группе меньше выполнено гастрэктомий ($p < 0,05$) и комбинированных операций ($p > 0,05$), но больше дистальных субтотальных резекций ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами, за счет высокого удельного веса опухолей нижней трети желудка. В целом в группах 1–3 различия по объемам хирургического пособия были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Средняя продолжительность операции в 1-й группе (основной) составила 228,5 мин (интерквартильный размах 185–255 мин), во 2-й – 221 мин (170–255 мин), в 3-й – 225,5 мин (185–247,5 мин), в 4-й группе – 197 мин (155–235 мин). Различия по продолжительности операций в группах недостоверны ($p > 0,05$). Средний объем кровопотери в 1-й группе составил 355,5 мл (300–400 мл), во 2-й – 317 мл (250–400 мл), в 3-й – 384 мл (300–450 мл), в 4-й – 330 мл (200–400 мл). Таким образом, выполнение рас-

ширенной лимфодиссекции, так же как и проведение предоперационной лучевой терапии, не привело к увеличению продолжительности операции и объема кровопотери.

В отношении показателей послеоперационного периода: послеоперационного койко-дня, длительности пребывания в реанимации и потребности в обезболивании наркотическими анальгетиками, количества отделяемого по дренажам (табл. 4) – различия между группами оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде осложнения развились у 40 пациентов (23 %), погибло 5 пациентов, летальность составила 3 %. В основной группе возникло 7 осложнений у 7 пациентов (19,4 %), во 2-й – 25 осложнений у 18 пациентов (28,8 %), в 3-й – 8 осложнений у 7 пациентов (25 %), в 4-й – 18 осложнений у 9 пациентов (18,4 %). Летальность в основной группе составила 2,8 % (1 пациент), во 2-й – 1,7 % (1 пациент), в 3-й – 3,6 % (1 пациент),

Таблица 5

Структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Осложнения	ДГТ+ЛД п (%)	ДГТ без ЛД	Без ДГТ с ЛД	Без ЛД
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ				
Панкреонекроз	–	1,7 %	–	4 %
Панкреатит	–	–	–	6 %
Перитонит	–	–	–	4 %
Несостоятельность культи ДНК	–	–	–	2 %
Перитонит	–	–	–	–
Абсцесс брюшной полости	2,8 %	–	–	2 %
Эвентрация	–	–	–	4 %
Несостоятельность анастомоза	2,8 %	–	–	–
О. спаечная кишечная непроходимость	–	3,4 %	–	–
Ранение верхней брыжеечной вены	–	–	–	2 %
Кровотечение	–	1,7 %	–	2 %
Миграция дренажа	2,8 %	–	–	–
Желчный затек	2,8 %	–	–	–
Гематома послеоперационной раны	–	1,7 %	–	–
Нагноение раны	–	–	–	–
Остеомиелит ребра	2,8 %	–	–	–
Анастомозит	2,8 %	3,4 %	10,7 %	–
Спазм привратника	–	1,7 %	–	–
О. язва желудка с прободением	–	1,7 %	–	–
НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ				
Пневмония	5,6 %	11,9 %	7,1 %	6 %
Плеврит	–	5 %	7,1 %	–
Отек легких	–	1,7 %	–	–
О. цистит	–	1,7 %	–	–
О. нефрит	–	–	–	2%
О. токсический гепатит	–	1,7 %	7,1%	–
Делирий	–	1,7 %	–	–
О.тромбофлебит подключичной вены	–	1,7 %	–	2 %
О. инфаркт миокарда	–	–	7,1 %	–
Всего осложнений	7	25	8	18
Пациентов с осложнениями	7(19,4%)	18(30,5%)	7(25%)	9(18,4%)

в 4-й – 4,1 % (2 пациента). В основной группе частота осложнений оказалась не больше, чем в 3 группах сравнения ($p>0,05$). По летальности достоверного увеличения в основной группе по сравнению с другими также не отмечено ($p>0,05$). В 4-й группе различия с другими группами по частоте осложнений и летальности, несмотря на большой удельный вес исходно тяжелых пациентов и пациентов с осложненными

формами рака желудка, оказались статистически недостоверными ($p>0,05$).

Проанализирована структура осложнений по группам (табл. 5). В основной группе наблюдалась одна несостоятельность анастомоза у большей после комбинированной операции с резекцией нижней трети пищевода, анастомоз был наложен достаточно высоко в плевральной полости ($p>0,05$), один поддиафрагмальный

БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И РАСШИРЕННЫХ D2-ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**А.В. Комиссаров, А.В. Важенин, Е.А. Надвикова, А.В. Привалов,
К.В. Семикопов, В.Г. Маслов, И.Р. Ахметов**

*Челябинский областной онкологический диспансер
Челябинская государственная медицинская академия
Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск*

Проведен анализ непосредственных результатов радикальных операций с лимфодиссекцией D2 при комбинированном лечении рака желудка. Выявлено, что выполнение таких операций в рамках комбинированного лечения с предоперационным облучением не сопровождается увеличением показателей осложнений и летальности. Таким образом, комбинированное лечение рака желудка с предоперационным облучением и оперативным этапом в объеме D2 является безопасным методом противоопухолевого воздействия.

Ключевые слова: рак желудка, предоперационная лучевая терапия, расширенная лимфодиссекция D2.

SAFETY OF COMBINATION OF PREOPERATIVE RADIATION THERAPY AND SURGERY WITH D2 LYMPHODISSECTION

A. V. Komissarov, A. V. Vazhenin, E. A. Nadvikova, A. V. Privalov,
K. V. Semikopov, V. G. Maslov, I. R. Akhmetov
*Chelyabinsk Regional Cancer Center
Chelyabinsk State Medical Academy*

Ural State Medical Academy of Additional Education, Chelyabinsk

The analysis of short-term results of radical surgeries with D2 lymphodissection in the combined modality treatment of gastric cancer has been carried out. It has been found that such surgeries in combination with preoperative radiation followed no by increase in the rate of complications and lethality. Thus, the combined modality treatment including preoperative radiation therapy and surgery with D2 lymphodissection is a safe method of anti-tumor treatment for gastric cancer patients.

Key words: gastric cancer, preoperative radiation therapy, lymphodissection.

В современной онкологии исторически сложились две принципиальные, но, к сожалению, зачастую взаимоисключающие стратегии лечения рака желудка. Сторонники комбинированного лечения приводят аргументы в пользу эффективности и безопасности лучевой терапии, хирургический же этап при этом выполняется в стандартном объеме [1–3, 6–8]. Приверженцы расширенных хирургических вмешательств, наоборот, отрицают эффект облучения, считая качество и радикальность операции основной составляющей успеха лечения [4, 5, 9, 10]. По данным ряда авторов, частота послеоперационных осложнений и летальность после расширенных операций остаются невысокими, составляя 16–20 % и 1–4 % соответственно [9, 10]. Мы считаем, что комбинация этих двух подходов

позволит использовать различные механизмы воздействия как на первичную опухоль, так и на метастазы в регионарных лимфоузлах и тем самым улучшить отдаленные результаты лечения рака желудка, которые до сих пор нельзя назвать удовлетворительными [3]. Вышеуказанные обстоятельства послужили основанием для выполнения настоящего исследования.

Предоперационное облучение у больных раком желудка рутинно выполняется в нашей клинике с 1995 г. Полученные нами и опубликованные ранее данные демонстрируют значимое улучшение результатов лечения рака желудка [2, 6]. Предоперационное облучение проводилось методом укрупненного фракционирования (5 фракций по 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр, что изоэквивалентно дозе 38–40 Гр клас-

абсцесс у пациента после гастрэктомии со спленэктомией ($p > 0,05$). В целом речь идет о единичных случаях, и различия в сравнении с другими группами по частоте хирургических осложнений оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). Во 2-й группе преобладали пациенты с преимущественно нехирургическими осложнениями ($p < 0,05$), в основном за счет большего по сравнению с основной группой удельного веса плевритов и пневмоний. В 3-й группе хирургических осложнений практически нет, несмотря на то, что этим больным также выполнялась расширенная лимфодиссекция, но достоверно выше, чем в основной группе, была частота нехирургических осложнений ($p < 0,05$). Мы считаем, что эти диспропорции связаны с пока еще небольшим количеством наблюдений в данной группе. Значительно возрастает частота хирургических осложнений в 4-й группе, что приводит и к повышению летальности. Такая ситуация связана с большей исходной тяжестью пациентов в данной группе. Обращает на себя внимание то, что в группах с расширенной лимфодиссекцией, в том числе и в основной группе, не было панкреатитов и панкреонекрозов, наибольший удельный вес этих осложнений отмечен в 4-й группе – 5 случаев (10 %), различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Во 2-й группе панкреонекроз развился в послеоперационном периоде у одного больного (1,7 %), различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). В целом, несмотря на некоторое увеличение частоты возникновения плевритов и пневмоний, при комбинированном лечении не отмечено достоверного роста числа этих осложнений. Различия между группами

по частоте пневмоний и плевритов оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, использование лимфодиссекций в объеме D2 при раке желудка в рамках комбинированного лечения не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности, что определяет безопасность использования данного вида расширенных радикальных операций в сочетании с предоперационной лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. Непосредственные результаты интенсивно-концентрированного курса предоперационного облучения у больных операбельным раком желудка // Российский онкологический журнал. 1999. № 1. С. 10–14.
2. Важенин А.В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития. М.: Изд-во РАМН, 2003. 236 с.
3. Важенин А.В., Привалов А.В. Осложнения комбинированного лечения рака желудка // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 1. С. 88–93.
4. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдирахимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения // Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2004. С. 473–483.
5. Лалетин В.Г., Чикотеев С.П., Белоногов А.В. Топографоанатомические аспекты расширенной лимфаденэктомии при раке желудка // Вопросы онкологии. 1990. Т. 36, № 4. С. 460–463.
6. Надвикова Е.А., Шарабура Т.М. // Акт. вопр. мед. радиологии: Материалы межрегион. конф. Челябинск, 1997. С. 52–53.
7. Bleiberg H., Jeziorsky K., Hendlitz A., Gerard B. Role of radiotherapy in cancers of the stomach // Bull. Cancer. 1997. Vol. 84, № 9. P. 913–916.
8. Dubois J.B. The French experience with preoperative radiotherapy of gastric and pancreatic cancers // Ann. Radiol. 1989. Vol. 32, № 6. P. 487–488.
9. Maehara Y., Hasuda S., Koga T. et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients of gastric cancer // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87. P. 353–357.
10. Sasako M., McCulloch P., Kinoshita T. et al. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer // Br. J. Surg. 1995. Vol. 82. P. 346–351.

Поступила 21.07.06

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

О.В. Смирнова, А.А. Савченко, В.Т. Манчук

ГУ «НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН», г. Красноярск

Исследовано клиничко-иммунологическое состояние и оценена активность метаболических ферментов лимфоцитов у 57 больных хроническим лимфолейкозом. У больных хроническим лимфолейкозом на всех стадиях заболевания выявляются нарушения иммунного статуса и активности метаболических ферментов. Наиболее выраженные нарушения иммунного статуса и изменения активности метаболических ферментов у больных хроническим лимфолейкозом обнаружены в терминальной стадии заболевания. Выявленные изменения и различия характеризуют иммунопатогенетические аспекты возникновения и прогрессирования хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, иммунный статус.

CLINICO-IMMUNOLOGICAL APPEARANCES AND DISTURBANCES OF METABOLISM INTRACELLULAR LYMPHOCYTES ENZYMES IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

O.V. Smirnova, A.A. Savchenko, V.T. Manchouk

Institute of Medical Problems of the North SB RAMS, Krasnoyarsk

We examined clinical-immunological state and estimated the activity of metabolic enzymes of lymphocytes in 57 pts chronic lymphoid leukemia. Pts chronic lymphoid leukemia in all disease's stages had immune status disturbances and changes of activities metabolic enzymes of lymphocytes. The most important immune status disturbances and changes of activities metabolic enzymes of lymphocytes in pts chronic lymphoid leukemia were revealed during terminal stage of disease. The revealed changes and differences characterize immunopathogenetic aspects developing and progressing of chronic lymphoid leukemia.

Key words: chronic lymphoid leukemia, immune status.

Хроническим лимфолейкозом (ХЛ) является опухоль, субстрат которой – преимущественно морфологически зрелые лимфоциты [2–5, 9, 11]. ХЛ чаще болеют мужчины в возрасте 50–70 лет. Однако в настоящее время появились сообщения о том, что возникновение ХЛ возможно и у молодых людей [12]. Заболевание отчетливо связано с возрастом, полом, расой, национальными особенностями, имеет наследственный фактор распространения [2, 3, 10, 12, 15–17]. Клинические, морфологические и цитогенетические исследования позволяют считать ХЛ неоднородным заболеванием, имеющим множество форм с различной клинической картиной, длительностью болезни и ответом на терапию. В то же время окончательно не уточнены патофизиологические характеристики заболевания, что и послужило поводом для проведения нашего исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинических проявле-

ний, клеточного и гуморального иммунитета и состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ХЛ в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы

Всего под наблюдением находилось 57 больных ХЛ: 36 мужчин и 21 женщина.

Средний возраст заболевших составил $55,4 \pm 1,6$ года. У 32 больных ХЛ заболевание диагностировалось в развернутую стадию, у 25 больных – в терминальную стадию. В качестве контроля обследовано 106 здоровых лиц аналогичного возраста.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR (ТОО «Сорбент», г. Москва). Дополнительно вычислялись иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$),

лейко-Т-клеточный (лейкоциты/ $CD3^+$), лейко-В-клеточный индекс (лейкоциты/ $CD72^+$) и индекс активации Т-лимфоцитов ($HLA-DR^+/CD72^+$) [3, 4]. Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке определяли иммуноферментным методом. Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови проводилось биOLUMИнесцентным методом [5, 6]. Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных единицах ($1 E=1$ мкмоль/мин [1]) на 10^4 клеток. Оценка клеточного, гуморального иммунитета и активности метаболических ферментов проводилась при поступлении больных до начала патогенетического лечения.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность болезни составила $47,9 \pm 5,1$ мес. У 5 больных (8,8 %) заболевание ХЛ начиналось с возникновения анемических симптомов, у 40 (70,2 %) – с «опухолевых» поражений, у 3 (5,3 %) – с язвенно-некротических поражений, у 6 (10,5 %) – с сочетанных симптомов, и у 3 (5,3 %) – начало заболевания клинически было бессимптомно.

У 42 больных (73,7 %) при поступлении выявлялась лихорадка. Все 57 больных ХЛ при поступлении жаловались на слабость и снижение работоспособности. 39 (68,4 %) – отмечали у себя головокружение, а 27 (47,4 %) – шум в ушах. У 46 больных ХЛ (80,7 %) при поступлении выявлялась одышка, 34 (59,6 %) – отмечали у себя сердцебиения. У 51 больного (89,5 %) при поступлении выявлялись увеличенные группы лимфатических узлов различной локализации, у 8 (14,0 %) – гипертрофические изменения десен. У 43 больных (75,4 %) при поступлении выявлялись различные проявления инфекционного процесса, у 53 (93 %) – при поступлении выявлялась гепатомегалия, у 36 (63,2 %) – спленомегалия. У всех 57 больных ХЛ получена ответная реакция организма на проводимое лечение. В этот период у 29 больных (50,9 %) возникли инфекционные осложнения, у 3 (5,3 %) – геморрагические нарушения, у 40 (70,2 %) – анемические симптомы средней и тяжелой степени тяжести.

При исследовании состояния клеточного звена иммунитета у больных в развернутой стадии ХЛ повышаются абсолютные количества лейкоцитов в крови, $CD16^+$ - и $HLA-DR^+$ -лимфоцитов, относительно контрольных значений и показателей в терминальную стадию (табл. 1). У больных в развернутой и терминальной стадии повышаются показатели относительного уровня лимфоцитов, $CD72^+$ -клеток и абсолютного содержания $CD72^+$ -лимфоцитов, а также снижаются процентные уровни $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов, относительно контрольных параметров. У больных в развернутой стадии ХЛ повышаются абсолютные показатели лимфоцитов в крови, $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -клеток, относительно значений в контрольной группе.

Повышение $CD3^+$ - и $CD72^+$ -лимфоцитов в терминальной стадии ХЛ привело к снижению лейко-Т-клеточного и лейко-В-клеточного коэффициентов и индекса активации Т-лимфоцитов у больных данной стадии заболевания. Увеличение $CD72^+$ -лимфоцитов в развернутой стадии заболевания также способствовало снижению лейко-В-клеточного коэффициента у больных развернутой стадии этого заболевания (табл. 2).

При исследовании состояния гуморального иммунитета у больных в развернутой и терми-

Таблица 1

Особенности состояния клеточного иммунитета у больных на разных стадиях ХЛ (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=118		Развернутая стадия, N=32		Терминальная стадия, N=25	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,73	4,85-7,75	12,00	6,2-28,35	5,6	3,6-15,20
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05	
Лимфоциты (%)	38,0	31,0-45,0	77,50	45,5-89,5	87,0	41,0-96,0
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,16	1,61-2,83	7,65	3,49-27,64	2,78	1,64-14,9
			p ₁ <0,001			
CD3 ⁺ (%)	67,0	60,0-72,0	43,50	34,5-46,5	45,0	39,0-51,0
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
CD3 ⁺ (10 ⁹ /л)	1,39	1,01-1,88	2,94	2,03-9,03	1,3	0,8-6,08
			p ₁ <0,001			
CD4 ⁺ (%)	44,0	34,0-49,0	27,00	21,5-29,50	29,0	27,0-32,0
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
CD4 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,84	0,55-1,27	1,62	0,88-5,98	0,83	0,48-4,92
			p ₁ <0,001			
CD8 ⁺ (%)	27,0	20,0-34,0	18,00	11,5-22,50	19,0	15,0-22,0
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
CD8 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,57	0,38-0,89	1,41	0,74-3,68	0,66	0,31-5,62
			p ₁ <0,001			
CD16 ⁺ (%)	20,0	17,0-23,0	21,0	6,50-29,00	20,0	10,0-25,0
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05	
CD16 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,45	0,31-0,60	1,34	0,50-2,50	0,39	0,33-1,04
			p ₁ <0,001			
CD72 ⁺ (%)	13,5	9,0-16,0	26,0	15,00-34,00	26,0	11,0-30,0
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,01	
CD72 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,27	0,18-0,39	1,45	0,64-8,83	0,49	0,18-1,78
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,01	
HLA-DR ⁺ (%)	15,0	12,0-20,0	18,5	5,00-34,00	17,0	7,0-27,0
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05	
HLA-DR ⁺ (10 ⁹ /л)	0,35	0,23-0,47	1,47	0,69-2,72	0,31	0,12-5,38
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05	

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – с показателями больных на развернутой стадии.

нальной стадиях ХЛ снижены концентрации Ig A, Ig G в крови и индексы относительного синтеза Ig A, Ig M, Ig G относительно контрольных значений, при этом индексы относительного синтеза Ig A, Ig M, Ig G достоверно ниже у больных в развернутой стадии (табл. 3). Кроме этого, у больных в терминальной стадии снижена также концентрация Ig M в крови, относительно контрольных параметров.

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ХЛ установлено, что на всех стадиях заболевания снижается активность ферментов ЛДГ, НАДФИЦДГ, МДГ, НАДИЦДГ, НАДН-ЛДГ относительно контрольных значений (табл. 4). У больных в развернутой стадии дополнительно снижается активность НАДГДГ, а у больных в терминальной стадии – ГЗФДГ, НАДФМДГ,

Таблица 2

Величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы у больных на разных стадиях ХЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=118		Развернутая стадия, N=32		Терминальная стадия, N=25	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15 3,33-5,22		3,05 2,65-5,64		2,82 2,27-5,01	
Лейкоциты/CD72 ⁺	20,83 16,45-29,24		6,10 3,22- 18,43		8,55 3,47-22,17	
HLA-DR ⁺ /CD72 ⁺	1,29 0,93-1,53		1,22 0,44- 1,43		0,90 0,53-1,31	
					p ₁ <0,001	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13-1,95	1,45	1,15-1,8	1,40	1,30-1,90

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – с показателями больных на развернутой стадии.

Таблица 3

Состояние гуморального иммунитета крови у больных на разных стадиях ХЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=118		Развернутая стадия, N=32		Терминальная стадия, N=25	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Ig A (г/л)	1,91 1,33-3,20		0,83 0,49-1,16		1,81 0,28-2,30	
Ig M (г/л)	1,20 0,50-1,80		0,65 0,46-1,53		0,57 0,42-0,90	
Ig G (г/л)	10,30 8,18-14,12		7,56 3,35-12,2		5,84 3,90-12,60	
Ig A/CD72 ⁺ (нг/клетку)	6,73 3,85-13,46		0,35 0,12-1,77		2,39 0,18-9,11	
Ig M/CD72 ⁺ (нг/клетку)	4,07 1,65-11,00		0,69 0,07-1,35		1,45 0,09-3,73	
Ig G/CD72 ⁺ (нг/клетку)	38,84	25,29-66,67	2,36 0,77-16,85		9,50 2,93-52,16	
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,01; p ₂ <0,01	

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – с показателями больных на развернутой стадии.

Таблица 4

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах в крови у больных
на разных стадиях ХЛ (Ме, C₂₅-C₇₅)**

Показатели	Контроль, N=118		Развернутая стадия, N=32		Терминальная стадия, N=25	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Г6ФДГ Г3ФДГ	4,32	0,90-13,87	1,90	0,00-15,13	2,17	0,09-7,28
		0,63 0,00-1,96		0,00 0,00-0,10		0,00 0,00-0,02
ЛДГ					p ₁ <0,01	
		38,43 14,9-98,98		3,44 0,00-7,80		3,21 0,04-5,02
НАДФМДГ			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
		2,84 0,64-12,75		1,07 0,11-15,20		0,38 0,00-8,72
НАДФГДГ НАДФИЦДГ	0,59	0,00-2,56	0,50	0,00-1,27	0,14	0,02-1,24
		33,33 14,70-63,6		1,24 0,36-3,54		1,30 0,34-2,52
МДГ			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
		70,43 18,0-144,3		15,49 0,83-42,32		30,65 14,04-36,04
НАДГДГ			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05	
		5,64 0,47-16,76		1,06 0,00-4,80		2,96 1,17-8,20
НАДИЦДГ			p ₁ <0,05			
		4,05 1,00-12,93		0,00 0,00-1,38		0,02 0,00-0,64
НАДН-ЛДГ			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
		72,87 8,56-196,3		4,54 0,00-108,87		0,34 0,00-19,38
НАДН-МДГ			p ₁ <0,01		p ₁ <0,01	
		128,37 35,5-357,1		109,8 22,01-188,21		45,43 0,72-82,53
ГР НАДН-ГДГ	19,64	1,67-113,6	20,32	0,00-56,86	17,54	1,24-24,34
		49,94 13,93-83,4		25,62 9,07-73,76		6,42 1,68-19,46
НАДФН-ГДГ	52,87	29,59-84,9	57,52	39,07-133,57	57,52	48,90-113,57

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – с показателями больных на развернутой стадии.

НАДН-МДГ, НАДН-ГДГ, относительно контрольных показателей.

С помощью корреляционного анализа установлена зависимость величин показателей иммунного статуса и активности метаболических ферментов лимфоцитов у больных ХЛ от

клинических особенностей начала заболевания. При ХЛ в развернутой стадии с клиническими особенностями начала заболевания положительно коррелирует уровень содержания Ig M (r=0,49, p<0,01). В терминальной стадии ХЛ с изучаемым параметром отрицательно коррели-

руют уровень относительного содержания $CD3^+$ ($r=-0,62$, $p<0,001$) и уровни относительного синтеза Ig A ($r=-0,49$, $p<0,05$), Ig M ($r=-0,46$, $p<0,05$), Ig G ($r=-0,61$, $p<0,01$). На этой стадии также имеются положительные корреляционные связи с уровнем относительного ($r=0,52$, $p<0,01$) и абсолютного содержания лимфоцитов ($r=0,43$, $p<0,05$), с абсолютными количествами $CD8^+$ ($r=0,42$, $p<0,05$), $CD72^+$ ($r=0,44$, $p<0,05$) и HLA-DR⁺- клеток ($r=0,53$, $p<0,01$).

У наблюдаемых больных ХЛ заболевание чаще начиналось с «опухолевых» поражений (генерализованное увеличение различных групп лимфатических узлов). У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружение, одышка, сердцебиения, увеличенные лимфатические узлы, сопутствующий инфекционный процесс, гепатомегалия, спленомегалия. У всех больных была ответная реакция на проводимое лечение. У большинства больных выявлялись анемические осложнения, а у половины больных – инфекционные осложнения после проведенного лечения.

На всех стадиях ХЛ обнаружены значительные изменения состояния иммунного статуса и активности метаболических ферментов. Так, у больных в развернутой стадии выявлены значительные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, характеризующиеся изменением абсолютного и относительного содержания лимфоцитов и их субпопуляций, нарушением соотношением между всеми иммунорегуляторными группами, снижением концентрации в крови Ig A и Ig G. У больных в терминальной стадии ХЛ восстанавливаются до контрольных значений абсолютные показатели лимфоцитов крови, Т-лимфоцитов, $CD4^+$ -клеток, цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток и лимфоцитов, экспрессирующих антиген HLA-DR, при этом относительные значения этих показателей остаются нарушенными. У больных в терминальной стадии ХЛ наиболее выражены изменения гуморального иммунитета, проявляющиеся в виде снижения концентрации в крови всех изучаемых иммуноглобулинов.

Таким образом, у больных ХЛ нарушаются все звенья иммунной защиты. Так, у больных в развернутой стадии имеются нарушения во

всех звеньях иммунитета, в виде увеличения абсолютного количества NK-, Т- и В- лимфоцитов, при этом функциональная активность В-лимфоцитов нарушена. У больных ХЛ в терминальной стадии восстанавливаются до нормальных значений абсолютные показатели NK-, Т- и В-лимфоцитов, наиболее выраженные изменения регистрируются в гуморальном ответе: снижаются в крови концентрации всех исследуемых иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G и уровни их относительного синтеза. То есть несмотря на более благоприятное течение заболевания, в терминальной стадии у больных ХЛ развивается комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В- звеньев иммунитета, что свидетельствует об утяжелении заболевания и появления злокачественной стадии [2, 3].

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ХЛ вне зависимости от стадии заболевания нарушалась активность НАД-, НАДФ-и НАДН-зависимых дегидрогеназ, при этом наибольшие изменения в активности ферментов лимфоцитов наблюдались у больных в терминальной стадии. У больных в развернутую стадию снижена интенсивность гликолиза и уменьшен уровень концентрации интермедиаторов для цикла трикарбоновых кислот. При этом можно предположить, что ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществляется на терминальных реакциях [1, 4, 5]. У больных снижаются интенсивности субстратного потока по лимонному циклу. У больных в развернутой стадии имеется недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента и нарушены взаимосвязи между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена. У больных в терминальной стадии ХЛ обнаружено снижение интенсивности переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, возможно ингибирование процессов липидного анаболизма, ингибируются ферментативные реакции гликолиза в лимфоцитах крови больных на терминальных реакциях. У больных данной группы в митохондриальный компартмент поступает пониженное количество субстрата, что, соответственно, приводит к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоно-

Таблица 5

Иммуннопатогенетические особенности ХЛ

Стадия	Иммунологические особенности	Метаболические особенности лимфоцитов
Развернутая	<ul style="list-style-type: none"> - повышение содержания Т- и CD4⁺- и цитотоксических лимфоцитов; - повышение содержания НК- клеток - повышение содержания В- лимфоцитов с нарушением их функциональной активности; - гипогаммаглобулинемия по классам А и G. 	<p>Уменьшение интенсивности метаболических процессов (наибольшие нарушения в углеводном и белковом обменах):</p> <ul style="list-style-type: none"> - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма лимонной кислоты; - нарушение взаимосвязей цикла Кребса с аминокислотным обменом.
Терминальная	<p>Комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В- системы иммунитета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - снижение относительного содержания Т-, CD4⁺, цитотоксических лимфоцитов; - повышение содержания В- лимфоцитов с нарушением их функциональной активности; - гипогаммаглобулинемия по всем классам А, М и G. 	<p>Уменьшение интенсивности метаболических процессов (наибольшие нарушения в углеводном, жировом и белковом обменах):</p> <ul style="list-style-type: none"> - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма лимонной кислоты; - снижение липидного катаболизма; - снижение липидного анаболизма; - нарушения взаимосвязей цикла Кребса и аминокислотного обмена.

вых кислот. Также снижаются интенсивности субстратного потока по лимонному циклу. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определяется снижением активности вспомогательной дегидрогеназной реакции и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена [1, 4–7]. Учитывая важность полученных нами данных в возникновении и прогрессировании заболевания, мы представили все вышеизложенное в виде патофизиологической таблицы (табл. 5). У больных ХЛ в развернутую стадию развивается состояние, характеризующееся повышением содержания Т-, В- лимфоцитов и НК- клеток. Особенностью терминальной стадии является развивающийся комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В- систем иммунитета. У больных ХЛ в развернутую и терминальную стадии уменьшается интенсивность метаболических процессов ферментов лимфоцитов, однако наибольшие биохимические изменения в развернутую стадию обнаруживаются в углеводном и белковом обменах, а в терминальную – в углеводном, белковом и жировом обменах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1998. 704 с.
2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. 576 с.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: В 3-х т. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
4. Жук Е.А., Галенок В.А. // Тер. архив. 1999. № 4. С.55–57.
5. Земсков А.М., Земсков В.М. // Клини. лаб. диагностика. 1994. № 3. С. 34–35.
6. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. // Лаб. дело. 1989. № 11. С. 23–25.
7. Савченко А.А., Смирнова С.В. // Вест. нов. мед. тех. 2001. № 2. С. 64–67.
8. Bisset L.R., Lung T.L., Kaelin M. // Eur. J. Haematol. 2004. Vol. 72. P. 203–212.
9. Poeta G.D., Maurillo L., Venditti A. et al. // Blood. 2001. Vol. 98, № 9. P. 2633–2639.
10. Faray S.S., Fehniger T.A., Ruggeri L. et al. // Blood. 2002. Vol. 100. P. 1935–1947.
11. Fayad L., Keating M.J., Reuben J.M. // Blood. 2001. Vol. 97, № 1. P. 256–263.
12. Rai K., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. // New Engl. J. Med. 2000. № 343. P. 1750–1757.
13. Lanier L.L. // Cur. Opin. Immun. 2003. Vol. 15. P. 308–314.
14. Lian R.H., Kumar V. // Immunology. 2002. Vol. 14. P. 453–460.
15. Molica S., Vitelli G., Levato D. et al. // Cancer. 2001. Vol. 92, № 4. P. 713–719.
16. Nakamura H., Idiris A., Kato Y. et al. // Oncol. Rep. 2004. № 11. P. 673–676.
17. Robak T., Blonski J.Z., Kasznicki M. // Leuk. Lymph. 2001. Vol. 41, № 5. P. 545–557.

Поступила 14.02.07

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА КОРРЕКЦИИ ДИСФАГИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

С.В. Козлов, А.А. Морятов

ГУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

В работе проведен анализ паллиативного лечения больных раком пищевода, осложненного опухолевой обтурацией, 52 пациентам проводили флюоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию с применением отечественного фотосенсибилизатора – фотогем. Показана высокая чувствительность и специфичность флюоресцентной диагностики, установлены факторы, определяющие накопление фотогема в ткани опухоли. Положительные функциональные результаты с уменьшением степени дисфагии получены у 80 % больных, в 30 % случаев удалось добиться полного разрешения дисфагии. Основными факторами, определявшими результат лечения, являлись размер опухоли и исходная степень дисфагии. Медиана выживаемости составила 27 нед, продолжительность жизни больных в основном зависела от исходной стадии заболевания и полученного непосредственного эффекта от фотодинамической терапии.

Ключевые слова: дисфагия, рак пищевода, фотогем, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.

IMPROVEMENT OF DYSPHAGIA CORRECTION METHOD IN ESOPHAGEAL CANCER PATIENTS

S.V. Kozlov, A.A. Moryatov

Samara State Medical University, Samara

The analysis of palliative treatment for patients with esophageal cancer complicated by tumor occlusion was carried out. Fifty two patients underwent fluorescent diagnosis and photodynamic therapy with the use of photosensitizer (photogem). High sensitivity and specificity rates of fluorescent diagnosis were shown and factors determining the photogem, accumulation in tumor tissue were found. Positive functional results with decrease in dysphagia grade were obtained in 80 % of patients. Complete dysphagia resolution was achieved in 30 % of cases. The main factors determining the treatment results were tumor size and initial dysphagia grade. The median survival rate was 27 weeks. Life span of patients depended mainly on the initial disease stage and immediate effect from photodynamic therapy.

Key words: dysphagia, esophageal cancer, photogem, fluorescent diagnosis, photodynamic therapy

Диагностика и лечение рака пищевода по-прежнему остаются острой проблемой. Несмотря на небольшую заболеваемость (7,1 на 100 тысяч населения), рак пищевода имеет самый высокий в Российской Федерации показатель одногодичной летальности – 63,2 % [1]. Чаще всего рак пищевода диагностируется уже на третьей стадии заболевания, что сопровождается основным проявлением этой болезни – дисфагией. Таким образом, более 70 % больных раком пищевода на момент обращения уже страдают от дисфагии II–IV степени, что существенно ухудшает функциональное состояние больного и качество жизни [5]. Наиболее адекватными способами лечения рака пищевода остаются хирургический и лучевой методы, однако не более 30 % больных раком пищевода завершают лечение в радикальном объеме. Дисфагия, различной степени выраженности, заставляет таких больных соглашаться на калечащие операции гастростомии, сохраняющие возможность энтерального питания [2].

Цель исследования – оценить эффективность флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) у больных раком пищевода, осложненного дисфагией.

Материал и методы

В исследование включены 52 больных раком пищевода (РП), у которых заболевание осложнилось опухолевой обтурацией и явлениями дисфагии. Все пациенты проходили ФДТ и дальнейшее обследование в Самарском областном онкологическом диспансере (СООД) с 2003 по 2005 г. Среди больных преобладали мужчины – 31 пациент (59,6 %), женщин было 21 (40,4 %), средний возраст наблюдаемых 63,4 ± 2,1 года. У 5 больных исследуемой группы диагностировано опухолевое поражение верхней трети пищевода (9,6 ± 3,4 %), у 32 (61,6 ± 6,8 %) – в средней и у 15 (28,9 ± 6,2 %) – в нижней трети пищевода. Почти у половины больных – 24 пациента (46,1 ± 6,6 %) – на момент начала лечения протяженность опухоли по пищеводу

составляла от 5 до 8 см, в 12 наблюдениях ($23,1 \pm 5,1$ %) – менее 5 см, и у 16 ($30,7 \pm 5,9$ %) протяженность поражения составила более 8 см. Максимальная протяженность новообразования достигала 13,3 см. В большинстве наблюдений зарегистрирована дисфагия III степени – у 37 пациентов ($71,1 \pm 6,2$ %), II степени – у 9 ($17,3 \pm 5,3$ %) и IV степени – у 6 ($11,5 \pm 4,4$ %). У большинства больных был диагностирован распространенный опухолевый процесс: III стадия выявлена у 28 ($53,8 \pm 7,4$ %), IV стадия – у 18 ($34,6 \pm 9,1$ %) пациентов. По гистологическому строению опухоли преобладал плоскоклеточный рак – 35 (67,3 %), аденокарцинома – 17 (32,6 %) наблюдений. Большую часть исследуемой группы составили больные РП – 29 (55,8 %), которым ранее не проводилось специального лечения, в остальных случаях пациенты получали симптоматическую ФДТ после неудачной попытки радикального лечения – 14 (26,3 %) либо после специального лечения (хирургическое, полихимиотерапия) по поводу основного заболевания.

Группу сравнения составили 39 больных РП, осложненным дисфагией, получившие курс лучевой терапии в СООД в 2005 г. Мужчин было 25 человек ($64,1 \pm 7,2$ %), женщин – 14 ($35,8 \pm 7,7$ %). Распределение больных в этой группе по основным клиническим характеристикам – стадии и степени дисфагии – статистически не отличается от основной группы ($p > 0,05$). Среди больных контрольной группы наблюдалось статистически значимое различие по локализации опухоли, с преобладанием поражения верхней трети пищевода – 11 ($28,2 \pm 8,0$ %). Всем больным контрольной группы проводилась дистанционная гамма-терапия, на аппарате «Агат-С». Фракционирование – традиционное, одним или двумя курсами до суммарной дозы 40–60 Гр. В последующем пациенты находились на диспансерном наблюдении с динамическим эндоскопическим контролем.

Больным исследуемой группы проведена ФДТ, с фотосенсибилизатором (ФС) «Фотогем». Для диагностики злокачественных новообразований методом локальной спектрометрии использовали компьютеризированную спектрально-флуоресцентную установку – «Спектр-кластер». Результаты работы установки отобра-

жаются на экране персональной ЭВМ в виде спектра флуоресценции и интегрального показателя накопления препарата в исследуемой ткани – Df. Во время эндоскопического осмотра исследовали уровень накопления ФС, осуществляя доставку диагностического катетера установки к исследуемой ткани через внутренний канал эндоскопа [3]. Источником лазерного излучения для ФДТ служил аппарат лазерный диодный малогабаритный – АДДХ/2,5-0,1 – «КРИСТАЛЛ», с рабочей длиной волны 630 нМ и максимальной мощностью рабочего излучения на выходе аппарата 1,5 Вт. Для доставки лазерного излучения использовали кварцевые световоды, длиной до 2,5 м, с цилиндрической матрицей излучения, диаметром до 2 мм. Облучение начинали с дистального полюса опухоли пищевода, последовательно продвигая световод в проксимальном направлении, достигали полного облучения опухоли. Дозу лазерной энергии рассчитывали индивидуально, в среднем заданная плотность энергии варьировала от 400 до 800 Дж/см² [4]. После окончания лечения проводили обязательный клинический, клинико-лабораторный и морфологический контроль результата лечения. Важнейшими параметрами для контроля результата были эндоскопическая картина и степень дисфагии. Полученные в ходе работы числовые данные подвергали статистической обработке при помощи компьютерных программ, методами вариационной статистики, с заданной вероятностью $P = 0,95$ и ошибкой не более 0,05.

Результаты и обсуждение

По приведенной выше методике, на первом этапе выполняли флуоресцентную диагностику (ФД). Различие показателя Df в коже, слизистой оболочке губ и языка, нормальной слизистой оболочки пищевода (до 2,3) и опухоли пищевода составляет 3 и более раз, величина Df в опухоли достигала 14,5 (различия статистически значимые, $p < 0,001$), что демонстрирует максимальную концентрацию препарата в опухоли, а не в окружающих тканях. Помимо диагностической ценности, этот феномен обеспечивает адекватное повреждение опухоли и минимальное повреждение окружающих тканей в процессе ФДТ. Чувствительность и специфичность ФД составили $81,1 \pm 4,1$ % и $72,7 \pm 4,3$ % соответственно. Среднее

Функциональные результаты ФДТ в зависимости от уровня опухолевого поражения

Локализация	Полное восстановление проходимости	Частичное восстановление проходимости	Отсутствие эффекта	Всего
Верхняя треть пищевода	1 (1,9 %)	3 (5,8%)	1 (1,9 %)	5
Средняя треть пищевода	12 (23,1 %)	14 (26,9 %)	6 (11,5 %)	32
Нижняя треть пищевода	2 (3,8 %)	10 (19,9 %)	3 (5,8 %)	15
Всего	15 (28,8 %)	27 (51,9 %)	10 (19,2 %)	52

значение показателя Df было достоверно меньше у больных, перенесших комплексное лечение с применением ПХТ – 8,2, чем у первичных больных – 9,84 и больных, перенесших пробную диагностическую операцию – 10,75 ($p < 0,01$). Уменьшение данного показателя можно объяснить снижением метаболизма злокачественных клеток после специального лечения. Влияние на величину показателя Df оказывает и гистологическое строение опухоли, средняя величина показателя, регистрируемая для плоскоклеточного рака, – 9,16, аденокарциномы – 10,8 ($p < 0,05$).

Первые признаки изменения опухоли визуально регистрировались через несколько минут после начала сеанса фотодинамической терапии в виде отека слизистой оболочки пищевода, инъекции сосудов, гиперемии опухоли. Некротические изменения опухолевой ткани развивались в течение 5 дней после сеанса ФДТ. Реализация эффекта в виде некроза с уменьшением объема опухоли или её полной регрессии и эпителизации наступала через 28–35 сут после ФДТ. При увеличении просвета пищевода до 1 см и более, с возможностью прохождения для эндоскопа регистрировали полное разрешение дисфагии, в этом случае больной мог принимать любую пищу, эффект получен в 15 случаях (28,8 %). Увеличение просвета пищевода менее 1 см регистрировали как частичный эффект, при этом сопоставляли эндоскопическую картинку с клиническими результатами, уменьшение степени дисфагии получено у 27 пациентов (51,2 %). У 10 больных (19,2 %) основной группы результатом лечения было визуальное уменьшение объема опухоли пищевода с отсутствием клинического улучшения. Анализ эффективности ФДТ у больных раком пищевода, получавших ФДТ, в зависимости от локализации процесса представлен в таблице.

Определяющее значение для результата лечения имеет степень исходной дисфагии и протяженность опухоли пищевода. Лучшие результаты с полным разрешением дисфагии в 80 % случаев наблюдались в группе больных с дисфагией II степени и при лечении опухоли протяженностью 8 см и менее, у всех пациентов получена положительная динамика, с полным разрешением дисфагии более чем в 30 % случаев ($p < 0,05$). У больных с дисфагией IV степени эффект от ФДТ отсутствовал в 55,5 % случаев ($p < 0,05$). Благоприятными факторами также являются локализация опухоли в средней трети пищевода и гистологическое строение – плоскоклеточный рак.

При анализе отдаленных результатов установлено, что медиана выживаемости для больных исследуемой группы составила 27 нед. Наиболее существенными факторами, определяющими продолжительность жизни пролеченных больных, оказались распространенность опухолевого процесса и наличие отдаленного метастазирования – у половины больных, проживших менее 6 мес, исходно был диагностирован распространенный опухолевый процесс с наличием отдаленного метастазирования. Определяющим фактором, влияющим на продолжительность жизни, также служила степень выраженности дисфагии. Все больные с исходной дисфагией II степени пережили 6 мес, причем большая их часть наблюдается более года. Самая многочисленная группа больных с исходной дисфагией III степени в среднем наблюдались около 6 мес, год и более – 25 % пациентов. Больные с исходной дисфагией IV степени в большинстве случаев погибали в первые полгода после окончания лечения, редко наблюдались после проведенного лечения, более 6 мес наблюдался 1 пациент (14,3%), различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Более высокие показатели продолжительности жизни получены у больных с полным восстановлением проходимости – 80 % пациентов наблюдаются 1 год и более. В группе с частичным восстановлением проходимости более года находятся под наблюдением около 25 % больных. При отсутствии функционального эффекта после ФДТ более 6 мес наблюдался 1 больной ($p < 0,01$). Гистологическое строение опухоли и вариант перенесенного ранее лечения на продолжительность жизни существенного влияния не оказывали. Среди больных с положительным эффектом после ФДТ – 7 пациентов (13,5 %) наблюдаются со стойкой ремиссией 6 мес и более, максимальный срок наблюдения составляет более 18 мес. У 11 пациентов (21,1 %) проводились повторные курсы ФДТ, в связи с рецидивом опухоли, максимальное количество курсов составило – 3. У 10 больных (19,2 %) после ФДТ удалось провести специальное лечение, в т.ч. хирургические вмешательства выполнены в 2 случаях (3,8 %).

Наиболее частой причиной смерти больных основной группы являлось прогрессирование основного заболевания. Часть больных (17,3 %) погибли от сопутствующих заболеваний (геморрагический инсульт, инфаркт миокарда). Во время проведения ФДТ ни у одного больного не возникало тяжелых осложнений, все пациенты соглашались на повторные курсы ФДТ по показаниям. Основное осложнение ФДТ, которое развилось у 17 больных (32,7 %), – явления кожной фототоксичности, связанные с применением фотосенсибилизатора, – чаще всего наблюдалось в весенне-летний период, при несоблюдении предложенных рекомендаций. Кожные реакции купировались назначением десенсибилизирующей и антиоксидантной терапии.

Среди больных контрольной группы удалось достичь лучших функциональных результатов – полное восстановление проходимости получено у 12 (30,8 %), частичное – у 21 (53,7%), однако различия статистически не достоверны

по сравнению с аналогичными показателями в основной группе ($p > 0,1$), что в силу особенностей состава групп говорит о достаточно высокой эффективности ФДТ, сопоставимого с результатами стандартной лучевой терапии. Существенных различий по продолжительности жизни у больных контрольной группы не выявлено, медиана выживаемости составляет 29 нед. Небольшое различие в сроках наблюдения можно объяснить большим числом больных с IV стадией, обусловленной отдаленным метастазированием, в основной группе.

Таким образом, методика совместного применения ФД и ФДТ позволяет проводить более информативную диагностику, с точной оценкой площади поражения слизистой оболочки пищевода и возможностью прицельной биопсии, а также оценкой степени накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани для определения прогноза последующей ФДТ. Фотодинамическая терапия показала высокую эффективность в лечении больных РП, осложненного опухолевой обтурацией, позволяя достичь высокой степени функциональной реабилитации. Отсутствие тяжелых осложнений также демонстрирует возможность метода и необходимость его более широкого применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2005 г. М., 2001. С. 85–100.
2. Соколов В.В., Мамонтов А.С., Чиссов В.И. Эндоскопические методы лечения рака пищевода: 14-летний клинический опыт МНИОИ им. П.А.Герцена // Тезисы 6-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М., 2002. С. 355–356.
3. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. Эндоскопическая хирургия, ФДТ и эндопротезирование стенозирующего рака пищевода у инкурабельных больных // Паллиативная медицина и реабилитация. 2003. № 2. С. 91.
4. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Чиссов В.И. Способ лазерного облучения при эндоскопической фотодинамической терапии начального рака полых органов: Методические рекомендации для врачей. М.: МЗ РФ, МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. 7 с.
5. Чиссов В.И. Основные показатели состояния специализированной онкологической помощи населению России в 2005 г. М., 2006. С. 168.

Поступила 25.01.07

РОЛЬ ДОКСОРУБИЦИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Супрончук, В.Л. Дмитриев, А.В. Важенин, О.А. Гладков

*ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»
Уральская клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава,
г. Челябинск
ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования»,
г. Челябинск*

Проведено изучение механизмов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), его детерминанты и гемодинамических эффектов, в зависимости от дозы доксорубина у больных раком молочной железы. Обследовано 42 пациента, получающих химиотерапию с доксорубином по поводу рака молочной железы. Пациентам на разных дозах доксорубина проводилось 2мЭхоКГ исследование линейных и объемных показателей ЛЖ, систолической функции, ремоделирования. Выделено 3 группы больных в зависимости от дозы доксорубина – $108,66 \pm 4,66$ мг/м², $193,45 \pm 4,37$ мг/м²; $304,02 \pm 4,75$ мг/м². Кардиотоксический эффект доксорубина начинал проявляться на дозе $108,66 \pm 4,66$ мг/м² запуском механизмов ремоделирования ЛЖ, развитием дозозависимых изменений миокарда ЛЖ. Ремоделирование ЛЖ характеризовалось формированием эксцентрической гипертрофии в первых двух группах и концентрической гипертрофии в третьей группе.

Ключевые слова: доксорубин, кардиотоксичность, рак молочной железы.

ROLE OF DOXORUBICIN IN PATHOGENESIS OF REMODULATION OF LEFT VENTRICLE OF THE HEART AND CARDIAC INSUFFICIENCY IN BREAST CANCER PATIENTS

N.V. Supronchuk, V.L. Dmitriev, A.V. Vazhenin, O.A. Gladkov

Chelyabinsk Regional Cancer Center

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Chelyabinsk

Ural State Medical Academy of Additional Education, Chelyabinsk

The present study was undertaken to evaluate the mechanisms of re-modulation of left ventricle (LV), its determinant and hemodynamic effects depending on doxorubicin dose in breast cancer patients. A total of 42 patients who received chemotherapy with doxorubicin for breast cancer were examined. Echocardiography study of linear and volume parameters of LV, systolic function and re-modulation was carried out at various doxorubicin doses. The patients were divided into 3 groups with respect to doxorubicin doses, which were as follows: $108,66 \pm 4,66$ mg/m², $193,45 \pm 4,37$ mg/m² and $304,02 \pm 4,75$ mg/m². Cardiotoxic effect of doxorubicin began to be manifested at a dose of $108,66 \pm 4,66$ mg/m² by launching the mechanisms of LV re-modulation and dose-dependent changes in LV myocardium. Re-modulation of LV was characterized by the development of eccentric hypertrophy in the first two groups and in concentric hypertrophy in the third group of patients.

Key words: doxorubicin, cardiotoxicity, breast cancer.

Спектр применения доксорубина в лечении злокачественных новообразований обширен, что позволяет отнести его к препаратам первой линии. Известно, что доксорубин вызывает угнетение активности миокарда, приводит к развитию ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатии и трудно поддающейся лечению застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [5, 21]. Ежегодная смертность от всех случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН), независимо от причины и функционального класса (ФК), составляет 10 % [19]. В половине случаев

больные ХСН I–II ФК умирают внезапно без нарастания явлений сердечной декомпенсации [11]. По результатам фармако-экономических анализов на лечение ХСН в странах Европы и США ежегодно расходуется 1–2 % всего бюджета здравоохранения, что в 5 раз превышает затраты, направленные на лечение всех форм злокачественных новообразований [14].

Максимально допустимая кумулятивная доза для доксорубина составляет 550 мг/м², а при сочетании с лучевой терапией на область средостения – 450 мг/м² [9]. По данным

литературы, токсические изменения миокарда регистрируются уже на дозе в 40 мг/м^2 , а первые клинические признаки кардиотоксичности могут проявиться уже через 3 мес с момента введения препарата [16, 21].

Комбинация из вызванных антрациклином и его метаболитами повреждений, их репарация приводят к развитию «антрациклин-индуцированной кардиомиопатии». Это дозозависимое, некоронарогенное, очаговое заболевание миокарда, проявляющееся структурно-функциональными изменениями ЛЖ (ремоделированием), прогрессивным снижением функции ЛЖ с развитием ЗСН [7, 21]. По определению М. Pfeffer, ремоделирование – это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [3]. Ремоделирование представляет собой компенсаторный процесс, направленный на поддержание контрактильной функции ЛЖ за счет гипертрофии миокарда и расширения камер сердца [2, 12, 23]. Однако прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатация полостей и, как следствие, изменение геометрии ЛЖ представляют собой ранний патогенетический процесс, который дает начало и способствует развитию сердечной недостаточности (СН) [12].

Первоначально ремоделированием обозначали структурно-геометрические изменения ЛЖ, развивающиеся после острого инфаркта миокарда. В дальнейших исследованиях было подчеркнута значимость ремоделирования ЛЖ в развитии гипертонической болезни, ХСН, первичных поражениях миокарда, к которым относится и антрациклиновая кардиомиопатия [12, 13].

Динамические изменения геометрии ЛЖ во время сердечного цикла, от более эллипсоидной в систолу к более сферичной в диастолу, представляют собой обязательный компонент нормальной систолической и диастолической функции желудочка. Изменение геометрии ЛЖ увеличение индексов конечной диастолической (ИСd) и конечной систолической сферичности (ИСs), нарушение систолической эллиптификации ЛЖ, представляют собой ранний патогенетический процесс, который дает начало и способствует развитию СН. Именно ремодели-

рование желудочка, а не его сократительная дисфункция определяет степень снижения фракции выброса (ФВ) [12].

Для оценки функционального состояния миокарда ЛЖ в процессе химиотерапии доксорубицином самым доступным и информативным методом по-прежнему остается ЭхоКг, поскольку электрокардиография (ЭКГ) в процессе лечения доксорубицином не отражает происходящих нарушений ЛЖ, а эндомиокардиальная биопсия не может быть рекомендована для повседневного использования [6, 8]. Первоначально токсическое влияние антрациклинов на инотропную функцию ЛЖ определяли по изменению ФВ в динамике [6]. Но есть данные, что ФВ не является чувствительным и ранним показателем нарушений систолической функции ЛЖ [6, 20].

Вместе с тем в современной литературе представлено недостаточное количество клинических исследований, изучающих структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ на фоне доксорубицина. Механизмы ремоделирования, его детерминанты и гемодинамические эффекты в зависимости от дозы доксорубицина остаются до конца не изученными. С одной стороны, широкое применение препарата в онкологической практике, успехи в лечении злокачественных новообразований и рост числа длительно «живущих» пациентов, с другой стороны, увеличение смертности от сердечно-сосудистой патологии в России, в которую вносит определённый вклад доксорубицин, объясняет высокий интерес онкологов и кардиологов к антрациклиновой кардиомиопатии, приводящей к развитию фатальной ЗСН.

Цель исследования – изучить в динамике механизмы ремоделирования ЛЖ, его детерминанты и гемодинамические эффекты, в зависимости от дозы доксорубицина у больных раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы

Обследовали 42 женщины, страдающие РМЖ, в возрасте от 30 до 56 лет (средний возраст $43,7 \pm 1,43$ года). Критерии включения в исследования: отсутствие кардиологической патологии по данным анамнеза, ЭКГ, 2мЭхоКГ

и опросника Роуза. Больным проводилась полихимиотерапия (ПХТ) с доксорубицином от 4 до 6 циклов по схеме ФАС (циклофосфан 500 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², внутривенно в 1-й день, интервал между циклами – 21 день) или САФ (циклофосфан 100 мг/м² с 1-го по 14-й день внутримышечно, 5-фторурацил 500 мг/м² и доксорубин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й день, повторение цикла каждые 4 нед) [8]. Максимальная кумулятивная доза доксорубина не превышала 550 мг/м². Время наблюдения за пациентами в среднем составило 6 мес с момента начала ПХТ. Всем исследуемым до начала лечения выполнялось 2мЭхоКГ на аппарате Siemens G-50, затем исследование повторялось в процессе и по завершении ПХТ. Было выделено три группы больных, в зависимости от дозы доксорубина – 108,66 ± 4,66 мг/м² (группа 1), 193,45 ± 4,37 мг/м² (группа 2) и 304,02 ± 4,75 мг/м² (группа 3). Группу контроля составили 42 женщины в возрасте от 29 до 52 лет (средний возраст 43,75 ± 2,09 года). Достоверных отличий по среднему возрасту в сравниваемых группах выявлено не было.

В своём исследовании мы определяли конечно-диастолический (КДО, мл), конечно-систолический (КСО, мл) и ударный (УО, мл) объемы ЛЖ, минутный объем кровотока (МОК, мл), фракцию выброса (ФВ, %), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда левого желудочка (Vcf). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по методике «площадь – длина», полученные объемные показатели индексировались по отношению к площади поверхности тела (ИММЛЖ). В качестве верхней границы ИММЛЖ использовалось значение для женщин 104 г/см², по данным De Simone [4].

Рассчитывались основные структурно-геометрические и функциональные параметры ремоделирования ЛЖ:

- Индекс сферичности в систолу и диастолу (ИСс, ИСд):

ИСс=КСР/продольный размер ЛЖ в систолу;

ИСд=КСР/продольный размер ЛЖ в диастолу;

- Интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), рассчитываемый как отношение ФВ/ИСд;

- Индекс относительной толщины стенок в диастолу (ОТС):

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР},$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС стенки выделялись следующие геометрические типы ЛЖ [3, 4]:

1) нормальная геометрия (ИММЛЖ ≤ N, ОТС < 0,45);

2) концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ ≤ N, ОТС ≥ 0,45);

3) концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > N, ОТС ≥ 0,45);

4) эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > N, ОТС < 0,45).

Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные ошибки (m). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Изменение объемных характеристик, демонстрирующих прогрессирующее увеличение полости ЛЖ в обе фазы сердечного цикла, проявлялось достоверным увеличением КДО и КСО ЛЖ во всех исследуемых группах (таблица). Гемодинамические изменения характеризовались достоверным ростом УО и МОК в первой и третьей группах и недостоверным снижением (p > 0,05) показателей во второй группе. По мере увеличения суммарной дозы доксорубина отмечено статистически недостоверное (p > 0,05) уменьшение показателя ФВ. Динамика изменений со стороны Vcf имела аналогичную тенденцию: увеличение в первой группе и постепенное снижение с ростом кумулятивной дозы доксорубина, но данные изменения не были достоверны (p > 0,05).

Одновременно с объемными параметрами во всех группах происходил достоверный (p < 0,05)

Таблица

Средние значения исследуемых показателей в зависимости от полученной кумулятивной дозы доксорубицина по данным эхокардиографического исследования (M±m)

Показатели	Группа контроля n=42	Группа 1 n=40	Группа 2 n=40	Группа 3 n=41	p
	1	2	3	4	
КДО (мл)	93,55±3,09	115,83±4,1	105,35±4,23	107,7±3,9	p2.1.<0,01 p2.3.>0,05 p3.1.<0,05 p2.4.>0,05 p4.1.<0,01 p3.4.>0,05
КСО (мл)	26,06±1,36	30,75±1,8	30,85±1,47	32,54±1,73	p2.1.<0,05 p2.3.>0,05 p3.1.<0,05 p2.4.>0,05 p4.1.<0,01 p3.4.>0,05
УО (мл)	67,15±2,37	85±3,47	74,35±3,5	75,22±2,97	p2.1.<0,01 p2.3.<0,05 p3.1.>0,05 p2.4.>0,05 p4.1.<0,05 p3.4.>0,05
МОК (мл)	4851,05±192,3	6380,7±319,63	5508,17±289,1	5898,7±260,52	p2.1.<0,01 p2.3.<0,05 p3.1.>0,05 p2.4.>0,05 p4.1.<0,01 p3.4.>0,05
ФВ (%)	72,11±1,16	73,21±1,38	70,39±1,15	69,75±1,25	p2.1.>0,05 p2.3.>0,05 p3.1.>0,05 p2.4.>0,05 p4.1.>0,05 p3.4.>0,05
Vcf	1,37±0,04	1,4±0,05	1,35±0,04	1,3±0,04	p2.1.>0,05 p2.3.>0,05 p3.1.>0,05 p2.4.>0,05 p4.1.>0,05 p3.4.>0,05
ММЛЖ (г)	154,55±5,17	224,64±11,63	198,32±8,2	232,35±8,65	p2.1.<0,01 p2.3.>0,05 p3.1.<0,01 p2.4.>0,05 p4.1.<0,01 p3.4.<0,01
ИММЛЖ (м ²)	90,24±2,48	128,35±6,15	116,6±3,84	132,46±4,53	p2.1.<0,01 p2.3.>0,05 p3.1.<0,01 p2.4.>0,05 p4.1.<0,01 p3.4.<0,01
ОТС	0,41±0,01	0,42±0,01	0,43±0,01	0,47±0,01	p2.1.>0,05 p2.3.>0,05 p3.1.>0,05 p2.4.>0,05 p4.1.<0,05 p3.4.>0,05
ИСs	0,45±0,01	0,5±0,02	0,51±0,01	0,51±0,01	p2.1.<0,05 p2.3.>0,05 p3.1.<0,01 p2.4.>0,05 p4.1.<0,01 p3.4.>0,05
ИСd	0,69±0,01	0,76±0,02	0,74±0,02	0,73±0,01	p2.1.<0,01 p2.3.>0,05 p3.1.<0,01 p2.4.>0,05 p4.1.<0,05 p3.4.>0,05
ИСИР	105,11±2,86	96,42±3,22	96,5±2,45	96,46±2,33	p2.1.<0,05 p2.3.>0,05 p3.1.<0,05 p2.4.>0,05 p4.1.<0,05 p3.4.>0,05

прирост ММЛЖ и ИММЛЖ. Увеличение ММЛЖ по мере нарастания кумулятивной дозы доксорубицина сопровождалось ростом индекса ОТС во всех группах, однако достоверными эти изменения оказались только в третьей группе. Геометрия ЛЖ в группах исследуемых больных изменялась следующим образом: на дозах доксорубицина 108,66 ± 4,66 и 193,45 ± 4,37 мг/м² происходило развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ИММЛЖ>104 мг/м², ОТС<0,45),

а на дозе 304,02±4,75 мг/м² – концентрической гипертрофии (ИММЛЖ>104 мг/м² и ОТС≥0,45). Степень гипертрофии увеличивалась с нарастанием дозы доксорубицина. Известно, что увеличение ММЛЖ является более строгим предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем уровень АД и другие факторы риска [10, 12]. Исследованиями M. Kogen et al. [22] показано, что наихудший прогноз в плане осложнений и смертности регистрировался пре-

имущественно у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ.

В группе контроля ЛЖ имел форму вытянутого эллипса со значением ИС $0,45 \pm 0,01$ в систолу и ИС $0,69 \pm 0,01$ в диастолу. У пациентов с антрациклиновым поражением миокарда происходило изменение геометрии ЛЖ от эллипсоидной к сферичной. Из таблицы видно, что увеличение показателей ИСs и ИСd наблюдаются уже в первой группе больных, а по мере увеличения дозы цитостатика изменения индексов сферичности сохраняются. Поражение миокарда сопровождалось изменениями другого показателя общей геометрии ЛЖ – индекса ОТС ЛЖ. В группе контроля этот показатель составил $0,41 \pm 0,01$. Рост суммарной дозы доксорубина сопровождался постепенным нарастанием ОТС ЛЖ. Доза доксорубина $304,02 \pm 4,75$ мг/м² характеризовалась достоверным увеличением ОТС ($p < 0,05$), что отражает неблагоприятный процесс преобладания гипертрофии ЛЖ над его дилатацией и является важным компонентом адаптивного характера ремоделирования ЛЖ.

В качестве показателя, отражающего взаимосвязь систолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии, мы использовали отношение ФВ/ИСd – интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) [4]. Производный показатель, позволяющий оценить сократительную способность миокарда в зависимости от степени его сферификации, был достоверно ниже во всех трех группах по сравнению с группой контроля. Низкие значения ИСИР указывают на снижение сократительной способности миокарда, связанные с изменением геометрии ЛЖ и развитием сферификации.

Структура и функция ЛЖ тесно взаимосвязаны. Возникновение дисфункции ЛЖ сопровождается включением комплекса компенсаторных механизмов, как срочных, так и долговременных, целью которых является поддержание насосной функции сердца и сердечного выброса. Длительное повреждающее действие на миокард ограничивает значение срочных компенсаторных механизмов и способствует установлению длительных компенсаторных механизмов, включающих увеличение объема и массы ЛЖ, которые наряду с изменением геометрии камеры составляют понятие «remo-

делирование» ЛЖ. По данным исследований последних лет, систолическую дисфункцию предлагают рассматривать как следствие структурного изменения желудочков, в первую очередь их дилатации [13].

Полученные нами результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований [12], где при изучении геометрии ЛЖ после серии инъекций доксорубина, по мере развития кардиомиопатии, было выявлено раннее нарушение систолической эллиптификации ЛЖ, в то время как общепринятые параметры гемодинамики (ФВ, УО, СИ) еще оставались в пределах нормы. В нашем исследовании изменения сферичности и массы миокарда ЛЖ не сопровождалась достоверным снижением ФВ.

Геометрия ЛЖ играет центральную роль в нормальной функции и в процессе ремоделирования сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Утрата нормальной эллипсоидной формы ЛЖ является ранним признаком поражения сердца, который предшествует и может стать пусковым стимулом к развитию ХСН [12, 13].

Всё изложенное позволяет говорить о самых начальных, ещё структурных, а не функциональных проявлениях ремоделирования сердца у больных с исходно нормальными структурно-функциональными характеристиками ЛЖ. Можно предположить, что у пациентов с сопутствующей патологией сердца – артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца – процессы, характеризующие ремоделирование на фоне лечения антрациклиновыми препаратами, будут носить более выраженный характер. Это предположение требует дополнительного исследования.

Выводы

1. Кардиотоксический эффект антрациклинов проявляется запуском механизмов ремоделирования левого желудочка и характеризуется развитием дозозависимых изменений миокарда левого желудочка. Так, признаки эксцентрической гипертрофии миокарда определяются на кумулятивной дозе доксорубина, равной $108,66 \pm 4,66$ мг/м² и $193,45 \pm 4,37$ мг/м², а доза $304,02 \pm 4,75$ мг/м² приводит к формированию концентрической гипертрофии миокарда левого

желудочка, которая является фактором высокого риска развития и смертности от застойной сердечной недостаточности.

2. Выявленные нарушения геометрии левого желудочка (трансформация систолической эллиптификации левого желудочка в сферификацию) являются предиктором дисфункции левого желудочка, а впоследствии и сердечной недостаточности, когда общепринятые параметры гемодинамики еще остаются в пределах нормы.

3. Фракцию выброса левого желудочка необходимо использовать в качестве клинического маркера структурно-функциональных изменений миокарда в динамике по мере их прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью // Кардиология. 1996. № 4. С. 15–22.
2. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // Тер. архив. 1994. Т. 66, № 9. С. 3–7.
3. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. Т. 4, № 2. С. 107–110.
4. Васюк Ю.А., Козина А.А., Ющук Е.Н. и др. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сердечная недостаточность. 2003. Т. 4, № 2. С. 79–80.
5. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кириенко Т.С. и др. Изменение внутрисердечной гемодинамики под влиянием антрациклинов // Вісн. Харк. Нц. университета. 2003. № 597. С. 16–21.
6. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности ее предупреждения кардиоаномом (дексразоксан) в онкологической практике // Вопр. онкол. 2001. Т. 47, № 1. С. 119–122.
7. Капелько В.И. Ранняя стадия кардиомиопатии: механизмы повреждения и компенсации // Российский физиологический журнал. 1999. Т. 85, № 7. С. 931–940.
8. Катамадзе Н.А., Ларцулиани К.П., Кикнадзе М.П., Бегишвили Н.Н. Структурно-функциональные показатели левого желудочка при химиотерапии доксорубицином и при

идиопатической дилатационной кардиомиопатии // Сердечная недостаточность. 2005. Т. 6, № 6. С. 234–236.

9. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2000. 128 с.

10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I: Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность // Кардиология. 2003. № 10. С. 99–104.

11. Стинг С.Н. Внезапная смерть и аритмии, осложняющие течение сердечной недостаточности: Международное руководство по сердечной недостаточности. М.: МЕДИА СФЕРА, 1995. С. 57–64.

12. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности кровообращения // Кардиология. 1997. № 5. С. 63–70.

13. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда // Кардиология. 1997. № 2. С. 10–15.

14. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7, № 3. С. 112–115.

15. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. 2004. № 2. С. 82–86.

16. Cardinale D., Sandri M., Martinoni A. et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I breast cancer treated with high-dose chemotherapy // Ann. Oncol. 2002. Vol. 13. P. 710–715.

17. Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response // Clin. Cardiol. 1995. Vol. 18. P. IV-4–IV-12.

18. Cohn J.N. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 2504–2507.

19. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure // Eur. Heart J. 1997. Vol. 18. P. 208–225.

20. Goethals O., De Winter P., De Bondt J. et al. The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated cardiac damage // Ann. Oncol. 2002. Vol. 9. P. 1331–1339.

21. Justin D.L. Floyd, Duc T.N., Raymond L.L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 30. P. 7685–7696.

22. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann. Intern. Med. 1991. Vol. 114. P. 345–352.

23. Lamas G.A., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition // Am. Heart J. 1991. Vol. 121. P. 1194–1202.

Поступила 27.12.06

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.В. Авдеенко¹, Е.Л. Чойнзон¹, Л.Н. Балацкая¹, Л.И. Мусабаева¹,
Н.Г. Абдулкина², Ю.В. Горелова²

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
ФГУ «НИИ курортологии и физиотерапии» Минздравсоцразвития, г. Томск²*

Представлены результаты исследования 47 больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы. Всем пациентам проведено комбинированное лечение – операция в объеме паротидэктомии и послеоперационный курс лучевой терапии. Органосохраняющее хирургическое вмешательство с сохранением лицевого нерва выполнено 23 пациентам. Методом электронейромиографии проведена оценка динамики восстановительных процессов в п. Facialis и иннервируемой им мимической мускулатуре. Выполнена количественная оценка качества жизни больных в рамках Международного протокола с Европейской организацией исследования и лечения рака.

Установлено, что органосохраняющие операции с послеоперационной нейтронной терапией при злокачественных новообразованиях околоушной слюнной железы не приводят к значительным нарушениям функции мимической мускулатуры, речи и питания, что позволяет сократить сроки социально-трудовой адаптации и значительно улучшает качество жизни.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, околоушная слюнная железа, органосохраняющее лечение, нейтронная терапия, электронейромиография, качество жизни.

ASSESSMENT OF FUNCTIONAL DISTURBANCES AND LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH PAROTID SALIVARY GLAND CANCER AFTER COMBINED MODALITY TREATMENT

M.V. Avdeenko¹, E.L. Choinzonov¹, L.N. Balatskaya¹, L.I. Musabaeva¹,
N.G. Abdulkina², Yu.V. Gorelova²

*Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Tomsk¹
Health-Resort and Physiotherapy Research Institute, Tomsk²*

The study results for 47 patients with parotid salivary gland cancer have been presented. All patients underwent parotidectomy followed by radiation therapy. Facial nerve-preserving surgery was performed to 23 patients. The assessment of restorative processes in mimic musculature innervated with facial nerve was carried out by means of electroneuromyography method. The quantitative assessment of patients' life quality was made using the International Protocol with European Organization of Cancer Research and Treatment. Organ-preserving surgeries followed by neutron therapy have been found to result no in significant disturbances of mimic musculature function, speech and nutrition in patients with parotid salivary gland cancer. It allows the period of social-labor adaptation to be shortened and life quality of patients to be improved.

Key words: cancer, parotid salivary gland, organ-preserving surgery, neutron therapy, electroneuromyography, life quality.

Злокачественные опухоли околоушных слюнных желез в структуре всех новообразований больших слюнных желез встречаются в 10–46%, что составляет 0,5–1 % от всей онкологической патологии. Наиболее часто они выявляются у больных в возрасте 30–60 лет [4].

Лечебная тактика основывается, как правило, на комбинации хирургического и лучевого методов. Традиционным считается проведение фотонной терапии на дооперационном этапе

и выполнение оперативного вмешательства в объеме паротидэктомии с резекцией лицевого нерва. По мнению А.И. Пачеса [4], только в этом случае можно говорить о радикально выполненной операции. Ввиду того, что метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдаются в 9–50 % случаев, в зависимости от степени дифференцировки опухоли, что является прогностически неблагоприятным фактором, в обязательном порядке необходимо производить

удаление регионарных лимфатических узлов в едином блоке с железой, пораженной опухолью [5, 6].

С момента появления метода нейтронной терапии эффективность лучевого лечения рака околоушных слюнных желез возросла [3]. Быстрые нейтроны более эффективны при лечении радиорезистентных опухолей благодаря радиобиологическим особенностям своего действия. К ним относится меньшая зависимость повреждения от фазы клеточного цикла, от степени насыщения клеток кислородом, низкая вероятность репарации сублетальных повреждений, меньшее различие в радиочувствительности злокачественных клеток по сравнению с фотонным излучением [9].

Нарушение функции лицевого нерва при выполнении оперативного вмешательства на околоушной слюнной железе является одной из актуальных проблем и определяется как распространённостью заболевания, так и значительной частотой развития послеоперационных осложнений при резекции лицевого нерва [7, 10, 11]. Двигательный дефицит мимической мускулатуры, возникающий вследствие травмы, приводит не только к косметическому дефекту, но и к нарушению актов жевания и глотания, речевой функции, логофталму.

Развитие новых методов комбинированного лечения и совершенствование реабилитационных мероприятий диктуют необходимость изучения качества жизни у данной категории больных, так как в современных условиях результаты лечения необходимо оценивать не только по критерию выживаемости, но и по специальным показателям качества жизни [1, 8]. Это особенно актуально при лечении новообразований околоушной железы, поскольку нарушения функции лицевого нерва после хирургического лечения неблагоприятно отражаются на физическом состоянии, психоэмоциональной сфере больных, нередко вызывают длительное нарушение трудоспособности и существенно снижают качество жизни.

Целью нашего исследования является оценка функционального состояния лицевого нерва и качества жизни больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы после комбинированного лечения.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 47 больных, которые были распределены на 4 клинические группы в соответствии с проводимым лечением. Основными критериями распределения послужили способ оперативного вмешательства и методика проводимой лучевой терапии. Пациентам первой группы на первом этапе выполнялось оперативное вмешательство в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи и паротидэктомии с резецированием лицевого нерва, а в послеоперационном периоде проводился курс сочетанной нейтронно-фотонной терапии (второй этап лечения). Пациентам второй группы оперативное лечение выполнялось в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи и паротидэктомии с сохранением лицевого нерва и послеоперационным курсом сочетанной нейтронно-фотонной терапии. Больные третьей и четвертой групп распределены по методике оперативного вмешательства в том же соответствии, что и в первых двух, однако вторым этапом им проводилась фотонная терапия. Способы комбинированного лечения злокачественных новообразований околоушных слюнных желез с резекцией лицевого нерва и послеоперационной нейтронной терапией, а также органосохраняющего лечения с препаративкой лицевого нерва и послеоперационной нейтронной терапией защищены патентами РФ № 211458993 и № 2206277 [3, 9].

Нейтронная терапия проводилась на циклотроне У-120, средней энергией 6,3 МэВ – для больных первой группы двумя фракциями в нед, РОД 1,4–2,0 Гр, до СОД 40–45 изоГр. Пациенты второй группы получали нейтронную терапию РОД 2,0–2,4 Гр двумя фракциями в нед с интервалом 48–72 ч до СОД 35–40 изоГр. При наличии метастазов лучевая терапия дополнялась фотонным компонентом на зону регионарного лимфооттока.

Пациентам первой группы с целью объективизации функциональных показателей проводилось электронейромиографическое исследование лицевого нерва на аппарате «Нейромиан», с программным обеспечением «Нейротест». Данная работа выполнялась на базе ФГУ «НИИ курортологии и физиотерапии» в рамках совместного протокола научных исследований.

Распределение пациентов в зависимости от способа лечения

Группы больных	Методика лучевой терапии	Объем оперативного вмешательства	Количество пациентов	
			абс. ч.	%
I	Сочетанная нейтронно-фотонная терапия	Органосохраняющее	23	48,9
II		С резекцией лицевого нерва	11	23,4
III	Фотонная терапия	Органосохраняющее	5	10,6
IV	С резекцией лицевого нерва		8	17,1
Всего			47	100

Электронейромиографическое исследование проводилось непосредственно после окончания комбинированного лечения, через 3 и 6 мес после завершения лечения. Изучали динамику показателей n. facialis и иннервируемых им мышц m. Orbicularis oculi, m. Nasalis, m. Orbicularis oris. Определяли амплитуды вызванных мышечных потенциалов (М-ответ) при стимуляции двигательных точек нервов и скорость проведения импульсов по эфферентным волокнам нерва.

Количественная оценка качества жизни данной группы больных проведена в рамках Международного протокола с Европейской организацией исследования и лечения рака с помощью анкет-опросников общего EORTC QLQ-30 (version 3.0) и специфического для опухолей головы и шеи QLQ-H&N35. Исследования выполнялись до начала комбинированного лечения, после его окончания и через 6 мес после завершения лечения.

Результаты и обсуждение

При электронейромиографическом исследовании лицевого нерва у больных с органосохраняющим лечением выявлено, что у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы признаки грубой демиелинизирующей нейропатии, характеризующейся

уменьшением амплитуд М-ответов и снижением скорости проведения импульсов. Через 6 мес после окончания лечения отмечалось увеличение амплитуд М-ответов на 18–20 % и нормализация показателей скоростей проведения импульсов по эфферентным волокнам. Полученная динамика свидетельствует об ускорении процессов ремиелинизации исследуемых нервов и реиннервации мимической мускулатуры. Значительные улучшения наступали в сроки от 12 до 24 нед, что соответствует общей статистике восстановления посттравматических поражений периферических нервов [2].

Изучение качества жизни в сравнительном аспекте показало, что органосохраняющее комбинированное лечение с послеоперационной нейтронной терапией пациентов со злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы позволяет избежать тяжелых осложнений, связанных с параличом мимической мускулатуры. Нами исследованы показатели общего состояния здоровья, функциональные шкалы (физическое, эмоциональное и социальное функционирование) и симптоматические шкалы: речевая функция, питание, социальные контакты и открывание рта.

Данные исследования качества жизни больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы выявили

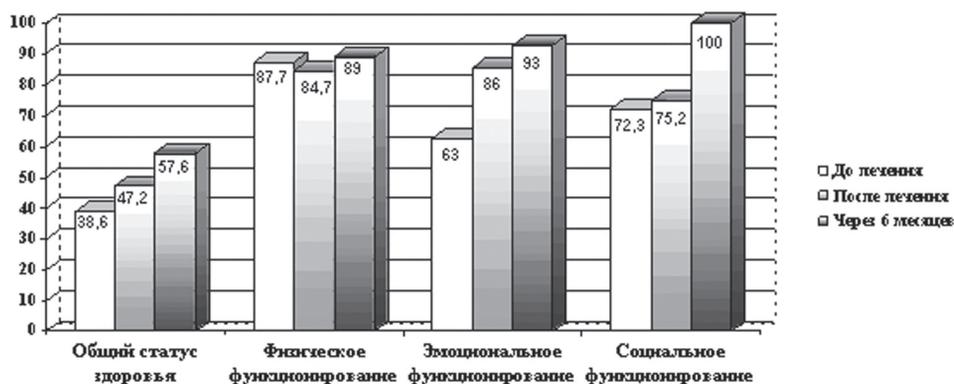


Рис. 1. Показатели общего статуса здоровья и функциональных шкал.



Рис. 2. Показатели симптоматических шкал.

положительную динамику по показателям функциональной и симптоматической шкал, а также общего статуса здоровья, от момента начала комбинированного лечения до завершения процессов восстановления через 6 мес (рис. 1). Отмечено ухудшение показателей физического функционирования и речевой функции сразу после лечения и восстановление этих показателей через 6 мес (рис. 2). Подобные результаты можно объяснить отсутствием у данной категории пациентов тяжелых последствий калечащего оперативного вмешательства с резекцией лицевого нерва и связанных с этим функциональных нарушений.

Таким образом, выполнение органосохраняющего лечения больным злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы не приводит к значительному нарушению функции мимической мускулатуры, речевой функции, питания. Проведение электронейромиографического исследования позволяет объективизировать в динамике восстановительные процессы в лицевом нерве. Комбинированное лечение с препараткой лицевого нерва и послеоперационной нейтронной терапией позволяет сократить сроки социально-трудовой адаптации и значительно улучшает качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л. Исследование качества жизни онкологических больных // Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии. 2004. Ч. I. С. 46–47.
2. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982.
3. Мусабаева Л.И. Быстрые нейтроны в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2001. Т. 46, № 5. С. 77–78.
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000.
5. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология. М., 2000.
6. Рузин Г.П., Бурых М.П. Основы технологии операций в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Харьков, 2000.
7. Сергеев В.В. Электромиографические методики в диагностике поражений лицевого нерва // Акт. вопр. совр. биологии и медицины: Сб. науч. трудов. Смоленск: СГМА, 1996. С. 152–153.
8. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д. и др. Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск: Изд-во НТЛ, 2003.
9. Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Чижевская С.Ю. и др. Результаты комбинированного и лучевого лечения злокачественных новообразований слонных желез с применением быстрых нейтронов 6,3 МэВ // Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 208–209.
10. Юдельсон Я.Б., Сергеев В.В. Паралич Белла: электромиографическая диагностика и оптимизация лечения // Акт. проблемы неврологии: Сб. науч. трудов. Днепропетровск, 1996. С. 131–132.
11. Yudelzon J.B., Klimenko I.I., Sergeev V.V., Strachunskaya E.J. The Silent Period as the Functional State Index of the Facial Nerve System // EMS J. Neurophysiology. St. Petersburg, 1995. P. 199–201.

Поступила 18.03.07

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 618.19–006.6 (571.513)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

Л.Ф. Писарева¹, И.Н. Одинцова¹, В.Д. Тимофеев², О.А. Ананина¹

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
Хакасский республиканский онкологический диспансер, г. Абакан²*

Представлены результаты комплексной оценки пространственных и временных закономерностей распространения злокачественных новообразований молочной железы на территории Республики Хакасия за период 1991–2005 гг. В динамике отмечен рост показателей заболеваемости, при этом темп прироста показателей среди женской популяции республики выше, чем в среднем по РФ.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, Республика Хакасия.

THE INCIDENCE OF BREAST CANCER IN THE KHAKASS REPUBLIC

L.F. Pisareva¹, I.N. Odintsova¹, V.D. Timofeev², O.A. Ananina¹
*Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Tomsk¹
Khakass Republic Cancer Center, Abakan²*

Results of the complex assessment of spatial and time features of breast cancer prevalence on the territory of the Khakass Republic for the period 1991-2005 have been presented. The increase in the rate of breast cancer incidence in the Republic has been registered showing higher rate of growth than the average for Russia.

Key words: breast cancer, morbidity, Khakass Republic.

В последние годы наблюдается значительный интерес к изучению различных аспектов развития патологии молочных желез, обусловленный увеличением частоты злокачественных заболеваний среди женщин различных возрастных групп. К тому же данная патология занимает одно из ведущих мест по утрате трудоспособности и причин смерти от злокачественных новообразований среди женского населения [4, 5, 7]. Анализ заболеваемости имеет значение в определении потребностей населения в онкологической помощи и разработке перспективных планов целенаправленной покупки оборудования и противоопухолевых средств, специальной подготовки кадров, а также для

всего комплекса противораковых мероприятий. Проведенные ранее эпидемиологические исследования в Сибири и Дальнем Востоке выявили территориальные различия в заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), что, очевидно, обусловлено особенностями эколого-гигиенических, медико-демографических, социальных факторов [8, 10–12].

Целью нашей работы явилась оценка эпидемиологической ситуации по раку молочной железы в Республике Хакасия, где заболеваемость населения данной патологией за период с 1991 по 2005 г. увеличилась в полтора раза.

Республика Хакасия расположена на юге Сибири, входит в состав Сибирского федерального

округа и Восточно-Сибирского экономического района. Согласно данным Всероссийской переписи населения 2002 г., на ее территории проживает 546 072 человека, из которых 207 698 человек – женщины. При этом в республике проживает 80,3 % русских, 12,0 % – хакасов, 1,7 % – немцев и 6,0 % – лиц других национальностей. Большая часть населения республики проживает в городской местности, при 70,9 % урбанизации [6, 13]. Основу промышленности республики составляют цветная металлургия, лесная (лесозаготовки, пиломатериалы, целлюлоза, бумага, картон, древесно-волоконистые и древесно-стружечные плиты), пищевая, строительных материалов, топливная (угледобыча) отрасли. В сельском хозяйстве ведущее место занимают земледелие, мясо-молочное животноводство, овцеводство и птицеводство.

Материал и методы

Анализ территориальных и возрастных особенностей заболеваемости РМЖ проводился на основании официальной учетно-отчетной документации республиканского онкологического диспансера за 1991–2005 гг. в целом и по показателям трех пятилетних периодов: 1991–1995, 1996–2000, 2001–2005 гг., в сравнении с данными по РФ 2003 г. [4].

Временные и возрастные особенности заболеваемости исследовались с помощью по-возрастных интенсивных (ИП) и стандартизованных показателей на 100 тыс. населения [1, 2]. При обработке материала использовались методы статистического анализа в предположении нормального закона распределения исходных величин. Рассчитывали средние значения, стандартные ошибки среднего. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведена прогностическая оценка уровней заболеваемости РМЖ, применен метод регрессионного анализа, позволяющий выявить аналитическую зависимость в случае линейной регрессии. Прогнозирование осуществляли путем экстраполяции тренда [14], темпа прироста, среднегодового темпа прироста [1]. Средний возраст больных РМЖ рассчитывался по методу взвешенной средней величины [11].

Результаты и обсуждение

Абсолютное число вновь выявленных больных РМЖ в республике за исследуемый период времени (1991–2005 гг.) составило 1 847 человек. При этом количество заболевших увеличилось на 54,42 %, при среднегодовом приросте 4,5 %. На долю РМЖ приходится $20,7 \pm 0,7$ % (2001–2005 гг.) от общего числа злокачественных новообразований у женщин, что соответствует 1-му ранговому месту в структуре онкозаболеваемости (рис. 1), затем следуют опухоли кожи ($14,4 \pm 0,6$ %), шейки матки ($8,7 \pm 0,5$ %) и желудка ($8,3 \pm 0,5$ %) (РФ – 19,4 % [4]). За период с 1991–1994 гг. ($17,0 \pm 0,7$ %) по 2001–2005 гг. отмечено статистически значимое (в 1,2 раза) увеличение удельного веса злокачественных новообразований молочной железы в структуре онкозаболеваемости женского населения.

Сравнение заболеваемости в различных возрастных группах населения указывает на увеличение риска заболеть с увеличением возраста, 98,6 % всех случаев рака молочной железы диагностируется у женщин старше 30 лет, 93,1 % – после 40 лет. Максимальная заболеваемость отмечается в возрастном интервале 40–60 лет – 48,9 % всех больных раком молочной железы. Это связано с тем, что в это время в организме женщины происходят гормональные изменения, обусловленные развитием климакса и наступлением менопаузы. Развитие климакса – нормальный физиологический процесс, но в этот период происходит снижение адаптационных возможностей и устойчивости эндокринной системы. Отсюда увеличение вероятности развития опухолей молочной железы [3]. Среди женского населения в возрасте до 20 лет не отмечено случаев РМЖ. С 20 лет доля данной патологии в структуре начинает увеличиваться и с 35 лет РМЖ, при максимуме в 45–49 (37,7 %), и до 65–69 лет (17,3 %) включительно РМЖ является ведущей онкопатологией среди женской популяции республики. В старших возрастных группах РМЖ уступает свои позиции злокачественным новообразованиям кожи, располагаясь на 2-м месте.

Стандартизованный показатель за период с 1991–1995 по 2000–2005 гг. в женской популяции республики РМЖ увеличился с $30,6 \text{ ‰} / 0000$

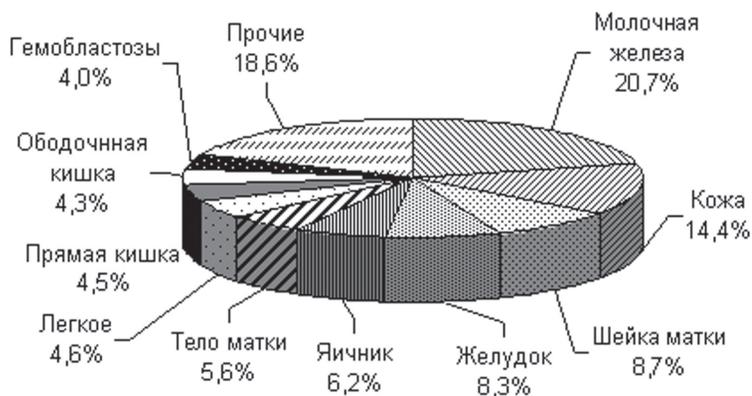


Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости женского населения республики (2001–2005 гг.)

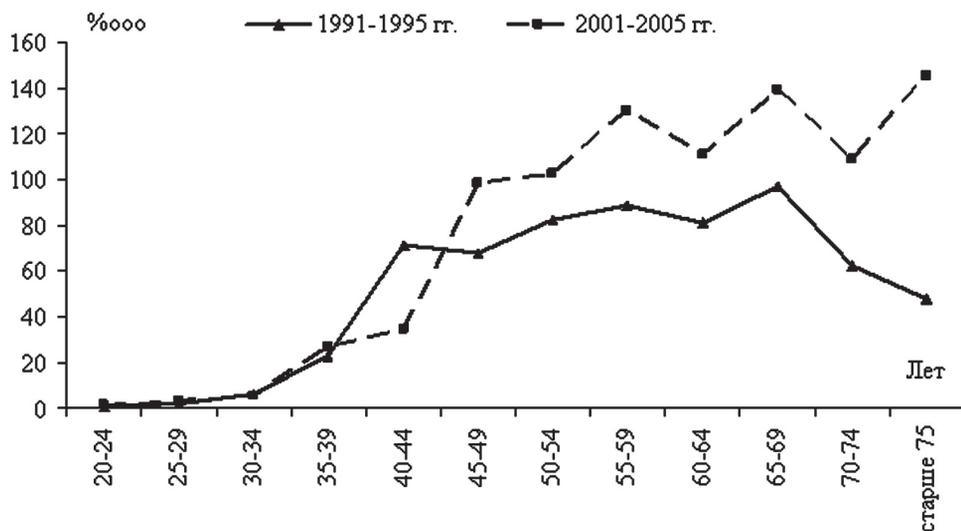


Рис. 2. Заболеваемость раком молочной железы женского населения республики Хакасия (ИП, на 100 тыс. населения)

(ДИ 30,2–31,0) до 34,4‰ (ДИ 31,8–37,0) (РФ – 38,8‰ [4]). Пик заболеваемости приходится на 65–69 лет – 97,0‰ (ДИ 73,0–126,3) и 139,3‰ (ДИ 111,3–172,2) соответственно (рис. 2).

При сопоставлении уровней заболеваемости РМЖ в возрастных группах первой и третьей пятилеток (1991–1995, 2000–2005 гг.) отмечается статистически значимая убыль заболеваемости в возрасте 40–44 года в 2,1 раза – с 71,7 (ДИ 55,3–91,3) до 34,7‰ (ДИ 25,1–46,7) и прирост показателей в 75 лет и старше в 3,0

раза (с 47,9 до 145,3‰). Средний возраст женщин, больных РМЖ (за период 2001–2005 гг.) составил $57,9 \pm 0,6$ года, что моложе на 1,5 года российского показателя (РФ – 59,4 года [3]). При этом по сравнению с периодом 1991–1995 гг. показатель изменился в сторону увеличения, что подтверждают приведенные выше данные, что РМЖ стал чаще диагностироваться в старших возрастных группах.

О динамике заболеваемости этой формы онкологической патологии говорят следующие показатели: в 1991 г. заболеваемость РМЖ соста-

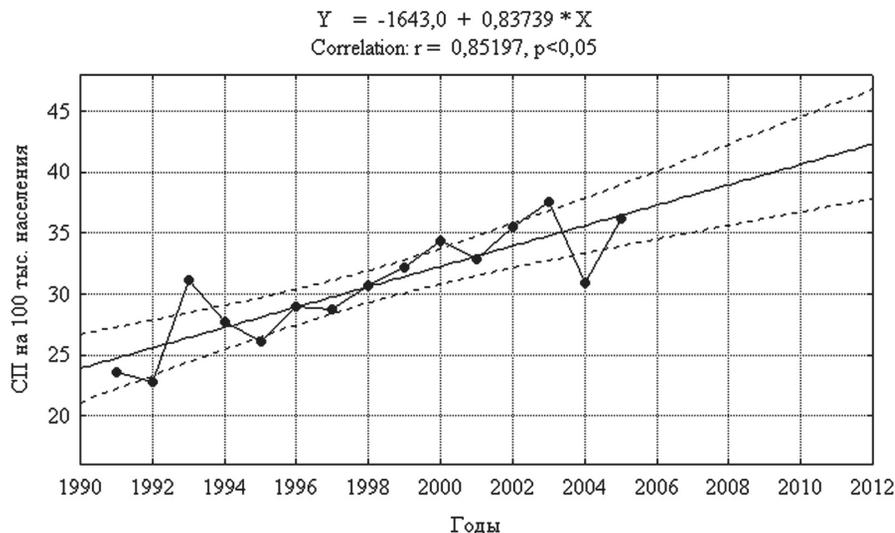


Рис. 3. Динамика и прогноз заболеваемости раком молочной железы женского населения Республики Хакасия

вила $23,6 \pm 2,7$, в 2005 г. – $36,1 \pm 3,2$ на 100 тыс. человек, т.е. выросла на 65,4 %. При этом темп прироста показателей среди женской популяции республики (53,0 %) был выше, чем в среднем по РФ – 36,7% [4] за этот же период. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости описывается уравнением линейной регрессии (рис. 3). При условии сохранения выявленных закономерностей уровень заболеваемости РМЖ в 2013 г. может достигнуть $41,9 \pm 1,4$ /₀₀₀₀.

Если за изучаемый период в популяции не произошло существенных изменений в состоянии учета и качестве диагностики, важно ответить на вопрос, в какой мере рост заболеваемости обусловлен «постарением» населения и в какой – повышением риска заболеть в связи с появлением новых или интенсификацией существующих факторов риска. Был проведен компонентный анализ интенсивных показателей заболеваемости РМЖ.

Интенсивный показатель заболеваемости женского населения республики в 2001–2005 гг. составил $48,9$ /₀₀₀₀ при приросте, по сравнению с 1991–1995 гг., в 51,6 % (рост на 11,1 % обусловлен неблагоприятными тенденциями в демографических процессах, на 37,8 % связан с увеличением риска заболеть и на 2,7 % обусловлен совместным влиянием этих двух факторов). Кумулятивный риск развития РМЖ среди

женского населения республики за исследуемый период увеличился с 3,1 % (1991–1995 гг.) до 4,4 % (2001–2005 гг.) (РФ – 4,3 % [4]).

Таким образом, проблема злокачественных новообразований молочной железы на территории Республики Хакасия является весьма актуальной в связи с ростом заболеваемости. При выявленной устойчивой тенденции роста показателей заболеваемости можно ожидать дальнейшего роста уровня заболеваемости РМЖ. В связи с неизбежностью роста заболеваемости РМЖ, которая определяется постарением населения и интегрирующим влиянием комплекса изменяющихся социальных и экологических факторов, становятся актуальными вопросы формирования групп повышенного риска и проведение организационных мероприятий, направленных на раннюю диагностику и профилактику, способствующие снижению уровня его заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В. В., Аксель Е.М. Статистическая оценка особенностей распространения и динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями: Методические рекомендации. М., 1990. 30 с.
2. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Злокачественные новообразования в СССР 1989–2005 гг. М., 1990. 147 с.
3. Долл Р., Питто Р. Причины рака. Киев: Наукова думка, 1984. 256 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2003 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова,

В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2005. 256 с.

5. *Комарова Л.Е.* Скрининг рака молочной железы // Современная онкология. 2002. Т. 4, № 2. С. 83–86.

6. *Коренные* и малочисленные народы Российской Федерации. М.: ИИЦ «Статистика России», 2005. 574 с. (Итоги Всероссийской переписи населения 2002 г.: В 14 т. / Федер. служба гос. статистики; Т.13).

7. *Липницкий Е.М., Комиссаров А.Б., Самодурова Т.Е., Топчий С.Н.* Профилактика рака молочной железы // Вестник РАМН. 2001. № 1. С. 40–44.

8. *Мерков А.М., Чаклин А.В.* Статистическое изучение злокачественных новообразований. М.: Медгиз, 1962. 219 с.

9. *Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Тахауов Р.М., Карнов А.Б.* Особенности онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. 411 с.

10. *Писарева Л.Ф.* Закономерности распространения злокачественных новообразований в регионе Сибири и Дальнего Востока: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Томск, 1997. 77 с.

11. *Марочко А.Ю., Заридзе Д.Г., Кустов В.И., Савин С.З.* Системный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями коренного национального населения Дальнего Востока. Владивосток: Дальнаука, 1999. 110 с.

12. *Чаклин А.В.* Краевые особенности распространения злокачественных опухолей. Л., 1963. 182 с.

13. *Численность* и размещение населения. М.: ИИЦ «Статистика России», 2004. 574 с. (Итоги Всероссийской переписи населения 2002 г.: В 14 т. / Федер. служба гос. статистики; Т.1)

14. *Шиган Е.Н.* Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина, 1986. 208 с.

Поступила 21.03.07

ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ДИНАМИКЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

В.А. Лебедева¹, С.В. Пушкарев¹, И.Д. Сафронов², А.Н. Трунов²

*Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава¹
ГУ «НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН», г. Новосибирск²*

Рассматриваются вопросы по изучению перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у больных с распространенным раком яичников при проведении полихимиотерапии. При этом выявлена активация процессов ПОЛ и достоверное снижение антиоксидантной активности. Полученные результаты позволяют высказаться о необходимости назначения антиоксидантной и сорбционной терапии.

Ключевые слова: рак яичников, полихимиотерапия, перекисное окисление липидов.

LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN ADVANCED OVARIAN CANCER PATIENTS DURING POLYCHEMOTHERAPY

V.A. Lebedeva, S.V. Pushkarev, I.D. Safronov, A.N. Trunov

Novosibirsk State Medical University

Research Center of Clinical and Experimental Medicine, SB RAMS, Novosibirsk

The paper deals with the problem of studying lipid peroxidation and antioxidant activity in patients with advanced ovarian cancer during polychemotherapy. Activation of lipid peroxidation and significant reduce in the level of antioxidant activity have been found. The data obtained show that it is necessary to administer antioxidant and sorption therapies.

Key words: ovarian cancer, polychemotherapy, lipid peroxidation.

Актуальной проблемой современной онкогинекологии является увеличение частоты встречаемости злокачественных опухолей яичников, основную массу которых составляют процессы III–IV стадии [1, 9]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных данной проблеме, многие механизмы развития патологического процесса остаются до конца не изученными, а разработка патогенетических обоснованных методов ранней диагностики и лечения заболевания остаётся важной и приоритетной [3, 5]. Не вызывает сомнения тот факт, что в основе патогенеза злокачественных заболеваний, в том числе и рака яичников, лежат процессы, приводящие к нарушению целостности клеточных мембран. Одним из основных механизмов их разрушения является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и свободнорадикального окисления, которые еще более усугубляются при нарастании опухолевой массы [2, 6, 8].

Несмотря на то, что опухоли яичников чувствительны к проведению лекарственной полихимиотерапии, возможности ее ограничены

у контингента с III–IV стадией в связи с токсическими осложнениями и выраженными нарушениями метаболических функций на уровне целостного организма [3, 4]. В сложившейся ситуации получается, что нарастание опухолевой массы в организме, с одной стороны, и токсическое воздействие самих лекарственных средств могут привести к утяжелению течения основного опухолевого заболевания [2, 6, 8]. Поэтому возникает необходимость разработки новых научно обоснованных подходов проведения полихимиотерапии рака яичников, основанных на использовании в схеме комплексного лечения препаратов, обладающих антиоксидантными и энтеросорбционными свойствами.

Цель исследования – изучить выраженность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных раком яичников III–IV стадии в процессе лекарственного лечения.

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели исследования было обследовано 118 женщин, из

Таблица 1

Содержание антиоксидантов в сыворотке крови у практически здоровых женщин и больных раком яичников III - IV стадии (M ± m)

Показатели	β-каротин, мкг%	Ретинол, мкг%	α-токоферол, мг%	Церулопламин, мг/л	Лактоферрин, нг/мл
Практически здоровые	395 ± 3,07	57,4 ± 2,05	1,23 ± 0,045	382,2 ± 30,2	1100 ± 400
Больные раком яичников	30,1 ± 3,34*	41,7 ± 2,34*	0,9 ± 0,074*	293,4 ± 11,65*	2138 ± 127*

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с группой практически здоровых женщин (p<0,05).

них 82 женщины были с диагнозом рак яичников III–IV стадии, средний возраст – 58,5 ± 1,15 года. Группу сравнения составили 36 практически здоровых жительниц города и области аналогичного возраста.

Клинический диагноз у обследуемых пациенток верифицировался при комплексном клиническом обследовании, с использованием дополнительных методов обследования (ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки, ректовагинальное исследование). Всем больным выполнены общие анализы крови и мочи, биохимические исследования крови (общий белок, альбумины, холестерин, триглицериды, мочевины, АСТ, АЛТ, электролиты Na и K), определение опухолевого маркера Ca-125.

Заключительный диагноз выставлялся после гистологического подтверждения злокачественного процесса. В исследуемой группе больных в 8 % случаев наблюдения гистологически подтверждена гранулёзоклеточная опухоль, а у остальных пациенток диагностирована аденокарцинома.

Курсы полихимиотерапии (ПХТ) проводились по следующим схемам:

СР (циклофосфан – 800 мг в/в, в 1-й день; платидиам – 100 мг в/в, в 3-й день, длительность проведения 7 дней); САР (циклофосфан – 800 мг, в/в, в 1-й день; платидиам – 100 мг, в/в, в 3-й день; доксорубицин – 50 мг, в/в, в 6-й день, длительность проведения 10 дней).

Состояние реакций ПОЛ в крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Исследование показателей антиоксидантной защиты в крови включало:

– определение содержания жирорастворимых антиоксидантов (β-каротина, ретинола и α-токо-

ферола) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сыворотке крови.

– определение концентраций хелаторов ионов переменной валентности лактоферрина и церулоплазмينا проводилось на тест-системах «Лактоферрин-стрип D-4156» производства Вектор-Бест и по методу Н.А. Ravin в модификации С.В. Бестужева, В.Г. Колб (1982) в сыворотке крови.

В работе использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивалась с помощью U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statgrafics. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % (p<0,05).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований была выявлена активация процессов ПОЛ у больных раком яичников. Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови обследованных женщин составило 4,39 ± 0,185 нмоль/мл (p<0,05), а в группе практически здоровых женщин – 3,22 ± 0,093 нмоль/мл. Высокий уровень МДА в сыворотке крови отмечается у 73,2 % больных раком яичников III–IV стадии.

При оценке состояния антиоксидантной системы (табл. 1) было установлено, что у больных раком яичников III–IV стадии отмечается снижение в крови содержания β-каротина на 23,8 %, ретинола – на 27,4 % и α-токоферола – на 25,5 % по сравнению показателями в группе практически здоровых женщин.

При проведении сравнительного анализа, с учетом принципов Международной класси-

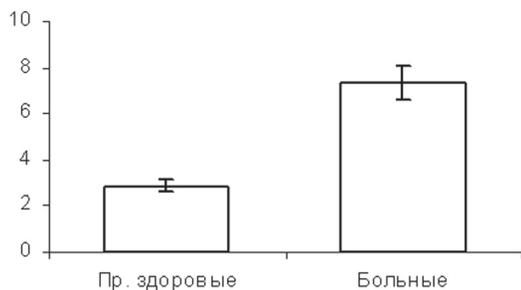


Рис. 1. Величина соотношения лактоферрин/церулоплазмин у больных раком яичников III–IV стадии и практически здоровых женщин

фикации питания, выделяющей пять статусов витаминной обеспеченности (дефицитный, маргинальный, нормальный, избыточный и токсический), было обнаружено, что суммарная величина гиповитаминозных (содержание ретинола < 40 мкг% и токоферола $< 0,7$ мг%) состояний в обследуемых группах варьирует от 27–41 % у больных раком яичников III–IV стадии, до 9–16 % у здоровых лиц.

В процессе изучения состояния следующего звена антиоксидантной системы (хеллаторов ионов металлов переменной валентности) было выявлено, что уровень активности церулоплазмينا в сыворотке крови у больных раком яичников на 23,3 % ниже, а лактоферрина на 94,4 % выше, чем в контрольной группе (табл. 1). При этом следует отметить, что в крови церулоплазмин совместно с трансферрином (лактоферрином) образуют молекулярную систему, регулирующую концентрацию восстановленных ионов железа (Fe^{2+}) и определяющую суммарную антиоксидантную активность (АОА) сыворотки

в отношении Fe^{2+} -индуцированного ПОЛ. В присутствии восстановителей из трансферрина (лактоферрина) высвобождается Fe^{2+} , который окисляется церулоплазмином в Fe^{3+} , при этом концентрация Fe^{2+} определяется соотношением трансферрин/церулоплазмин [2, 6, 8].

При расчете соотношения лактоферрин/церулоплазмин (рис. 1) было обнаружено, что данная величина у больных в 2,5 раза больше ($p < 0,05$), чем в группе практически здоровых женщин. Это, в свою очередь, может косвенно свидетельствовать о высоком уровне ионов Fe^{2+} , обладающих выраженным прооксидантным потенциалом. Корреляционная связь между содержанием лактоферрина и церулоплазмينا в крови у больных раком яичников III–IV стадии имеет достоверный отрицательный характер ($r = -0,52$, $p < 0,05$).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что одним из ведущих механизмов патогенеза рака яичников распространенных форм является окислительный стресс, характеризующийся резким увеличением в крови продуктов ПОЛ и истощением антиоксидантной защиты и, в первую очередь, компонентов жирорастворимого звена (β -каротин, ретинол, α -токоферол).

Следующим этапом исследования явилось изучение особенностей реакций ПОЛ и механизмов регуляции их активности в организме больных распространенным раком яичников при проведении курсов ПХТ. Было установлено, что содержание МДА в сыворотке крови ($4,31 \pm 0,16$ нмоль/мл) после 3-го курса ПХТ достоверно ($p < 0,05$) превышает аналогичную величину в группе больных, не получавших цитостатики ($3,89 \pm 0,15$ нмоль/мл). Высокий уровень МДА

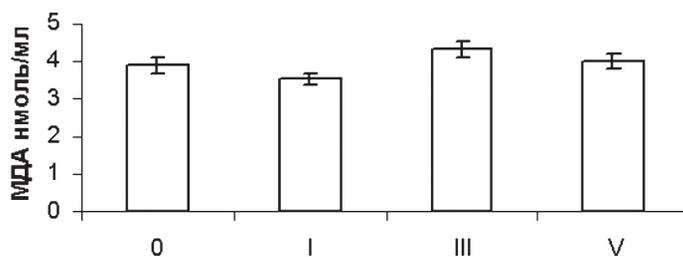


Рис. 2. Содержание МДА в сыворотке крови у больных раком яичников III–IV стадии в зависимости от количества курсов полихимиотерапии:

0 – уровень МДА до лечения; I, III, V – после соответствующих курсов ПХТ

Таблица 2

**Содержание антиоксидантов в сыворотке крови
у больных раком яичников III–IV стадии (n=50) в процессе ПХТ (M + m)**

Показатели	β-каротин, мкг%	Ретинол, мкг%	α-токоферол, мг%	Церулоплазмин, мг/л	Лактоферрин, нг/мл
До ПХТ	34,4 ± 4,11	40,4 ± 2,91	0,99 ± 0,09	292 ± 17,9	2287,5 ± 206
1-й курс ПХТ	31,7 ± 2,52	42,3 ± 2,87	0,81 ± 0,07	286,1 ± 23,1	1958,9 ± 297
3-й курс ПХТ	25,2 ± 2,57*	39,8 ± 3,84	0,89 ± 0,08	274,1 ± 21,1	1497,7 ± 189*
5-й курс ПХТ	23,9 ± 1,67*	34,4 ± 2,53*	0,79 ± 0,09*	312,3 ± 20,2	1616,7 ± 196*

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с исходными показателями до начала ПХТ (p<0,05).

в сыворотке крови у больных женщин сохраняются и после проведения 5-го курса ПХТ (4,0 ± 0,17 нмоль/мл), что, по всей вероятности, отражает прооксидантный эффект действия цитостатических препаратов (рис. 2).

При оценке состояния антиоксидантной системы было установлено, что у больных раком яичников отмечается снижение в крови содержания β-каротина после проведения 3-го и 5-го курсов ПХТ на 27 % и 31 %, а ретинола и α-токоферола после 5 курса соответственно на 15 % и 20 %, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, не получавших цитостатическую терапию. Прогрессировавшее в динамике ПХТ снижение «средних» значений концентрации жирорастворимых антиоксидантов у больных наблюдалось и при анализе уровня хеллаторов ионов металлов переменной валентности (табл. 2).

В процессе специального лечения уровень лактоферрина в сыворотке крови у больных раком яичников снижается после 3-го курса ПХТ на 34,5 %, а после 5-го курса ПХТ на 29,3 %, что может привести не только к неконтролируемой интенсификации ПОЛ, но и к изменению целого ряда лактоферрин зависимых реакций: неспецифического иммунитета, гемостаза и миелопоэза и др. Следовательно, при проведении лечебных курсов ПХТ у больных раком яичников III–IV стадии происходит рост активности реакций ПОЛ и снижение содержания антиоксидантов в крови.

Таким образом, основываясь на литератур-

ных данных и собственных результатах, можно утверждать, что одним из неспецифических патогенетических механизмов канцерогенеза является окислительный стресс [6, 7]. Его проявление в организме больных сопровождается развитием дисбаланса в системе «ПОЛ – антиоксиданты» и утяжелении течения основного заболевания. Уровень баланса в соотношении «ПОЛ – антиоксиданты» является важным прогностическим критерием, который может использоваться как в диагностике, так и на этапах лечения злокачественных опухолей яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Казаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичников. М., 2001. 147 с.
2. Бойцова Л.В. Изменения антиоксидантной системы глутатиона как показателя цитотоксического действия платидиама // Труды Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Киев, 2001. Т. 10. С. 25–30.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 2002. 534 с.
4. Генис Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции. М., 1997. 622 с.
5. Горбунова В.А. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001. 176 с.
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука, 2001. 343 с.
7. Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-н/Д, 1995. 176 с.
8. Baveye S., Ellass E., Mazurier J. et al. Lactoferrin: a multifunctional of glycoprotein involved in the modulation of inflammatory process // Lab. Med. 1999. Vol. 37. P. 281–286.
9. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2001 // Cancer J. Clin. 2001. Vol. 51. P. 5–36.

Поступила 10.01.07

КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КОЖИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ КРОПАНОЛА

М.Н. Кетова¹, Е.П. Красноженов¹, В.Е. Гольдберг², М.В. Чубик³

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²
Томский политехнический университет³*

Изучена возможность применения кропанол – препарата биологического происхождения – для коррекции состава нормальной микрофлоры организма у больных раком молочной железы в условиях проведения противоопухолевой химиотерапии. Обнаружено, что на фоне использования кропанол снижается количество микроорганизмов, несущих признаки патогенности. Кроме того, нормализуются показатели кислотности и бактерицидности кожи.

Ключевые слова: рак молочной железы, кропанол, химиотерапия, бактериальная резистентность кожи.

BACTERIAL SKIN RESISTANCE IN BREAST CANCER PATIENTS ON THE BACKGROUND OF CROPANOL ADMINISTRATION

M.N. Ketova¹, E.P. Krasnozhenov¹, V.E. Goldberg², M.B. Chubik³
*Siberian State Medical University, Tomsk¹
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Tomsk²
Tomsk Polytechnic University³*

Feasibility of administering cropanol, agent of biological origin, for the correction of normal microflora in breast cancer patients under conditions of anti-tumor chemotherapy has been studied. Administration of cropanol has been found to result in decrease in amount of microorganisms carrying signs of pathogenicity. Moreover, parameters of skin bactericidal action and acidity become normal.

Key words: breast cancer, cropanol, chemotherapy, bacterial resistance of skin.

Микробная колонизация рассматривается как процесс расселения микроорганизмов на коже, слизистых оболочках, на раневой поверхности, что сопровождается их размножением. Изменения в видовом и количественном составе микрофлоры различных биотопов человека могут происходить при инфекционных процессах различной этиологии, после хирургических операций, при стрессовых воздействиях, использовании антимикробных и цитостатических препаратов [5].

У онкологических больных нарушения колонизационной резистентности могут быть связаны с подавлением иммунных сил организма, обусловленным влиянием на организм опухоли, возможным длительным антибактериальным лечением до поступления в стационар и цитостатической болезнью в результате химиотерапии. Резистентность макроорганизма может быть восстановлена не только с помощью медикаментозной терапии, но и применением средств алиментарной природы – специализированных продуктов, рационов или биологически активных добавок с направленными лечебно-профилактическими свойствами [2].

Кропанол разработан НИИ фармакологии ТНЦ РАМН (г. Томск) и представляет собой субстанцию крови алтайского марала, взятую в период резки пантов и переработанную по запатентованной технологии низкотемпературного обезвоживания и стерилизации. Технология получения кропанол позволяет сохранить весь комплекс биологически активных веществ: макро- и микроэлементов, аминокислот, пептидов, липидов, оснований нуклеиновых кислот, а главное – биоэнергетической информации [6]. По своей адаптогенной активности кропанол превосходит пантокрин и такие известные растительные препараты, как настойка женьшеня, экстракты элеутерококка и радиолы розовой. Он активнее пантокрин в 7–8 раз практически по всем показателям, и его нельзя заменить пантокрином вне зависимости от доз и режимов применения [7].

Действие кропанол направлено на пробуждение и включение внутренних резервов организма, восстановление физиологических функций, подъем иммунного статуса. Результатом является повышение общей сопротивляемости организма к различным заболеваниям, вызванными инфек-

циями, несбалансированным питанием, условиями труда, стрессами или экологическими воздействиями.

В данной работе мы оценивали влияние кропанола на состояние колонизационной резистентности организма онкологических больных в условиях химиотерапии.

Материал и методы

Было проведено исследование количественного и качественного состава дермальной микрофлоры, кислотности и бактерицидности кожи 42 женщин в возрасте 24–60 лет, больных раком молочной железы, прошедших курс химиотерапии по схеме CAF. Исследуемый материал забирали с соблюдением необходимых требований при поступлении пациенток в клинику (до курса химиотерапии), после проведения первого и второго курса химиотерапии, а также после проведения коррекции препаратом кропанол. Определение кислотности кожи проводили с помощью рН-метра 673М на предплечье и молочных желез. Для оценки бактерицидной активности использовали метод Н.Н. Клемпарской [3]. Изучение спектра микроорганизмов и их свойств проводили по общепринятым методикам [1]. Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6.0». Использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона [4].

Результаты и обсуждение

Кислотность кожи предплечья до начала противоопухолевой терапии отличалась более низкими значениями рН – $5,8 \pm 0,36$, чем после проведения курса химиотерапии – $7,87 \pm 0,7$. Введение кропанола снижало рН кожи предплечья до $6,06 \pm 0,65$. Кожа молочных желез до проведения курса химиотерапии значительно не различалась по кислотности пораженной и непораженной груди и составляла $5,6 \pm 0,32$. После первого курса химиотерапии рН кожи увеличилась и составляла на пораженной и непораженной груди $8 \pm 1,1$ и $8,05 \pm 1,06$ соответственно. Введение кропанола приводило к снижению этого показателя на непораженной груди до $5,94 \pm 1,06$.

Бактерицидная активность кожи предплечья у больных раком молочной железы после проведения химиотерапии была снижена – $82,8 \pm 1,9$ % по сравнению с группой пациентов до лечения – $92,9 \pm 2,06$ %. После введения кропанола показатель не достигал исходного значения и составлял $92,1 \pm 1,4$ %. Кожа в области патологического очага до проведения химиотерапии имела индекс бактерицидности, равный $90,34 \pm 3,25$ %. После проведения химиотерапии он уменьшился и составил $79,34 \pm 2,45$ %. Введение кропанола приводит к повышению показателя бактерицидности кожи до $87,3 \pm 2,4$ %.

При изучении микробного пейзажа и свойств выделенных микроорганизмов использовали смывы с области межпальцевых промежутков рук, области предплечья, груди. Исследования проводили в различные сроки химиотерапии.

Микрофлора кожи предплечья до проведения химиотерапии была насыщена представителями рода стафилококков – $42,3 \pm 2,53$ %. Выделенные стафилококки не имели признаков вирулентности – низкими была гемолитическая $1,3 \pm 0,2$ %, лецитиназная $1,2 \pm 0,4$ %, коагулазная $2,3 \pm 0,3$ % активность. Кроме того, микробный пейзаж был представлен стрептококками – $6,27 \pm 1,4$ %, вибрионами – $10,8 \pm 4,1$ %, нейссериями – $3,6 \pm 1,7$ % и коринебактериями – $31,5 \pm 1,7$ %. После проведения первого курса химиотерапии разнообразие высеваемых микроорганизмов сократилось. При этом повысилась высеваемость золотистого стафилококка – $40,3 \pm 3,8$ %, нейссерий – $24,8 \pm 2,3$ %. Увеличился процент стафилококков, проявляющих гемолитическую – $45 \pm 3,12$ %, лецитиназную – $23 \pm 1,2$ %, плазмокоагулазную – $32 \pm 2,1$ % активность. При введении кропанола увеличивался процент высеваемости стафилококков до $26,4 \pm 3,1$ %, из них обладали гемолитической активностью – $12 \pm 1,3$ %, лецитиназной – $16 \pm 2,4$ %, плазмокоагулазной – $4,5 \pm 3,2$ %.

Исследование кожи межпальцевых промежутков рук до проведения курса химиотерапии выявило стафилококков в $23,9 \pm 2,4$ % случаев, нейссерий – $20 \pm 3,01$ % и микроорганизмов семейства энтеробактерий – $17,7 \pm 3,3$ %, также встречались грибы рода *Candida* – $6,4 \pm 2,2$ %. Частота высеваемости стафилококков, гемолизующих эритроциты, составляла $4,9 \pm$

2,5 %, обладающих лецитиназной активностью – $8,4 \pm 2,3$ %, плазмокоагулазной – $3,43 \pm 3,23$ %. После проведения курса химиотерапии с кожи межпальцевых промежутков рук высевались также золотистый стафилококк – $30,8 \pm 1,4$ %, грибы рода *Candida* – $41,08 \pm 2,1$ %. Уменьшалась высеваемость нейссерий ($3,37 \pm 1,6$ %), микроорганизмов семейства энтеробактерий ($8,05 \pm 1,4$ %). Частота высеваемости стафилококков, обладающих способностью растворять эритроциты, увеличилась до $58 \pm 2,23$ %, с лецитиназными свойствами – до $36 \pm 0,23$ %, с плазмокоагулазными – до $43 \pm 2,1$ %.

На фоне введения кропанола большую часть микроорганизмов составляли энтеробактерии $16,1 \pm 2,6$ % и нейссерии $25,2 \pm 4,2$ %. Снизилась высеваемость грибов рода *Candida* до $9,06 \pm 2,2$ %. Высеваемость стафилококков составляла $18,84 \pm 2,05$ % и не достигала исходного значения. Высеваемость стафилококков, обладающих гемолитической активностью, составила $15 \pm 2,4$ %, лецитиназными свойствами – $27 \pm 3,45$ % и плазмокоагулазными – $24,8 \pm 4,5$ %.

Исследование микрофлоры кожи в области патологического очага до проведения химиотерапии обнаружило доминирующее положение бактерий семейства энтеробактерий ($35,4 \pm 3,3$ %) и стафилококков ($26,6 \pm 2,1$ %). Гемолитической активностью обладало $3,6 \pm 0,45$ % стафилококков, лецитиназной – $13,4 \pm 0,78$ %, плазмокоагулазной – $4,35 \pm 1,56$ %. После проведения курса противоопухолевой химиотерапии в микробном пейзаже наблюдался сдвиг в сторону увеличения грибов рода *Candida* – $32,4 \pm 2,5$ %, золотистого стафилококка – $30,75 \pm 2,8$ % и снижения высеваемости бактерий семейства энтеробактерий – $12,05 \pm 1,3$ %, стрептококков – $6,2 \pm 2,3$ % и нейссерий – $3,4 \pm 1,1$ %. Выраженной гемолитической активностью обладали $64,1 \pm 4,14$ % стафилококков, лецитиназной активностью – $32,4 \pm 0,98$ %, плазмокоагулазной – $24,4 \pm 0,56$ %. При применении

кропанола преобладали нейссерии – $23,3 \pm 0,98$ %, грибы *Candida* – $14,2 \pm 1,7$ % и золотистый стафилококк – $23,3 \pm 0,98$ %. Из последних способность к гемолизу проявили $11,6 \pm 1,8$ % бактерий, лецитиназной и плазмокоагулазной активностью обладали $23,2 \pm 1,28$ % и $19,8 \pm 2,78$ % соответственно.

Таким образом, в процессе химиотерапии микробный пейзаж кожи больных раком молочной железы значительно изменяется в сторону преобладания условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, возрастает процент бактерий, имеющих признаки вирулентности. Эти изменения регистрируются на фоне увеличения уровня рН кожи и снижения её бактерицидной активности. Применение кропанола нормализует показатели кислотности и бактерицидности кожи. При этом высеваемость условно-патогенных бактерий снижается, чаще встречаются представители нормофлоры. Можно предположить, что биокорректирующий эффект кропанола обусловлен его иммуномодулирующими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П., Меньшиков В.В. Лабораторные исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 368 с.
2. Жамсаранова С.Д. Биологически активные вещества как регуляторы функций иммунной системы организма // Матер. Всерос. науч. молодёжной конф.: Биологически активные добавки и здоровое питание. Улан-Удэ, 2001. С. 9–11.
3. Клемпарская Н.Н. Аутофлора здорового и больного организма. М.: Наука, 1990. 189 с.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980. 293 с.
5. Немцова Е.Р. Профилактика злокачественных новообразований в эксперименте при помощи средств природного происхождения // Российский онкологический журнал. 2002. № 3. С. 30–34.
6. Разумов А.Н. Роль биологически активных добавок к пище в восстановительной медицине // Человек и лекарство. 1998. № 1. С. 400.
7. Ролик И.С., Юнусов Ф.А. Биологические средства в профилактике злокачественных опухолей и реабилитации онкологических больных: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 234 с.

Поступила 23.12.06

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА-ОНКОСУПРЕССОРА p53: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ В РИСКЕ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКОГО

П.А. Гервас¹, Н.В.Чердынцева¹, В.А.Белявская³, М.В. Васильева²,
А.Ю. Добродеев¹, Ю.Н. Рудык¹, С.В.Миллер¹, С.А. Тузиков¹, М.И.Воевода⁴

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²
ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» МЗ СР, п. Кольцово, Новосибирская обл.³
ГУ «НИИ терапии СО РАМН», г. Новосибирск⁴*

Проведено исследование распределения генотипов гена p53 (дупликация 16 пар нуклеотидов в 3 интроне, Arg/Pro полиморфизм в 72 кодоне 4 экзона и MspI-полиморфизм в 6 интроне) в разных возрастных группах больных раком легкого. Оценка полиморфизма гена p53 проводилась с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Показано, что риск развития рака легкого для лиц в возрасте моложе 55 лет ассоциирован с гетерозиготным состоянием по полиморфным сайтам 3 интрона и 4 экзона, а также наличием неблагоприятной комбинации гетерозигот по минорному аллелю для всех изучаемых полиморфизмов. В общей группе больных РЛ не выявлено таких четких ассоциаций, более того, распределение изучаемых генотипов существенно различалось для больных из групп моложе и старше 55 лет, что указывает на определенные различия факторов риска заболевания раком легкого в молодом возрасте по сравнению со старшей возрастной группой.

Ключевые слова: рак легкого, ген-онкосупрессор p53, возраст больных.

POLYMORPHISM OF P53 GENE-ONCOSUPPRESSOR: AGE-SPECIFIC FEATURES IN THE RISK OF LUNG CANCER DEVELOPMENT

*P.A. Gervas¹, N.V. Cherdyntseva¹, V.A. Belyavskaya³, M.V. Vasilyeva²,
A.Yu. Dobrodeev¹, Yu.V. Rudyk¹, S.V. Miller¹, S.A. Tuzikov¹, M.I. Voevoda⁴
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
«Vector» Virusology and Biotechnology Research Centre, Koltsovo,
Novosibirsk region³
Therapy Research Institute, SB RAMS, Novosibirsk⁴*

Distribution of genotypes of p53 gene (duplication of 16 pairs of nucleotides at intron 3, Arg/Pro polymorphism at codon 72 of exon 4 and MspI-polymorphism at intron 6) in various age groups of lung cancer patients was studied. Assessment of p53 gene polymorphism was carried out using PCR-RFLP techniques. Risk of lung cancer development for patients aged younger 55 years was shown to associate with heterozygous genotypes at polymorphic sites of intron 3 and exon 4 as well as with the presence of unfavorable combination of heterozygotes at minor allele for all studied polymorphisms. No such associations were found in the studied group of patients with lung cancer. Distribution of genotypes significantly differed between patients of younger 55 years and older 55 years indicating the differences in risk factors for breast cancer of younger-aged patients as compared to older-aged patients.

Key words: lung cancer, p53 gene-oncosuppressor, age of patients

Рак легкого (РЛ) является одной из основных причин смерти онкологических больных большинства экономически развитых стран мира. Пик манифестации заболевания приходится на 55–60 лет, с максимумом в 65–79 лет. Однако в последние годы отмечена тенденция к ранней манифестации заболевания в возрасте моложе 55 лет, что не может не привлечь внимания врачей-онкологов. Вероятно, решающую роль в детерминации онкологического риска играют особенности индивидуального генетического фона, складывающегося из множества взаи-

модействующих полиморфных аллелей, патологический эффект которых модифицируется экзогенными и эндогенными факторами (курение, этническая принадлежность, особенности образа жизни и т.д.). На популяционном уровне можно было бы ожидать увеличения в группе больных раком легкого в возрасте до 55 лет частоты неблагоприятных (минорных) аллелей или их сочетаний, которые негативно модулируют физико-химические свойства и параметры функциональной активности их продуктов, что увеличивает риск возникновения злокачествен-

ной трансформации в условиях патогенетически значимых экзогенных влияний.

Для удобства обозначения полиморфных аллелей используют термины «мажорный и минорный». Как правило, мажорный («дикий», wild) аллель является наиболее широко распространенным в популяции и характеризуется неизменной функциональной активностью, тогда как минорный аллель («мутантный», mutant) встречается редко и обуславливает некоторые физико-химические вариации в активности кодируемого белка [1].

Ключевым участником процессов поддержания генетической стабильности и сбалансированного действия систем регуляции деления клеток выступает мультифункциональный белок p53 [8]. Для гена p53 установлено 19 полиморфизмов, из которых три считаются вовлеченными в канцерогенез: в 3 интроне, 4 экзоне, 6 интроне. 72 кодон 4 экзона гена p53 может быть представлен тремя генотипами (Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro) в результате однонуклеотидной замены гуанина (G) на цитозин (C) (CGC – аргинин, CCC – пролин). Полиморфизм в 72 кодоне 4 экзона является наиболее функционально значимым, так как затрагивает ДНК-связывающий домен. При изучении биохимической, биологической, структурной сходности белка при разных генотипах 4 экзона p53 выявлено, что аргининовый и пролиновый варианты обладают разной способностью к взаимодействию и активации транскрипции генов-мишеней, что может иметь значение при задержке клеточного деления [6, 10, 13].

Полиморфизм 3 интрона обусловлен дупликацией 16 пар нуклеотидов и представлен тремя генотипами (w/w, w/dup16, dup16/dup16). Установлено, что онкоген MDM2 имеет несколько промоторов и один из них находится в 3 интроне, т.е. полиморфизм данного интрона может быть причастен к нарушению процессов активации транскрипции генов-мишеней, необходимых для остановки клеточного цикла и запуска апоптоза, так как MDM2 связывается с N-концом молекулы p53 и стимулирует убиквитинизацию и протеосомную деградацию белка p53 [9].

Полиморфизм 6 интрона широко изучен при раке молочной железы и ассоциирован с синдро-

мом Ли–Фраумени, представлен включением аденина в сайт, узнаваемый эндонуклеазой рестрикции MspI (C:CAGG), и за счет этого данный сайт не распознается или теряется (C:CGG) [4]. D. Barel et al. [4] установили, что данный полиморфизм может изменять экспрессию белка p53. E. Viros et al. [5] показали значимое повышение частоты гетерозигот по 6 интрону у больных раком легкого по сравнению с контролем. A. Szymanowska et al. [11] оценивали частоту гомо- и гетерозигот по 4 экзону в группе больных РЛ до 60 лет и старше, но не выявили значимых различий между группами [12]. X. Wu et al. [14], исследуя комбинации генотипов гена p53, выявил, что минорные аллели являются фактором риска возникновения рака легкого. Однако в целом данные литературы о вкладе комбинаций генотипов гена p53 в риск РЛ достаточно противоречивы и не отражают связь с возрастом.

Целью настоящей работы было исследование распределения генотипов гена p53 и их комбинаций (дупликация 16 пар нуклеотидов в 3 интроне, Arg/Pro полиморфизм в 72 кодоне 4 экзона и MspI-полиморфизм в 6 интроне) у больных раком легкого в разных возрастных группах.

Материал и методы

В исследование включено 177 больных раком легкого, получавших лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, среди которых было 164 мужчины и 12 женщин (93 % и 7 % соответственно), средний возраст составил $60,3 \pm 8,6$ года. Группы больных разделены на две возрастные категории: до 55 лет (от 32 до 54, средний возраст $48,6 \pm 4,9$ года, $n=42$) и старше 55 лет (от 55 до 80, средний возраст $63,9 \pm 5,8$ года, $n=128$), в обеих группах высокий процент курильщиков, 89 % и 82 %, соответственно. Группу контроля составили 198 здоровых мужчин региона Западной Сибири, средний возраст $55,6 \pm 6,8$ года (материалы любезно предоставлены М.И. Воеводой, НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск).

ДНК была выделена из цельной венозной крови с использованием протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией. Оценка полиморфизма гена p53 проводилась

с помощью ПЦР (dup16 bp в 3 интроне), использовали следующие олигонуклеотиды: 5'-GGGACTGACTTTCTGCTCTT-3' и 5'-TC-AAATCATCCATTGCTTGG-3') и ПЦР-ПДРФ (Arg/Pro полиморфизм 4 экзона, 5'-CTGGTA-AGGACAAGGGTTGG-3' и 5'-ACTGACCGT-GCAAGTCACAG-3') и MspI-полиморфизм в 6 интроне, 5'-TGGCCATCTACAAGCAGTCA-3' и 5'-TTGCACATCTCATGGGGTTA-3') [14].

В таблицах указана частота встречаемости изучаемых генотипов как отношение количества лиц с данным генотипом к общему числу лиц в группе. Распределения генотипов по исследованным полиморфным локусам в контрольных выборках проверены на соответствие ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга с помощью точного критерия Фишера. При сравнении частот генотипов использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости $p \leq 0,05$. Относительный риск (odd ratio, OR) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывался по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих вариантный генотип соответственно, c и d – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих вариантный генотип. OR указан с 95 % доверительным интервалом [3].

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93, № 2288).

Результаты и обсуждение

На первом этапе мы изучили распределение генотипов гена p53 (3 интрон, 4 экзон, 6 интрон) в группах больных раком легкого и здоровых лиц для выяснения их взаимосвязи с риском рака легкого (табл. 1). В дальнейшем нами был выполнен пошаговый анализ частот генотипов гена p53 в зависимости от возраста больных раком легкого (сравнивали последовательно следующие группы: до 50 и старше 50 лет, до 55 и старше 55 лет, до 60 и старше 60 лет) в сравнении с контролем, наиболее значимые различия были выявлены для групп больных раком легкого в возрасте до 55 лет и старше 55 лет.

Частота встречаемости генотипов по 3 интрону и 4 экзону в общей группе больных раком легкого не имела различий с контролем. Обнаружено снижение частоты встречаемости гетерозигот по 6 интрону среди больных раком легкого в сравнении с группой контроля (0,31 и 0,21, соответственно, $p < 0,01$, $OR = 0,50$, CI 95 % 0,34–0,92). Таким образом, гетерозиготное состояние по 6 интрону можно рассматривать в качестве фактора, снижающего риск рака легкого. В ходе анализа данных по возрастным критериям было выявлено, что частота гетерозигот по 6 интрону в группе больных раком легкого до 55 лет не отличается от контрольной (0,31 и 0,29 соответственно), и в то же время существенно снижена в группе больных старше 55 лет по сравнению с группой контроля – 0,18 ($p \leq 0,00$, $OR = 0,47$, CI 95 % 0,27–0,83). Таким образом, нами выявлена возрастная зависимость в распределении гетерозигот по 6 интрону, т.е. снижение частоты гетерозиготного генотипа в общей группе больных РЛ происходит за счет больных раком легкого старше 55 лет.

В общей группе больных не отмечено различий с контролем по распределению полиморфных генотипов по 3 интрону и 6 экзону. Выявлена тенденция к увеличению частоты гетерозигот по 3 интрону в группе больных раком легкого до 55 лет по сравнению с группой контроля (0,32 и 0,21, без статистически значимых отличий, $p < 0,13$). У больных старше 55 лет частота генотипа w/dup16 не отличается от уровня группы контроля (0,21 и 0,19) и существенно ниже, чем в группе больных РЛ более молодого возраста ($p < 0,07$).

Частота генотипа Arg/Pro 4 экзона составила 0,62 в группе больных до 55 лет, что значимо выше, чем в группе контроля – 0,42 ($p \leq 0,017$, $OR = 2,28$, CI 95 % 1,09–4,78) и в группе больных после 55 лет – 0,31 ($p \leq 0,00$, CI 95 % 1,63–7,82). Полученные данные указывают на ассоциацию гетерозиготных генотипов (3 интрон и 4 экзон) с риском возникновения РЛ для лиц моложе 55 лет.

Далее для разных возрастных групп был проведен анализ генотипических комбинаций трех полиморфизмов гена p53 (dup16 bp-полиморфизм в 3 интроне, Arg/Pro-полиморфизм в 72 кодоне 4 экзона, MspI-полиморфизм в 6 интроне). Из различных сочетаний генотипов

Таблица 1

**Распределение генотипов гена p53 (3 интрон, 4 экзон, 6 интрон)
у больных раком легкого в зависимости от возраста**

Генотипы гена p53	Группа контроля	Рак легкого	Больные раком легкого		OR, X ²
			до 55 лет	после 55 лет	
интрон 3					
w/w	0,78 (153/196)	0,78 (138/176)	0,68 (28/41)	0,85 (109/134)	**-p≤0,07, X ² =3,15
w/m	0,21 (41/196)	0,22 (38/176)	0,32** (13/41)	0,19 (25/134)	
m/m	0,01 (2/196)	0	0	0	
экзон 4					
w/w	0,45 (88/192)	0,54 (95/177)	0,31 (13/42)	0,62 (82/134)	* -p≤0,017, X ² =5,70 OR=2,28, CI 95 % 1,09–4,78 **-p≤0,00, X ² =12,60
w/m	0,42 (80/192)	0,39 (69/177)	0,62* ** (26/42)	0,31 (42/134)	
m/m	0,13 (24/192)	0,07 (13/177)	0,07 (3/42)	0,07 (10/134)	
Интрон 6					
w/w	0,61 (118/195)	0,79 (139/175)	0,71 (29/41)	0,92 (109/133)	* - p≤0,01, X ² =5,97 OR=0,50 CI 95 % 0,34–0,92 * -p≤0,00, X ² =7,73 OR=0,47, CI 95 % 0,27–0,83
w/m	0,31 (62/195)	0,21* (36/175)	0,29 (12/41)	0,18* (24/133)	
m/m	0,08 (15/195)	0	0	0	

Примечание: 3 интрон: W (wild) – отсутствие dup16 bp, M (mutant) – наличие dup16 bp; 4 экзон: W – Arg-аллель в 72 кодоне 4 экзона, M – Pro-аллель в 72 кодоне 4 экзона; 6 интрон: W – наличие сайта рестрикции MspI, M – отсутствие сайта рестрикции MspI;
* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, ** – различия статистически значимы между основными группами.

трех локусов наиболее распространенными комбинациями являются: WW-WW-WW (наличие диких генотипов), WW-WM-WW (гетерозиготность по 4 экзону Arg/Pro) и WM-WM-WM (гетерозиготность по всем исследуемым полиморфизмам) (табл. 2).

Сочетание мажорных генотипов гена p53 (w/w-w/w-w/w) является наиболее частой комбинацией в группах больных и здоровых. Выявлено статистически значимое превышение частоты данной комбинации у больных РЛ по сравнению с контролем (0,49 и 0,28 соответственно, p≤0,00, OR=2,53, CI 95 % 1,60–4,00). При разделении группы рака легкого по возрасту частота данной комбинации значимо выше в старшей группе больных раком легкого, чем в контроле (0,56 и

0,28, соответственно, p≤0,00, OR=4,01, CI 95 % 1,43–11,3), и выше, чем в группе больных до 55 лет – 0,30 (p≤0,00). Таким образом, для больных раком легкого старше 55 лет сочетание мажорных генотипов гена p53 (w/w-w/w-w/w) ассоциировано с риском возникновения рака легкого. Поскольку комбинация мажорных генотипов кодирует функционально полноценный белок p53, можно полагать, что повышенный риск развития рака легкого у лиц старшего возраста может быть обусловлен длительной экспозицией канцерогенных воздействий внешней среды, снижением противоопухолевой резистентности организма, при этом решающим фактором может служить замедление с возрастом скорости репарации ДНК с одновременным накоплением

Таблица 2

**Распределение комбинации генотипов (3 интрон-4 экзон- 6 интрон) гена p53
у больных раком легкого в зависимости от возраста**

Гены	Группа контроля	Рак легкого	Больные раком легкого	
			до 55 лет	после 55 лет
комбинация генотипов гена p53				
w/w-w/w-w/w	0,28 (53/187)	0,49* (86/174) p<0,000	0,30** (12/40) p≤0,00	0,56* (74/133) p≤0,00
w/w-w/m-w/w	0,21 (39/187)	0,22 (38/174)	0,28 (11/40)	0,20 (26/133)
w/m-w/m-w/m	0,04 (8/187)	0,13* (23/174) p<0,004	0,25* ** (10/40) p≤0,002, p≤0,02	0,10* (13/133) p≤0,08

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, ** – различия статистически значимы между основными группами.

мутаций и хромосомных aberrаций в генах, функционально связанных с геном p53 [2].

Частота распределения комбинации диких генотипов по 6 и 3 интрон и гетерозиготой по 4 экзону (w/w-w/m-w/w) не различалась значимо в группах наблюдения и составила 0,21 для группы контроля, 0,28 для группы больных раком легкого до 55 лет и 0,20 после 55 лет. Это подтверждает предположение о том, что определенные сочетания гомо- и гетерозигот могут играть решающую роль в функциональной активности белка, в данном случае гомозиготы по мажорным аллелям нивелируют функциональную неполноценность гетерозигот, несущих минорные аллели.

Изучение вариантных комбинаций гена p53 выявило статистически значимое повышение частоты комбинации (w/m-w/m-w/m) в общей группе больных РЛ по сравнению с контролем (0,04 и 0,13, p<0,004, OR=2,93, CI 95 % 1,29–6,71), очевидно, что это произошло за счет группы больных младше 55 лет, так как частота данной комбинации в этой группе составила 0,25 (p≤0,002, OR=3,32, CI 95 % 1,38–8,08). У больных старше 55 лет частота данной комбинации генотипов выше уровня группы контроля (0,04 и 0,10, p≤0,08) и статистически значимо ниже, чем в группе больных РЛ более молодого возраста (0,25 и 0,10, p≤0,02). Ассоциация повышенной частоты комбинации гетерозиготных

генотипов (несущих минорные аллели) гена p53 с раком легкого может быть обусловлена нарушением функции p53. X. Wu et al. [14] показано, что по мере увеличения числа минорных аллелей в каждом локусе гена p53 наблюдается снижение показателей апоптотического индекса и эффективности репарации ДНК в лимфобластоидных клеточных линиях, полученных от здоровых людей.

Таким образом, риск развития рака легкого для лиц в возрасте моложе 55 лет ассоциирован с гетерозиготным состоянием по полиморфным сайтам 3 интрона и 4 экзона, а также наличием неблагоприятной комбинации гетерозигот по минорному аллелю для всех изучаемых полиморфизмов. Это может способствовать накоплению генетически измененных клеток на фоне неблагоприятных воздействий окружающей среды за счет нарушения функции p53, а следовательно, и процессов апоптоза и репарации ДНК. В общей группе больных РЛ не выявлено таких четких ассоциаций, более того, распределение изучаемых генотипов существенно различалось для больных из групп моложе и старше 55 лет, что указывает на определенные различия факторов риска заболевания раком легкого в молодом возрасте по сравнению со старшей возрастной группой.

Изучение комбинаций генотипов гена p53 может повысить информативность исследования,

так как каждый полиморфизм по отдельности обладает лишь весьма умеренным эффектом. Обобщая результаты оценки вклада минорных аллелей гена p53 на выборке больных раком легкого Западной Сибири, можно говорить о возможном плейотропном влиянии гена p53 на риск развития рака легкого в зависимости от сочетания как минимум трех его вариантных сайтов по 3 и 6 интрон и 4 экзону. Эти исследования также подтверждают, что полиморфизм ДНК даже вне кодирующей области может быть связан с ослаблением или усилением функции гена.

Работа выполнена в рамках гранта МНТЦ № 2311.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белогубова Е.В., Того А.В., Кондратьева Т.В. и др. Полиморфизм гена GSTM1 в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого // Вопросы онкологии. 2000. Т. 46, № 5. С. 549–554.
2. Свердлов Е.Д. Очерки современной молекулярной генетики. Болезни генома и новая молекулярная генетика // Молекулярная генетика, микробиология, вирусология. 1999. № 5. С. 3–22.
3. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. М.: Финансы и статистика, 1989. 319 с.
4. Barel D., Avigad S., Cohen I.J. et al. A novel germline p53 insertion/duplication mutation in intron 6 in a Li-Fraumeni Family // Cancer Research. 1994. Vol. 54. P. 1298–1304.
5. Biros E., Kalina I., Kohut A. et al. Germ line polymorphisms of the tumor suppressor gene p53 and lung cancer // Lung Cancer. 2001. Vol. 31. P. 157–162.
6. Bourdon J.C., Fernandes K., Murray-Zmijewski F. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity // Genes Dev. 2005. Vol. 15, № 19(18). P. 2122–2137.
7. Fan R., Wu M.T., Miller D. The p53 Codon 72 Polymorphism and Lung Cancer Risk // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000. Vol. 9. P. 1037.
8. Imyanitov E., Togo A., Hanson K. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles // Cancer Lett. 2004. Vol. 204, № 1. P. 3–14.
9. Liang H, Lunec J. Characterisation of a novel p53 down-regulated promoter in intron 3 of the human MDM2 oncogene // Gene. 2005. Vol. 361. P. 112–118.
10. Rom W.N., Hay J.G., Lee T.C. Molecular and Genetic Aspects of Lung Cancer // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 161, № 4. P. 1355–1367.
11. Szymanowska A., Jassem E., Dziadziuszko R. Increased risk of non-small cell lung cancer and frequency of somatic TP53 gene mutations in Pro72 carriers of TP53 Arg72Pro polymorphism // Lung Cancer. 2006. Vol. 52. P. 9–14.
12. Taioli E., Gaspari L., Benhamou S. Polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and lung cancer below the age of 45 years // Int. J. Epidemiol. 2003. Vol. 32, № 1. P. 60–63.
13. Thomas M., Kalita A., Labrecque S. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically // Mol. Cell. Biol. 1999. Vol. 19, № 2. P. 1092–1100.
14. Wu X., Zhao H., Amos C.I. et al. p53 Genotypes and Haplotypes Associated With Lung Cancer Susceptibility and Ethnicity // J. Natl. Can. Ins. 2002. Vol. 94, № 9. P. 681–692.

Поступила 27.11.06

КОМПОНЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ (ЯКУТСК, 1990–2003 ГГ.)

И.В. Поддубная¹, Е.М. Аксель¹, Н.С. Киприянова²

*ГУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва¹
Онкологический диспансер Республики Саха-Якутия, г. Якутск²
МУ «Поликлиника № 1», г. Якутск²*

Проведен анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями в г. Якутске с помощью компонентного анализа. Прирост заболевших злокачественными новообразованиями произошел за счет увеличения численности и изменения возрастной структуры населения г. Якутска за период с 1990 по 2003 г. В данной территории канцерогенная ситуация определяется взаимодействием различных составляющих ее подсистем: природной, производственной и социально-бытовой.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, уровень онкологической заболеваемости, город Якутск.

COMPLEX ANALYSIS OF CANCER INCIDENCE AMONG POPULATION OF YAKUTSK (1990-2003)

*I.V. Poddubnaya¹, E.M. Akxel¹, N.S. Kipriyanova^{2,3}
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow¹
Cancer Center of Sakha-Yakutia Republic, Yakutsk²
Out-patient clinic № 3, Yakutsk³*

The complex analysis of cancer incidence among population of Yakutsk has been carried out. The rise in the cancer incidence during the period 1990 to 2003 occurred due to the increase in the number and age pattern of the population. Carcinogenic situation on this territory is determined by interaction between various subsystems: natural, industrial and social.

Key words: cancer, cancer incidence, Yakutsk.

Основная цель управления здравоохранением – максимально возможное снижение потерь здоровья общества. Достичь снижения потерь можно, лишь сконцентрировав усилия на заболеваниях, обуславливающих в основном эти потери, т.е. выделяя приоритетные цели здравоохранения. В этой связи актуально изучение роли злокачественных новообразований, так как высокая частота их возникновения и рост показателя смертности. Ежегодно в мире регистрируется 10 млн новых случаев злокачественных новообразований и более 6,2 млн смертей от них [2].

Материал и методы

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями исследована с помощью компонентного анализа по методическим рекомендациям В.В. Двойрина и Е.М.Аксель [3]. Метод компонент в данном исследовании был использован, чтобы разложить на составные части прирост числа заболевших, относящихся к одному и тому же населению, но в разные периоды времени.

Выделяют 7 компонент прироста числа заболевших. Первые 3 компоненты связаны с изменением численности населения, его возрастной структуры и совместным влиянием этих факторов. Истинный прирост числа больных онкологической патологией обусловлен изменением только показателя риска заболеваемости и представлен 4-й компонентой. Последующие 3 компоненты связаны с риском заболеть злокачественным новообразованием, с ростом численности населения, изменением его возрастной структуры и влиянием всех трех факторов. Таким образом, с ростом риска развития заболевания связаны последние 4 компоненты. Под «риском заболеть» мы понимаем весь комплекс причин, которые могут привести к повышению, понижению или стабилизации показателей заболеваемости. Компонентный метод использован для анализа динамики числа заболевших злокачественными новообразованиями населения г. Якутска за период с 1990 по 2003 г.

Результаты и обсуждение

Приоритетными критериями оценки состояния окружающей среды являются медико-демографические и социально-экономические показатели. Якутск – столица РС(Я), с подчиненной ему территорией (12 населенных пунктов), занимает площадь в 3600 кв.км. Город по ряду факторов (производственная нагрузка, экологические и социальные последствия, уязвимость природных комплексов) отнесен к категории городов с крайне напряженной экологической ситуацией, занимая последнюю ступень в республике по ранжиру. По медико-демографической ситуации (рождаемости, общей смертности, общей заболеваемости, инвалидизации) Якутск отнесен к среднему уровню заболеваемости населения.

Наиболее острыми экологическими проблемами города являются загрязнение атмосферного воздуха, поверхностных вод, почвы и гидросферно-геокриологическая обстановка. Загрязнение атмосферного воздуха г. Якутска измеряется по уровню содержания средней за год концентрации бенз(а)пирена в воздухе, который в последнее время превышает стандарт ВОЗ в 2,3 раза [1].

На долю внутренней миграции населения города приходится почти две трети (60,2 %) общего объема миграции. За счет внутренних республиканских перемещений население г. Якутска за последние 15 лет увеличилось до 254 613 человек. Во внутренней миграции основной тенденцией последних лет является переток сельского населения в городскую местность, и это, в первую очередь, связано со стремлением людей жить в более благоприятных условиях (табл. 1).

Анализ данных статистических исследований показывает, что ухудшились некоторые показатели состояния здоровья населения г. Якутска и связаны они в первую очередь с демографическими показателями. В г. Якутске уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями за последние тринадцать лет по интенсивному показателю увеличился прямо пропорционально численности населения города в 1,2 раза ($171,3 \text{ ‰}_{0000}$ – 1990 г., $197,6 \text{ ‰}_{0000}$ – 2003 г.).

В 2003 г. показатель заболеваемости составил 46,1 % у мужчин и 53,9 % у женщин. Удельный вес заболеваемости остается высоким за счет увеличения числа заболевших женщин.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями с 1990 по 2003 г. в г. Якутске произошли изменения: первое ранговое место стал стабильно занимать рак легкого (13,9 %), на второе место переместился рак молочной железы (13,5 %), на третье – рак желудка (10,8 %), на четвертое место – рак ободочной кишки (8,4 %) и на пятое – гемобластозы (5,4 %).

За период с 1990 по 2003 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения г. Якутска практически стабильно лидировали рак легкого, желудка, печени, ободочной кишки, гемобластозы; женского – рак молочной железы, гемобластозы, рак желудка, рак легких, рак прямой кишки. В структуре заболеваемости у мужчин уменьшилась доля рака легкого (с 26,2 % в 1990 г. до 21,8 % в 2003 г.) и желудка (с 20,5 % до 12,9 %); увеличилась доля рака печени (с 7,5 % до 9,4 %), ободочной кишки (с 2,9 % до 7,9 %), гемобластозов (с 6,2 % до 8,9 %). Стабильно высока доля рака молочной железы в структуре заболеваемости женского населения г. Якутска: 17–18 %. Рост доли заболевших злокачественными новообразованиями у женщин отмечен при раке кожи (с 2,8 % до 5,5 %) и гемобластозах (с 4,7 % до 9,8 %) (табл. 2).

Возраст является одним из основных факторов, с которым связана заболеваемость, причем изменения заболеваемости в зависимости от возраста более выражены, чем от других факторов. При изучении возрастных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечается их резкий скачок в 40–49-летнем возрасте с дальнейшей тенденцией к росту заболеваемости в старших возрастных группах. Эта тенденция сохраняется у лиц обоего пола. Установленная возрастная закономерность отмечается на протяжении 15 лет. Следовательно, трудоспособный возраст оказался наиболее уязвим за счет возникновения онкологического заболевания (рис. 1).

Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (мировой стандарт) отмечается в 2003 г. у мужчин при раке легкого $45,3 \text{ ‰}_{0000}$, желудка – $25,2 \text{ ‰}_{0000}$, печени – $18,4 \text{ ‰}_{0000}$, гемобластозах – $16,4 \text{ ‰}_{0000}$, раке ободочной кишки – $15,2 \text{ ‰}_{0000}$. У женщин данный показатель был высоким при раке молочной железы – $31,1 \text{ ‰}_{0000}$, гемобластозах – $19,7 \text{ ‰}_{0000}$, раке желудка – $13,4 \text{ ‰}_{0000}$, прямой кишки – $11,9 \text{ ‰}_{0000}$.

легкого – 11,2 ‰₀₀₀₀ (табл.3). Минимальный показатель заболеваемости отмечался у мужчин при раке яичка и щитовидной железы (по 0,7 ‰₀₀₀₀); у женщин – при раке мочевого пузыря (1,3 ‰₀₀₀₀). За 1990–2003 гг. максимальный прирост стандартизованных показателей был у мужчин при раке ободочной кишки, почки и опухолях ЦНС; у женщин – при раке щитовидной железы и гемобластозах.

В г. Якутске в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин рак легкого в 2003 г. устойчиво занимает 1-е ранговое место в возрасте 55–70 лет и старше, а в возрастной группе 15–54 года он перемещается на 3-е место; рак желудка с 4-го места в 15–39 лет переходит на 1-е место в возрасте 40–54 года, на 2-е место – в 55–69 лет, на 3-е место – в 70 лет и старше. Высокая доля рака печени у мужчин в 40–54 года и в 70 лет и старше (2-е ранговое место). В возрасте 15–39 лет у мужчин 1-е ранговое место занимает лейкоз. У женщин рак молочной железы в структуре заболеваемости устойчиво занимает 1-е ранговое место с 15 до 70 лет, с возрастом смещаясь на 4-е место (после рака легкого, желудка и ободочной кишки). Максимальна доля рака шейки матки в возрасте 40–54 лет (10,3 %), занимая 2-е место, и смещаясь на третью позицию к 55–69 годам (6,9 %). Рак желудка (5,6 %) с 5-го места в возрасте 15–39 лет переходит на 2-е место в 70 лет и старше (11 %). У лиц обоего пола в возрастной группе 70 лет и старше на 1-м месте – рак легкого; на 2-м месте – рак печени (у мужчин) и рак желудка (у женщин) (табл. 4.).

Для решения вопроса о том, как показатель увеличения уровня заболеваемости обусловлен «постарением» населения и повышением риска заболеть в связи с появлением новых или интенсификацией существующих этиологических факторов, использовали компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями.

В городских условиях урбанизация населения происходит быстрее. Показатель заболеваемости злокачественной опухолью молочной железы увеличился на 3,6 %. Общий прирост числа заболевших мужчин произошел в большей мере за счет увеличения риска заболеть при раке легкого (78,0 %), печени (28,1 %), ободочной кишки (15,6 %), прямой кишки (13,0 %), раке поджелудочной железы (11,2 %) и мочевого пузыря (10,3 %) (табл. 5).

Прирост заболевших произошел за счет увеличения численности и возрастной структуры населения при злокачественных новообразованиях почки (8,5 %), меланоме кожи (7,3 %), злокачественных новообразованиях кожи (5,4 %). Снижение прироста заболевших мужчин отмечено при раке желудка (-4,2 %) и пищевода (-10,9 %), предстательной железе (-8,1 %), в основном за счет уменьшения риска заболеть – -14,3 %, -16,7% и -19,4% соответственно.

Результаты показателей прироста числа заболевших женщин в изучаемом периоде (1990–2003 гг.) отмечают увеличение за счет риска заболеть при раке молочной железы (64,3 %), шейки матки (56,4 %), тела матки (37,7 %), яичника (23,4 %), щитовидной железы (18,3 %), при раке ободочной кишки (13,7 %), при раке почки (10,1 %) и прямой кишки (6,9 %) (табл. 6). У женщин за весь период исследования общий прирост заболевших злокачественным новообразованием наблюдался за счет увеличения численности и повозрастной структуры населения при раке мочевого пузыря (7,9 %), поджелудочной железы (4,3 %), меланоме кожи (3,7 %) и других новообразованиях кожи (2,8 %). Снижение числа заболевших женщин за счет уменьшения риска заболеть было отмечено при раке легкого (-8,9 %), печени (-11,7 %), желудка (-16,6 %), пищевода (-20,6 %).

Таким образом, компонентный метод использован для анализа динамики числа заболевших злокачественными новообразованиями населения г. Якутска за период с 1990 по 2003 г. В данной обстановке канцерогенная ситуация определяется, впрочем как и на других территориях, взаимодействием различных составляющих ее подсистем: природной, производственной и социально-бытовой.

Следовательно, представленный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения г. Якутска Республики Саха (Якутия) демонстрирует тенденцию к увеличению данных показателей. Повсеместная урбанизация сельскохозяйственных улусов, влияние внешних и внутренних миграционных процессов, градообразующий фактор промышленных городов республики, коренное изменение традиционного уклада жизни (сельскохозяйственный), увеличение городской численности населения, отсутствие городской онкологической службы – все это влияет на рост злокачественной заболеваемости и пока-

Численность населения и динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в г. Якутске

Годы	Численность населения г.Якутска			Заболеваемость ЗНО	
	Всего (тыс. человек)	Город	Пригород	Число вновь выявленных больных	На 100 тыс. населения
1990	224,1	189,9	34,2	383	171,3
1991	227,4	193,8	33,6	396	174,1
1992	216,1	179,6	36,4	367	169,9
1993	216,2	179,2	37,0	378	174,8
1994	225,7	191,7	34,0	374	165,7
1995	237,3	200,4	36,9	378	159,3
1996	226,0	189,4	36,6	410	181,4
1997	223,4	187,5	35,9	397	177,7
1998	216,2	180,2	36,0	398	184,1
1999	218,5	187,2	31,3	402	184,0
2000	216,3	185,1	31,2	410	189,6
2001	230,0	198,5	31,5	440	191,3
2002	241,5	208,6	32,9	454	188,0
2003	252,0	218,7	33,3	498	197,6
2004	253,5	220,0	33,5	546	215,4
2005	254,6	220,1	34,5	560	219,9

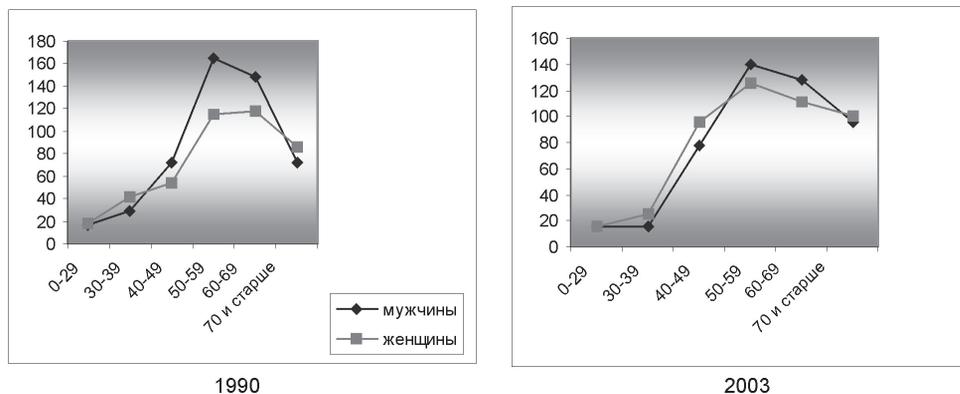


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями населения г. Якутска по полу и возрасту (‰/1000)

Таблица 2

**Динамика структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями
населения г. Якутска (1990–2005 гг.) (%)**

Локализации	Годы				
	1990	1995	2000	2003	2005
Мужчины					
Пищевод	4,8	7,0	7,9	4,0	5,2
Желудок	20,5	13,9	14,3	12,9	11,6
Ободочная кишка	2,9	3,8	6,3	7,9	4,9
Прямая кишка	2,4	2,7	4,8	3,5	4,9
Печень	7,5	10,8	6,3	9,4	6,3
Поджелудочная железа	2,4	1,6	2,6	3,0	4,5
Гортань	4,8	2,7	2,1	1,5	2,2
Легкие	26,2	29,0	23,3	21,8	21,6
Кожа	1,9	1,1	2,6	2,5	6,0
Предстательная железа	1,0	1,1	1,1	2,5	2,2
Яичко	0,5	-	1,1	0,5	-
Мочевой пузырь	1,4	3,2	3,2	1,5	1,1
Почки	2,3	6,4	6,3	5,4	3,7
ЦНС	0,9	1,6	2,1	3,5	3,0
Щитовидная железа	1,4	-	1,1	0,5	0,4
Гемобласты	6,2	4,8	7,4	8,9	7,8
Женщины					
Пищевод	4,2	2,6	3,0	3,3	2,4
Желудок	12,7	13,0	7,8	7,6	5,8
Ободочная кишка	4,7	7,3	6,3	5,5	6,2
Прямая кишка	5,2	2,6	4,8	6,5	3,8
Печень	3,3	4,2	3,9	3,6	7,5
Поджелудочная железа	4,3	1,6	2,6	2,9	2,7
Гортань	0,5	1,0	2,2	0,7	-
Легкие	9,0	9,4	13,0	6,5	6,5
Кожа	2,8	4,2	1,7	5,5	5,5
Молочная железа	18,3	15,1	18,6	17,1	20,9
Шейка матки	8,5	9,9	7,8	5,5	6,5
Тело матки	2,8	5,7	1,7	3,6	5,5
Яичники	5,6	6,8	5,6	3,3	5,8
Мочевой пузырь	0,5	-	0,4	1,1	0,3
Почки	3,8	2,1	2,6	4,4	2,7
ЦНС	1,4	2,1	0,9	1,8	3,1
Щитовидная железа	1,4	3,1	3,5	3,3	3,1
Гемобласты	4,7	3,6	3,0	9,8	5,8

Таблица 3.

Динамика и ранг стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения г. Якутска (1990–2003 гг.)

Злокачественные новообразования	Заболеваемость на 100 тыс.		Занимаемое по уровню место		Прирост, %	Занимаемое по величине прироста место
	1990	2003	1990	2003		
Мужчины						
Всего	361,8	197,4	-	-	-45,4	-
Пищевод	20,9	8,4	4	7	-59,8	13
Желудок	79,4	25,2	2	2	-68,3	14
Ободочная кишка	9,7	15,2	8	5	56,7	3
Прямая кишка	12,0	6,7	7	8	-44,2	11
Печень	26,3	18,4	3	3	-30,0	7
Поджелудочная железа	7,7	6,0	9	10	-22,1	6
Гортань	17,9	3,1	5	13	-86,7	16
Легкие	99,3	45,3	1	1	-54,4	12
Кожа	7,3	4,9	10	12	-32,9	8
Предстательная железа	3,9	5,3	14	11	35,9	4
Мочевой пузырь	1,1	0,7	16	15	-36,4	9
Почки	5,0	3,1	12	14	-38,0	10
ЦНС	5,3	10,8	11	6	103,8	2
Щитовидная железа	2,2	6,3	15	9	186,4	1
Гемобласты	4,5	0,7	13	16	-84,4	15
	17,5	16,4	6	4	-6,3	5
Женщины						
Всего	227,7	181,5	-	-	-20,3	-
Пищевод	10,8	5,7	7	14	-47,2	13
Желудок	28,9	13,4	2	3	-53,6	18
Ободочная кишка	10,3	9,4	9	8	-8,7	9
Прямая кишка	12,0	11,9	6	4	-0,8	8
Печень	8,2	6,4	12	11	-21,9	12
Поджелудочная железа	10,1	5,2	10	15	-48,5	14
Гортань	22,4	11,2	3	5	-50,0	16
Легкие	7,1	9,6	13	7	35,2	5
Кожа	37,7	31,1	1	1	-17,5	11
Молочная железа	19,9	10,0	4	6	-49,7	15
Шейка матки	6,2	6,9	14	10	11,3	6
Тело матки	12,1	5,7	5	13	-52,9	17
Яичники	1,1	1,8	18	17	63,6	3
Мочевой пузырь	9,3	8,2	11	9	-11,8	10
Почки	2,5	3,4	16	16	36,0	4
ЦНС	3,2	6,3	15	12	96,8	1
Щитовидная железа	10,6	19,7	8	2	85,8	2
Гемобласты						

Таблица 4

**Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в
г. Якутске в разных возрастных группах (2003 г.), %**

Ранг	Все возрасты	Возраст, годы				
		0–14	15–39	40–54	55–69	70 и старше
Мужчины						
I	Легкое (21,8)	Лейкозы (50,0)	Лейкозы (27,3)	Желудок (15,8)	Легкое (32,8)	Легкое (21,3)
II	Желудок (12,9)	Лимфомы (33,3)	Ободочная кишка (18,2)	Печень (15,8)	Желудок (13,4)	Печень (14,8)
III	Печень (9,4)	ЦНС (16,7)	Легкое (9,1)	Легкое (14,0)	Пищевод (9,0)	Желудок (11,5)
IV	Ободочная кишка (7,9)	-	Желудок (9,1)	ЦНС (7,0)	Почки (7,5)	Ободочная кишка (11,5)
V	Лейкозы (5,9)	-	Щитовидная железа (9,1)	Ободочная и прямая кишка (по 5,3)	Ободочная кишка (6,0)	Почки (6,6)
Женщины						
I	Молочная железа (17,1)	Лейкозы (30,0)	Молочная железа (22,2)	Молочная железа (24,4)	Молочная железа (20,7)	Легкое (14,6)
II	Желудок (7,6)	Почки (20,0)	Щитовидная железа (16,7)	Шейка матки (10,3)	Прямая кишка (9,2)	Желудок (11,0)
III	Легкое, прямая кишка (по 6,5)	ЦНС (10,0)	ЦНС (11,1)	Ободочная кишка (7,7)	Желудок, шейка и тело матки (по 6,9)	Ободочная кишка (9,8)
IV	Ободочная кишка, шейка матки, кожа (по 5,5)	-	Шейка матки (5,6)	Желудок, кожа (6,4)	Кожа (5,7)	Молочная железа (7,3)
V	Почки (4,4)	-	Желудок (5,6)	Щитовидная железа (5,1)	Легкое (4,6)	Прямая кишка (6,1)

Таблица 5

**Компонентный анализ прироста числа заболевших злокачественными новообразованиями
в г. Якутске в 1990–2003 гг. (%). Мужчины**

Локализация опухоли	Общий прирост	В том числе в связи с изменением	
		численности и возрастной структуры населения	риска заболеть
Все злокачественные новообразования	3,8	6,4	-2,6
Легкое	89,9	11,9	78,0
Печень	37,4	9,3	28,1
Ободочная кишка	31,4	7,9	15,6
Прямая кишка	16,1	3,1	13,0
Поджелудочная железа	15,5	4,3	11,2
Мочевой пузырь	15,0	4,7	10,3
Почки	14,1	8,5	5,6
Меланома кожи	12,8	7,3	5,5
Кожа	9,3	5,4	4,1
Желудок	4,2	10,1	-14,3
Пищевод	-10,9	5,8	-16,7
Предстательная железа	-8,1	11,3	-19,4
Яичко	0,4	-5,8	6,2

Таблица 6

**Компонентный анализ прироста числа заболевших злокачественными новообразованиями
в г. Якутске в 1990 – 2003гг. (%). Женщины**

Локализация опухоли	Общий прирост	В том числе в связи с изменением	
		численности и возрастной структуры населения	риска заболеть
Все злокачественные новообразования	3,3	5,6	-2,3
Молочная железа	71,4	7,1	64,3
Шейка матки	61,7	5,3	56,4
Тело матки	42,8	5,1	37,7
Яичники	32,9	9,5	23,4
Щитовидная железа	28,1	9,8	18,3
Ободочная кишка	22,0	8,3	13,7
Почка	18,2	8,1	10,1
Прямая кишка	6,9	0	6,9
Мочевой пузырь	11,2	7,9	3,3
Поджелудочная железа	2,2	4,3	-2,1
Меланома кожи	1,9	3,7	-1,8
Кожа	1,7	2,8	-4,5
Легкие	-1,1	7,8	-8,9
Печень	-3,6	8,1	-11,7
Желудок	-6,3	10,3	-16,6
Пищевод	-9,7	10,9	-20,6

зывает необходимость создания активных организационных противораковых мероприятий, в виде разработки противораковой программы г. Якутска и региона в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия) в 2003 г. / М-во здравоохранения РС(Я),

Гос. учреждение Якут. респ. мед. информ.-аналит. центр. Якутск: Сахаполиграфиздат, 2004. С.80.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.: Мед. информ. агентство, 2005. 268 с.

3. Двойрин В.В., Аксель Е.М. Компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями: Методические рекомендации. М., 1987. 11 с.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК 616.216–006–089.844

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА С ПРИМЕНЕНИЕМ НИКЕЛИДА ТИТАНА И КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**В.А. Новиков¹, В.И. Штин¹, И.Г. Фролова¹, Н.Г. Трухачёва¹, О.Г. Шилова²,
А.В. Никитчук³, Т.Я. Кучерова¹, Н.А. Молчанов⁴**

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
МСЧ № 81, отделение офтальмологии, г. Северск³
Клиника дентальной имплантологии, г. Томск⁴*

В статье представлены результаты комбинированного лечения больных злокачественными новообразованиями придаточных пазух с использованием современных хирургических технологий, основанных на индивидуальном эндопротезировании послеоперационных костных дефектов. В раннем послеоперационном периоде проводилась стимуляция репаративных процессов в ране с использованием лазерного инфракрасного излучения низкой интенсивности и постоянного магнитного поля. Использование данных методик позволило сократить сроки реабилитации, повысить уровень социальной адаптации больных, улучшить косметический и функциональный эффект от лечения.

Ключевые слова: злокачественные опухоли придаточных пазух носа, индивидуальное протезирование, комбинированное лечение, качество жизни.

NOVEL APPROACHES TO TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH CANCER OF NASAL ACCESSORY SINUSES USING TITANIUM NICKELID AND COMPUTER-BASES TECNOLOGIES

V.A. Novikov¹, V.I. Shtin¹, I.G. Frolova¹, N.G. Trukhacheva¹, O.G. Shilova²,
A.V. Nikitchuk³, T.Ya. Kucherova¹, N.A. Molchanov⁴
*Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center SB RAMS, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
Ophthalmology Department, Medical Unit № 81, Seversk³
Clinic of Dental Implantology, Tomsk⁴*

Results of the combined modality treatment for patients with cancer of accessory sinuses using the modern surgical technologies based on individual endoprosthesis of postoperative bone defects have been presented. Stimulation of reparative processes in the wound with the use of low intensity laser infra-red radiation and permanent magnetic field was performed in early postoperative period. The application of the above methods allowed the reduction in rehabilitation period, increase in the level of social adaptation of the patients and improvement of cosmetic and functional effects of the treatment.

Key words: cancer of nasal accessory sinuses, individual prosthesis, combined modality treatment, life quality.

Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух составляют 1–2 % всех злокачественных опухолей человека. Последние статистические данные свидетельствуют о возрастании удельного веса опухолей этой локализации. Самая высокая в мире заболеваемость за-

регистрирована у мужского населения Японии, а также у жителей Китая и стран Юго-Восточной Азии (2,5–2,6 на 100 000 населения) [4]. Самая низкая заболеваемость опухолями полости носа и придаточных пазух отмечена у населения Западной Европы (0,1–1,0 на 100 000 населения).

В Российской Федерации наиболее часто эта патология встречается у коренного населения Якутии, у которых новообразования данной локализации составляют 63,3 % в структуре злокачественных опухолей верхних дыхательных путей. В целом по России этот показатель колеблется в пределах 13–23 % [3, 5, 6].

Лечение опухолей полости носа и придаточных пазух является одной из самых сложных задач современной онкологии. Несмотря на успехи ранней диагностики, 60–90 % больных госпитализируются в специализированные учреждения с местно-распространенными процессами III–IV стадии. Развитие опухолей околоносовых пазух с поражением смежных областей ухудшает прогноз, снижает эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий. Комбинированный метод лечения, включающий хирургическое вмешательство и лучевую терапию, остается основным и наиболее эффективным. Использование данной комбинации, по мнению многих авторов, позволяет добиться достаточно высоких результатов лечения больных местно-распространенными опухолями полости носа и придаточных пазух (49–56 %) [1, 2].

Объем хирургического вмешательства зависит от исходной локализации и распространенности опухоли. Большинство хирургов при местно-распространенных опухолях полости носа и околоносовых пазух производят комбинированные операции, включающие резекцию верхней челюсти, решетчатого лабиринта с ревизией глазницы, основной и лобной пазух, носоглотки. В отношении показаний к экзентрации орбиты существуют различные мнения, но большинство исследователей [3, 7] считают, что при злокачественных опухолях верхней челюсти и полости рта, вызывающих ограниченную деструкцию костных стенок орбиты без инфильтрации интраорбитальной клетчатки, оправдано выполнение электрохирургической резекции верхней челюсти с удалением пораженной стенки глазницы и прилежащей интраорбитальной клетчатки с сохранением глазного яблока и мышц.

Анатомические особенности челюстно-лицевой области являются причиной того, что даже небольшие по объему новообразования

вынуждают хирургов к проведению тяжелых деструктивных вмешательств. Косметические и функциональные нарушения после подобных операций вызывают тяжелые страдания у больных. Нарушения функций глотания, жевания, речи, дыхания затрудняют процессы социальной адаптации пациентов, лишают возможности трудиться [1]. В современных условиях, когда качество жизни становится одним из основных показателей эффективности лечения, важнейшее значение приобретает реабилитация больных, нуждающихся в выполнении реконструктивных вмешательств и адекватного протезирования. Исследователи, изучающие проблему первичной пластики и эндопротезирования, указывают на ряд особенностей реконструктивной хирургии челюстно-лицевой области [2]. Одна из них – частый контакт операционной раны со слюной и высоковирулентной флорой. Кроме этого, полость рта – зона повышенной функциональной активности, этим объясняются высокие требования, предъявляемые к материалу для изготовления эндопротезов. Материал, используемый для изготовления имплантатов, должен быть устойчив к агрессивным средам организма, иметь высокую биохимическую и биомеханическую совместимость. Этим требованиям соответствует имплантационный материал на основе никелида титана. Такие особенности поведения никелида титана в тканях организма, как биоадгезивность, характеризующая способность материала имплантата связываться с белками, не изменяя существенно их структуры, не вызывая иммунных реакций и воспалительных процессов; способность изменять свою форму без участия пластической составляющей деформации в условиях знакопеременной деформации тканей, позволяют считать последний наиболее приемлемым для использования в качестве имплантируемых материалов.

В НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН разработана и с 1993 г. применяется в клинической практике методика комбинированного лечения злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух, включающая предоперационный курс гамма-терапии, оперативное вмешательство и интраоперационное облучение ложа опухоли пучком быстрых электронов с энергией 6 МэВ, с одномоментным замещением послеоперационного дефекта.

перационного дефекта типовыми эндопротезами из пористого никелида титана. Проведено лечение 84 больных. Все пациенты перенесли лечение вполне удовлетворительно. Показатель 5-летней общей выживаемости составляют $61,0 \pm 8,1\%$, 5-летней безрецидивной выживаемости – $66,2 \pm 8,8\%$. Для восстановления костных структур средней зоны лица использовались эндопротезы из пористого никелида титана, изготавливаемые на основе типового шаблона с учетом антропометрических данных пациента. Методика позволила решить проблему восстановления опоронесущих структур орбиты и средней зоны лица после комбинированных резекций верхней челюсти [3]. Это дало возможность значительно повысить качество жизни большинства больных. Вместе с тем в результате многолетних наблюдений были выявлены существенные недостатки типового изготовления имплантатов по усредненным шаблонам. Отсутствие полной конгруэнтности имплантата с окружающими тканями приводило к локальному отторжению эндопротеза в зонах с недостаточностью интеграции. По данным В.А. Новикова с соавт. [3], осложнения эндопротезирования средней зоны лица и глазницы имплантатами из никелида титана зарегистрированы у 18 % больных. В период с 2002 по 2004 г. включительно в НИИ онкологии эндопротезирование стенок орбиты выполнено 19 пациентам. В ходе наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде установлено, что в 5 (26 %) случаях имелось локальное отторжение эндопротезов через 1–1,5 мес и более. Изучая процесс заживления послеоперационных ран у больных, эндопротезирование которым выполнялось данным способом, представилось возможным определить следующие этапы его развития: на 10-е сут после оперативного вмешательства начиналось отторжение струпа и очищение раны от некротизированных тканей. Данная фаза заживления длилась 7–10 сут. Одновременно с процессом очищения стенок полости от некротизированных тканей отмечается рост грануляционной ткани, которая через 3–4 нед после операции полностью закрывала раневую поверхность. Эпителизация стенок полости обычно заканчивалась через 3–4 мес. Особенности течения раневого процесса у боль-

ных, оперированных по поводу опухолей челюстно-лицевой области, а именно: первичная инфицированность, снижение местного и общего иммунитета, нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови как реакция на операционную травму, способствуют увеличению длительности процессов репарации и эпителизации стенок послеоперационной полости, развитию воспаления в области эндопротеза и, как следствие, отторжению последнего в зонах с недостаточностью процессов интеграции имплантатов с окружающими тканями.

В настоящее время в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН совместно с сотрудниками НИИ медицинских материалов разрабатывается комплекс реабилитационных мероприятий, включающий индивидуальное эндопротезирование и стимуляцию репаративных процессов в послеоперационной ране, с использованием лазерного инфракрасного излучения низкой интенсивности и постоянного магнитного поля. Шаблоном для изготовления и моделирования индивидуальных имплантатов из никелида титана служит пластмассовая модель черепа пациента, получаемая на основании данных спиральной компьютерной томографии, которая выполняется на мультиспиральном томографе «Somatom sensation-4» в аксиальной, коронарной и фронтальной проекциях по программе спирального сканирования (срезы 1/1 мм, pitch равный 1–1,5), с последующими мультипланарными реформациями и построением объемного (3D) изображения. Анализ изображений осуществляется в режимах мягкотканого и костного окон. С помощью КТ удается точно локализовать первичную опухоль, определить ее размеры, структуру, распространенность патологического процесса на пограничные анатомические области (орбиту, полость черепа, твердое небо, основание черепа и др.) Результаты обследования пересылаются через Интернет в Институт проблем лазерных и информационных технологий (ИПЛИТ) РАН г. Шатура Московской области, где используются для выращивания пластмассовой модели черепа пациента методом лазерной стереолитографии на установке ЛС-250/3. Методика позволяет изготавливать эндопротезы с учетом анатомических особенностей пациента и распространенности опухолевого процесса.

Это способствует увеличению точности выполнения операции, повышает функциональность и улучшает процесс адаптации протеза с окружающими тканями. Структура имплантата позволяет решить проблему фиксации с удовлетворением требований совместимости. При этом создаются два способа связей между имплантатом и живой тканью: механическое сцепление в результате прорастания ткани в порах имплантата и химическое соединение за счет взаимодействия ткани с компонентами элементного состава имплантата.

С целью стимуляции репаративных процессов в послеоперационной ране и сокращения сроков реабилитации данной группе больных в послеоперационном периоде проводится магнитно-лазерная терапия с использованием инфракрасного лазерного излучения и постоянного магнитного поля аппаратов «Милта-Ф» и «Мустанг-2000». Терапия проводится ежедневно, начиная с 10-х сут после операции и до момента выписки пациента, с величиной магнитной индукции от 10 мТл до 30 мТл и частотой в пределах 80 Гц.

Для оценки эффективности реабилитационных мероприятий нами разработан следующий комплекс критериев:

- комплексная оценка состояния органа зрения и стенок глазницы (компьютерная томография и ультразвуковое обследование по специальной программе; определение характера зрения с помощью 4-точечного светотеста, определение девиации глаза с помощью синоптофора, определение подвижности глаза, визометрия, экзофтальмометрия, гипофтальмометрия),
- эндоскопический контроль состояния послеоперационной полости. Эндофотографирование и эндовидеосъемка стенок послеоперационной полости и поверхности эндопротеза,
- фотографирование пациента в шести стандартных проекциях,
- изучение динамики течения раневого процесса и изменений местного иммунитета в послеоперационной полости (спектр цитокинов, уровень противовоспалительных иммуноглобулинов, процентное соотношение нейтрофильных лейкоцитов, определение количества макрофагов, фибробластов, фиброцитов),
- исследование качества жизни пациентов по



Рис. 1. Компьютерная томограмма лицевого скелета больного Л. в коронарной проекции

установленным методикам EORTC QLQ-C30 и EORTC-N&N35 Европейской организации изучения и лечения рака.

С использованием разработанного комплекса реабилитационных мероприятий пролечено 5 пациентов. Во всех случаях удалось сохранить нормальное положение глазного яблока, сократить сроки заживления послеоперационной полости.

Клинический пример:

Пациент Л. 29 лет. Диагноз: периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль полости носа слева, состояние после нерадикального удаления опухоли, лучевой терапии.

Пациент считает себя больным с февраля 2004 г., когда появились головные боли, носовые кровотечения. Проходил обследование у ЛОР-врача по месту жительства. С подозрением на опухолевое поражение верхнечелюстной пазухи был отправлен в онкологический диспансер г. Красноярск. Произведена диагностическая гайморотомия и биопсия опухоли, по результатам которой получено гистологическое заключение: эстезионейробластома. По месту жительства проводилась лучевая терапия в СОД 46 Гр. В дальнейшем больной специального лечения не получал. Самостоятельно обратился в НИИ онкологии.

При поступлении регионарные лимфоузлы пальпаторно не определялись. По данным компьютерной томографии в проекции левой верхне-челюстной пазухи опухоль неоднородной

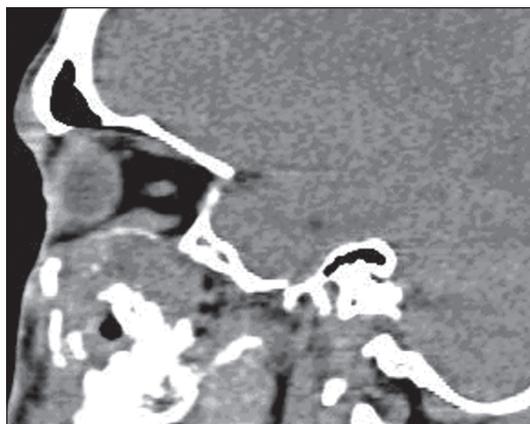


Рис. 2. Компьютерная томограмма лицевого скелета больного Л. в сагитальной проекции

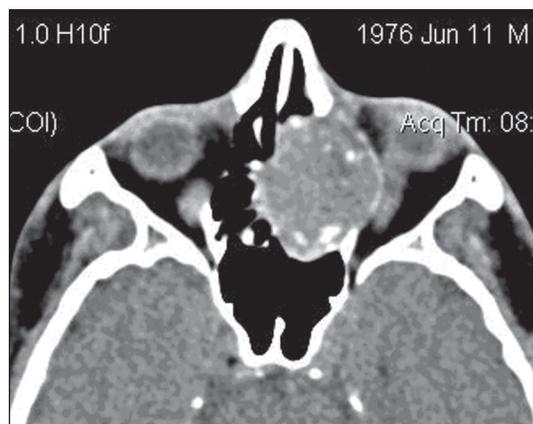


Рис. 3. Компьютерная томограмма лицевого скелета больного Л. в аксиальной проекции

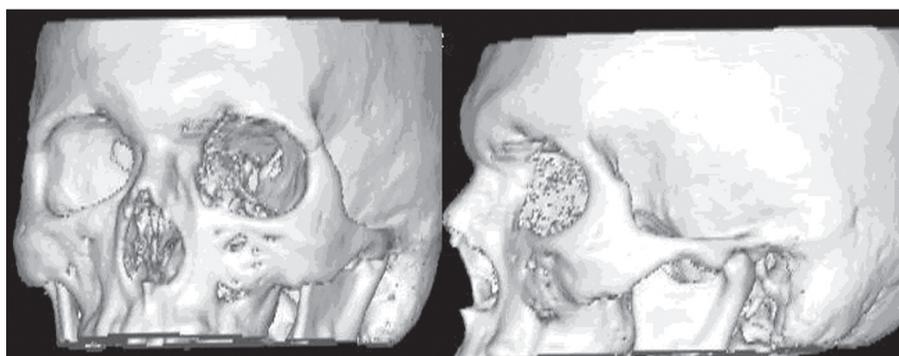


Рис. 4. Модель объемного изображения черепа для последующего изготовления стереолитографической модели черепа пациента

структуры (вероятнее всего, за счет участков распада). Опухоль разрушает почти все стенки верхнечелюстной пазухи, альвеолярный отросток, распространяется на клетки решетчатого лабиринта, в полость носа, obtурирует хоаны, инфильтрирует носоглотку слева на небольшом протяжении. Разрушены медиальная и нижняя стенки глазницы слева, глазное яблоко оттеснено латерально. Разрушена передне-нижняя стенка основной пазухи (рис. 1–3).

Пациенту был проведен курс предоперационной дистанционной гамма-терапии в СОД 40 Гр. Параллельно было выполнено компьютерное моделирование и изготовление стереолитографической модели черепа пациента (рис. 4), которая в дальнейшем использована для изготовления индивидуального эндопротеза нового типа на основе сетки из никелидтитановой нити. На втором этапе комбинированного

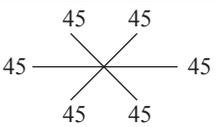
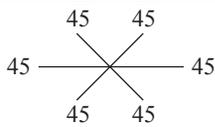
лечения выполнена комбинированная электро-резекция верхней челюсти слева с индивидуальным эндопротезированием имплантатом из никелида титана. При иммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала установлен следующий диагноз: периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль PNET (*peripheral primitive neuroectodermal tumor*).

С целью улучшения репаративных процессов в послеоперационной полости, начиная с 10-х суток после операции и до момента выписки, пациенту проводилась магнито-лазерная терапия с использованием аппаратов «Милта-Ф» и «Мустанг-2000».

Качество реабилитационных мероприятий оценивалось на основании разработанного комплекса критериев. Данные оценки состояния органа зрения представлены в таблице. В

Таблица

Офтальмологическая функциональная оценка

	До операции		После операции	
	od	os	od	os
Острота зрения	1,0	1,0	1,0	1,0
Характер зрения с 5 м	бинокулярное		бинокулярное	
Определение положения глаз на синоптофоре	OS угол книзу 6°		Положение глаз в орбите правильное	
Экзофтальмометрия	18	18	18	18
Гипофтальмометрия	Смещение левого глаза кверху на 1,5–2мм		Глазные яблоки находятся на одном уровне	
Поля зрения:				

результате наблюдения за послеоперационной полостью удалось выявить сокращение длительности репаративных процессов в последней. Так, уже на 13-е сут раневая поверхность полностью очистилась от некротических масс, а на 25-е сут наблюдалась краевая эпителизация в области эндопротеза. В результате проведенного лечения с включением разработанного комплекса реабилитационных мероприятий удалось вернуть глазное яблоко в нормальное положение и сохранить полноценную функцию последнего как органа зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маташкин Е.Г., Подвязников С.О. Опухоли головы и шеи / Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. М.: Каппа, 1996.
2. Неробеев А.И., Нудельман Л.И. Оценка результатов первичной пластики больных после расширенных операций

удаления злокачественных опухолей в области головы и шеи // Опухоли головы и шеи: Сб. научных трудов. Кишинев: Штиница, 1983. Вып. 5. С. 157–161.

3. Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.Д., Лисин В.А. Опухоли полости носа и околоносовых пазух (новые технологии в лечении и реабилитации). Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 202 с.

4. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 1997. 38 с.

5. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1997 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 1998.

6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 1995 году. М., 1997.

7. Штиль А.А. Злокачественные новообразования полости носа и носовых пазух. СПб., 2000. 144 с.

Поступила 12.01.07

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.А. Белобородов¹, О.С. Олифирова², С.П. Шевченко³, А.Т. Саая¹,
В.А. Маньковский¹, О.В. Еселевич¹, Р.В. Модин¹**

*Красноярская государственная медицинская академия¹
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск²
МУЗ ГКБ № 1 г. Новосибирск³*

Представлен анализ результатов обследования и хирургического лечения 690 больных с различными узловыми образованиями щитовидной железы, среди которых у 85 был диагностирован рак этой локализации. При обследовании больных использовали разные методы морфологической верификации на разных этапах лечебно-диагностического процесса. Отмечены существующие ошибки в верификации рака щитовидной железы и определены возможности улучшения дооперационной диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловые образования, морфологическая диагностика.

HISTOLOGIC VERIFICATION OF THYROID CANCER
V.A. Beloborodov¹, O.S. Olifirova², S.P. Shevchenko³, A.T. Saaya¹,
V.A. Mankovsky¹, O.V. Esedevich¹, R.V. Modin¹
*Krasnoyarsk State Medical Academy¹
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk²
State Clinical Hospital, Novosibirsk³*

The analysis of examination and surgical treatment results for 690 patients with various thyroid gland lesions was carried out. Thyroid cancer was diagnosed in 85 of these patients. Various histological verification methods were used. Existing errors in verification of thyroid cancer were noted and ways for improving preoperative diagnosis of this disease were showed.

Key words: thyroid cancer, nodal lesions, histological verification

Дифференциальная диагностика разных по характеру узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) далека от совершенства. Существующие методы современной диагностики позволяют установить локализацию узлового образования ЩЖ и не всегда уточнить характер заболевания. С целью морфологической верификации узловых образований ЩЖ чаще используют тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием полученного аспирата, эффективность которого остается невысокой [1–4, 6, 7]. В частности, рак щитовидной железы (РЩЖ) удается подтвердить до операции лишь в 30–70 % наблюдений [3, 5, 6], что обусловлено некоторыми объективными и субъективными причинами и в ряде случаев приводит к производству не обоснованных по объему операций или отказу от их выполнения.

Материалы и методы

С целью уточнения эффективности дооперационной цитологической, интраоперационной цитологической и гистологической диагностики, послеоперационного планового гистологического исследования, причин основных ошибок и выработки способов улучшения их результативности проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 690 больных с разными узловыми образованиями ЩЖ в хирургических отделениях Красноярской краевой клинической больницы, Амурской областной клинической больницы, городской клинической больницы № 1 г. Новосибирск. При обследовании больных дополнительно использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, сцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), исследование уровней некоторых гормонов (Т3, Т4, ТТГ), ТАПБ под контролем УЗИ, интраоперационное цито-

логическое исследование мазков-отпечатков, интраоперационное экспресс-гистологическое исследование, послеоперационное плановое гистологическое исследование многосерийных срезов. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

При дооперационном цитологическом исследовании аспирата, полученного при ТАПБ, РЩЖ был установлен у 66 из 690 больных, у которых были выполнены оперативные вмешательства соответствующего объема и характера в зависимости от установленной патологии по данным дооперационного цитологического исследования, дополненных результатами интраоперационного цитологического и гистологического исследований. При плановом гистологическом исследовании РЩЖ подтвердился у 52 (78,8 %) из 66 больных. У большинства из них был высокодифференцированный РЩЖ (у 32 – папиллярный, у 26 – фолликулярный, у одного – медуллярный и у 3 – недифференцированный). У 14 больных, у которых дооперационные предположения о РЩЖ не были подтверждены результатами послеоперационного гистологического исследования, установлены доброкачественные заболевания ЩЖ. Из них у 7 (10,6 %) больных был диагностирован аутоиммунный тиреоидит (АИТ), у 4 (6,1 %) – аденомы «на фоне» узлового/многоузлового коллоидного зоба (УКЗ) и у 3 (4,5 %) больных – УКЗ.

Цитологические косвенные признаки РЩЖ (чрезмерно выраженная пролиферация и тяжелая дисплазия фолликулярного эпителия) были выявлены еще у 7 больных с узловыми образованиями ЩЖ. У них в момент выполнения операции дополнительно исследовали мазки-отпечатки или выполняли экспресс-гистологическое исследование узлового образования, чем и был подтвержден РЩЖ. При послеоперационном плановом гистологическом исследовании многосерийных срезов у 3 из 7 больных этой группы был верифицирован фолликулярный РЩЖ, у 3 – папиллярный РЩЖ и у одного – недифференцированный РЩЖ.

Закономерные трудности в цитологической оценке аспирата были при дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного РЩЖ, что обусловлено отсутствием

четких критериев их отличия. В таких случаях (43) в заключениях свидетельствовали о «фолликулярной опухоли» и учитывали высокую вероятность существования РЩЖ. У всех 43 больных с дооперационным диагнозом «фолликулярная опухоль» выполнены интраоперационные экспресс-гистологические или цитологические исследования мазков-отпечатков. При плановом гистологическом исследовании у 3 из 43 больных диагностирован фолликулярный РЩЖ, у 36 – фолликулярная аденома и у 4 – УКЗ.

У 574 больных до операции по данным цитологического исследования выявлены различные доброкачественные заболевания ЩЖ. Показаниями к операции явились – рост узловых образований, клиничко-рентгенологические признаки компрессии шеи, неэффективность консервативной терапии и рецидивы тиреотоксикоза при токсическом зобе (ТЗ).

Цитологическое заключение об УКЗ соответствовало результатам послеоперационного планового гистологического исследования у 231 (86,8 %) из 266 больных. Доброкачественные заболевания были диагностированы при послеоперационном гистологическом исследовании у 25 (9,4 %) больных (аденомы ЩЖ – у 19, АИТ – у 6). У 10 (3,8 %) больных был диагностирован ранее нераспознанный РЩЖ (у 2 – папиллярный, у 7 – фолликулярный и у одного – недифференцированный). Цитологическая картина в этих наблюдениях характеризовалась наличием коллоида и выраженной пролиферацией эпителия. У 6 из 10 больных РЩЖ был обнаружен «на фоне» УКЗ, у 2 – «на фоне» длительно существующего рецидивного УКЗ и у 2 больных – «на фоне» ТЗ.

Вторым по частоте выявляемости заболеванием была аденома ЩЖ разных гистоструктурных вариантов. Сравнительный анализ результатов дооперационной цитологической и послеоперационной гистологической диагностики фолликулярного РЩЖ и фолликулярной аденомы был представлен выше. При других видах аденом верное цитологическое заключение удалось получить в 102 из 129 (79,1 %) наблюдений. У остальных 27 больных выявлены другие заболевания ЩЖ: у 23 (20,9 %) больных установлены доброкачественные заболевания (у

18 – УКЗ, у 5 – АИТ); у 4 (3,1 %) – РЩЖ (у 2 – папиллярный, у 2 – фолликулярный).

В 102 наблюдениях при ТАПБ был получен аспират из кист ЩЖ, который содержал коллоид, кристаллы солей, макрофаги, эритроциты без достаточного количества тиреоцитов. Дооперационное цитологическое заключение об УКЗ с образованием кист подтвердилось данными послеоперационного гистологического исследования у 81 (79,4 %) больных. Кисты при других доброкачественных заболеваниях выявлены у 17 (16,7 %) больных (у 10 – при аденоме ЩЖ, у 7 – при АИТ). У 4 (3,9 %) больных после операции впервые был установлен РЩЖ (у 3 – папиллярный и у одного – фолликулярный). Ретроспективный анализ показал отсутствие клеток фолликулярного эпителия в цитологических микропрепаратах в этих наблюдениях, что обусловлено нарушением техники выполнения ТАПБ и явилось основной причиной ошибочных цитологических заключений.

Узловые образования при гипертрофической форме АИТ, способствующие развитию компрессии органов шеи, явились показанием к операции у 59 больных. Диагноз АИТ подтвердился в 32 (54,2 %) случаях. УКЗ и аденомы ЩЖ «на фоне» АИТ диагностированы после операции у 24 (40,7 %) больных. Злокачественные новообразования (у 2 – папиллярный и у одного – недифференцированный рак) были впервые обнаружены при послеоперационном гистологическом исследовании в 3 (5,1 %) наблюдениях. Ошибки в дооперационной верификации РЩЖ в этих случаях можно объяснить некоторыми трудностями цитологической интерпретации данных.

В части наблюдений (18) после ТАПБ в аспирате выявлено недостаточное количество клеточного материала с наличием бесструктурных масс и эритроцитов. Из них в 16 (88,9 %) случаях при послеоперационном гистологическом исследовании были диагностированы доброкачественные образования ЩЖ, в 2 (11,1 %) наблюдениях (у одного – папиллярный и у одного – недифференцированный рак). Следует отметить, что из них у 12 больных имел место ТЗ. Во всех этих наблюдениях проведение интраоперационного цитологического и гистологического исследова-

ний способствовало избранию верной хирургической тактики.

В результате послеоперационного гистологического исследования РЩЖ установлен у 85 (12,3 %) из 690 оперированных больных. Из всех 66 наблюдений РЩЖ, диагностированного при дооперационной ТАПБ, диагноз оказался верным только в 52 (78,8 %) случаях. Кроме того, в 7 наблюдениях при цитологическом исследовании имели место изменения, подозрительные в отношении РЩЖ, в виде выраженной дисплазии фолликулярного эпителия, и в 43 – диагностирована «фолликулярная опухоль» без уточнения ее характера. В этой группе больных послеоперационный диагноз РЩЖ был подтвержден лишь у 10 (20 %) больных. Из 574 больных, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ, при послеоперационном гистологическом исследовании РЩЖ был установлен в 23 наблюдениях. Диагностические ошибки имели место у 10 (3,8%) больных с УКЗ, у 4 (3,1 %) – аденомой ЩЖ, у 4 (3,9 %) – с кистой ЩЖ, у 3 (5,1%) – с АИТ и у 2 (11,1 %) больных в аспирате оказалось недостаточное количество клеточного материала.

Результаты сравнительного анализа дооперационного цитологического и послеоперационного планового гистологического исследований показали все еще существующие трудности в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ. Ложноположительные цитологические заключения по РЩЖ имели место у 14 больных, ложноотрицательные – у 23 больных. Интраоперационные цитологические исследования мазков-отпечатков и экспресс-гистологические исследования позволили улучшить результаты дифференциальной диагностики и верифицировать РЩЖ еще у 10 больных. Показанием к проведению этого исследования явились подозрения на РЩЖ или малоинформативный результат цитологического исследования.

Определенный интерес имеют 23 наблюдения РЩЖ, при которых до операции не было никаких признаков злокачественной опухоли. У большинства этих больных (87 %) был выявлен высокодифференцированный РЩЖ (у 10 – папиллярный, у 10 – фолликулярный и у 3 – недифференцированный).

Объективные диагностические трудности возникли у 102 больных, у которых при цитологическом исследовании проводили оценку содержимого кист с отсутствием клеточного субстрата. Из них у 4 больных после операции был установлен папиллярный (3) или фолликулярный (1) РЩЖ. Ошибки при дооперационной цитологической верификации тиреоидной патологии могут быть обусловлены дефектами в технике проведения ТАПБ и некоторые из них имеют объективные причины. К их числу относим множественные узлы, малые размеры узловых образований, спаечный процесс при рецидивном зобе, гипертрофикацию в условиях тиреотоксикоза. Так, у 10 больных с ложноотрицательными цитологическими заключениями по РЩЖ при окончательном гистологическом исследовании установлены микрокарциномы менее 1 см «на фоне» многоузлового зоба. Избыточная васкуляризация ЩЖ у 4 больных с ТЗ препятствовала забору достаточного клеточного материала из-за заброса крови в пункционную иглу, чем объясняются трудности цитологической верификации заболевания.

При верифицированном РЩЖ или обоснованном подозрении в отношении его объема операции избираем в зависимости от размеров, локализации и гистоструктуры первичного опухолевого очага и распространенности злокачественного процесса. У 50 (58,8 %) больных выполнена тиреоидэктомия, у 17 (20 %) – гемитиреоидэктомия, у 18 (21,2 %) – предельно-субтотальная резекция ЩЖ. При верифицированном папиллярном РЩЖ у 48 больных дополнительно выполняли превентивное иссечение центральной клетчатки шеи. В результате в 31 (64,6 %) наблюдении по данным послеоперационного гистологического исследования установлены метастазы в регионарные лимфоузлы шеи.

Таким образом, основными причинами трудностей дооперационной верификации РЩЖ являются объективные (цитологическая интерпретация при фолликулярном и редких формах РЩЖ) и субъективные (технические особенности ТАПБ при многоузловом, рецидивном, ТЗ, кистах и микрокарциномах ЩЖ) причины. Интраоперационные цитологические и гистологические исследования позволяют повысить эффективность дифференциальной диагностики и выбрать верную лечебную тактику, обосновать показания к операции и определить ее объем и характер. У больных с верифицированным папиллярным РЩЖ при отсутствии клинической симптоматики лимфаденопатии показано выполнение диссекции центральной клетчатки шеи, особенно при большой опухоли (более 4 см), распространении ее за собственную фасцию ЩЖ, а также при локализации опухоли в нижних отделах или перешейке ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баженова Е.А.* Оптимизация диагностики раков щитовидной железы 10 мм в наибольшем измерении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2004. 23 с.
2. *Гринева Е.Н.* Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы // Пробл. эндокринол. 2005. Т. 51, № 1. С. 10–15.
3. *Ершова Г.И.* Пути улучшения диагностики рака щитовидной железы // Хирургия. 2004. № 12. С. 47–49.
4. *Зубеев П.С., Потехина Ю.П., Коновалов В.А.* Расширение возможностей тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ в диагностике узловых образований щитовидной железы // Клин. тиреологическая. 2004. №3. С. 15–18.
5. *Кондратьева Т.Т.* Тонкоигольная аспирационная цитология в диагностике узловых образований щитовидной железы // Совр. аспекты хир. эндокринол. СПб., 2003. С. 124–126.
6. *Корнев С.В., Плешков В.Г., Турай В.В.* Особенности дооперационной диагностики рака щитовидной железы // Рос. мед. журнал. 2005. № 3. С. 13–16.
7. *Хирургическая эндокринология: Руководство / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева.* СПб.: Питер, 2004. С. 84–268.

Поступила 2.11.06

СПОСОБ ПРЕДЛУЧЕВОЙ ПОДГОТОВКИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Л.Ю. Мительман¹, Л.И. Мусабаева², С.А. Тузиков², С.Г. Афанасьев²

*ГУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Кемерово¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²*

Предложен способ предлучевой подготовки для проведения адьювантной лучевой терапии больных местно-распространенным раком желудка с использованием разработанных устройств для формирования полей. Поля облучения имеют четкую скелетотопическую ориентацию, что значительно убыстряет топометрическую подготовку, снижает лучевую нагрузку на больного и медицинский персонал, достигается полная конгруэнтность переднего и заднего поля. В объем облучения включены ложе опухоли и зоны регионарного метастазирования.

Ключевые слова: рак желудка, послеоперационная лучевая терапия, предлучевая подготовка.

METHOD OF PRE-RADIATION PREPARATION FOR ADMINISTERING ADJUVANT RADIATION THERAPY TO GASTRIC CANCER PATIENTS

L. Yu. Mitelman¹, L. I. Musabaeva², S. A. Tuzikov², S. G. Afanasyev²
Regional Cancer Center, Kemerovo¹

Cancer Research Center, Tomsk Scientific Center SB RAMS, Tomsk²

The method of pre-radiation preparation for administering adjuvant radiation therapy to patients with advanced gastric cancer using designed devices for radiation field formation has been proposed. Radiation fields have clear skeletotopic orientation that significantly accelerates topometric preparation and reduces radiation load on patients and medical personnel, congruence of anterior and posterior field is achieved. The radiation field covers the tumor bed and areas of potential regional metastatic spread.

Key words: gastric cancer, postoperative radiation therapy, pre-radiation preparation.

Лечение пациентов с местно-распространенным раком желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Рак желудка следует считать местно-распространенным, если имеется опухолевая инвазия серозной оболочки и/или наличие хотя бы одного метастатического узла. Согласно классификации TNM 6-го издания, такое распространение опухоли соответствует II, IIIA и IIIB стадиям заболевания. Это самая многочисленная группа больных раком желудка с наименее благоприятными результатами хирургического лечения, даже в случае выполнения расширенных и расширенно-комбинированных операций. Рак желудка давно перестал быть чисто хирургической проблемой. Применение комбинированного и комплексного методов лечения позволило добиться определенных успехов в лечении распространенного рака желудка [8]. С успехом используют сочетания хирургического и лучевого лечения.

Дополнительное использование лучевой терапии в лечении рака желудка, прежде всего,

направлено на снижение частоты местных рецидивов в локорегионарной зоне, которая может достигать от 16 до 95 % [11–13]. Известно, что во многих случаях именно местные рецидивы являются причиной отдаленного метастазирования и, в конечном счете, неблагоприятных исходов лечения рака желудка [13]. В соответствии с онкологическими принципами при местно-распространенном опухолевом процессе предпочтительнее использование предоперационной лучевой терапии как средства, повышающего абластичность операции [6]. Высказывается мнение, что предоперационная терапия продлевает безрецидивный период, тормозит развитие метастазов и даже увеличивает 3-летнюю выживаемость [10]. В то же время нередки случаи, когда неoadьювантное лечение провести невозможно из-за наличия или угрозы возникновения осложнений со стороны опухоли либо из-за нестабильного, ослабленного состояния пациента [3]. Тогда как для адьювантной лучевой терапии такие часто встречающиеся осложнения опухолевого процесса, как стеноз

входного или выходного отделов желудка, распад опухоли или существование реальной угрозы кровотечения не являются противопоказаниями, т.к. удален желудок вместе с опухолью, что позволяет проводить этот метод лечения практически всем больным [3].

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) заняла прочное место в ряду методов комбинированного лечения. Методика ИОЛТ заключается в однократном подведении дозы 10–20 Гр на область удаленного желудка и чревного ствола. В ряде публикаций даже противопоставляют возможности расширенной лимфодиссекции с результатами интраоперационной лучевой терапии, считая лучевую терапию менее опасной и настолько же эффективной [7]. Анализируя непосредственные результаты комбинированного лечения рака желудка с применением интраоперационной лучевой терапии, все авторы сходятся на том, что предлагаемая методика существенно не изменяет течения репаративных процессов в послеоперационном периоде. При этом частота послеоперационных осложнений и летальность одинаковы как при хирургическом, так и при комбинированном лечении [1, 2, 4, 5, 9]. Тем не менее данный метод лучевой терапии абсолютно недоступен большинству лечебных учреждений страны, в связи с отсутствием серийного производства отечественных линейных ускорителей, удаленностью каньонов от операционных, наличием значительных материальных затрат.

В свете изложенных фактов обоснован интерес к возможностям послеоперационной лучевой терапии. Она не требует уникального оборудования, точна при определении показаний и топографии, поскольку ориентируется на данные ревизии брюшной полости, не задерживает оперативное лечение. Облучение после операции направлено на уничтожение рассеянных в процессе хирургического вмешательства злокачественных клеток, а не всего опухолевого субстрата, а также на повреждение метастазов в неудаленных регионарных лимфатических узлах.

В Кемеровском областном онкологическом диспансере запатентован и внедрен в клиническую практику способ, значительно упрощающий методику облучения и повышающий

эффективность гамма-терапии оперированного желудка с использованием двух противоположащих прямоугольных полей размерами 15×10 см. Цель достигается использованием для разметки границ двух специальных рамок из рентгенопозитивного материала, с помощью которых врач-радиолог наносит разметку на кожу больного переднего и заднего полей облучения.

Рамки выполняются из держателей рентгеновской пленки. Металл хорошо поддается обычной пайке и обладает высокой степенью контрастности. В прямоугольнике рамки спаивается перекрестье из того же материала. Рамка для заднего поля имеет дополнительную планку, зафиксированную на расстоянии 2 см от малой стороны прямоугольника. Перекрестья рамок позволяют свести на нет ошибку от эффекта проекционного увеличения рамок во время просвечивания, точно совместить и зафиксировать на коже больного ход центрального луча излучателя.

Ориентация рамок производится по костным ориентирам (позвоночник), которые неизменны в размерах у взрослых людей за исключением выраженных патологических процессов в телах позвонков, что доказывает целесообразность зафиксированных параметров предлагаемых устройств. Независимо от типа операции в предлагаемые фиксированные размеры полей облучения включаются все группы регионарного метастазирования R1 и R2.

Методика разметки двух противоположащих дозных полей заключается в следующем: больной укладывается на живот на поворотный столштатив в терапевтическом положении, где под контролем рентгеноскопии на кожу наносится проекция правого верхнего угла ЛП (рис. 1). Высокое напряжение выключается, после чего с обозначенной точкой совмещается перекрестье нижней и дополнительной планок рамки (рис. 2). После совмещения под контролем рентгеноскопии дополнительной планки с контуром позвоночника, наружный контур рамки обводится маркером на коже пациента. Затем рамка временно фиксируется к коже отрезками лейкопластыря и больного аккуратно переворачивают на спину. Рентгеновская трубка центрируется относительно перекреста зафиксированной рамки, и на живот укладывается вторая рамка

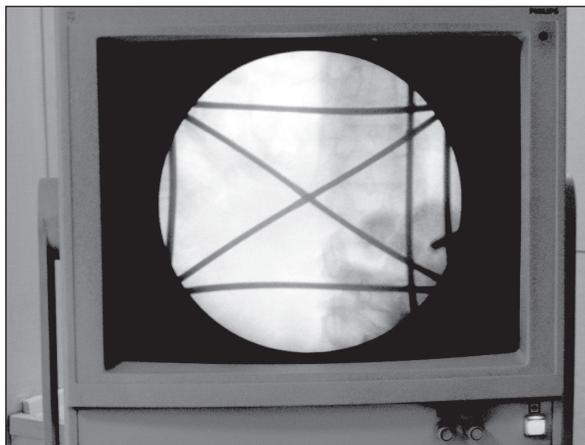


Рис. 1. Ориентировка рамки относительно костных структур

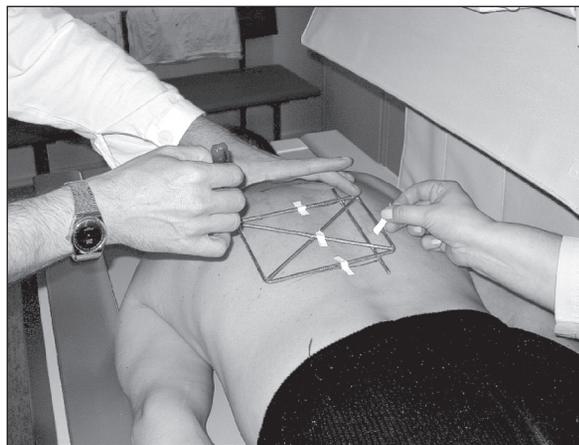


Рис. 2. Фиксация рамки и нанесение ее контура на кожу больного.

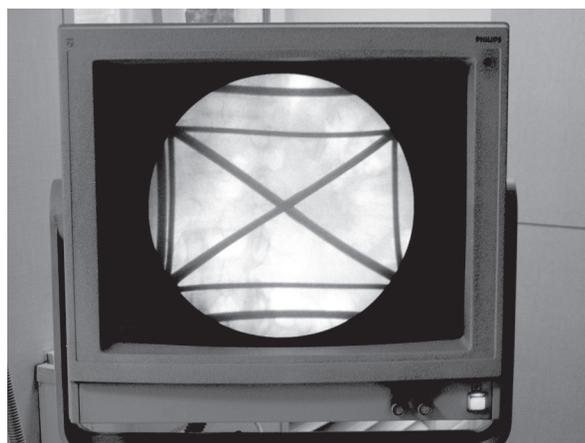


Рис. 3. Ориентировка передней и задней рамок с совмещением перекрестий

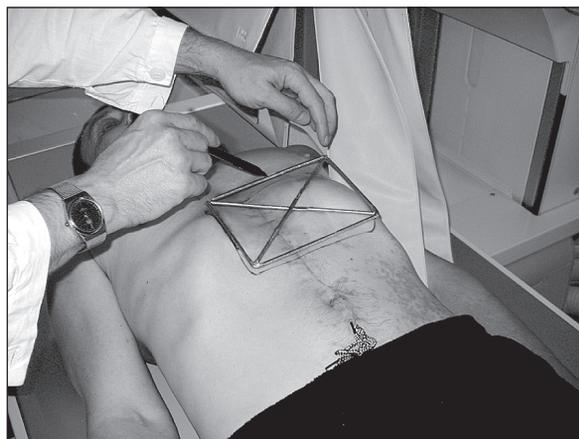


Рис. 4. Нанесение контура задней рамки на кожу больного

до полного совмещения двух перекрестий (рис. 3). Контур передней рамки обводится на кожу пациента (рис. 4).

Положительный эффект данного способа заключается в значительной скорости центрации и нанесения разметки полей облучения, что снижает общую лучевую нагрузку на пациента и медицинский персонал, в высокой точности топографии и простоте повторяемости формирования полей перед сеансами лучевой терапии. Независимо от локализации опухоли облучению подвергают ложе удаленного желудка, паракардиальные лимфатические узлы, лимфатические узлы малого сальника, желу-

дочно-поджелудочной связки, по ходу левой желудочной и селезеночной артерий вплоть до ворот селезенки, чревные лимфатические узлы. Ворота селезенки включают только при поражении лимфатических узлов второго порядка либо непосредственно этой зоны. Обязательным является включение в мишень зоны анастомоза.

Границы полей облучения:

- верхняя – середина тела ThXII;
- нижняя – верхний край тела LIП (на 10 см ниже верхней);
- правая – 2 см от правого контура тел позвонков;

левая – в 15 см от правой границы (2 см медиальнее внутреннего контура ребер).

Правая и нижняя границы полей облучения ориентируются на легко определяемые, рентгеноконтрастные образования (позвоночник, ребра). Наличие дополнительной планки заднего поля, расположенной на 2 см от правого края, позволяет совмещать костные ориентиры для быстрого и точного нанесения контуров полей облучения. При условии полного совпадения центрального луча гамма-излучателя возникает своеобразный «коридор» с распределением изодоз, щадящим здоровые ткани и максимально повреждающим опухолевые клетки, сохраняющиеся после операции в виде микрометастазов в проекции ложа опухоли. При переходе опухоли на наддиафрагмальный отдел пищевода присоединяется группа бифуркационных лимфатических узлов. В этих случаях желательнее использовать отдельные поля, расположенные над диафрагмой шириной не менее 6 см.

При адьювантной лучевой терапии больных местно-распространенным раком желудка используется методика классического фракционирования дозы расщепленным курсом: разовая очаговая доза 2 Гр 5 раз в нед, до СОД 50 Гр. После СОД 30 Гр делают перерыв на 2 нед. Во время 2-й половины курса облучение проводится с экранированием позвоночника 1 см свинцовым блоком.

Таким образом, поля имеют четкую скелетотопическую ориентацию, что значительно убыстряет топометрическую подготовку, т.к. уменьшает кратность рентгенологического обследования, снижая лучевую нагрузку на больного и медицинский персонал, экономит рентгенологическую пленку, т.к. изображения переднего и заднего поля получаются на одном снимке. При формировании полей прямоугольной формы достигается полная конгруэнтность переднего и заднего полей, в объем облучения включены ложе опухоли и зоны регионарного метастазирования R1 и R2, осуществляется защита критических органов, т.к. по краю поля

проходит 20 % изодозы, анализ гистограмм доза-объем показывает, что суммарные дозы не превышают толерантные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Скоропад В.Ю., Титова Л.Н. Возможности интраоперационной лучевой терапии в улучшении результатов хирургического лечения опухолей желудочно-кишечного тракта // Вопросы онкологии. 1995. Т. 41, № 2. С. 94–96.
2. Бойко А.В., Черниченко А.В., Чиссов В.И. и др. Интраоперационная лучевая терапия: технологическое обеспечение, возможности, перспективы // Вестник рентгенологии и радиологии. 1996. № 2. С. 45–48.
3. Брехов Е.И., Привезенцев С.А., Кулешова И.Ю. и др. Хирургическое лечение местно-распространенного рака желудка с послеоперационной лучевой терапией // Российский онкологический журнал. 2003. № 4. С. 24–26.
4. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А., Токалов Ю.И. Десятилетний опыт интраоперационной лучевой терапии // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45, № 6. С. 680–684.
5. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком легкого и раком желудка // Сибирский онкологический журнал. 2002. № 1. С. 19–24.
6. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 5. С. 524–532.
7. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. и др. Пред- и интраоперационная лучевая терапия в сочетании с расширенной лимфодиссекцией при лечении местнораспространенного рака желудка: результаты II фазы клинического исследования // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 5. С. 585–589.
8. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Хичева Г.А. Рак тела желудка: сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного методов лечения // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 1. С. 86–90.
9. Ходкевич Б.С., Афанасьев С.Г. Интраоперационная лучевая терапия: альтернатива или дополнение расширенной лимфодиссекции при раке желудка // Российский онкологический журнал. 2002. № 5. С. 46–48.
10. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Ваишмадзе Л.А. и др. Комбинированное лечение рака желудка // Хирургия. 1997. № 6. С. 4–9.
11. Gunderson L.L., Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. Vol. 8. P. 1–11.
12. Roviolo F., Marrelli D., de Manzoni G. et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer // Br. J. Surg. 2003. Vol. 90. P. 1113–1119.
13. Yoo C.Y., Noh S.H., Shin D.W. et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87. P. 236–242.

Поступила 31.05.06

ОБЗОРЫ

УДК 616–006.32–036.22

МЕЗОТЕЛИОМА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

П.Н. Музалевский, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев, О.Г. Григорук

*Алтайский филиал Российский онкологический научный центр им. Блохина РАМН, г. Барнаул
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул*

Представлен литературный обзор, посвященный проблемам эпидемиологии, этиологии мезотелиомы, вопросам химического и вирусного канцерогенеза мезотелиальных опухолей.

Ключевые слова: мезотелиома.

MESOTHELIOMA: PREVALENCE AND MODIFIED FACTORS
(LITERATURE REVIEW)

P.N. Muzalevsky, Ya. N. Shoikhet, A.F. Lazarev, O.G. Grigoruk
*Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Barnaul
Altai State Medical University, Barnaul*

Literature review devoted to the problems of mesothelioma epidemiology, chemical and viral carcinogenesis of mesothelial tumors has been presented.

Key words: mesothelioma.

Первичные опухоли серозных оболочек, возникающие из мезотелия (клеточного слоя, покрывающего внутреннюю поверхность серозных листков) называют мезотелиомами [15, 18]. На настоящий момент описаны случаи мезотелиомы плевры, брюшины, перикарда, оболочек яичка, области маточных труб и яичника, большого и малого сальника, т.е. возможно поражение опухолью любой серозной оболочки с распространением на прилежащие органы и ткани, причем выделяют доброкачественный и злокачественный вариант течения мезотелиомы [42, 44, 64]. В современной гистологической классификации (WHO, Lyon, 2004) дифференцируют: диффузную злокачественную мезотелиому и ее виды – эпителиальную, саркомоподобную, десмопластическую, бифазную (сочетание признаков эпителиальной и саркомоподобной) и локализованную (узловую) [64].

Частота встречаемости первичных мезотелиом плевры составляет 88,8 %, брюшины – 9,6 %, перикарда – 0,7 % [36]. Возможно распространение в процессе роста опухоли с

плевры на перикард и брюшину, а также метастазирование в лимфатические узлы, печень, головной мозг и т.д. Наиболее часто встречаемой гистологической формой заболевания является эпителиальная мезотелиома – 54 %, бифазная (или смешанная) – 25 %. На остальные морфологические варианты приходится 21 % случаев [52, 63].

Течение заболевания, как правило, носит фатальный, постоянно прогрессирующий характер, и показатели заболеваемости во многих странах соответствуют показателям смертности от данного заболевания [4, 39]. Несмотря на то, что серозные оболочки во много раз превосходят площадь кожи, которую называют самым большим органом человека, мезотелиому традиционно относили к достаточно редким опухолям, в середине прошлого века считалось, что одна мезотелиома приходится на 100–200 случаев рака легкого [3]. Одно из самых крупных исследований в США, представленное из мемориального госпиталя в Нью-Йорке, включало всего 37 наблюдений за 28 лет, в период с 1937

по 1965 г. O. Clagett в 1952 г. описал 24 случая мезотелиомы, выявленных в клинике Мейо за 10 лет [27].

Однако в последние десятилетия ряд авторов отмечает увеличение заболеваемости мезотелиомой и в Западной Европе, и на бывшей территории СССР. Этот факт связан как с улучшением диагностики, так и с реальным увеличением числа пациентов с этим заболеванием [4, 29]. Частота встречаемости данного заболевания среди населения в разных регионах мира весьма неоднородна. Так, в США уровень заболеваемости мезотелиомой у мужчин выше, чем у женщин, в соотношении 9:1, но в других странах, таких как Великобритания Франция и Австралия, это соотношение ниже [64]. Заболеваемость мезотелиомой среди женщин в США составляет 2–3 случая на миллион в год, и за последние 30 лет этот уровень остается стабильным [62]. Среди североамериканских мужчин данное заболевание встречается гораздо чаще – 20 случаев на миллион в год. Показатель заболеваемости постепенно увеличивался до начала 1990-х годов и достиг максимума, а в последние годы даже уменьшается [64], что связывают с более ранним запретом использования асбеста.

Ситуация с частотой выявления мезотелиомы в США и Канаде отлична от Австралии, Франции и Великобритании, где количество заболевших значительно выше и продолжает увеличиваться. Например, в Австралии в 1993–1997 гг. фиксировалось в среднем 23 случая заболевания на миллион среди мужчин и 3 случая на миллион среди женщин [56]. В 2000 г. было выявлено уже 60 случаев на миллион у мужчин и 11 на миллион у женщин [53]. На территории Европы отмечается значительный разброс между уровнями заболеваемости мезотелиомой в разных странах. Так, по данным МАИР, в 1993–1997 гг. наибольшее количество случаев заболевания мезотелиомой среди мужчин зафиксировано в Шотландии и Нидерландах – 34 случая на миллион, тогда как в Эстонии и Белоруссии – всего 3 случая на миллион [56]. Наиболее высокий уровень заболеваемости мезотелиомой среди женщин в эти же годы наблюдался в Италии – 9 случаев на миллион [56]. Среди экономически развитых стран Западной Европы только в Швеции наблюдается схожая с США ситуация

[49]. В 1993–1997 гг. заболеваемость среди мужчин Швеции была на уровне 13 случаев, а среди женщин 3 случая на миллион населения [56], а в последние годы прослеживается тенденция к уменьшению этих показателей [48, 49]. На территории этой страны импорт асбеста начиная с 1976 г. начал сокращаться. Тогда как в других индустриальных странах Европы в 70-е гг. наблюдалось максимальное использование этого минерала, которое продолжалось вплоть до 90-х гг. [48]. В Норвегии риск появления мезотелиом все еще увеличивается среди мужчин, а также среди женщин, но на более низком уровне. Высокий уровень заболеваемости встречался в группах людей, рожденных в 1935 г., в остальных возрастных группах риск заболевания остается стабильным [65]. По прогнозам, пик заболеваемости мезотелиомой в Западной Европе будет наблюдаться в 2015–2030 гг. [48], и примерно четверть миллиона человек умрет от асбесто-индуцированных мезотелиом в ближайшие 35 лет [58, 59, 60]. Самому высокому риску заболевания будут подвержены мужчины, рожденные в 1945–1950 гг. В Великобритании смертность от мезотелиом достигнет максимума к 2015–2020 гг., при уровне заболеваемости 2000 человек в год [60].

Работ, посвященных уточненной заболеваемости мезотелиомой по регионам России, крайне мало. В большинстве статей, посвященных лечению мезотелиомы, приводятся ссылки на данные только зарубежных авторов. До сих пор считается, что на территории России случаи встречаемости данной опухоли крайне редки [6]. По данным А.И. Штейнцанг, в отечественной литературе до 1972 г. описано 175 случаев мезотелиом [33]. Л.К. Богуш сообщает о 19 больных с мезотелиомами плевры, проходивших лечение в клинике Московской городской туберкулезной больницы № 7 с 1969 по 1975 г. [3]. В.Д. Захарычев делится опытом лечения 57 больных с первичной мезотелиомой плевры в 1968–1984 гг. в клинике Киевского научно-исследовательского рентгенорадиологического и онкологического института [7]. Л.К. Хейтова сообщает о 11 случаях мезотелиомы из 7184 вскрытий, по данным Тамбовского областного патологоанатомического бюро за 10 лет (1978–1987 гг.) [32]. А.А. Садовников приводит описание 3 случаев заболевания

злокачественной диффузной мезотелиомой плевры, установленных в Костромском областном противотуберкулезном диспансере с 1991 по 1997 г. [27]. О.В. Безрукова в 1995 г. приводит данные о 42 случаях мезотелиомы плевры у больных, пролеченных в Алтайском краевом онкологическом диспансере за два года (1993–1994 гг.) [1]. Г.П. Рычагов демонстрирует пример успешного хирургического лечения мезотелиомы малого сальника в хирургическом отделении городской больницы г. Минска в 1998 г. [26]. Н.И. Саипова описывает историю болезни одного больного с мезотелиомой перикарда, лечившегося в 1999 г. в Нижегородской областной клинической больнице [28]. Ю.С. Ландышев в 1999 г. описал 2 случая первичной мезотелиомы перикарда, диагностированных в кардиологическом отделении Амурской областной больницы в разное время с разницей в 12 лет [17]. Н.А. Терентьева приводит 15 случаев наблюдения мезотелиомы плевры за 7 лет (1993–2000 гг.) в Нижегородском онкологическом диспансере [30]. Е.И. Суловым описаны 29 больных, пролеченных в Институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины с подтвержденным гистологическим диагнозом мезотелиома в 1999–2003 гг. [29]. В вышеприведенных публикациях рассматриваются случаи лечения либо диагностики заболевания в крупных клиниках, т.е. отсутствует оценка уровня заболеваемости мезотелиомой в конкретном регионе. Тем не менее обращает на себя внимание достаточно регулярное появление публикаций о данной опухоли на территории бывшего СССР в различные периоды времени, а также достаточно широкое географическое распространение описанных случаев.

Истинные масштабы распространенности мезотелиом в Российской Федерации неизвестны [6]. На протяжении XX в. в России проведено всего 4 исследования эпидемиологии мезотелиом: локальные в г. Асбесте и Екатеринбурге и два региональных – в Республике Карелия и пилотное в Свердловской области [6, 31]. В Свердловской области за 25 лет (с 1981 по 2005 г.) выявлено 125 случаев заболевания мезотелиомой, стандартизованный показатель заболеваемости по области составил 1,1 на 1 млн населения [6]. В С.-Петербурге за 5 лет

(1993–1997 гг.) зарегистрирован 21 случай мезотелиомы, стандартизованный показатель заболеваемости для мужчин составил 0,2 на 100 тыс. населения (2 на миллион), для женщин 0,1 на 100 тыс населения (1 на миллион) [56].

В 1984 г. на территории бывшего СССР производилось 2,3 млн тонн асбеста, т.е. более половины мирового производства (для сравнения в США в это время было выработано 57,5 тыс. т). Учитывая этот факт, можно с уверенностью ожидать роста заболеваемости мезотелиомой в России [4, 8]. С момента начала экспозиции асбеста до клинических проявлений заболевания в среднем проходит 30–40 лет [35], поэтому пик заболеваемости асбестообусловленными заболеваниями, в частности мезотелиомой, в странах бывшего СССР возможен в 2010–2020 гг. Возможны и более короткие периоды от контакта с асбестом до проявления опухоли – до 5 лет [4, 20].

Мезотелиому традиционно называют «индикаторным заболеванием» асбестовой экспозиции [16, 37, 38]. Согласно одной из гипотез, канцерогенная активность асбеста связана с его волокнистой структурой и зависит от размеров волокон. Считается, что волокна длиной примерно от 5 мкм до 20 мкм и менее 1 мкм в диаметре могут наносить вред организму и, в частности, вызывать рак [61]. В 60-х гг. в ЮАР впервые было установлено, что из 33 больных мезотелиомой 32 либо работали на рудниках по добыче крокидолит-асбеста, либо проживали вблизи этих рудников [14]. В Англии среди 76 больных мезотелиомой у 53 % установили наличие асбестовой экспозиции. Помимо профессиональной, возможна и бытовая экспозиция за счет асбестовой пыли, приносимой рабочими на спецодежде, а также за счет загрязнения воздуха пылью во время транспортировки, от пыльных отвалов и т.д. [34]. В ряде случаев мезотелиомы обнаружены у лиц, проживающих по соседству с предприятием. За 18 лет (1960–1978 гг.) среди населения провинции Квебек (6 млн человек), на территории которой расположены основные асбестовые рудники Канады, отмечено 254 случая мезотелиомы [14]. При этом 9,5 % больных ранее работали на производстве асбеста, 15 % – в профессиях, связанных с обслуживанием отопительных систем, где возможно воздействие пыли асбеста, образующейся за счет

разрушения теплоизоляции. Среди горняков и обогатителей асбеста частота обнаружения мезотелиом была примерно в 10 раз меньше, чем среди работающих на заводе асбестотехнических изделий (АТИ), где использовался также крокидолит-асбест [14]. Прослеживается четкое увеличение риска онкологических заболеваний для населения Канады в провинции Квебек по мере приближения места проживания к районам, где производят асбест [68]. При сопоставлении карты Англии, на которой нанесены районы размещения предприятий, перерабатывающих асбест, и карты районов с повышенной смертностью от мезотелиом плевры за 1968–1978 гг. установлена аналогичная взаимосвязь [14]. Однако поскольку асбест используется при изготовлении различных промышленных товаров, включая изоляционные материалы, кровельные и черепичные покрытия, прокладки тормозов и множество других небольших предметов, то многие не осознают своего контакта с асбестом [16].

Внутриплевральное, ингаляционное, внутритрахеальное введение асбеста любого вида у 8–66 % лабораторных животных вызывает образование мезотелиом. Причем показатель заболеваемости зависит от вводимой дозы асбеста [21, 23, 24]. Гистологически данная мезотелиома не отличается от мезотелиомы у человека [22, 25, 69]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что асбестовый канцерогенез подчиняется общему закону химического канцерогенеза, проявляющемуся в зависимости типа «доза – эффект», причем срок восполняет дозу и наоборот. При этом в эксперименте было показано, что риск возникновения мезотелиом резко возрастал при длительном введении небольших разовых доз асбеста по сравнению с кратковременным или редким воздействием его больших количеств [22]. Это обстоятельство вполне согласуется с данными о том, что мезотелиома может быть вызвана небольшим количеством асбеста, что подтверждается выявлением новых групп риска, включая водителей, автомехаников, железнодорожников, строителей, стоматологов [50, 51, 55]. В эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано повышение частоты рака яичников при использовании гигиенических

салфеток, спреев, тампонов и презервативов, содержащих тальк.

Т.Н. Parmley выдвинул концепцию, согласно которой такие злокачественные новообразования, как цистаденокарцинома, папиллярная карцинома и недифференцированный рак яичников, являются мезотелиомами [57]. D.L. Longo, опираясь на мезотелиальное происхождение эпителия яичника, указал на гистологическое сходство опухолей яичника с мезотелиомами плевры и брюшины [54]. В эпидемиологическом исследовании С.А Ильичевой получено статистически значимое (более чем двукратное) повышение риска смертности от рака яичников среди работниц брошюровочно-переплетных цехов [9]. Учитывая вышеизложенные положения, а также собственные наблюдения, С.А. Ильичева [9] выдвигает гипотезу о существовании причинной связи между экспозицией магнезиальными гидросиликатами, к которым относят тальк и асбест, и риском развития рака яичников и мезотелиомы.

По мнению ряда авторов [10, 11, 13], экспозиция асбеста не является безусловным этиологическим фактором развития мезотелиомы. Все созданные искусственно минеральные синтетические волокна обладают способностью индуцировать развитие опухоли у человека и животных. Так, муллитовые стекловолокна обладают как фиброгенной, так и канцерогенной активностью, вызывая в плевральной полости крыс до 20 % мезотелиом [5]. Волокнистый карбид кремния находится примерно на одном уровне с хризотилом. В эксперименте на животных мезотелиомы обнаружены, соответственно, у 47,7 % и 34,0 % животных [5]. Помимо асбеста возникновение мезотелиом связывают с модифицирующим влиянием других различных факторов внешней среды. В 1981 г. эпидемиологическое обследование населения небольшой деревни Карайн в Турции было проведено группой ученых под руководством Baris [41]. В этой деревне, население которой составляло менее 600 человек, до 1 % населения ежегодно умирало от злокачественной мезотелиомы, опухоли обычно выявлялись в возрасте 40–60 лет. В местной горной породе и почве асбест не был найден. Однако жители деревни использовали для оштукатуривания своих домов раствор, со-

держаний эрионит (минерал, входящий в семью цеолитов). Был сделан вывод о связи ингаляции частичек эрионита, находящихся в воздухе, и высоким уровнем заболеваемости мезотелиомой [41]. Эрионит (наряду с тальком и асбестом) отнесен в первую группу канцерогенных веществ по классификации МАИР [2].

Исследования группы ученых, проведенные в 1994 г. [43, 45], связывают заболеваемость некоторыми опухолями, в особенности мезотелиомой, новообразованиями мозга и неходжкинскими лимфомами, с заражением большого количества населения вирусом SV-40. Полиомиелитная вакцина, используемая в 1955–1962 гг., была заражена обезьяньим вирусом 40 (SV-40). Вакцинации данным препаратом подверглись миллионы людей в нескольких регионах земного шара, включая Северную Америку и большинство европейских стран. SV-40 является высокоонкогенным, ДНК-содержащим вирусом [66]. Опыты на хомяках [46] подтвердили, что данный вирус индуцирует ДНК и воздействует на мезотелий, способствуя образованию мезотелиомы. Вирусный, большой Т-антиген (Tag) инактивирует функции опухолевого супрессора TP-53 и ретинобластомы (RB) и индуцирует хромосомные aberrации [40, 45]. Малый Т-антиген (Tag) может способствовать трансформации протеин-фосфатазы PP2A [40]. Может ли латентное носительство SV-40 быть причинным фактором в развитии мезотелиомы – остается невыясненным. Однако эпидемиологические исследования показывают неочевидность гипотезы о связи повышенного риска онкологических заболеваний в популяции зараженных полиомиелитной вакциной [47].

Способностью вызывать мезотелиому обладают радиоактивное излучение, медь, никель, резина, кремнезем, сажа, бериллий, природные (особенно эрионит) и искусственные волокна, полиуретан, полисиликоновые пластики, стеригматоцистин (родственный афлотоксину В1 – до 50%), этиленоксид, N – метил – N – нитрозомочевина, диэтилстильбэстрол, синапальдегид, вирусы (MC 29 птичьего лейкоза), хронические воспаления легких в прошлом и прочее [13]. Помимо вышеперечисленных факторов, не исключена и роль наследственного фактора, т.е. генетических «поломок» в развитии ме-

зотелиом. В пользу данного предположения свидетельствуют случаи выявления опухоли у детей [12, 13, 19]. Таким образом, в большинстве индустриально развитых стран в последние десятилетия отмечается увеличение количества вновь выявленных больных, страдающих мезотелиомой. В Российской Федерации не проводилось масштабных эпидемиологических исследований, посвященных заболеваемости мезотелиомой, неизвестна истинная распространенность этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова О.В., Кузьмина В.Н. К вопросу о рентггендиагностике мезотелиом плевры // Матер. II науч. конф., посв. 100-летию открытия рентгеновских лучей. Вопр. лучевой диагностики. Барнаул, 1995. С. 7–10.
2. Белицкий Г.А. Химический канцерогенез // Проблемы клинической медицины. 2006. № 1 (5). С. 10–15.
3. Бозуш Л.К., Жаркович И.А., Кубрик Н.Е. и др. О мезотелиомах плевры // Вопр. онкологии. 1975. Т. XXI, № 7. С. 3–8.
4. Бычков М.Б., Шамилев А.К., Иванова Ф.Г. и др. Мезотелиома плевры и брюшины // Рос. онкол. журнал. 1997. № 4. С. 48–51.
5. Васильева Л.А., Пылев Л.Н., Пивоварова Л.Н. и др. Канцерогенная и фиброгенная активность синтетических амфиболовых асбестов с различной химической структурой // Эксп. онкология. 1991. Т. 13, № 6. С. 12–15.
6. Гринберг Л.М., Кашанский С.В., Бердников Р.Б. и др. Эпидемиология мезотелиомы в Свердловской области // Матер. Рос. науч.-практ. конф. онкологов с междунар. участием. Барнаул, 2006. С. 269–270.
7. Захарычев В.Д., Замятин С.С., Левченко А.М. и др. Мезотелиома плевры // Вопр. онкологии. 1986. Т. XXXII, № 5. С. 91–94.
8. Иванова Ф.Г. Консервативное лечение больных мезотелиомой плевры и брюшины: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 136 с.
9. Ильичева С.А. Эпидемиология злокачественных опухолей в полиграфической промышленности: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 143 с.
10. Кашанский С.В., Шабуров А.П. Мезотелиома плевры и экспозиция асбеста // Матер. XVII Свердловской обл. конф. онкологов. Екатеринбург, 2005. С. 273–276.
11. Кашанский С.В., Бердников Р.Б., Бабаев Ю.А. Мезотелиомы в составе первично-множественных опухолей // Матер. XVII Свердловской обл. конф. онкологов. Екатеринбург, 2005. С. 271–273.
12. Кашанский С.В., Кашанская Е.П. Ювенильная мезотелиома плевры в России: обзор 39 опубликованных случаев. Этиология и длительность заболевания // Тез. докл. XV нац. конгр. по болезням органов дыхания. М., 2005. С. 69.
13. Коган Ф.М. Белая книга о белом асбесте (хризотиле). Екатеринбург, 1997. 71 с.
14. Коган Ф.М., Берзин С.А. Частота мезотелиом плевры при воздействии пыли хризотил-асбеста // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1986. № 9. С. 9–12.
15. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. М.: Медицина, 1994. С. 75–79.
16. Лайт Р.У. Болезни плевры. М.: Медицина, 1986. 376 с.
17. Ландашев Ю.С., Сивякова О.Н., Григоренко А.А. Первичные злокачественные опухоли сердца // Дальневосточный мед. журнал. 1999. С. 18–20.

18. Липова В.А., Котов В.А. Дифференциальная диагностика опухолей по клеточному составу серозных жидкостей: Учебное пособие для врачей. СПб., 2003. С. 33–35.
19. Молчанов Н.Н., Гребнев П.Н., Трусов В.Я. и др. Мезотелиома плевры у детей // Грудная хирургия. 1977. № 6. С. 78–80.
20. Непомнящая Е.М., Босенко С.Ж. Злокачественные мезотелиомы плевры // Пульмонология. 2001. № 4. С. 48–53.
21. Пылев Л.Н., Кулагина Т.Ф. Бластомогенная активность природных и синтетических асбестов при введении в легкие хомячков // Эксп. онкология. 1981. Т. 3, № 1. С. 63–67.
22. Пылев Л.Н., Стадникова Н.М., Клейменова Е.В. и др. Интермиттирующее действие асбестовой пыли и плевральный канцерогенез у крыс // Гигиена и санитария. 1994. № 7. С. 30–32.
23. Пылев Л.Н., Янкова Г.Д. Морфологическая оценка опухолей, вызванных отечественным хризотил-асбестом / Профессиональный рак. М.: Медицина, 1974. С. 27–34.
24. Пылев Л.Н., Кулагина Т.Ф. О механизме индукции асбестом мезотелиом плевры у крыс // Вопр. онкологии. 1976. Т. 22, № 2. С. 63–68.
25. Пылев Л.Н., Кривошеева Л.В. Экспериментальное изучение бластомогенных свойств асбестов, добываемых в СССР // Матер. конф. «Вопросы профилактики загрязнения окружающей среды канцерогенными веществами». Таллин, 1972. С. 46–51.
26. Рычагов Г.П. Мезотелиома малого сальника // Редкие и труднодиагностируемые заболевания в практике хирурга: Сб. трудов, посв. 75-летию каф. общей хирургии МГМИ и 170-летию третьей клинической больницы г. Минска им. Е.В. Клумова. Минск, 1998. С. 46–47.
27. Садовников А.А., Панченко К.И. Мезотелиома плевры // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998. № 4. С. 48–54.
28. Саипова Н.И., Круж Н.И., Аминова Н.В. и др. Мезотелиома перикарда // Нижегородский медицинский журнал. 2000. № 4. С. 103–105.
29. Суслев Е.И., Лискина И.В., Опанасенко Н.С. и др. Современные особенности диагностики злокачественной мезотелиомы плевры (клинико-патоморфологическое исследование за 5-летний период) // Украинский пульмонологический журнал. 2003. № 3. С. 56–60.
30. Терентьева Н.А., Новикова М.Ю., Гурджи М.Я. и др. Трудности диагностики злокачественной мезотелиомы плевры // Нижегородский мед. журнал. 2001. № 4. С. 42–49.
31. Томилова Н.Е., Берзин С.А. Эпидемиология мезотелиомы в Свердловской области // Матер. V Всерос. съезда онкологов. Казань, 2000. С. 89–92.
32. Хейтова Л.К. Еще раз о мезотелиомах // Архив патологии. 1989. Т. 51, № 8. С. 62–65.
33. Штейнцанг А.И. О мезотелиоме плевры и ее сочетании с туберкулезом // Вопр. онкологии. 1972. Т. 18, № 2. С. 73–77.
34. Acheson E.D., Gardner M.J., Pippard E.S. et al. Mortality of two groups of women who manufactured gas masks from chrysotile asbestos // Brit. J. industr. Med. 1982. Vol. 39. P. 344–348.
35. Aisner J., Wiernik P.N. Malignant mesothelioma current status and future prospects // Chest. 1978. Vol. 74. P. 438–444.
36. Akoudad H., Boudel K., Belmadani K. et al. Mesothelioma pericardique. A propos d'un cas // Ann. Cardiol. Angiol. 1999. Vol. 48, № 6. P. 435–440.
37. Antman K.N. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma // Chest. 1993. Vol. 103, № 4. P. 373–376.
38. Attanoos R.L., Gibbs A.R. Pathology of malignant mesothelioma // Histopathology. 1997. Vol. 30, № 5. P. 403–418.
39. Baas P. Diagnosis and staging of mesothelioma // Perspectives in Lung Cancer: 7th Eur. Conf. Athens, Greece, 2006. P. 29–36.
40. Barbanti-Brodano G., Sabbioni S., Martini F. et al. Simian virus 40 infection in humans and association with human diseases: results and hypotheses // Virology. 2004. Vol. 318. P. 1–9.
41. Baris Y.I. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in central Turkey. An epidemiological and environmental investigations // Lancet. 1981. Vol. 1. P. 984–987.
42. Battifora H., McCaughey W.T.E. Diffus malignant mesothelioma // Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 15. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1995. P. 17–88.
43. Carbone M., Fisher S., Powers A. et al. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: Role of SV 40 // J. Cell. Physiol. 1999. Vol. 180, № 2. P. 167–172.
44. Carbone M., Kratzke R.A., Testa J.R. Pathogenesis of mesothelioma // Semin. Oncol. 2002. Vol. 29. P. 2–17.
45. Carbone M., Pass H.I., Rizzo P. et al. Simian virus 40 Large – T antigen binds p 53 in human mesotheliomas // Nat. Med. 1994. Vol. 3. P. 908–912.
46. Cicala C., Pompetti F., Carbone M. SV-40 induces mesotheliomas hamsters // Am. J. Pathol. 1993. Vol. 142. P. 1524–1533.
47. Engels E.A., Katki H.A., Nielsen N.M. et al. Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40 // J. Nat. Cancer inst. 2003. Vol. 95. P. 532–539.
48. Hansen H.H., Bunn P.A. Jr. et al. Mesothelioma. Lung cancer therapy annual // Taylor & Francis. 2005. P. 127–140.
49. Hemminki K., Li X. Mesothelioma incidence seems to have leveled off in Sweden // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 103. P. 145–146.
50. Huncharek M. The epidemiology of pleural mesothelioma: current concepts and controversies // Cancer Invest. 1989. Vol. 7, № 1. P. 93–99.
51. Jarvholm B.M., Englund A., Albin M. Pleural mesothelioma in Sweden: an analysis of the incidence according to the use of asbestos // Occup. Environ. Med. 1999. Vol. 56. P. 110–113.
52. Legha S.S., Muggia F.M. Pleural mesothelioma: clinical features and therapeutic implications // Ann. Intern. Med. 1977. Vol. 87. P. 613–621.
53. Leigh J., Davidson P., Hendrie L. et al. Malignant mesothelioma in Australia, 1945–2000 // Am. J. Ind. Med. 2002. Vol. 41. P. 188–201.
54. Longo D.L., Young R.C. Cosmetic talc and ovarian cancer // Lancet. 1979. Vol. 8138, № 2. P. 349–351.
55. Nokso-Koivisto P., Pukkala E. Past exposure to asbestos and combustion products and incidence of cancer among Finnish locomotive drivers // Occup. And Environ. Med. 1994. Vol. 51, № 5. P. 330–334.
56. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Press, Lyon, 2002. Vol. 8 P. 456–468.
57. Parmley T.H., Woodruff J.D. The ovarian mesothelioma // Am. J. Obstet. Gynecol. 1974. Vol. 120, № 2. P. 234–241.
58. Peto J., Hodson J.T., Matthews F.E. et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 535–539.
59. Peto J., Decarli A., Levi F. et al. The European mesothelioma epidemic // Br. J. Cancer. 1999. Vol. 79. P. 666–672.
60. Peto R., Darby S., Deo H. et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case – control studies // B.M.J. 2000. Vol. 321. P. 323–329.
61. Stanton M. Biol. Effects of Asbestos // IARC Press, Lyon, 1973. № 8. P. 180–183.
62. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) / Cancer Statistics Review 1973–1999 // Anon (2003) // seer cancer gov/csr/1973–1999/overview/ overview 21 pdf.
63. Suzuki Y. Pathology of human malignant mesothelioma // Semin. Oncol. 1981. Vol. 8. P. 268–282.
64. Travis W.D., Brambilla E. et al. Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Pathology & Genetics. WHO Classification of Tumors. IARC Press, Lyon, 2004. P. 125–136.
65. Ulvestad B., Kjaerheim K., Moller B. et al. Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965–1999 // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 107. P. 94–98.

66. *Vilchez R.A., Kozinetz C.A., Arrington A.S. et al.* Simian virus 40 in human cancers // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 114. P. 675–684.

67. *Vogelzang N.J.* Emerging insights into biology and therapy of malignant mesothelioma // *Semin. oncol.* 2002. Vol. 29, № 6. Suppl. 18. P. 35–42.

68. *Wagner J.C., Sleggs C.A., Marchand P.* Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province // *Brit. J. Ind. Med.* 1966. Vol. 17. P.260–271.

69. *Wagner J.C., Berry G, Timbrell V.* Mesotelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials // *Br. J. Cancer.* 1973. Vol. 28. P. 173–185.

Поступила 29.09.06

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.329–006

КИСТЫ ПИЩЕВОДА. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Б.С. Ходкевич¹, А.Ю. Добродеев², С.Г. Афанасьев², А.А. Завьялов²,
С.А. Тузиков², Т.В. Полищук², Н.В. Васильев²**

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²*

В статье представлены два случая диагностики и успешного хирургического лечения кист пищевода, выявленных у пациентов в зрелом возрасте, а также проведен обзор литературы, отражающий вопросы клиники, диагностики и лечения кист средостения.

Ключевые слова: киста пищевода, клиника, диагностика, лечение.

ESOPHAGEAL CYSTS

CLINICAL OBSERVATIONS AND LITERATURE REVIEW

B.S. Khodkevich¹, A.Yu. Dobrodeev², S.G. Afanasyev², A.A. Zavyalov²,
S.A. Tuzikov², T.V. Polischuk², N.V. Vasiljev²

Siberian State Medical University, Tomsk¹

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center SB RAMS, Tomsk²

The paper presents 2 cases of diagnosis and successful surgical treatment of esophageal cysts detected in adult patients. Literature data on clinical symptoms, diagnosis and treatment of mediastinal cysts has been reviewed.

Key words: esophageal cysts, clinical symptoms, diagnosis, treatment.

Частота новообразований средостения в структуре онкологических заболеваний составляет около 1 %. Злокачественные и доброкачественные опухоли встречаются в соотношении 4:1 [3, 7], из них кисты составляют 5–10 % и, в связи с дисэмбриогенетической природой большинства из них, описываются, преимущественно в педиатрической практике [15, 27]. Частота дисэмбриональных кист по материалам аутопсий составляет 1:8200. У лиц мужского пола кистозные образования средостения встречаются в 2 раз чаще, чем у женского, при этом 23 % кист локализируются в зоне верхней трети пищевода, но основная масса выявляется ниже [3, 7, 8]. Из клинических проявлений преобладают дисфагия (20 %), боль в эпигастральной области (20 %) и загрудинные боли (10 %) [4, 7, 9].

В настоящем сообщении представлены два случая диагностики и успешного хирургического лечения кист пищевода, выявленных в зрелом возрасте.

Больной Ш., 25 лет, находился на стационарном лечении в торако-абдоминальном отделении ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» с 11.04.05 по 06.05.05. Заболевание протекало бессимптомно и было выявлено случайно при прохождении флюорографии в январе 2005 г. В стационар пациент обратился самостоятельно, предъявлял жалобы на субфебрильную температуру и снижение трудоспособности. На момент поступления состояние пациента было удовлетворительным. При объективном осмотре – без существенной патологии.

Рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: Средостение расширено вправо за счет объемного образования жидкостной структуры, которое располагается в задних отделах в среднем этаже 54x57x78 мм с неравномерной капсулой, от которой к костальной плевре отходят фиброзные тяжи. Образование оттесняет кпереди и деформирует верхнюю легочную вену справа,

оттесняет вправо и суживает просвет нижнедолевого бронха справа. На уровне нижнего полюса образование прилежит к задней стенке пищевода, суживая его просвет. Заключение: киста заднего средостения.

Фиброгастроскопия: Пищевод свободно проходит до 30–35 см от резцов, далее отмечается выбухание задней стенки пищевода, суживающее просвет на треть. Слизистая смещаемая. В биоптате из этого участка: пласты многослойного плоского эпителия с гиперплазией.

Фибробронхоскопия: Промежуточный бронх справа на уровне шпоры верхнедолевого бронха по медиальной и передней стенкам сдавлен извне. Рисунок колец промежуточного бронха сохранен, слизистая розовая, гладкая. В браш-биоптате: клетки эпителия бронха с признаками пролиферации.

20.04.05 больному произведена передне-боковая торакотомия справа. Ниже бифуркации трахеи позади корня легкого обнаружена опухоль эластической консистенции под мышечной оболочкой пищевода. После рассечения волокон последней произведено вылушивание опухоли. Сопоставления опухоли с просветом пищевода или инвазии в слизистую не отмечено. Произведена эзофагомиопластика. Макропрепарат: удаленная киста овоидной формы, размером 8х8х6 см, содержит жидкий коричневый гной без запаха. Полость кисты выстлана эпителием, напоминающим слизистую желудка. Гистологическое заключение: Энтерогенная киста средостения с нагноением.

Послеоперационный период осложнился развитием нижнедолевой пневмонии справа, купированной консервативной терапией. Заживление раны – первичным натяжением, швы сняты на 12-е сут. Год спустя пациент здоров, жалоб не предъявляет.

Больной А., 41 год, находился на стационарном лечении в торако-абдоминальном отделении «ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» с 10.08.04 по 07.10.04. Из анамнеза: в июне 2004 г. в порядке скорой помощи был госпитализирован в городскую больницу № 3 с двукратным эпизодом болей в грудной клетке, которые сопровождались повышением АД до 200/100 мм рт. ст. Кроме этого, отмечал дискомфорт в грудной клетке, связанный с приемом пищи. Поступил

в НИИ онкологии с диагнозом: Опухоль заднего средостения. Общее состояние пациента удовлетворительное. При объективном осмотре – без существенной патологии.

Рентгенография и спиральная КТ органов грудной клетки: Тень средостения не расширена, ниже бифуркации трахеи – массивное объемное образование, связанное с пищеводом, инфильтрирующее его стенки, суживающее просвет и деформирующее его контур. Отмечена инфильтрация парааортальной и параэзофагеальной клетчатки с неоднородной плотностью от 30 до 60 ед. Ниже опухолевого образования отмечено расширение пищевода с инфильтрацией его стенок вплоть до кардии. В этой зоне обнаружено увеличение параэзофагеальных лимфоузлов. Заключение: подозрение на злокачественное новообразование пищевода с инфильтрацией клетчатки средостения и увеличением параэзофагеальных лимфоузлов.

Фиброгастроскопия: На 30 см от резцов до кардии просвет пищевода сужен за счет выбухания правой стенки. Отмечается передаточная пульсация в зоне сдавления. При пальпации щипцами стенка пищевода плотно-эластичная.

Фибробронхоскопия: Патологии бронхиального дерева не выявлено.

Чреспищеводная эхокардиография: За задней поверхностью левого предсердия определяется объемное образование, гипоехогенное, с ровными контурами и тонкой капсулой – весьма вероятно, киста заднего средостения.

23.09.04 выполнена операция в объеме торакотомии слева, иссечения опухоли пищевода. Образование располагалось позади перикарда, в мышечном слое пищевода. Энуклеация опухоли выполнена без повреждения слизистой пищевода. Пластика образовавшегося дефекта местными тканями. Макропрепарат: толсто-стенная киста с эпителиальной выстилкой, напоминающей структуру слизистой оболочки, до 8 см в диаметре с желеобразным содержимым коричневого цвета. Гистологическое заключение: Киста пищевода с внутренней выстилкой, представленной реснитчатым эпителием. Таким образом, окончательный диагноз: Бронхогенная киста стенки пищевода.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан в удовлетво-

рительном состоянии, при контроле через два года – здоров.

Дискуссия

Строго говоря, использование термина «киста пищевода», по современным представлениям, не вполне корректно. Правильнее говорить о кистах средостения, в большей или меньшей степени связанных с расположенными в нем органами. Однако это весьма существенно расширяет границы обсуждаемой темы, поскольку в средостении встречается до 100 различных форм новообразований. При этом к истинным доброкачественным и злокачественным опухолям средостения относятся новообразования, источником развития которых являются ткани, эмбриогенетически присущие средостению или абберантные, сместившиеся в медиастинальное пространство в процессе эмбриогенеза.

Большинство отечественных авторов выделяют перикардиальные, бронхогенные, энтерогенные кисты, однако в мировой литературе принято выделять еще и энтерогенные дубликационные кисты [3, 4, 7, 22, 25]. Все эти дисэмбриогенетические новообразования относятся к порокам развития. Кроме того, нельзя забывать и ретенционные кисты, которые являются истинно пищеводными образованиями, а также паразитарные кисты. Отличительными признаками кист при КТ [1, 2, 6] являются наличие тонкой гладкой капсулы и характерных денситометрических показателей, соответствующих жидкости, при этом плотность кист не меняется после в/в контрастирования. В стенке бронхогенных и энтерогенных кист иногда обнаруживаются линейные обызвествления.

Перикардиальные кисты имеют неправильную форму, тонкие стенки и содержат прозрачную бесцветную жидкость. Их образование связано с пороками развития перикарда в эмбриональном периоде. Эти кисты сообщаются с полостью перикарда или связаны с ним ножкой. Излюбленная локализация – правый, реже левый кардиодиафрагмальный угол [1, 2]. Малые кисты бессимптомны, при увеличении размеров могут появиться одышка, сердцебиение, кашель, тяжесть и боль в груди. На рентгенограммах обычно определяется четкая, ровная тень, которая при многоосевом исследовании не

отделяется от тени сердца [10]. Дыхательные пробы изменяют форму кисты, так как стенки ее тонкие.

Ретенционные кисты [7, 22] в пищеводе наблюдаются чрезвычайно редко и не достигают больших размеров. Они образуются в результате возникновения препятствий к выделению секрета желез. Причиной их возникновения могут быть закупорка протока пробкой сгустившегося секрета, развившиеся в результате воспаления или травмы рубцы. В ретенционной кисте сохраняется строение стенки исходной ткани, хотя при растяжении бывает атрофия тканей, в том числе и эпителия.

Эхинококк средостения встречается крайне редко, в большинстве случаев при диссеминированном эхинококкозе. Диагностика его неслучайна, учитывая наличие первичной кисты в печени или легком [3, 7].

Кисты первичной кишки подразделяются на 3 группы:

- 1) бронхогенные,
- 2) энтерогенные
- 3) пищеводные дубликационные кисты [11, 22].

Бронхогенные кисты [8, 9] чаще локализируются в зоне корня легкого, прилегая к главному или долевого бронху. Они тонкостенные, имеют округлую форму, изнутри блестящие, выстланы эпителием, нередко связаны с пищеводом. На рентгенограмме [10] киста имеет полуовальную или грушевидную форму, с четкими и гладкими контурами. Можно видеть толчкообразное смещение кисты при кашле. В случае прорыва кисты наблюдается горизонтальный уровень жидкости. Возможно обызвествление стенок кисты. Бронхогенные кисты образуются в связи с неправильным процессом дихотомического деления первичной трахеи. Эти образования наполнены жидким, тягучим светлым содержимым. Иногда в кисте обнаруживается кровь или гной (чаще при сообщении кисты с просветом бронха). Протекает часто бессимптомно и только при увеличении размеров, нагноении и сдавлении органов средостения появляются боли, дисфагия, кашель, цианоз и другие признаки [8].

Энтерогенные кисты представляют собой участки пищеварительного тракта, полностью

или частично отделенные от него вследствие нарушений эмбриогенеза. Чаще локализуются в заднем средостении вдоль пищевода, вблизи корня легкого, иногда интрамурально в стенке пищевода [1, 3]. Кисты обычно имеют мышечную стенку, внешне напоминают стенку кишки и могут быть выстланы эпителием любого отдела пищеварительного тракта или даже реснитчатым эпителием. Они заполнены жидкостью, интимно связаны с пищеводом, но сообщения с просветом не имеют. Иногда выявляется связь с пищеварительным трактом ниже уровня диафрагмы.

Пищеводная дубликационная киста [17, 24] интимно прилежит к стенке пищевода, часто располагается внутрстеночно и покрыта двумя слоями мышц. Эти дубликатуры образуются вследствие аномальной реканализации желудочно-кишечного тракта и могут быть изолированными или сообщаться с ним. Относительно их происхождения существует две теории. Некоторые исследователи предполагают, что эти кисты образуются вследствие неполной реканализации просвета пищевода, тогда как другие связывают их образование с отпочкованием от первичной кишки в эмбриональном периоде. Эмбриональное развитие шейного отдела спинного мозга и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта происходит одновременно и, при нарушении отделения хорды от первичной кишки, создаются условия как для развития кист или дивертикулов, так и патологических изменений в позвоночнике. Развитие аномалий в телах позвонков связывается с происходящим опущением желудка, причем сам желудок при этом оказывается сдавленным. Из остатков спайки между экто- и эндодермой вследствие расщепления хорды на 3-й нед беременности могут развиваться солитарные нейроэктодермальные кисты. К подобным аномалиям относятся интраспинальные кисты, сколиоз с компрессией корешков и другие пороки развития позвоночника, а также атрезия пищевода и пищеводные свищи. Нервные ткани в стенке кисты могут обнаруживаться, но не обязательно. Наличие аномалий в позвоночнике позволяет называть энтерогенные кисты нейроэнтерогенными, несмотря на отсутствие нервной ткани при гистологическом исследовании. Диагностическим симптомом нейроэнтерогенной кисты

является хорошо выявляемое на рентгенограммах [10] округлой формы просветление тел позвонков. Нейроэнтерогенная киста может иметь соединяющую ножку между медиастинальным и интраспинальным компонентами [13, 21]. В связи с этим при иссечении медиастинальных кист необходима ревизия спинномозгового канала для предотвращения рецидива.

Потенциал роста слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта так велик, что определение происхождения гистологической структуры выстилки кисты не представляется возможным. В исследованиях М. Stringer гетеротопическая слизистая желудка была обнаружена в 29 % дубликационных кист [27]. По наблюдениям К. Rattan ни в одном случае в кисте не было обнаружено гетеротопической слизистой желудка [24].

Накопление секрета в кисте вызывает ее увеличение, приводя к росту опухоли, разрыву с развитием инфекционных осложнений [18] и желудочно-кишечному кровотечению. Однако последнее имело место лишь у больных с пептической язвой в сообщающейся дубликационной кисте. Описаны также случаи развития рака в стенке кисты [16]. В случае малигнизации результаты биопсии могут варьировать от рака *in situ* до инфильтрирующей карциномы. Самый распространенный гистотип рака – аденокарцинома, хотя есть сообщения о развитии плоскоклеточного рака [12, 20, 26].

При УЗИ дубликационные кисты представляются в виде гладких сферических, реже тубулярных структур с хорошо очерченными стенками [14]. В половине случаев можно видеть экзогенный внутренний слизистый слой и гипозоногенный наружный слой стенки кисты. Нейроэнтерогенные кисты могут быть выявлены еще во внутриутробном периоде. Современная высокая разрешающая способность УЗИ позволяет выявить аномалию уже на 18-й нед беременности [23]. Дубликационные кисты при КТ имеют гладкую поверхность и не усиливаются контрастом. Магнито-резонансная томография весьма перспективна в диагностике этих образований [6], так как жидкость в кисте вызывает очень интенсивный сигнал и T2-взвешенные томограммы позволяют точно локализовать поражение.

Лечение пищеводных кист зависит от природы опухоли и вызываемых ею симптомов [3, 4, 7]. Спектр лечебных мероприятий включает динамическое наблюдение, повторные аспирации под эндоскопическим или рентгенологическим контролем, инъекция склерозирующих агентов или полное хирургическое удаление [5, 22]. Локализация кисты в абдоминальном отделе пищевода позволяет использовать лапароскопическую технику для хирургического удаления образования. Так, T. Noguchi et al. [19] произвели лапароскопическую резекцию дубликационной кисты у 26-летней женщины.

В случае обнаружения злокачественного роста предпочтительным является комбинированное лечение – сочетание хирургического удаления опухоли с лучевой и химиотерапией. В случаях невозможности хирургического вмешательства эффект может быть достигнут от применения химиолучевого лечения, однако средняя продолжительность жизни при этом составляет 24 нед [9, 22].

Отсутствие рентгенологически определяемых изменений в позвонках, а также результаты гистологического исследования позволяют исключить нейроэктогенную природу кист в обоих представленных клинических наблюдениях. Локализация процессов в грудном отделе пищевода, а также размеры образований исключали возможность эндоскопических манипуляций, однако проведенные оперативные вмешательства не представляли хирургических проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.В. Комплексная лучевая диагностика объемных образований средостения. Ч. 2 // Мед. визуализация. 2005. № 4. С. 90–104.
2. Власов П.В., Кармазановский Г.Г. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Издательский дом Видар, 2006. 312 с.
3. Гостищев В.К. Общая хирургия. М.: Медицина, 1997. 672 с.
4. Донченко В.Л., Гарчар Й.Й., Наконечный О.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение бронхогенных кист // Хирургия. 2004. № 7. С. 45–46.
5. Клименко В.Н., Барчук А.С., Лемехов В.Г. Видеоторакоскопия в онкологической практике. СПб.: ЭЛБИ, 2005. 144 с.
6. Кондрашов И.А. КТ и МРТ в диагностике опухолей и кист средостения // Мед. визуализация. 1999. № 3. С. 29–33.

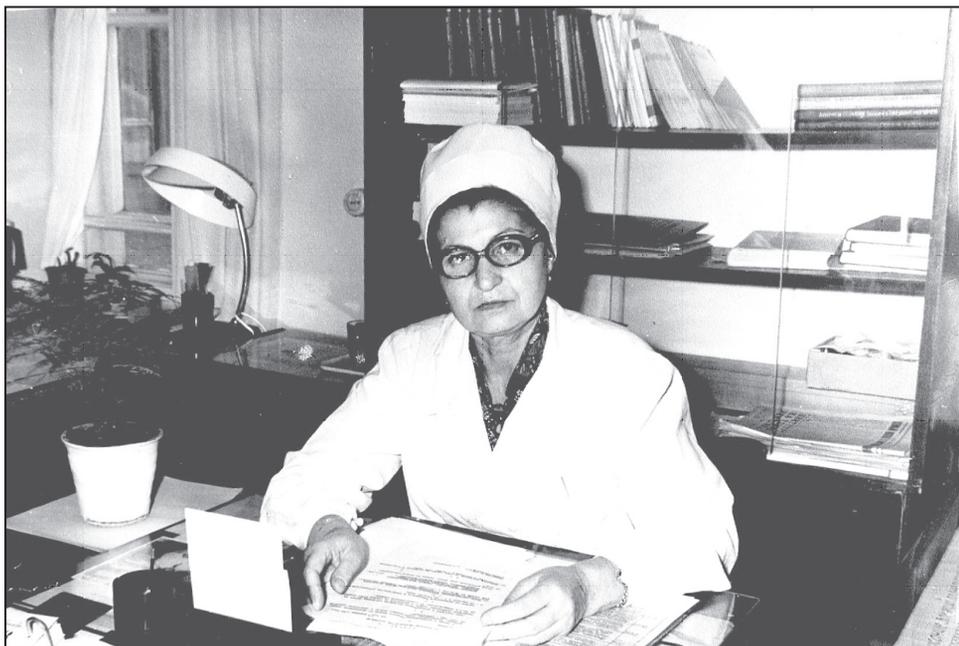
7. Русаков В.И. Основы частной хирургии. М.: Медицина, 1997. 512 с.
8. Садовников А.А., Панченко К.И. Бронхогенные кисты легкого // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2000. № 4. С. 34–37.
9. Селюкова Н.В., Лазарева Я.В., Ратобильский Г.В., Лакомкин М.М. Бронхогенная киста средостения, сообщающаяся с бронхом // Радиология-практика. 2003. № 1. С. 36–38.
10. Adegboye V.O., Brimmo A.I., Adebo O.A. et al. The place of clinical features and standard chest radiography in evaluation of mediastinal masses // West. Afr. J. Med. 2003. Vol. 13, № 3. P. 208–211.
11. Arbona J.L., Fazzi J.G.F., Mayoral J. Congenital esophageal cyst: Case report and review of literature // Am. J. Gastroenterol. 1984. № 79. P. 177–182.
12. Chuang M.T., Barba F.A., Kaneko M. et al. Adenocarcinoma arising in an intra-thoracic duplication cyst of foregut origin: a case report with review of literature // Cancer. 1981. № 47. P. 1887–1890.
13. Ellis A.M., Taylor T.K. Intravertebral spinal neurenteric cysts: a unique radiographic sign – «the hole in one vertebra» // J. Pediatr. Orthop. 1997. Vol. 17, № 6. P. 766–768.
14. Geller A., Wang K.K., Dimango E.P. Diagnosis of foregut duplication cysts by endoscopic ultrasonography // Gastroenterology. 1995. № 109. P. 838–842.
15. Hajar W., El-Madany Y., Ashour M., Al-Kattan K. Life threatening complications caused by bronchogenic and oesophageal duplication cysts in a child // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 2003. Vol. 44, № 1. P. 135–137.
16. Jacob R., Hawkes N.D., Dallimore N. et al. Squamous carcinoma in an oesophageal foregut cyst // Br. J. Radiology. 2003. Vol. 76. P. 343–346.
17. Kitano Y., Iwanaka T., Tsuchida Y., Oka T. Esophageal duplication cyst associated with pulmonary cystic malformations // J. Pediatr. Surg. 1995. № 30. P. 1724–1727.
18. Kumar D., Samujh R., Rao K.L.N. Infected esophageal duplication cyst simulating empyema // Indian Pediatrics. 2003. № 40. P. 423–425.
19. Laparoscopic resection of intra-abdominal esophageal duplication cyst // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2003. Vol. 13, № 3. P. 208–211.
20. Lee M.Y., Jensen E., Kwak S. et al. Metastatic adenocarcinoma arising in a congenital foregut cyst of the oesophagus: a case report with review of the literature // Am. J. Clin. Oncol. 1998. № 21. P. 64–66.
21. Matsumoto K., Kohmura E., Tsuruzana K. et al. Thoracic solitary neurenteric cyst – case report // No to Shinkei. 1994. Vol. 46, № 1. P. 72–75.
22. Mironenko O.N., Mironenko T.V., Valooski V.V. Tumours and Cysts of Mediastinum: Clinic, Diagnostics, Treatment // Arch. Clin. Exp. Med. 2002. Vol. 11, № 2. P. 166–168.
23. Perera G.B., Milne M. Neurenteric cyst: antenatal diagnosis by ultrasound // Australas. Radiol. 1997. Vol. 41, № 3. P. 300–302.
24. Rattan K.N., Magu S., Rohilla S. Mediastinal foregut duplication cysts // Indian J. Pediatr. 2004. № 71. P. 103–105.
25. Singal A.K., Bhatnagar V., Mitra D.K. Oesophageal duplication cyst causing neonatal haemoptysis // Trop. Gastroenter. 2004. Vol. 25, № 2. P. 88–100.
26. Smith S.M., Young C.S., Bishop A.F. Adenocarcinoma of a foregut cyst: detection with positron emission tomography // Roentgenology. 1996. № 167. P. 1153–1154.
27. Stringer M.D., Spitz L., Abel R. et al. Management of alimentary tract duplication in children // Br. J. Surg. 1995. № 83. P. 74–78.

Поступила 15.12.06

ЮБИЛЕИ

ПРОФЕССОР ГЛАФИРА ИОСИФОВНА КОВАЛЕНКО

(к 85-летию со дня рождения)



Исполнилось 85 лет со дня рождения и 60 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности профессора кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета Глафиры Иосифовны Коваленко.

Г.И. Коваленко родилась 10 апреля 1922 г. в деревне Ново-Покровка Дальне-Восточного края в простой крестьянской семье. В 1946 г. с отличием закончила лечебный факультет Томского медицинского института и была оставлена в клинической ординатуре по кафедре госпитальной хирургии ТМИ, где прошла путь от врача-ординатора до профессора.

Г.И. Коваленко активно занималась изучением проблемы хирургического лечения заболеваний щитовидной железы, итогом работы стала защита в 1955 г. кандидатской диссертации под руководством академика РАМН, профессора А.Г. Савиных, на тему «Базедова болезнь». В последующем научные исследования были посвящены лечению острой абдоминальной патологии. С 1961 г. начала разрабатывать методику спинальной анестезии совкаином в среднегрудном отделе, которая в результате стала широко применяться в клинике госпитальной хирургии ТМИ при радикальных операциях по поводу рака пищевода, различных оперативных вмешательствах на желудке, кишечнике, органах правого подреберья, в неотложной хирургии брюшной полости. В 1972 г. результаты исследований были обобщены в докторской диссертации «Высокая спинномозговая анестезия в среднегрудном отделе совкаином». В 1974 г. Глафире Иосифовне было присвоено звание профессора.

Г.И. Коваленко зарекомендовала себя как талантливый педагог и блестящий организатор. В 1972–1974 гг. ей была поручена организация работы хирургического отделения вновь открытой МСЧ

№ 2 г. Томска, которую она успешно осуществляла одновременно с научно-практической и учебной работой на базе этого отделения. В сентябре 1974 г. по приказу ректора ТМИ на базе областного онкологического диспансера организовала и возглавила самостоятельный курс онкологии, с 1977 г. кафедру онкологии, на которой работала до выхода на пенсию в 2005 г. С 1987 г. кафедра переведена на базу НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН, а Г.И. Коваленко – на должность профессора кафедры.

Глафира Иосифовна Коваленко – человек неутомимой энергии и работоспособности, является широкообразованным и требовательным педагогом, прекрасным лектором, высококвалифицированным и многоплановым клиницистом, ею опубликовано 178 научных работ в центральной и местной печати, она неоднократно принимала участие в работе национальных научных симпозиумов и конференций. В 1981 г. написан учебник «Клиника и лечение онкологических заболеваний», по которому постигали азы онкологии многие поколения томских студентов-медиков. Ученики профессора Г.И. Коваленко стали маститыми практическими хирургами, известными профессорами и научными сотрудниками.

Плодотворная профессиональная деятельность Г.И. Коваленко получила заслуженное признание медицинской общественности, она награждена знаком «Отличник здравоохранения», долгое время являлась сопредседателем и душой областного научно-практического общества онкологов.

Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Глафиру Иосифовну со славным юбилеем и желают ей крепкого здоровья.

*Коллектив НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН
Коллектив кафедры онкологии СГМУ*



ЮРИЙ АБРАМОВИЧ МАГАРИЛЛ (к 60-летию со дня рождения)

Юрий Abramovich Магарилл родился 26 апреля 1947 г. в г. Кемерове. В 1971 году окончил лечебный факультет Кемеровского государственного медицинского института, после этого два года служил в Советской Армии в должности врача отряда.

С 1973 по 1981 г. работал хирургом отделения общей, а затем печеночной хирургии ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского, на базе которой с 1960 г. развернута клиника госпитальной хирургии Кемеровского государственного медицинского института, где Ю.А. Магарилл заведовал отделением печеночной хирургии Областного печеночного центра.

С 1981 по 1993 г. Ю.А. Магарилл – ассистент кафедры госпитальной хирургии КГМИ, одновременно выполнял обязанности заведующего отделением. Как практикующий хирург занимался не только плановой хирургией печени и желчевыводящих путей, но и экстренной абдоминальной хирургией.

Научные исследования Юрия Abramovicha Магарилла с 1975 г. были посвящены проблемам острой печеночной недостаточности у больных с механической желтухой. В 1983 г. под руководством проф. А.И. Краковского он защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Профилактика и лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе с помощью экзогенных предшественников нуклеиновых кислот».

В 1994 г. перешел на работу в практическое здравоохранение в качестве заместителя главного врача по хирургии Кемеровского областного клинического онкологического диспансера. В августе 1997 г. Ю.А. Магарилл избран заведующим кафедрой онкологии Кемеровской государственной медицинской академии. Одновременно до сегодняшнего дня он является заместителем главного врача онкодиспансера по хирургии. В 1998 г. присвоено ученое звание – доцент. С этого времени направление научных исследований Ю.А. Магарилла – эпидемиология злокачественных новообразований в Кузбассе. Им опубликовано 82 научные работы в различных журналах и сборниках, подготовлены и изданы методические рекомендации для практикующих врачей по различным проблемам онкологии. Ю.А. Магарилл входит в редакционный совет «Сибирского онкологического журнала» и журнала «Проблемы клинической медицины». В 2006 г. был издан учебник «Клиническая онкология», соавтором которого является Ю.А. Магарилл.

С 2002 г. Ю.А. Магарилл ведущий онколог департамента охраны здоровья населения администрации Кемеровской области. Занимается организацией работы онкологической службы области. Ю.А. Магарилл зарекомендовал себя как талантливый педагог и организатор. Кроме курса лекций для студентов академии по онкологии, постоянно читает лекции и проводит семинары для врачей различных специальностей, обучающихся на сертификационных циклах. Организует проведение межрегиональных конференций для онкологов, участвует в работе ежегодной выставки-ярмарки «Мединтекс».

Под руководством Ю.А. Магарилла защищены три кандидатские диссертации. Ученики Ю.А. Магарилла работают сегодня не только в Кемеровской области, но и далеко за ее пределами, возглавляя хирургические отделения больниц и клиник.

Плодотворная профессиональная деятельность Ю.А. Магарилла отмечена наградами Министерства здравоохранения и социального развития РФ, администрации области, Совета народных депутатов области. В 2006 г. он награжден дипломом «За защиту прав человека в Кузбассе».

Друзья, коллеги и ученики, редакция «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляют Юрия Abramovicha с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе.

НЕКРОЛОГИ



ПАМЯТИ ТАТЬЯНЫ АНАТОЛЬЕВНА СЕНТЕРЁВОЙ

Ассоциация онкологов Уральского федерального округа, Челябинские областные онкологические диспансеры № 1 и № 2 с прискорбием сообщают, что 30 марта 2007 г. после тяжелой и продолжительной болезни в возрасте 36 лет ушла из жизни Татьяна Анатольевна Сентерёва – кандидат медицинских наук, врач-радиолог высшей категории, заведующая радиологическим отделением Магнитогорского онкологического диспансера (ЧООД № 2).

Татьяна Анатольевна пришла в Челябинский областной онкологический диспансер после окончания лечебного факультета Челябинской государственной медицинской академии в 1995 г. За время работы в ЧООД в качестве врача-радиолога прошла профессиональную переподготовку по радиологии на ведущих клинических базах России, овладела всеми современными методами лучевого лечения онкологических больных. Являясь человеком иници-

ативным, целеустремленным, в 2002 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Оценка эффективности многокомпонентного лечения рака вульвы». Ею было опубликовано более 10 научных работ.

С 2000 г. её судьба связана с Магнитогорским онкологическим диспансером, куда Т.А. Сентерёва была переведена на должность заведующей радиологическим отделением. Полученные знания, накопленный опыт помогли ей успешно справляться с работой и в этой должности.

Замечательный человек, надежный друг, молодая, красивая и жизнелюбивая женщина. Мама, жена, дочь.....

Скорбим, любим, будем помнить всегда.

*Ассоциация онкологов УрФО
Коллектив ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер» – Уральская клиническая база ФГУ
«Российский научный центр рентгено-радиологии»*

Научно-практическое издание
СИБИРСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ №2 (22)/2007
Редакторы В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Технический редактор Р.М. Подгорбунская



Лицензия ИД 04617 от 24.04.2001 г.
Подписано в печать 19.07.2007 г. Формат 84x1081/16.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная. Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 9,0; усл. печ. л. 9,9; уч.-изд. л. 8,7.

Тираж 1000 экз. Заказ .

Издательство ТГУ. 634029, ТОМСК, ул. Никитина, 4.
Типография «Иван Федоров», 634003, г. Томск, Октябрьский взвоз, № 1