

УДК 616-006.04+616.972].000.93

*В.А. Хайленко^{1,2}, В.А. Агафонов¹, Т.Х. Мень², Е.Ф. Ткачева¹, А.В. Дударев³,
А.М. Сдвижков⁴, П.Г. Богущ⁵, Э.И. Мордухович⁶*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И СИФИЛИС: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОСТЬ

¹Кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Москва

²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

³Городская клиническая больница № 14 им. В.Г. Короленко Департамента здравоохранения города Москвы

⁴Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы

⁵Кожно-венерологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы

⁶ООО «Инфотел», Москва

Контактная информация:

Хайленко Виктор Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей

адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24; тел. +7 (495) 324-12-80

e-mail: v.khaylenko@mail.ru

Статья поступила: 22.03.2010, принята к печати 00.00.0000.

Резюме

В статье обсуждается влияние сифилиса на частоту развития злокачественных опухолей человека. Исследование проведено в группе 5791 больного, у которых в 1976–1986 гг. был установлен диагноз «сифилис». Все больные – жители г. Москвы. Они получали стандартное лечение по поводу сифилиса в специализированной городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко. В исследуемой когорте, прослеженной до 31. XII. 2007 г., зарегистрировано 194 случая ЗО. Показано, что общая заболеваемость ЗО, без учета локализаций, у больных сифилисом оказалась достоверно ниже, чем в общей популяции – как у мужчин (SIR=0,7; ДИ 0,6–0,8), так и у женщин (SIR=0,5; ДИ 0,4–0,6). При этом у мужчин достоверно более низкой оказалась заболеваемость раком желудка (SIR=0,4; ДИ 0,2–0,7) и раком легкого (SIR=0,5; ДИ 0,3–0,7), а у женщин ЗО молочной железы (SIR=0,6; ДИ 0,4–0,9), кожи (SIR=0,3; ДИ 0,1–0,8) и половых органов (SIR=0,4; ДИ 0,2–0,8). В то же время у мужчин, заболевших сифилисом, достоверно чаще выявлялись ЗО языка (SIR=2,9; ДИ 1,1–6,3). Достоверных различий для других локализаций по сравнению с общей популяцией не выявлено.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, сифилис.

*V.A. Khaylenko^{1,2}, V.A. Agafonov¹, T.H. Men², E.F. Tkacheva¹, A.V. Dudarev³,
A.M. Sdvizhkov⁴, P.G. Bogush⁵, E.I. Mordukhovich⁶*

CANCER AND SYPHILIS:

HISTORICAL AND CONTEMPORARY CORRELATES

¹Chair of Oncology, Faculty of Advanced Medical Training N.I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

³V.G. Korolenko Municipal Clinical Hospital No. 14, Moscow

⁴Cancer Clinic No. 1, Moscow

⁵Dermatovenerologic Clinic No. 1, Moscow

⁶«Infotel», LTD, Moscow

Abstract

Here we discuss the influence of syphilis on occurrence of cancer in humans. In this study were enrolled 5791 patients with the diagnosis of syphilis estimated between 1976 and 1986. All the patients were Moscow citizens and received standard treatment for syphilis at a specialized V.G. Korolenko Municipal Clinical Hospital No. 14. During the follow-up till 31.12.2007, 194 patients developed cancer. Overall (all sites) cancer incidence was significantly lower (95%) in patients with syphilis than in general population both for men (SIR 0.7, CI 0.6–0.8) and women (SIR 0.5, CI 0.4–0.6). Incidence of cancer of the stomach (SIR 0.4, CI 0.2–0.7) and lung (SIR 0.5, CI 0.3–0.7) was significantly lower in males, while cancer of the breast (SIR 0.6, CI 0.4–0.9), skin (SIR 0.3, CI 0.1–0.8) and genitals (SIR 0.4, CI 0.2–0.8) occurred less frequently in females. In contrary, incidence of cancer of the tongue was significantly higher in male patients with syphilis (SIR 2.9, CI 1.1–6.3). There were no significant differences in incidence of cancer of other localization between syphilis cohort and general population.

Key words: cancer, syphilis.

Введение

В настоящее время доказано участие микроорганизмов в этиологии и патогенезе ряда онкологических заболеваний. В число возбудителей инфекционных заболеваний, напрямую связанных с риском развития ЗО, входят: ВПЧ – рак шейки матки, рак анального канала; вирус гепатита В – гепатоцеллюлярный

рак; *helicobacter pylori* – рак желудка, MALT-лимфома; герпесвирус человека 2 типа – рак шейки матки; герпесвирус человека 4 типа (ВЭБ) – рак носоглотки, лимфома Беркитта; герпесвирус человека 8 типа – саркома Капоши, лимфома серозных покровов; Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-I) – Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых; ВИЧ – саркома Капоши, лимфомы [3; 20; 50].

За открытие связи вируса папилломы человека и рака шейки матки научный директор немецкого Центра по изучению раковых заболеваний в Хайдельберге профессор Гаральд цур Хаузен (Harald zur Hausen) в 2008 г. удостоен звания Лауреата Нобелевской премии по медицине и физиологии. Этот феномен лег в основу создания первой в мире вакцины для профилактики папилломавирусной инфекции 16; 18 типов. Эти два типа вируса обуславливают возникновение почти 70 % рака шейки матки. Вакцина, получившая название «Гардасил» (Merck&Co Inc), одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и разрешена к клиническому применению в России. Вакцинация женщин, ранее не контактирующих с вирусами папилломы человека 16 и 18 типов, предотвращает развитие у вакцинируемых предраковых заболеваний шейки матки. Кроме того, показано, что данная вакцина эффективна в профилактике предраковых заболеваний вульвы и влагалища, связанных с вирусом папилломы человека. В итоговом сообщении Американского общества клинической онкологии (ASCO) за 2007 г. отмечено, что создание и внедрение вакцины «Гардасил» – главное достижение в первичной профилактике онкологических заболеваний [47].

В современных списках микроорганизмов, играющих роль в онкогенезе, нет возбудителя сифилиса – бледной спирохеты. Однако исторически именно она была пионером среди «возмутителей спокойствия». Указания на связь сифилиса в развитии рака было высказано еще в XVI веке [15]. Эволюцию представлений о роли сифилиса в патогенезе злокачественных новообразований условно можно разделить на три периода:

1. Первый: с момента описания сифилиса как самостоятельного заболевания Д. Фракасторо в 1530 г. [26] до лечения препаратами мышьяка в 1909 г. [12].
2. Статистические исследования сочетания сифилиса и рака в период лечения препаратами мышьяка, являющегося, по мнению Н.Л. Brose (1935) и G.W. Harding II (1936), канцерогенным агентом – с 1909 г. до 1960-х гг.
3. Эра пенициллинотерапии сифилиса – с середины 1960-х гг. до настоящего времени – характеризуется практически полным отсутствием научных работ в отечественной и единичными работами в зарубежной литературе, посвященных влиянию сифилиса на возникновение и течение онкологических заболеваний.

До того времени, пока висцеральный сифилис не стал предметом обстоятельного изучения, поражения внутренних органов при сифилисе объяснялись перерождением сифилиса «во всевозможные хронические недуги: рак и т.п.» [22].

Со временем сифилис стали считать несомненным с «некоторыми худосочиями, например, раковым» [40]. При этом «некоторые авторы утверждали наличие иммунитета к раку у больных сифилисом» [49]. Столь категорические высказывания побудили многих исследователей заняться изучением вопроса, в результате чего, начиная с середины XIX века и до середины XX, было опубликовано большое количество работ, посвященных сочетанию сифилиса и рака.

Оказалось, что все не так просто и однозначно. По мнению Lerrey d'Etiolles (1843) приблизительно в 20% случаев сифилис является фактором, способствующим развитию ЗО. Более осторожно высказывался в 1886 г. проф. E. Lang, который считал развитие рака на фоне сифилиса «простым осложнением» [41]. В 1872 г. Fr. Esmarch обнаружил более частое развитие у больных сифилисом соединительнотканых опухолей (сарком) по сравнению с карциномами [35].

Внедрение в 1906 г. в клиническую практику реакции Вассермана послужило новым толчком в изучении частоты сифилиса у больных раком различной локализации на большом клиническом материале: N.A. Cary (Johns Hopkins Hospital, США – 771 больных (1920 г.); H.J.B. Fry (Лондон) – 1000 больных (1929 г.); G.H. Belote (Ann Arbor, Michigan, США) – 1267 больных (1931 г.); C.C. Lund (США) – 1570 больных (1933 г.); Я. Е. Шапиро (Москва) – 1270 больных (1934 г.); M.L. Levin et al. (New-York State, США), – 7761 больной (1942 г.); G.W. Harding II (Австралия) – 277 больных (1942 г.); J. Rojel (Дания) – 1193 больных (1953 г) [32; 38; 30; 44; 28; 43; 39; 48]. Все авторы единодушны во мнении о провоцирующей роли сифилиса в процессе онкогенеза.

Лишь в исследовании Н.Л.В. Fry частота положительной реакции Вассермана в группе из 1000 больных раком и в контрольной группе из 868 неонкологических больных составила 9,7 и 13,2 % соответственно, что позволило автору сделать вывод: сифилис не является этиологическим фактором в развитии рака [38].

Суммарные результаты упомянутых выше исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1
Частота больных сифилисом (клинически ± РВ⁺) при различных локализациях злокачественных новообразований

Диагноз	п онкобольных	п больных сифилисом ± RW	Источники
Рак языка	842	14,4–35%	30; 32; 43; 44
Рак слизистой полости рта	1173	4,6–20%	32; 38; 44
Рак шейки матки	2582	3,9–15,8%	30; 39; 43; 48
Рак губы	558	3,6–8,8%	30; 32; 38
Рак вульвы	17	8%	30
Рак желудка	242	3,7%	30
Рак прямой кишки	85	3,5%	30
Рак молочной железы	215	3,2%	30
Рак тела матки	35	0%	30
Рак пениса	23	0%	30; 37

Как видно из табл. 1, среди различных локализаций рака у больных сифилисом на первом месте стоит рак языка, слизистой полости рта и рак шейки матки.

Большое значение в этиологии рака языка и слизистой ротовой полости многие авторы придают курению и плохим, раздражающим слизистую языка, зубам; причем промежуточной стадией между приобретенным или врожденным сифилисом и раком слизистой полости рта P. Sebileau (1932 г.) считал лейкоплакию: «нет рака языка без лейкоплакии, нет лейкоплакии без сифилиса». В исследовании М. Fournier (1906 г.) сифилитическая лейкоплакия при раке слизистой полости рта наблюдались у 155 больных из 184 (84 %) [36].

В исследовании N.A. Cary (1920 г.) при сифилисе рак языка наблюдался в 3 раза чаще, чем рак других частей слизистой ротовой полости [32]. Средний возраст у больных раком языка, развившимся после сифилиса, составлял 54 года, без сифилиса – 62 года [29], больные сифилисом, по данным G.W. Harding II (1936), заболевали раком шейки матки в среднем на 4 года раньше – в 47 и 51 год соответственно [39].

По мнению К. П. Худяковой (1935 г.), «процент сифилиса среди гинекологических раковых больных настолько высок, что исключает случайность сочетания этих болезней» (131 из 650 больных – 20 %). Это обстоятельство дало основание автору считать сифилис «одним из главных факторов в этиологии рака шейки матки» [27].

Примечательно преобладание более поздних стадий рака шейки матки у больных сифилисом по сравнению с пациентками без сифилиса [48] (табл. 2).

Приведенные данные литературы первых двух периодов истории взаимоотношений между сифилисом и раком в свое время образно охарактеризовал В.Р.Том: в XIX веке «маятник качнулся в противоположную сторону» и сифилис из антагониста злокачественных новообразований превратился, по выражению J. Cruveilhier, в «колыбель рака» («le lit du cancer») [49].

В третьем периоде, начиная с 1958 г. по настоящее время, в отечественной литературе описаны единичные случаи сочетания сифилиса и рака с акцентом на дифференциальную диагностику и лечение больных: Л.Д. Новинская (1958 г.); А.С. Рабен с соавт. (1970 г.); Ю.П. Федоров с соавт. (1985 г.); В.П. Быкова с соавт. (1991 г.); Е.С. Рысс (1994 г.); Н.В. Тихомирова (1997 г.); И.Л. Виктор (1998 г.); Т.П. Пискалова с соавт. (2000 г.); В.М. Легостаев (2004 г.); К.В. Растольцев (2005 г.) [13; 16; 24; 1; 19; 23; 2; 14; 9; 18].

Лишь в работе Г.Н. Мглоблишвили (1974 г.) на основании анализа результатов 19-летнего (1946–1965 г.г.) наблюдения сочетания сифилиса и рака гортани сделан вывод о наличии «антагонизма» между раком и сифилисом [11].

Данное клиническое исследование было проведено с целью изучения развития ЗО у больных сифилисом на этапе антибактериальной терапии.

Материалы и методы

Для ответа на поставленные вопросы из архива были взяты истории болезни 7165 москвичей в возрасте 15 лет и старше за период 1976–1986 гг., больных сифилисом, – всех, находившихся на лечении в ГКБ №14 им. В.Г. Короленко г. Москвы с 01.01.1976 г. по 31.12.1986 г., и прослежена их судьба до 31.12.2007г. по данным канцеррегистра г. Мо-

сквы, отдела адресно-справочной работы и информационных ресурсов УФМС России по г. Москве, центрального ЗАГСа г. Москвы, телефонных контактов с пациентами или членами их семей.

Из историй болезни на специально разработанные нами карты о каждом больном сифилисом заносилась следующая информация: год рождения, пол, дата установления диагноза «сифилис», результаты серологических реакций. В исследовании не учитывались факторы риска: табакокурение, профессиональные вредности и сопутствующие заболевания (гепатиты, ВИЧ-инфекция, папилломавирусносительство). Из данных канцеррегистра в карту заносили: диагноз онкологического заболевания, результаты гистологического исследования опухоли, дату установления злокачественной опухолевой патологии, дату смерти, если больной умер.

Из 7165 исходно взятых для ретроспективного анализа данных о пациентах, заболевших сифилисом, нами прослежено 5797. По разным причинам (смена фамилии, переезд в другой регион РФ, эмиграция из страны и др.) не удалось проследить судьбу 1368 больных, что послужило причиной исключения их из исследования. Также были исключены 6 пациентов, заболевшие раком раньше, чем сифилисом, и те, кто заболел ЗО в течение первого года после установления диагноза сифилиса. Таким образом, окончательно в исследование вошел 5791 пациент.

Для оценки онкологической заболеваемости и смертности среди них были рассчитаны: число случаев заболевания ЗО и смерти от них среди членов исследуемой когорты, зарегистрированные за период 1988–2007 гг., по полу, возрасту и календарному периоду; число человеко-лет наблюдения по полу, возрасту и соответствующие показатели заболеваемости и смертности. При расчете человеко-лет наблюдения использовался точный алгоритм [31].

Пациенты прослеживались от даты заболевания сифилисом до наименьшей из трех дат: даты установления онкологического заболевания, даты смерти или даты окончания исследования (31.12.2007). Общее количество человеко-лет наблюдения за период 1986–2007 гг. составило 113005.

Для сравнения онкологической заболеваемости и смертности среди пациентов исследуемой когорты с популяционными показателями для каждого пола и локализации вычислялись стандартизованные отношения заболеваемости SIR (Standardized Incidence Ratio) и смертности SMR (Standardized Mortality Ratio):

$$SIR (SMR) = \frac{\sum C_i}{\sum P_i \times R_i}, \text{ где}$$

$\sum C_i$ – наблюдаемая сумма случаев заболевания (смерти) ЗО по всем возрастным группам когорты за указанный период ($i = 1, 2, \dots$), $\sum P_i \times R_i$ – ожидаемая сумма случаев (сумма произведений числа человек-наблюдения в i -ой возрастной группе когорты – P_i и показателя заболеваемости смертности в i -ой возрастной группе стандартного населения – R_i) [31].

В качестве стандарта использовались показатели заболеваемости и смертности населения г. Москвы. Необходимые данные для расчета стандартов о числе впервые заболевших (умерших) ЗО по полу, возрасту, локализации и календарному году за 1988–2007 гг. получены в МЗ и СР России. Соответствующие данные о численности населения получены в Мосгорстате.

Таблица 2

Распределение больных раком шейки матки по стадиям (Jorgen Rojel, 1953)

Группа больных	Всего	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Стадия не установлена
Сифилис –	1026(100 %)	151(14,7 %)	435(42,4 %)	258(25,2 %)	92(8,9 %)	90(8,8 %)
Сифилис +	167(100 %)	28(16,7 %)	37(22,1 %)	51(30,5 %)	40(23,9 %)	11(6,8 %)
Итого	1193	179	472	309	132	101

Таблица 3

Средний возраст и число больных сифилисом по полу и возрасту анализируемой когорты

Возрастные группы	Оба пола	Мужчины	Женщины
Средний возраст (лет)	32,8	33,5	31,9
В т.ч. в возрасте:			
15–19	308	113	195
20–24	1218	644	574
25–29	1350	801	549
30–34	974	589	385
35–39	645	405	240
40–44	493	314	179
45–49	333	205	128
50–54	230	130	100
55–59	119	76	43
60–64	71	46	25
65–69	25	16	9
70–74	16	10	6
75–79	5	3	2
80 и старше	4	2	2
Общее количество	n=5791	n=3354	n=2437

Таблица 4

Средний возраст и распределение заболевших злокачественными опухолями членов когорты по полу и возрасту

Больные ЗНО	Оба пола	Мужчины	Женщины
Общее количество	194	127	67
Средний возраст (лет)	58,5	59,3	57,2
В т.ч. в возрасте			
30–34	2	0	2
35–39	4	2	2
40–44	16	7	9
45–49	28	21	7
50–54	27	14	13
55–59	35	24	11
60–64	25	21	4
65–69	23	18	5
70–74	21	13	8
75–79	7	3	4
80 и старше	6	4	2

Таблица 5

Распределение по локализациям случаев злокачественных опухолей, диагностированных у больных сифилисом в возрасте 15 лет и старше за период 1988–2007 гг.

МКБ-10	Локализация ЗНО, диагноз	Число случаев		
		Оба пола	Мужчины	Женщины
C1–2	Язык	6	6	0
C4	Дно полости рта	1	1	0
C10	Ротоглотка	3	3	0
C13	Нижняя часть глотки	2	2	0
C15	Пищевод	8	8	0
C16	Желудок	12	9	3
C18	Ободочная кишка	14	8	6
C19–21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	14	13	1
C22	Печень и внутрипеченочные желчные протоки	2	2	0
C23	Желчный пузырь	1	0	1
C25	Поджелудочная железа	9	8	1
C31	Придаточные пазухи	1	1	0
C32	Гортань	4	4	0
C34	Бронхи, легкое	20	17	3
C43	Злокачественная меланома	4	3	1
C44	Другие злокачественные новообразования кожи	9	7	2
C48	Забрюшинное пространство и брюшина	1	0	1
C50	Молочная железа	23	–	23
C53	Шейка матки	9	–	9
C54	Тело матки	2	–	2
C56	Яичник	3	–	3
C57	Другие женские половые органы	1	–	1
C61	Предстательная железа	7	7	–
C64	Почка	8	6	2
C67	Мочевой пузырь	8	7	1
C68	Другие мочевые органы	1	1	0
C71	Головной мозг	2	2	0
C78	Вторичное ЗНО органов дыхания и пищеварения	1	1	0
C80	ЗНО без уточнения локализации	5	2	3
C81	Лимфома Ходжкина	1	1	0
C83	Неходжкинская лимфома диффузная	2	2	0
C85	Другие неходжкинские лимфомы	3	2	1
C91	Лимфоидный лейкоз	3	3	0
C94	Другой уточненный лейкоз	2	1	1
D06	Карцинома <i>in situ</i> шейки матки	2	–	2
ВСЕГО		194	127	67

Таблица 6

Наблюдаемое и ожидаемое число случаев ЗНО у мужчин в возрасте 35 лет и старше, переболевших сифилисом в 1976–1986 гг. в г. Москве. SIR и их 95%-ные ДИ

Локализация ЗНО	Наблюдаемое	Ожидаемое	SIR	95%-ный ДИ
Все опухоли	127	187,2	0,7*	0,6–0,8
ЗНО губы, полости рта и глотки	12	12,5	0,95	0,5–1,7
в т.ч. языка	6	2,1	2,9*	1,05–6,3
ЗНО пищевода	8	5,4	1,5	0,6–2,9
ЗНО желудка	9	24,8	0,4*	0,2–0,7
ЗНО толстой и прямой кишки	21	22,5	0,9	0,6–1,4
ЗНО печени и желчевыводящих путей	2	3,7	0,54	0,1–1,9
ЗНО поджелудочной железы	8	6,8	1,2	0,5–2,3
ЗНО гортани	4	6,4	0,6	0,2–1,6
ЗНО легкого	17	37,3	0,5*	0,3–0,7
ЗНО мужских половых органов**	7	12,9	0,5	0,2–1,1
ЗНО кожи, вкл. меланому	10	12,8	0,8	0,4–1,4
ЗНО почки и мочевого пузыря	13	14,8	0,9	0,5–1,5
ЗНО ЦНС	2	2,6	0,8	0,1–2,8
Гемобласты	9	8,1	1,1	0,5–2,1

*различия статистически достоверны; **предстательная железа, половой член, яичко

Таблица 7

Наблюдаемое и ожидаемое число случаев ЗНО у женщин в возрасте старше 35 лет, переболевших сифилисом в 1976–1986 гг. в г. Москве. SIR и их 95%-ные ДИ

Локализация ЗНО	Наблюдаемое	Ожидаемое	SIR	95%-ный ДИ
Все опухоли	64	139,4	0,5*	0,4–0,6
ЗНО желудка	3	9,2	0,3	0,1–1,0
ЗНО толстой и прямой кишки	7	14,9	0,5	0,2–1,0
ЗНО печени и желчевыводящих путей	1	1,9	0,5	0,02–2,9
ЗНО поджелудочной железы	1	2,8	0,4	0,01–2,0
ЗНО легкого	3	3,8	0,8	0,2–2,3
ЗНО кожи, вкл. меланому	3	10,6	0,3*	0,1–0,8
ЗНО молочной железы	22	40,3	0,6*	0,3–0,8
ЗНО женских половых органов **	13	29,3	0,4*	0,2–0,8
ЗНО почки и мочевого пузыря	3	4,5	0,7	0,1–2,3
Гемобластозы	2	5,1	0,4	0,1–1,7

*различия статистически достоверны; **шейка матки, тело матки, яичник.

Таблица 8

Наблюдаемое и ожидаемое число смертей от ЗНО по локализациям среди мужчин, переболевших сифилисом в 1976–1986 гг. в г. Москве. SMR и их 95%-ные ДИ

Локализация ЗНО	Наблюдаемое	Ожидаемое	SMR	95%-ный ДИ
Все опухоли	92	164,8	0,6*	0,5–0,7
ЗНО губы, полости рта и глотки	10	9,5	1,1	0,5–1,9
ЗНО пищевода	8	6,0	1,3	0,6–2,6
ЗНО желудка	9	26,4	0,3*	0,2–0,6
ЗНО ободочной и прямой кишки	14	18,8	0,7	0,4–1,2
ЗНО гортани	2	5,8	0,4	0,04–1,2
ЗНО легкого	16	43,2	0,4*	0,2–0,6
ЗНО кожи, вкл. меланому	5	2,5	2	0,6–4,6
ЗНО мужских половых органов**	4	6,3	0,6	0,2–1,6
Гемобластозы	2	9,1	0,2*	0,03–0,8
ЗНО мочевыводящих путей	7	10,4	0,7	0,3–1,4

*различия статистически достоверны; **предстательная железа, половой член, яичко

Таблица 9

Наблюдаемое и ожидаемое число смертей от ЗНО по локализациям среди женщин, переболевших сифилисом в 1976–1986 гг. в г. Москве. SMR и их 95%-ные ДИ

Локализация ЗНО	Наблюдаемое	Ожидаемое	SMR	95%-ный ДИ
Все опухоли	34	80,5	0,4*	0,3–0,6
ЗНО желудка	3	9,5	0,3*	0,07–0,92
ЗНО ободочной и прямой кишки	3	11,2	0,3*	0,06–0,8
ЗНО легкого	2	4,5	0,5	0,05–1,6
ЗНО кожи, вкл. меланому	1	1,6	0,6	0,02–3,6
ЗНО молочной железы	10	18,5	0,5	0,3–1,0
ЗНО женских половых органов**	7	14,2	0,5	0,2–1,0
Гемобластозы	1	4,8	0,2	0,01–1,2
ЗНО мочевыводящих путей	1	2,3	0,4	0,01–2,4

*различия статистически достоверны; **шейка матки, тело матки, яичник

Таблица 10

Возрастные показатели общей смертности (от всех причин) и их стандартные ошибки в когорте больных сифилисом и в популяции на 100 000 человеко-лет наблюдения в 1988–2007 гг. в г. Москве

Возраст (лет)	Смертность от всех причин на 100 000 человеко-лет наблюдения			
	Мужчины		Женщины	
	Когорта	Все население	Когорта	Все население
35–39	885 ± 105	563 ± 3	289 ± 66	174 ± 2
40–44	1495 ± 121	820 ± 3	527 ± 80	264 ± 2
45–49	1657 ± 129	1182 ± 4	627 ± 90	393 ± 2
50–54	1944 ± 152	1656 ± 5	744 ± 109	562 ± 3
55–59	3160 ± 236	2292 ± 7	1356 ± 181	830 ± 4
60–64	4091 ± 336	3194 ± 9	1332 ± 222	1251 ± 5
65–69	4338 ± 432	4360 ± 12	2225 ± 339	2014 ± 6
70–74	6842 ± 775	5824 ± 17	3561 ± 578	3353 ± 9
75–79	6664 ± 1067	8214 ± 25	4211 ± 826	5691 ± 13
80–84	9848 ± 1931	11962 ± 42	6170 ± 1543	9822 ± 21
85+	11791 ± 2948	18415 ± 69	7092 ± 2138	18491 ± 37

Результаты

В табл. 3 представлена демографическая характеристика когорты больных сифилисом с распределением по полу и возрасту. Средний возраст мужчин, заболевших сифилисом, составил 33,5 года, женщин – 32 года.

Заболеваемость ЗНО

В табл. 4 представлены аналогичные данные для членов когорты, заболевших ЗНО за период 1988–2007 гг. Средний возраст заболевания у мужчин составил 59 лет, у женщин – 57 лет.

Как для мужчин, так и для женщин включены случаи ЗНО, зарегистрированные в возрасте 35 лет и старше, за период 1988–2007 гг. (127 у мужчин и 67 у женщин). Распределение по локализациям случаев ЗНО, диагностированных у членов когорты, представлено в табл. 5.

Наблюдаемое и ожидаемое число заболевших ЗНО за 1988–2007 гг. по полу и локализации, стандартизованные отношения заболеваемости с 95% доверительными интервалами представлены в табл. 6 и 7. Общая заболеваемость ЗНО у больных сифилисом оказалась достоверно ниже, чем в популяции как у мужчин ($SIR=0,7$; ДИ 0,6–0,8), так и у женщин ($SIR=0,5$; ДИ 0,4–0,6). Кроме того, достоверно более низкой оказалась заболеваемость раком желудка ($SIR=0,4$; ДИ 0,2–0,7) и раком легкого у мужчин ($SIR=0,5$; ДИ 0,3–0,7) и ЗНО молочной железы ($SIR=0,6$; ДИ 0,4–0,9), кожи ($SIR=0,3$; ДИ 0,1–0,8) и половых органов у женщин ($SIR=0,4$; ДИ 0,2–0,8). Мужчины, заболевшие сифилисом, достоверно чаще заболевали ЗНО языка ($SIR=2,9$; ДИ 1,1–6,3). На границе достоверных различий заболеваемость колоректальным раком у обоих полов. В силу малого числа случаев достоверных различий для других локализаций установить не удалось.

Смертность от ЗНО

Из 5791 больных сифилисом за период наблюдения умерло от всех причин 1567 человек. Из них 1562 умерло за период 1988 по 2007 гг., в том числе 127 – от злокачественных опухолей. Как и для заболеваемости, при расчете стандартизованных отношений смертности учитывались смерти от ЗНО в возрастных группах старше 35 лет за календарный период 1988–2007 гг. (126 случаев).

Наблюдаемое и ожидаемое число умерших от ЗНО среди когорты по полу и локализации за 1988–2007 гг., стандартизованные отношения смертности и их 95% доверительные интервалы представлены в таблицах 8 и 9. Как и заболеваемость, смертность от всех ЗНО у больных сифилисом оказалась достоверно ниже, чем в популяции как у мужчин ($SMR=0,6$; ДИ 0,5–0,7), так и у женщин ($SMR=0,4$; ДИ 0,3–0,6). Достоверно более низкой оказалась также смертность мужчин от рака желудка ($SMR=0,3$; ДИ 0,2–0,7), рака легкого ($SMR=0,4$; ДИ 0,2–0,6) и гемобластозов ($SMR=0,2$; ДИ 0,03–0,8). У женщин достоверные различия установлены для колоректального рака ($SMR=0,3$; ДИ 0,06–0,8) и рака желудка ($SMR=0,3$; ДИ 0,07–0,92), на границе достоверности различия в смертности от рака молочной железы и опухолей женских половых органов. Для других локализаций вследствие малого числа наблюдений достоверных различий не обнаружено. Кроме того, учитывая высокую общую смертность среди больных сифилисом, можно предположить, что часть больных не дожила до онкологического диагноза.

Сравнительный анализ показал, что смертность от всех причин среди больных сифилисом достоверно выше, чем в населении в целом: SMR общей смертности в возрасте 35 лет и старше составляет 1,3 (1,3–1,4) у мужчин и 1,4 (1,3–1,5) у женщин. При этом, как видно из табл. 10, наиболее значительные различия наблюдаются в возрастных группах от 35 до 50 лет.

Обсуждение

В исследовании проведен ретроспективный многолетний анализ многочисленной когорты людей обоего пола, заболевших сифилисом и лечившихся от него по общепринятой методике в период с 1 января 1976 г. по 31 декабря 1986 г. в одном специализированном стационаре – ГКБ № 14 г. Москвы. Полученные данные ответили на поставленный вопрос о частоте развития ЗНО у мужчин и женщин, которые заразились сифилисом и лечились от него с использованием антибактериальных препаратов пенициллинового ряда. Отмечено, что мужчины, заболевшие сифилисом, достоверно чаще заболевали раком языка ($SIR=2,9$; ДИ 1,1–6,3). Эти результаты, хотя и трудно объяснимые, не противоречат данным более ранних работ [45]. Очевидно, что сифилис не является единственным фактором индукции или стимуляции развития опухоли. Не вызывает сомнения, что большинство больных сифилисом ведут рискованный образ жизни, включающий злоупотребление крепкими алкогольными напитками, табакокурение, употребление наркотиков, большое число половых партнеров с включением орального секса, повышение вероятности заболеть другими инфекционными заболеваниями, передающимися половым путем и др. Мы не располагаем данными о перечисленных факторах риска развития рака языка у лиц исследуемой группы, поэтому не можем делать выводы о вкладе этих факторов в развитие ЗНО языка в нашем исследовании. Несомненно, развитие ЗНО языка связано с суммарным эффектом перечисленных факторов риска, где роль сифилиса может быть незначительной или вообще не иметь никакого значения.

В аналогичном исследовании (1994 г.) из шт. Нью-Йорк (США) установлено статистически значимое повышение заболеваемости для саркомы Капоши [45].

В нашем исследовании такие данные не получены, возможно, из-за низкой распространенности данного заболевания в тот период времени в Москве.

С другой стороны, нами получены данные, что у лиц перенесших сифилис как мужчин, так женщин, в целом без учета локализаций, достоверно (95%) реже диагностируются ЗНО. Достоверное (95%) снижение заболеваемости по отдельным локализациям ЗНО: у мужчин – рак желудка и легкого; у женщин – рак молочной железы; рак кожи, включая меланому; рак женских половых органов (шейка и тело матки, яичники).

Выявлено значительное снижение заболеваемости ЗНО: у мужчин – мужских половых органов (предстательная железа, яичко); у женщин – желудка, ободочной и прямой кишки, однако различия статистически не достоверны.

Ограничением для результатов исследования является тот факт, что ввиду отсутствия канцеррегистра в г. Москве с 1976 по 1985 гг. невозможно установить возникновение или отсутствие ЗНО у больных сифилисом за указанный период.

В целях оценки степени ограничения результатов нами параллельно был проведен анализ для подкогорты заболевших сифилисом за период 1985–1986 гг. (1094 больных, 21965 человеко-лет наблюдения за период 1988–2007 гг.). Несмотря на небольшой период наблюдения для подкогорты был получен аналогичный статистически достоверный результат: наблюдаемое число случаев заболевания ЗНО у мужчин – 22, ожидаемое число случаев – 46,6 ($SIR = 0,5$; $DI = 0,3–0,7$).

Полученные результаты согласуются с небольшим числом работ, которые высказываются в пользу наличия антагонизма между сифилисом и ЗНО [11; 40; 49].

В опубликованной литературе описаны примеры антагонизма между микроорганизмами и ЗНО [4; 6].

Так, еще в XVIII веке ряд врачей поделились клиническими наблюдениями, что случайное заражение больных саркомой рожистым воспалением иногда ведет к исчезновению опухоли. Тогда же были сделаны попытки искусственного заражения стрептококком и стафилококком больных с различными опухолями. Рядом авторов были описаны случаи благоприятного эффекта этого лечебного приема при саркомах. Однако наблюдались и осложнения от рожы со смертельным исходом. Опасность такого способа лечения натолкнула на мысль о применении вместо живых микробов их токсинов. Метод применения фильтратов культур β -гемолитического стрептококка группы А и *bac. prodigiosus* был разработан W.B. Coley [33]. В 1914 г. он подвел итоги 25-летнего применения этого метода лечения: из 710 больных с неоперабельными опухолями (почти исключительно саркомами) было получено выздоровление у 80 человек. Из этого числа 43 оставались здоровы через 5 и больше лет. У значительного количества больных имело место существенное улучшение. Отмечено 3 смертельных исхода, непосредственно связанные с лечением и зависевшие, по-видимому, от впрыскивания токсинов в просвет сосудов [8].

Дальнейшие клинические наблюдения привели W.B. Coley к выводу, что наиболее благоприятный терапевтический эффект токсины упомянутых микробов дают при костных саркомах.

В 1933 г. он опубликовал данные о лечении этим методом свыше 500 больных с саркомами длинных трубчатых костей. Благоприятные результаты были получены как при лечении неоперабельных больных, например, при множественных миеломах, саркомах Юинга, так и при профилактике рецидивов после произведенной операции или лучевой терапии. Автор пришел к заключению, что профилактическое применение токсинов после ампутаций по поводу остеогенных сарком в два и более раза увеличивает число больных, живущих более 5 лет после операции.

Работы W.B. Coley дали толчок к изучению действия на опухоли ряда других бактериальных продуктов. Так, например, применялись токсины бактерий *Coli*-группы, тифа и паратифа, стафило- и стрептококков, продукты *bac. histolyticus*, *bac. prodigiosus*, гонококков. Ряд исследователей дали положительную оценку их действия на опухоли в экспериментах на животных, однако не все смогли этого подтвердить.

В 1912 г. N. DePace описал случай ремиссии рака шейки матки у женщины, вакцинированной против бешенства после укуса собаки [34]. Позднее C. Lavidit и P. Haber подтвердили этот феномен *in vitro*, наблюдая гибель опухолевых клеток в результате инфицирования их вирусами [42].

Были сделаны попытки применения при опухолях туберкулина. В частности, Имамура в 1937–1938 гг. сообщил, что инъекции туберкулина приводят к задержке роста различных перевиваемых опухолей у крыс и кроликов. Пирл с сотрудниками описали уменьшение размеров опухолей и удлинение жизни 7 иноперабельных больных с ЗО, получавших инъекции туберкулина. Однако Гольмгрен наблюдал при этом лечении лишь субъективное улучшение.

В 1976 г. Morales и соавт. впервые опубликовали данные об эффективности внутрипузырного применения вакцины БЦЖ при поверхностном раке мочевого пузыря. С тех пор во многих клинических исследованиях была подтверждена высокая противоопухолевая активность вакцины БЦЖ в отношении поверхностного переходноклеточного папиллярного рака и рака *in situ*. В настоящее время многие авторы считают, что сочетание ТУР с профилактической внутрипузырной иммунотерапией вакциной БЦЖ является «золотым стандартом» лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Механизм противоопухолевого действия вакцины БЦЖ до конца не изучен.

Показано, что БЦЖ не обладает прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки, а при введении вакцины в мочевой пузырь развивается воспалительная и местная иммунная реакция. Считается, что для развития противоопухолевого действия БЦЖ необходимо присутствие CD8 цитотоксических лимфоцитов и CD4 клеток-хелперов. В моче появляются некоторые цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF, гамма-интерферон [25].

В 1952 г. А.Е.Моог впервые обнаружил способность некоторых вирусов лизировать опухолевые клетки (онколитические свойства вирусов) [46]. Эти наблюдения послужили поводом для экспериментальных и клинических исследований с целью использования вирусного онколизиса в практике [21]. Однако до настоящего времени широкого использования в клинике эта концепция не нашла.

Более 70 лет назад Г.В. Роскин с соавторами сообщили об обнаружении ими антагонизма между болезнью Чагаса и злокачественным ростом, механизмом которого являлась способность возбудителя болезни – жгутикова простейшего *Trypanozoma cruzi* подавлять развитие опухолей.

На основе этого феномена было создано два противоопухолевых препарата: «Круцин» – в России и «Трипанозома» – во Франции [6]. Однако по различным причинам широкого клинического применения эти препараты не нашли.

Влияние инфекций на клиническое течение лейкозов изучалось в 1970 гг. И.А. Кассирским. Было отмечено, что в одних случаях инфекции являлись причиной гибели больного лейкозом, в других – приводили к развитию ремиссий. Из 109 больных острым лейкозом у 25 течение основного заболевания осложнилось воспалительными процессами (пневмония – 6, абсцессы ягодиц – 5, паранотиты – 3, остеомиелиты – 2 и другие – фурункулы лица, абсцессы мягких тканей верхних и нижних конечностей, гнойный лимфаденит, тромбофлебит, туберкулез легких).

У 15 больных наступила клинико-гематологическая ремиссия, чаще всего – длительностью от 2 до 6 мес. Однако в одном случае ремиссия продолжалась 2 года и в одном – 12 лет. К сожалению, малочисленность проведенных бактериологических исследований (8 из 15) не позволила выделить преимущественность какой-либо микрофлоры [7].

Некоторые авторы полагают, что ремиссии при остром лейкозе наступали после воспалений и инфекций, вызванных стрептококком; в частности, одним из токсинов стрептококка – стрептолизина, что позволило предположить в качестве механизма воздействия на лейкоэмический процесс цитолитическим эффектом микробных токсинов на лейкозные клетки.

В 1978 г. ветеринар из г. Владивостока В. Бритов заметил, что домашние животные, болеющие кишечной инфекцией – трихинеллезом, никогда не болеют раком. Он сделал вывод, что «трихинеллы, каким-то образом препятствуют развитию в организме раковых клеток».

Этот феномен был подтвержден в эксперименте на крысах. В результате дальнейшей работы появилась «вакцина Бритова», действие которой было проверено на больных с различными ЗО. Сторонники «вакцины Бритова» отмечали выраженную противоопухолевую эффективность. Однако у больных, получавших подобное лечение, возник трихинеллез в тяжелой форме [51].

Подводя итоги попыткам токсинотерапии ЗО, нужно сказать, что этот путь имеет определенные перспективы. Токсины, выделяемые некоторыми микробами, уже в минимальных концентрациях действуют на процессы клеточного обмена у высших организмов и притом часто обладают избирательным влиянием лишь на определенные клеточные группы (например, на нервные клетки, соединительнотканые и др.). Нет ничего невероятного в том, что некоторые токсины могут оказывать преимущественное влияние на ткани, находящиеся в процессе пролиферации, действуя, например, на ферментные системы, имеющие особенно большое значение в процессе клеточного роста и размножения.

Механизм приобретенного «противоопухолевого иммунитета» у больных сифилисом не совсем ясен. Известно, что сифилис, возбудителем которого является *Treponema pallidum*, – системное инфекционное заболевание, передающееся в основном половым путем, с характерным чередованием обострений и периодов скрытого течения. Бледная трепонема быстро проникает в организм через слизистые оболочки и мелкие повреждения кожи и спустя уже несколько часов достигает кровеносных и лимфатических сосудов. Как правило, через 3 нед. инкубационного периода в месте внедрения возбудителя развивается твердый шанкр, который держится от 2 до 6 нед., в сочетании с регионарным лимфаденитом. Бактериemia и метастатические очаги инфекции развиваются во время инкубационного периода. Сифилисом заражаются 30–50 % половых партнеров больных первичным и вторичным сифилисом. При однократном половом контакте риск заражения еще ниже.

Через определенное время развивается вторичный сифилис, проявляющийся генерализованными высыпаниями и лимфаденитом. Вторичный сифилис сменяется латентным, который продолжается много лет. У 30 % больных, не получавших лечения, возникает третичный сифилис, характеризующийся деструктивным поражением кожи, слизистых, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, крупных сосудов, ЦНС.

При сифилисе образуются два типа антител – к кардиолипину антигену (липидам, которые имеются как в клеточной стенке бледной трепонемы, так и тканях микроорганизма) и к специфическому трепонемному антигену. Развитие иммунитета при заражении сифилисом зависит от степени

антигенной стимуляции, которая определяется количеством внедрившихся возбудителей и временем, прошедшим от момента заражения до начала лечения. Роль гуморального иммунитета в защите от сифилиса окончательно не выяснена.

Доказано, что наружная мембрана бледной трепонемы содержит мало белков. Сравнительно недавно был обнаружен поверхностный белок – порин, обладающий антигенными свойствами. Невозможность выращивания бледной трепонемы в культуре затрудняет изучение ее антигенов [10]. Антитела к кардиолипину антигену не являются протективными, хотя и участвуют в опсонизации бледной трепонемы.

Основную роль в заживлении твердого шанкра и сдерживании инфекции играет клеточный иммунитет. Инfiltrат твердого шанкра представлен Т-лимфоцитами и макрофагами. Т-лимфоциты, сенсibilизированные к трепонемному антигену, появляются на ранних стадиях заболевания. Среди лимфоцитов CD4, инfiltrирующих твердый шанкр и сифилиды, преобладают Т-хелперы типа 1; секретируемые ими цитокины активируют макрофаги. АТ к трепонемному антигену усиливают фагоцитоз и способствуют уничтожению бледной трепонемы макрофагами [10].

Известно, что и противоопухолевый иммунитет основан на T_H1 -зависимом клеточном иммунном ответе, активирующем цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги и др. Т-лимфоциты распознают и уничтожают опухолевые клетки с использованием таких механизмов как экзоцитоз гранул, содержащих цитотоксические эффекторные молекулы перфорин и гранзимы и секреции фактора некроза опухолей. Роль гуморального противоопухолевого иммунного ответа невелика [5; 17]. Скорее всего, звенья активированного клеточного иммунитета у больных сифилисом могут служить препятствием развития злокачественных опухолей у ряда больных. Вероятно, что у заболевших сифилисом образуются и иные факторы, которые предотвращают развитие злокачественных опухолевых клеток. Этот вопрос требует специального изучения.

Тем не менее, полученные результаты служат основанием для начала работы по созданию профилактической противоопухолевой вакцины для ряда локализаций на основе компонентов бледной трепонемы.

Заключение

Обнаруженная более низкая заболеваемость и смертность от некоторых злокачественных опухолей у больных сифилисом по сравнению с общей популяцией может быть обусловлена приобретением соответствующего иммунного статуса.

Полученные результаты могут служить основанием для начала экспериментальных работ по созданию профилактической противоопухолевой вакцины для ряда локализаций на основе компонентов бледной трепонемы.

Авторы выражают благодарность за содействие в выполнении данного исследования С.В. Полякову, первому заместителю руководителя Департамента Здравоохранения г. Москвы, работникам городского канцелярия г. Москвы в лице О.А. Ядыкова; отделу адресно-справочной работы и информационных ресурсов УФС России по г. Москве в лице начальника отдела С.А. Плешаковой; управлению ЗАГС г. Москвы в лице начальника управления И.Н. Муравьевой.

Литература

1. Быкова В.П., Абрамова Е.И., Гробов А.О. Случай вторичного сифилиса, симулировавшего плазмцитоз // Архив патологии. – 1991. – Т. 53, № 8. – С. 59–61.
2. Викторов И.Л. Сифилитическое поражение желудка в практике онкодиспансера. В сб.: Современные вопросы медицины, 1998. – Т. 2. – С. 92–3.
3. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных новообразований. В кн.: Д.Г. Заридзе (ред.). Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – С. 29–85.
4. Затула Д.Г. Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. К.: Наукова думка, 1985. – 213 с.
5. Иммунология и аллергология/Под ред. Воробьева А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. – М.: ПМ, 2006. – 287 с.
6. Калининкова В.Д. Противоопухолевые свойства жгутикового простейшего *Tyranosoma Cruzi*. –Тула: Гриф и К., 2004. – 280 с.
7. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970. – С. 465–8.
8. Ларионов Л.Ф., Манкин З.В. Биологические и химические способы лечения рака. В кн.: Н.Н.Петров (ред.). Злокачественные опухоли. – М.: Медгиз, 1948. – Т. 1. – С. 117–52.
9. Легостаев В.М. Эндоскопическая дифференциальная диагностика рака желудка и опухолеподобной формы гастросифилиса. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. – 196 с.
10. Лукхарт Ш., Холмс К. Сифилис. В кн.: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. – Книга 1, Раздел 9. – М.: Практика, 2002. – С. 1249–62.
11. Мгалоблишвили Г.Н. Сифилис и рак гортани по материалам ЛОР-отделения за 19 лет (1946 – 1965). В сб.: Некоторые вопросы современной онкологии. – Тбилиси. 1974. – С. 61–3.
12. Милич М.В. Эволюция сифилиса. 2-е издание. – М.: Медицина, 1987. – 160 с.
13. Новинская Л.Д. Рак и туберкулез легкого у больного сифилисом. Юбилейный сборник научных работ, посвященный 40-летию Великой октябрьской социалистической революции, М.: Медгиз, 1958. – С. 233–5.
14. Пискалова Т.П., Парфенов С.В., Рудных Н.И. К вопросу о тактике ведения больных с сочетанием вторичного сифилиса и рака желудка // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 4 – С.58–9.
15. Попов И.С. Сифилис и рак // Врачебное дело. – 1945. – № 9–10. – С. 469.
16. Рабен А.С., Мацейна С., Лорие Ю.И. Случай вторичного рецидивного сифилиса, ошибочно диагностированного как лимфогранулематоз // Клин. Мед. – 1970. – Т. 48, № 10. – С. 97–9.
17. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
18. Расольцев К.В. Ганглионевринома у новорожденного ребенка с ранним врожденным сифилисом // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 42–4.
19. Рысс Е.С. Редкие заболевания желудка // С-Петербург. Врачебные ведомости. – 1994. – № 7. – С. 27–34.
20. Саттон Л. Профилактика и ранняя диагностика онкологических заболеваний. Общая врачебная практика по Джону Нобелю. – М.: Практика, 2005. – С. 1060.
21. Сиванандохам М., Уоллек М.К. В кн.: Вирусные онколизаты. ДеВита В.Т., Хеллман С., Розенберг С.А.(ред.). Биологические методы лечения онкологических заболеваний. – М.: Медицина, 2002. – С. 678–86.
22. Тарновский В. Предисловие от редактора. В кн.: Э. Лансеро Учение о сифилисе: Пер. с франц. – Т.2. – СПб.: Гл. военно-медицинское управление, 1867. – С. I–VIII.
23. Тихомирова Н.В. Два случая твердого шанкра прямой кишки//Вестн. дерматологии и венерологии. – 1997. – №2. – С. 70–1.
24. Федоров Ю.П., Фаенсон В.Е., Ометов В.К. Поражение желудка при вторичном рецидивном сифилисе // Вестник дерматологии. – 1985. – № 11. – С. 68–70.
25. Фигурин К.М. Рак мочевого пузыря. В кн.: М.И.Давыдов (ред.) Энциклопедия клинической онкологии. – М.: ООО «РЛС-2004», 2004. – С. 500–15.
26. Фракасторо Д. О сифилисе: Пер. с латин. – М.: Медгиз, 1956. – 99 с.
27. Худякова К.П. Сифилис и рак // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1935. – Т. XIV. – С. 236–44.
28. Шапиро Я.Е. Хронические инфекции (ревматизм, люис, туберкулез) и рак // Тер. Архив. – 1934. – Т. 12, № 5. – С. 23–40.
29. Belote G.H. The association of the carcinoma of the tongue and syphilis // JAMA. – 1930. – Vol. 94 – P.1985.
30. Belote G.H. The association of cancer and syphilis as determined by positive serology // Am. J. Syph. – 1931. – Vol. 15. – P. 372.
31. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. The Design and Analysis of Cohort Studies. – Vol. II. – Lyon. – IARC. – 1987. – 406 p.
32. Cary N.A. Frequency of syphilis with cancer of the lips, tongue and buccal mucous membrane // JAMA. – 1920. – Vol. 75. – P. 858.
33. Coley W.B. The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxin (the mixed toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigious) // London: John Bale, Sons & Banielsson, Ltd. – 1909.
34. De Pace N. Gynecologia – 1912. – P. 9–82. Цит. По кн.: В. Т. ДеВита, С. Хеллман, С. А. Розенберг (ред.). Биологические методы лечения онкологических заболеваний. – М.: Медицина, 2002. – 685 с.
35. Esmarch Fr. Aphorismen ub. Krebs // Arch. f. Klin. Chir. – 1872. – Bd. XXII. – P. 455.
36. Fournier M. Sur la curabilite du cancer eu generale, et la traitement du cancer de la langue en particulier // Bull. Acad. de med. – 1906. – Vol. 56. – 3 serie. – № 40. – P. 464.
37. Frisch M., Jorgensen B.B., Friis S., Melbet M. Syphilis and the risk of penis cancer// Sex Transm Dis. – 1996. – Vol. 4, № 6. – P.471.
38. Fry H. J. B. Syphilis and malignant disease. A serological study // J. Hyg. – 1929. – Vol. 29. – P. 313.
39. Harding G.W.II The influence of syphilis in cancer of the cervix uteri // Cancer Res. – 1942. – № 2. – P. 59.
40. Lancereaux E. Traite historigue et pratigue de la Syphilis .Paris Lib. Germer bailliere. 1873. – 605 p.
41. Lang E. Лекции по патологии и терапии сифилиса: Пер. с нем.. – СПб., 1886. – 529 с.
42. Lavidit C., Haber P. Recherches sur le virus de la peste aviaire pathogene pour la souris. Ses affinities pour les neoplasmes // Rev. Immunol. – 1937. – Vol. 3 – P. 5–11.
43. Levin M.L., Kress L.C., Goldstein H. Syphilis and Cancer // New York St. J. Med. – 1942. – Vol. 42 – P. 18.
44. Lund C.C. Syphilis in relation to cancer of the buccal mucosa//New Eugl. J. Med. – 1933. – Vol. 209. – P. 131.
45. Michalek A.M. Historical and Contemporary Correlates of Syphilis and Cancer // International Journal of Epidemiology. – 1994. – Vol. 23, № 2. – P. 381–5.
46. Moore A.E. Viruses with oncolytic properties and their adaptation to tumors // Ann. NY Acad. Sci. – 1952. – Vol. 54. – P. 945–52.
47. Ozols R.F. Успехи клинической онкологии 2006: Наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. Сообщение американского общества клинической онкологии // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 165–82.
48. Rojel J. The interrelation between uterina cancer and syphilis. A patho - demografic study. Copenhagen: Busck, 1953. –82 p.
49. Thom B. P. Syphilis, Chapters: XX – Malignant Growths, XXX – Syphilis and malignant disease. Philadelphia: NY. Lea and Febiger, 1922. – P. 249–51, P. 336–40.
50. zur Hausen H. Infections Causing Human Cancer Weinheim: Wiley-VCH Verlag Gmbn end Co .KGaA, 2006. – 517 p.
51. <http://vaccine1.narod.ru/> (дата обращения: 14.07. 2007).