

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский онкологический научный центр имени  
Н. Н. Блохина» Российской академии медицинских наук

# ВЕСТНИК

## РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

УДК 616  
Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии  
Основан в ноябре 1990 г.

**Том 24, №3—4 (93)**  
**Июль — декабрь 2013 г.**

Учредитель:  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский онкологический научный центр имени  
Н. Н. Блохина» Российской академии медицинских наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:  
М. И. Давыдов, академик РАН и РАМН, проф., г. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:  
В. Ю. Сельчук, проф., г. м. н. (зам. главного редактора)  
В. М. Нечушкина, к. м. н. (отв. секретарь)  
М. Д. Алиев, академик РАН и РАМН, проф., г. м. н.  
А. Ю. Барышников, проф., г. м. н.  
В. Н. Богатырев, проф., г. м. н.  
Л. В. Демидов, проф., г. м. н.  
Б. И. Долгушин, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.  
Д. Г. Заридзе, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.  
И. Б. Зборовская, к. б. н.  
А. И. Карселадзе, проф., г. м. н.  
Б. П. Копнин, проф., г. б. н.  
В. В. Кузнецов, проф., г. м. н.  
В. П. Летягин, проф., г. м. н.  
В. Б. Матвеев, проф., г. м. н.  
М. И. Нечушкин, проф., г. м. н.  
Б. К. Поддубный, проф., г. м. н.  
В. Г. Поляков, академик РАМН, проф., г. м. н.  
С. Субраманиан  
Н. Н. Тупицын, проф., г. м. н.  
С. А. Тюляндин, проф., г. м. н.  
Ю. В. Шишкин, проф., г. м. н.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
Свидетельство ПИ № ФС77-51914 29.11.2012

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Цена договорная

За публикацию журнала отвечает отдел международных связей  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

Редакторы: М. Н. Соловова, А. Я. Подольская, О. Б. Одинцева (англ. яз.)  
Технический редактор: М. Г. Петров  
Корректор: Н. А. Тимонина

Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24  
Тел.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Подписано в печать 15.12.2013. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 6,0.  
Тираж 3000 экз. Заказ № 48-03

АНО «Усия», 125581, РФ, г. Москва, ул. Фестивальная, д. 22, к. 6  
© ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, 2013

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник РОНЦ  
им. Н. Н. Блохина РАМН» обязательна

Federal State Budgetary Institution  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
affiliated to Russian Academy of Medical Sciences

# JOURNAL

## of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

A quarterly journal of oncological science and practice  
Founded in November 1990

**Volume 24, N 3–4 (93)**  
**July – December 2013**

Founder:  
Federal State Budgetary Institution  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
affiliated to Russian Academy of Medical Sciences

EDITOR-IN-CHIEF  
M. I. Davydov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor

EDITORIAL BOARD:  
V. Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)  
V. M. Nechushkina, MD, PhD (Executive Editor)  
M. D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor  
A. Y. Baryshnikov, MD, PhD, DSc, Professor  
V. N. Bogatyrev, MD, PhD, DSc, Professor  
L. V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor  
B. I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor  
A. I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor  
B. P. Kopnin, MD, PhD, DSc, Professor  
V. V. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor  
V. P. Letyagin, MD, PhD, DSc, Professor  
V. B. Matveev, MD, PhD, DSc, Professor  
M. I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor  
B. K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor  
V. G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Academician of RAMS, Professor  
Y. V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor  
S. Subramanian, MD  
S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor  
N. N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor  
D. G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor  
I. B. Zborovskaya, MSc, PhD

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision  
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass  
Communication. License ПИ N ФС77-51914 29.11.2012

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Price as per contract

Publishing in-charge: Office of International Affairs N. N. Blokhin Russian  
Cancer Research Center RAMS

Editors: M. N. Solovova, A. Y. Podolskaya, O. B. Odintseva (English version)  
Technical editor: M. G. Petrov  
Proof-reader: N. A. Timonina

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.  
Tel.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Permitted for print 15.12.2013. Format 60 × 90/8. Bulk 6.0 printed sheets.  
Circulation 3000 copies. Order N 48-03

АНО «Усия», 22-6, Ulitsa Festivalnaya, Moscow, Russian Federation, 125581  
© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 2013

No reproduction is permitted without reference to the Journal of  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- М. И. Давыдов, А. О. Расулов, С. С. Гордеев*  
АОРТОПОДВЗДОШНО-ТАЗОВАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ  
И КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ:  
ВООБРАЖЕНИЕ ВОСТОКА И РАЗУМ ЗАПАДА 3
- Т. Ю. Данзанова, Г. Т. Синюкова, П. И. Лепэгату*  
ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ 12

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е. Г. Зенит-Журавлева, Л. А. Седакова, Н. Т. Райхлин, Е. М. Уханова,  
С. Ш. Каршиева, И. А. Букаева, Е. М. Трещалина*  
ИНГИБИРОВАНИЕ РОСТА МЕЛАНОМЫ V16/F10 ДИКАРБАМИНОМ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ  
ЕГО СПОСОБНОСТЬЮ РЕГУЛИРОВАТЬ СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67,  
V23/НУКЛЕОФОЗМИНА И C23/НУКЛЕОЛИНА 17
- Е. М. Уханова, С. Ш. Каршиева, Е. Г. Зенит-Журавлева, Н. Т. Райхлин,  
И. А. Букаева, А. А. Лушников, В. С. Покровский, Е. М. Трещалина*  
ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67, C23/НУКЛЕОЛИНА И V23/НУКЛЕОФОЗМИНА  
В КСЕНОГРАФТАХ РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА С РАЗНОЙ СКОРОСТЬЮ РОСТА  
И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ХИМИОТЕРАПИИ У ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШЕЙ 23

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Н. Г. Кормош, К. П. Лактионов, О. В. Соменова, Э. Г. Горожанская*  
ТРОМБОЗ — ФАКТОР ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ 30

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- М. В. Киселева, М. М. Карпейкина, Е. В. Комарова, И. В. Малинова,  
М. С. Денисов, К. В. Чугаков*  
ВОЗМОЖНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 43

### ДИСКУССИЯ

- З. В. Григорьевская*  
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ 46

- ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Г. И. ДЕЙЧМАН 50

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Михаил Иванович Давыдов<sup>1</sup>, Арсен Османович Расулов<sup>2</sup>,  
Сергей Сергеевич Гордеев<sup>3</sup>

### АОРТОПОДВЗДОШНО-ТАЗОВАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: ВООБРАЖЕНИЕ ВОСТОКА И РАЗУМ ЗАПАДА

<sup>1</sup> Д. м. н., академик РАН и РАМН, директор, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup> Д. м. н., заведующий, хирургическое отделение № 3 (проктологическое) НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>3</sup> Врач-онколог, хирургическое отделение № 3 (проктологическое) НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение хирургическое № 3,  
Гордеев Сергей Сергеевич; e-mail: ss.gordeyev@gmail.com

Представлен обзор современных данных об использовании аортоподвздошно-тазовой лимфодиссекции в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Анализируются факторы риска и частота латерального лимфогенного метастазирования рака прямой кишки, непосредственные и отдаленные результаты хирургических вмешательств с расширенной лимфодиссекцией, а также индивидуальный риск развития рецидивов в данной области.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, аортоподвздошно-тазовая лимфодиссекция.

Аортоподвздошно-тазовая лимфодиссекция (АПТЛ) у больных раком прямой кишки (РПК) подразумевает удаление парааортальных лимфатических узлов от уровня отхождения левой почечной вены до бифуркации подвздошных сосудов, лимфатических узлов вдоль внутренних подвздошных сосудов до уровня отхождения средних прямокишечных артерий, obturatorных лимфатических узлов, а также перевязку нижней брыжеечной артерии у места отхождения. Расширение объема операции обосновывается возможностью лимфогенного распространения РПК при локализации опухоли ниже уровня тазовой брюшины не только по классическому ортоградному пути в параректальные лимфатические узлы и через лимфатические сосуды вдоль верхней прямокишечной артерии, но и через систему лимфооттока вдоль средних и нижних прямокишечных артерий к внутренним подвздошным сосудам. Такой вид метастазирования в онкопроктологии принято называть латеральным, а все группы лимфатических узлов, участвующих в нем, — латеральными.

Целесообразность АПТЛ у больных РПК — один из наиболее актуальных и спорных вопросов современной онкопроктологии. Хирурги, принадлежащие восточным школам, применяют этот метод уже более 40 лет и позиционируют его как альтернативу предоперационной лучевой терапии (ЛТ) с целью усиления локорегионарного контроля. В Европе и США с этой же целью в стандарты лечения введена предоперационная ЛТ и АПТЛ рассматривается в основном как возможное расширение объема лечения у пациентов отдельной подгруппы. Известный русский философ П. Я. Чаадаев писал: «Раскинувшись между двух великих делений мира, между Востоком и Западом, опираясь одним локтем на Китай, другим — на Германию, мы бы должны были сочетать в себе две великие основы духовной природы — воображение и разум». Следуя многочисленным примерам российской истории, в данном обзоре мы возьмем на себя роль «буфера» для обмена и анализа клинического опыта восточных и западных онкохирургов и попробуем определить возможные показания и степень обоснованности выполнения АПТЛ у больных РПК.

### ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Выполнение АПТЛ вызывает множество вопросов, и один из наиболее актуальных касается классификации. В японской литературе поражение латеральной группы лимфатических узлов классифицируется как регионарное метастазирование, а в западной — как отдаленные метастазы, хотя прогноз у таких пациентов нельзя сравнивать с прогнозом у пациентов с поражением печени, легких или других органов [1].

В исследовании К. Sugihara и соавт. поражение латеральной группы лимфатических узлов выявлено у 129 (6,5%) из 1977 пациентов. Никто из них не получал ЛТ. Частота развития рецидивов у больных с метастазами в латеральных лимфоколлекторах составила 25,6% (6,8% — у пациентов без поражения латеральной группы лимфатических узлов), а общая частота прогрессирования заболевания — 58,1% (17% — у пациентов без поражения латеральной группы лимфатических узлов) [2].

В большинстве исследований частота поражения латеральной группы лимфатических узлов варьирует от 6,5 до 29% [2—5]. В отечественной практике получены аналогичные данные у больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки: 25% из 20 пациентов в исследовании П. В. Царькова и соавт. и 20,5% из 35 пациентов в исследовании О. Э. Луцевича и соавт. [6; 7]. В исследовании К. В. Пучкова и соавт. среди 85 больных РПК различной локализации поражение латеральной группы лимфатических узлов выявлено только у 4,7%. Несмотря на это, авторы отмечают отсутствие осложнений от расширения объема операции и рекомендуют более широкое применение данного метода [8].

Детальное исследование частоты поражения латеральной группы лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке проведено К. С. Ильиным на репрезентативной выборке (186 пациентов, которым выполнены расширенные вмешательства). Метастазы в латеральной группе лимфатических узлов не выявлены ни у одного из больных раком ректосигмоидного отдела толстой кишки и верхнеампулярного отдела прямой кишки. В то же время у 6,2% больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки и у 7,8% больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки такие метастазы имелись [9]. Сходные данные демонстрируют А. Valeri и соавт.: метастазы в латеральной группе лимфатических узлов не выявлены ни у одного из больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, но имелись у 6,2 и 2,4% больных со средне- и нижеампулярной локализацией опухоли соответственно [10].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН имеется опыт выполнения 9 операций с АПТЛ по поводу РПК, при этом ни у одного из пациентов не выявлено поражения лимфатических узлов указанной локализации; однако малое количество клинического материала не позволяет делать на этом основании окончательные выводы [11].

В обзоре восточных и западных исследований, посвященных частоте поражения латеральной группы лимфатических узлов, Н. Уано и соавт. делают выводы, что, несмотря на несколько большую частоту такого распространения опухоли по данным японских исследований, с учетом различий в терминологии и особенностях мор-

фологического исследования операционного материала эти данные с небольшой погрешностью абсолютно сопоставимы [12]. К. Н. Царанов указывает на необходимость более тщательного изучения удаленных лимфатических узлов. В его исследовании после дополнения планового послеоперационного морфологического исследования методом иммуногистохимии число выявленных метастазов в латеральной группе лимфатических узлов увеличилось в 1,5 раза — с 11,8 до 17,6% (за счет диагностики микрометастатического поражения) [13]. Таким образом, на основании приведенных данных можно констатировать, что латеральный путь метастазирования — открытая проблема лечения больных раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Тем не менее теоретическая обоснованность выполнения АПТЛ не подтверждается клиническими данными. Неслучайно многие западные специалисты приписывают высокую частоту поражения латеральной группы лимфатических узлов в опубликованных работах «воображению Востока». Частота развития рецидивов в данной области, даже в японских исследованиях, совершенно не соответствует этим высоким цифрам.

### ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ИЗ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ<sup>1</sup>

С внедрением в практику операций с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) частота развития рецидивов РПК значительно снизилась, и ряд авторов показали, что при качественном хирургическом лечении отдельным специалистам удается добиться локального контроля более чем у 90% пациентов [14; 15]. Использование предоперационной ЛТ в сочетании с техникой ТМЭ позволяет улучшить эти результаты и повторить их на уровне национальных исследований [16—19]. Рецидивы РПК стали встречаться значительно реже, а исследование факторов, влияющих на их развитие, стало труднее. Существующие данные о частоте развития рецидивов из латеральной группы лимфатических узлов очень противоречивы.

Е. Syk и соавт. в эпоху до обязательного использования предоперационной ЛТ у больных РПК (хотя большинство пациентов получили комбинированное лечение) опубликовали данные о том, что рецидивы из латеральной группы лимфатических узлов развиваются только у 6% пациентов [20]. Однако эти данные относятся ко всей группе больных вне зависимости от локализации опухоли в прямой кишке. При детальном анализе отдаленных результатов Голландского исследования ТМЭ (Dutch TME trial) авторы продемонстрировали, что рецидивы из латеральной группы лимфатических узлов чаще являются причиной прогрессирования заболевания после комбинированного лечения. В то же время общее число таких пациентов остается небольшим (метастазы развились у каждого четвертого из 5,6% больных с рецидивом заболевания) [21]. Авторы сделали вывод, что ЛТ в первую очередь предотвращает развитие рецидивов в зоне анастомоза и мало влияет на рецидивы из латеральной группы лимфатических коллекторов. У большинства пациентов в этом исследовании рецидивы развились од-

<sup>1</sup> Чтобы понять механизм развития рецидивов, их необходимо разделять топически на пресакральные, перianaстомотические и на рецидивы из латеральной группы лимфатических узлов.

новременно с диссеминацией заболевания. Аналогичные результаты получены другими авторами у пациентов, получавших пролонгированные курсы химиотерапии (ХТ) и ЛТ: удельная частота рецидивов из латеральной группы лимфатических узлов у них не превышала 10% [22; 23].

Учитывая эти данные, сложно объяснить результаты, полученные исследователями из Кореи. По данным Т. Н. Kim и соавт., 82,7% рецидивов РПК после ХТ, ЛТ и ТМЭ развиваются из латеральной группы лимфатических узлов [24].

Следует отметить, что для детального анализа причин и механизмов развития рецидивов РПК после комбинированного лечения и ТМЭ требуются большие группы пациентов из единичных крупных исследований и длительный период наблюдения. Большинство результатов получены в эпоху освоения ТМЭ и при использовании стандартной четырехпольной методики облучения. Повышение качества лучевой топометрии и обработка техники хирургического лечения могут улучшить имеющиеся результаты и позволят избежать перианастомотических и пресакральных рецидивов РПК, причиной которых, очевидно, могут являться неудаляемые участки мезоректальной клетчатки.

#### ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И ЦЕЛИ ПРОВЕДЕНИЯ АПТЛ

Актуальность изучения АПТЛ во многом определяется прогнозом у пациентов с поражением этой группы лимфатических узлов. Может ли удаление метастазов в этой области принести излечение пациенту? По данным Н. Уепо и соавт., АПТЛ позволяет добиться 5-летней выживаемости у 32% больных РПК с гистологически верифицированным поражением латеральной группы лимфатических узлов [25]. Этот же автор через несколько лет после накопления опыта и отработки техники операции представил уже более высокие результаты — 42% 5-летней выживаемости [26]. Полученные результаты сопоставимы с результатами хирургического лечения ограниченного метастатического поражения печени при колоректальном раке [27]. Безусловно, расширение объема операции может не принести пользы пациентам со значительным распространением опухолевого процесса. Так, Н. Sato и соавт. указывают на то, что только у пациентов с поражением менее 4 лимфатических узлов латеральной группы АПТЛ увеличивает выживаемость [28]. В исследовании К. Shirouzu и соавт. 5-летняя выживаемость больных с поражением менее 3 лимфатических узлов латеральной группы составила более 60%, а выживаемость больных с поражением более 3 лимфатических узлов — 16,7% [29]. В данном случае можно провести аналогию с показаниями к хирургическому лечению больных с метастазами колоректального рака в печени. Даже если мы будем считать поражение латеральной группы лимфатических узлов отдаленным метастазированием, то почему при одинаковом прогнозе удаление метастазов одной локализации мы считаем обязательным компонентом лечения, а другой — прерогативой восточной медицины.

Возможна еще одна цель проведения АПТЛ, которая мало обсуждается в современных публикациях. Если

мы принимаем, что для низко расположенных опухолей прямой кишки латеральный путь метастазирования может быть одним из основных, то лимфодиссекция в этой области является рациональным соблюдением принципа удаления опухоли «в пределах здоровых тканей», т.е. профилактической диссекцией в целях блокирования возможного пути распространения опухолевого процесса и удаления субклинических микрометастазов. В пользу этого довода свидетельствует и то, что расширение объема операции может увеличить выживаемость пациентов с клинически не выявляемыми единичными очагами, а не с массивным ростом метастазов в данной области [28].

#### ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Наиболее очевидным и объективным фактором риска метастазирования в латеральную группу лимфатических узлов у больных РПК является локализация опухоли в ниже- или среднеампулярном отделе. Вероятно, что у пациентов с другими локализациями опухоли возможность проведения АПТЛ не должна рассматриваться. Эти данные в первую очередь основываются на результатах японского исследования по изучению системы оттока лимфы от прямой кишки. При помощи  $^{99m}\text{Tc}$  авторы выявили, что у 44% пациентов с «низкой» опухолью лимфатическое дренирование происходит преимущественно в систему латеральных лимфатических узлов [30].

При рассмотрении данного аспекта следует понимать различия между западной и японской терминологией. В большинстве европейских и российских исследований под нижеампулярным, или «низким», РПК подразумевают опухоли, локализующиеся в пределах 5—6 см от переходной складки (по данным измерения при ригидной ректоскопии). В Японии «низкий» РПК — это все опухоли, расположенные ниже складки брюшины. В зависимости от индивидуальных анатомических особенностей в эту группу могут входить новообразования, расположенные на расстоянии до 9 см от переходной складки, т.е. те, которые в западной терминологии классифицируют как среднеампулярные.

Наибольшее количество факторов риска латерального метастазирования отметили в своей работе К. Sugihara и соавт. При многофакторном анализе риск поражения латеральной группы лимфатических узлов был достоверно выше у женщин, пациентов со степенью дифференцировки опухоли ниже высокой, при размере опухоли 4 см или более, а также при стадии Т3—4 [2]. Сводные данные исследований и известные факторы риска латерального метастазирования приведены в таблице.

S. Fujita и соавт. отметили поражение латеральной группы лимфатических узлов по данным предоперационной КТ как дополнительный прогностический фактор [34]. Н. J. Wang и соавт. при многофакторном анализе выявили значительное влияние возраста и формы роста опухоли [36]. Y. Nomта и соавт. отметили наличие опухолевых микроателлитов как значимый фактор риска развития метастазов в латеральных лимфатических узлах, однако клиническая значимость этого феномена невысока из-за невозможности его определения на дооперационном этапе [37].

Таблица

**Факторы риска латерального метастазирования**

Автор, год	Женский пол	Стадия	Степень дифференцировки	Локализация	Размер	Данные КТ	Поражение регионарных лимфатических узлов	Поражение ЛУ вдоль питающих сосудов	Глубина инвазии	Лимфоваскулярная инвазия
M. Ueno, 2005 [31]			+	+				+		
K. Sugihara, 2006 [2]	+		+	+	+			+	+	+
Z. Y. Wu, 2007 [32]			+		+				+	
T. H. Kim, 2008 [24]					+				+	
И. И. Алиев, 2004 [33]	+	+	+	+					+	
S. Fujita, 2009 [34]			+	+		+	+			
K. Y. Tan, 2010 [35]	+	+	+				+			+
H. J. Wang, 2012 [36]			+	+				+	+	

Тем не менее каждый из приведенных факторов по отдельности является лишь слабым предиктором поражения латеральной группы лимфатических узлов. К. Y. Tan и соавт. показали, что только при наличии 3 факторов риска или более частота поражения латеральной группы лимфатических узлов значительно возрастает: с 4,5 до 33,8% [35].

Обобщая изложенные данные, можно утверждать, что при планировании лечения на дооперационном этапе все больные РПК Т3—Т4, умеренной или низкой степени дифференцировки, размером более 4 см, нижний полюс которого располагается ниже 9—10 см от переходной складки, являются кандидатами для выполнения АПТЛ. Дополнительными аргументами в пользу расширения объема хирургического вмешательства могут быть женский пол, данные магнитно-резонансной томографии о поражении регионарных лимфатических узлов и наличие лимфоваскулярной инвазии.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ АПТЛ У БОЛЬНЫХ РПК По сравнению с хирургической группой**

Несмотря на оптимистичные данные ряда исследований, преимущество использования АПТЛ у больных РПК остается под большим вопросом.

В двух доступных метаанализах 20 исследований с участием 5502 пациентов [38] и 15 исследований с участием 4858 пациентов [39] не выявлено преимуществ АПТЛ не только в отношении общей и безрецидивной выживаемости, но и по частоте развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов. Так, в исследо-

вание Н. Kobayashi и соавт. были включены 1272 пациента. Частота рецидивов была достоверно ниже в группе расширенной лимфодиссекции (7,4%) по сравнению с 10% в группе стандартной лимфодиссекции, но в этой же группе было больше пациентов с запущенными стадиями заболевания. Различий по общей и безрецидивной выживаемости также не выявлено [40].

Полученные результаты следует интерпретировать с большой осторожностью, так как в основном они получены при непрямом сравнении нерандомизированных исследований и в большинстве работ отсутствовал оптимальный отбор пациентов для выполнения расширенных операций, что подтверждается самими авторами [40].

В работах отечественных авторов представлены более обнадеживающие результаты расширенной лимфодиссекции: по данным К. С. Ильина, использование этой методики позволяет достоверно увеличить общую 5-летнюю выживаемость с 47,4 до 63,3% в группе больных РПК Т1—4N0—2M0 различной локализации [9].

И. И. Алиев представил результаты АПТЛ у 74 больных РПК Т1—4N0—2M0 различной локализации в сравнении со 139 пациентами, которым были выполнены стандартные вмешательства. У 8 (10,8%) пациентов выявлено поражение латеральной группы лимфатических узлов; 5-летняя выживаемость была достоверно выше в группе расширенной лимфодиссекции: 58,7% по сравнению с 50,8% в группе стандартных вмешательств [33].

По данным А. А. Троицкого, у пациентов, которым выполняется АПТЛ, наблюдается выраженная тенденция к снижению числа рецидивов РПК. В проведенное им ис-

следование включали больных раком нижеампулярного (в пределах 1,5 см от зубчатой линии) отдела прямой кишки Т3—Т4N0—2M0, у 29 выполнено хирургическое лечение в стандартном объеме, у 29 — операции с расширенной лимфодиссекцией. Расширение объема операции не позволило повысить общую выживаемость, но в основной исследуемой группе отмечалась значительная тенденция к снижению числа рецидивов — с 20,7 до 13,8% [41].

Результаты только хирургического лечения больных нижеампулярным РПК сложно подвергать сравнительному анализу, так как у пациентов этой категории имеются все показания к использованию неоадьювантной ХТ и ЛТ, а демонстрируемые авторами результаты значительно уступают таковым в группах стандартного комбинированного лечения [21].

Ни в одной работе не показано улучшения результатов за счет выполнения АПТЛ всей группе больных РПК и даже всем больным нижеампулярным РПК. Преимущество расширения объема операции ретроспективно выявлялось только у пациентов различных подгрупп.

Так, S. Fujita и соавт. показали достоверное значительное повышение общей 5-летней выживаемости в группе больных РПК Т2—4N1M0, которым выполнена АПТЛ, — с 35,3 до 73,3% ( $p = 0,013$ ) [42]. Данные о преимуществе АПТЛ у пациентов с N1 подтверждены другими авторами [43].

#### По сравнению с группами комбинированного лечения

Интерпретацию результатов АПТЛ значительно затрудняет то, что большинство исследований проводились в странах восточнотихоокеанского региона, где комбинированное лечение РПК до сих пор не входит в национальные стандарты лечения. Таким образом, несмотря на более чем 40-летнюю историю изучения этого метода, до сих пор есть только единичные работы, в которых сравнивается добавление АПТЛ к мировым стандартам лечения — предоперационной химиолучевой терапии или ЛТ и ТМЭ.

Первое такое исследование было организовано H. Nagawa и соавт.: 51 больной низким РПК был рандомизирован для проведения предоперационной ЛТ с достижением суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр с последующей ТМЭ с АПТЛ или без нее. Авторы отметили отсутствие различий по числу рецидивов и выживаемости. При этом наблюдалось значительно большее число нарушений функции мочеполовой системы после АПТЛ, несмотря на применение нервосберегающей техники [44]. Однако небольшое число пациентов и отсутствие критериев отбора, кроме низкой локализации опухоли, не позволяют ориентироваться на данные этой работы. T. Watanabe и соавт. в ретроспективном исследовании сравнили применение неоадьювантной ЛТ с ТМЭ и ТМЭ с АПТЛ. Результаты были аналогичны в двух исследуемых группах, и авторы сделали вывод, что методы можно рассматривать как конкурирующие [45].

Единственным исследованием, в котором удалось показать преимущество (хотя и недостоверное) АПТЛ у больных РПК, получавших предоперационную ЛТ, была работа К. Н. Царанова. Автор использовал более стро-

гие критерии включения в исследование: рак нижеампулярного отдела прямой кишки (до 3 см от переходной складки) Т3—4N0—2M0, получение курса неоадьювантной ЛТ с разовой очаговой дозой 5 Гр, СОД 25 Гр. При этом 3-летняя общая выживаемость в группе расширенной лимфодиссекции увеличилась с 66,2 до 87,1%, однако из-за небольшого объема исследуемой группы (70 пациентов, из них 34 выполнена операция с расширенной лимфодиссекцией) эти результаты не достигли статистической значимости. При этом поражение латеральной группы лимфатических узлов выявлено у 6 (17,6%) пациентов основной исследуемой группы [13].

Группой авторов из Кореи под руководством J. C. Kim в рамках нерандомизированного исследования сравнивалась эффективность сочетания ТМЭ с послеоперационной ХТ и ЛТ (у 309 пациентов) или АПТЛ (у 176 пациентов) при РПК II—III стадии. В исследуемых группах не было достоверных различий по выживаемости, однако выполнение АПТЛ позволяло значительно снизить частоту рецидивов у больных нижеампулярным РПК с поражением регионарных лимфатических узлов (16,7% против 7,5%;  $p = 0,044$ ) [46]. В то же время использование послеоперационной ЛТ не относится к оптимальным методам лечения, что затрудняет сравнительную интерпретацию результатов данной работы.

M. Kusters и соавт. провели сравнительный анализ частоты развития рецидивов из латеральной группы лимфатических узлов в исследовании Dutch TME trial (в котором использовалось сочетание неоадьювантной ЛТ и ТМЭ) и в исследовании японской NCCN-группы (пациентам выполнялась ТМЭ с АПТЛ). Результаты оказались достоверно выше в группе комбинированного лечения: 0,8% по сравнению с 2,2% в Японии. В хирургической группе исследования Dutch TME trial частота развития рецидивов в данной области составила 2,7%, что лишь немногим выше данных исследования NCCN [47].

#### ОСЛОЖНЕНИЯ АПТЛ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛТ

Хотя данные западных исследований с использованием предоперационной ЛТ и японских с применением АПТЛ можно назвать сопоставимыми в плане достижения локорегионарного контроля, определенное преимущество остается на стороне комбинированного лечения. Весомым аргументом восточных хирургов, который часто игнорируется в обзорных публикациях, является соотношение рисков при использовании каждой из предложенных методик. Прямое сравнение западного комбинированного лечения и японской АПТЛ в литературе не представлено. С одной стороны, мы имеем несколько повышенный риск развития рецидивов, но с другой — риск развития метакронных злокачественных новообразований и отсроченные побочные эффекты ЛТ. Насколько существенны эти факторы при выборе тактики лечения?

Многие наиболее частые отсроченные побочные эффекты ЛТ хорошо изучены: в первую очередь, это худшие функциональные результаты и снижение запирающей функции сфинктера [48; 49], снижение потенции [50] и развитие инконтиненции [51]. По данным норвежского регистра, при медиане наблюдения 4,8 года у больных РПК, получавших предоперационную ЛТ, чаще отмечали

недержание жидкого стула (49% против 15%;  $p < 0,001$ ), недержание мочи (9% против 2%;  $p = 0,001$ ) и эпизоды недержания кала (44% против 16%;  $p < 0,001$ ), им чаще приходилось пользоваться прокладками (52% против 13%;  $p < 0,001$ ) [52]. S. Pucciarelli и соавт. указывают на то, что из-за тяжелых отсроченных токсических реакций ЛТ повторные хирургические вмешательства потребовались 7 (5,7%) из 123 пациентов [53]. Использование ХТ и ЛТ, особенно с добавлением более одного химиопрепарата, дополнительно снижает функциональные результаты лечения [54], хотя эти данные пока не получили точного подтверждения или опровержения в метаанализе группы Cochrane [55].

Еще более важная проблема, которой уделяется мало внимания в мировой литературе, но которая может иметь большее значение для долгосрочных результатов лечения, — влияние ЛТ на развитие метакронных злокачественных новообразований. Так, в исследовании Dutch TME Trial риск смерти от второго злокачественного новообразования был достоверно выше в группе пациентов, получавших неоадьювантную ЛТ: 13,7% против 9,4% [56]. Аналогичные результаты получены и в исследовании Swedish Rectal Cancer Trial: риск развития метакронных злокачественных новообразований в группе комбинированного лечения был в 1,84 раза выше. Тем не менее общее преимущество комбинированного лечения очевидно: при обобщенном анализе риска смерти от метакронного злокачественного новообразования или рецидива результаты были в пользу комбинированного лечения: 20,3% по сравнению с 30,7% [57]. Основная проблема в том, что эти осложнения зарегистрированы только после достижения медианы наблюдения более 11 лет. В большинстве российских клиник пациенты не прослеживаются в течение столь длительного времени после окончания лечения, а специалисты, не сталкиваясь с данной проблемой, не уделяют ей должного внимания. Однако нельзя исключить рост числа таких осложнений, когда накопится 15—25-летний опыт применения данной методики. Из этого следует, что комбинированное лечение необходимо с особой осторожностью применять у пациентов молодого и среднего возраста с большой ожидаемой продолжительностью жизни. Кроме того, не стоит забывать, что, несмотря на важность достижения локорегионарного контроля у больных РПК и его большое влияние на дальнейшее качество жизни пациентов, ни в одном из крупных исследований не продемонстрировано значимого увеличения общей или безрецидивной выживаемости при использовании предоперационной ЛТ [16—19].

В то же время АПТЛ, по данным крупнейшего в настоящее время японского исследования JCOG0212, также связана с повышенным риском развития осложнений. Ее выполнение приводит к увеличению продолжительности операции (360 мин по сравнению с 254 мин;  $p < 0,0001$ ), а также к увеличению кровопотери (576 мл по сравнению с 337 мл;  $p < 0,0001$ ) и числа послеоперационных осложнений III—IV степени (22% по сравнению с 16%) [58]. Отдаленные результаты этого исследования авторы планируют представить только в 2015 г., поэтому пока сложно судить о сравнительных рисках предоперационной ЛТ и АПТЛ. H. Cheng и соавт. в метаанализе 15 иссле-

дований (в 3 из них анализировались функциональные результаты лечения) с использованием стандартного хирургического лечения и операций с АПТЛ по поводу РПК отметили значительно более частое развитие импотенции и инконтиненции после АПТЛ (отношение риска 5,12 при 95% доверительном интервале от 2,15 до 12,19;  $p = 0,0002$ ) [39]. Следует учитывать, что в метаанализы вошло большое количество исследований, выполненных более 10 лет назад. В это время в Японии в стандарты лечения РПК входила АПТЛ, но при этом у большинства пациентов не сохраняли тазовые нервы. При проведении АПТЛ с сохранением гипогастральных и тазовых нервов, по данным K. Sugihara и соавт., сохранение нормальной мочевогоделительной функции возможно более чем у 90% пациентов, эрекции — более чем у 70%, эякуляции — более чем у 60% [59; 60]. Это сопоставимо с результатами операций, выполняемых в стандартном объеме.

Таким образом, риски и преимущества двух методов лечения при непрямом сравнении представляются сопоставимыми. В пользу предоперационной ЛТ свидетельствуют меньший риск развития рецидивов и отсутствие связанных с АПТЛ послеоперационных осложнений, в пользу АПТЛ — возможное улучшение функциональных результатов лечения (при условии сохранения тазовых нервов) и отсутствие риска развития метакронных злокачественных новообразований.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение АПТЛ рождает гораздо больше вопросов, чем ответов. Высокая частота поражения латеральной группы лимфатических узлов абсолютно не соответствует частоте развития рецидивов в данной области. В наиболее крупном исследовании JCOG0212 метастазирование в латеральную группу лимфатических узлов отмечено только у 7% пациентов [58]. Сравнительные данные рандомизированных исследований по добавлению АПТЛ к классическим западным схемам комбинированного лечения в литературе отсутствуют. Целесообразность проведения таких сравнений сомнительна, так как одним из потенциальных преимуществ АПТЛ является обеспечение сопоставимого локорегионарного контроля в отсутствие осложнений, связанных с ЛТ. Наличие такого преимущества также сомнительно, поскольку АПТЛ связана с большей частотой поражения нервных структур, развитием импотенции и инконтиненции [39]. Тем не менее изучение этой методики остается одним из наиболее перспективных направлений исследований в онкопроктологии. Отработка хирургической техники в сочетании с качественной мезоректумэктомией может способствовать дальнейшему усилению локорегионарного контроля и снижению числа осложнений, связанных с повреждением нервных структур. При этом оптимальное сочетание с современной адьювантной терапией и рациональная селекция пациентов для выполнения расширенных операций позволяют улучшить общие результаты лечения РПК.

Возможными показаниями к выполнению данной процедуры могут быть лечебная АПТЛ у пациентов с ограниченным метастатическим поражением латеральной группы лимфатических узлов и следование принципам резекции в пределах здоровых тканей у больных



с низко расположенными опухолями прямой кишки. Целесообразность расширения объема хирургических вмешательств при РПК по каждому из этих показаний еще не доказана и обуславливает необходимость проведения клинических исследований.

Старинная японская поговорка гласит: «Если Вы держите путь на Восток, то неумолимо удаляетесь от Запада». Стоит ли российской школе онкохирургии, опираясь на восточный опыт, широко внедрять в клиническую практику аортоподвздошно-тазовую лимфодиссекцию? Нет, для этого нет ни весомых оснований, ни достоверных данных клинических исследований. Тем не менее нельзя игнорировать то, что проблема рецидивов РПК далека от решения. Даже при анализе великолепных результатов европейских исследований [16—19] по сочетанию предоперационной ЛТ и ТМЭ можно найти подгруппы больных с очень высоким риском местного возврата заболевания. Возможности по расширению неoadьювантного компонента лечения ограничены допустимой суммарной дозой облучения и общей токсичностью терапии. Роль АПТЛ в отобранной группе пациентов, уже получивших комбинированное лечение, не изучена, и если подойти к этой проблеме, имея воображение Востока и разум Запада, то можно будет и использовать опыт японских коллег, и не удалиться от общемировых стандартов лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? / Akiyoshi T., Watanabe T., Miyata S., Kotake K., Muto T., Sugihara K. // *Ann. Surg.* — 2012. — Vol. 255, N 6. — P. 1129—1134.
- Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer / Sugihara K., Kobayashi H., Kato T., Mori T., Mochizuki H., Kameoka S., Shirouzu K., Muto T. // *Dis. Colon Rectum.* — 2006. — Vol. 49, N 11. — P. 1663—1672.
- Optimal diagnostic criteria for lateral pelvic lymph node metastasis in rectal carcinoma / Matsuoka H., Nakamura A., Masaki T., Sugiyama M., Nitatori T., Ohkura Y., Sakamoto A., Atomi Y. // *Anticancer Res.* — 2007. — Vol. 27, N 5B. — P. 3529—3533.
- Mesorectal and lateral node metastasis and micrometastasis in lower rectal cancer / Yu Y. Y., Wang C., Xu D., Shen X. G., Ding S. Q., Zhou Z. G. // *Hepatogastroenterology.* — 2011. — Vol. 58, N 107—108. — P. 745—774.
- Clinic study of lateral lymph node metastasis in advanced lower rectal cancer / Wu Z. Y., Wan J. Y., Yao Y., Zhao G., Du J. L., Yang J. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* — 2008. — Vol. 46, N 3. — P. 190—192.
- Царьков П. В., Воробьев Г. И., Одарюк Т. С. Место и роль расширенной аортоподвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 82—92.
- Луцевич О. Э., Александров В. Б., Царанов К. Н. Оценка результатов лапароскопической экстирпации прямой кишки с расширенной лимфодиссекцией // *Эндоскоп. хир.* — 2007. — № 5. — С. 3—10.
- Пучков К. В., Хубезов Д. А. Лапароскопическая лимфаденэктомия при раке прямой кишки // *Эндоскоп. хир.* — 2007. — № 3. — С. 3—7.
- Ильин К. С. Роль и место аортоподвздошно-тазовой лимфодиссекции в хирургическом лечении больных раком прямой кишки: Дис... канд. мед. наук. — М., 2007. — 148 С.
- Extensive lymphadenectomy in the therapy of cancer of the left colon and rectum: an analysis of the anatomicopathological data / Valeri A., Messerini L., Mori S., Presenti L., Todaro A., Tonelli P., Favi P. // *Ann. Ital. Chir.* — 1992. — Vol. 63, N 6. — P. 799—805; discussion 805—806.
- Черкес В. Л., Барсуков Ю. А. Подвздошно-тазовая лимфодиссекция при раке прямой кишки // *Рос. онкол. журн.* — 2007. — № 2. — С. 54—56.
- Yano H., Moran B. J. The incidence of lateral pelvic side-wall nodal involvement in low rectal cancer may be similar in Japan and the West // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95, N 1. — P. 33—49.
- Царанов К. Н. Совершенствование эндовидеохирургической лимфодиссекции при лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки: Дис... канд. мед. наук. — М., 2008. — 131 С.
- Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978—1997 / Heald R. J., Moran B. J., Ryall R. D., Sexton R., MacFarlane J. K. // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133, N 8. — P. 894—899.
- Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum / Enker W. E., Thaler H. T., Cranor M. L., Polyak T. // *J. Am. Coll. Surg.* — 1995. — Vol. 181, N 4. — P. 335—346.
- Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer / Bosset J. F., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevich-Jelic L., Daban A., Bardet E., Beny A., Ollier J. C. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 11. — P. 1114—1123.
- Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3—4 rectal cancers: results of FFCD 9203 / Gerard J. P., Conroy T., Bonnetain F., Bouche O., Chapet O., Cluson-Dejardin M. T., Untereiner M., Leduc B., Francois E., Maurel J., Seitz J. F., Buecher B., Mackiewicz R., Ducreux M., Bedenne L. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 28. — P. 4620—4625.
- Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 / Roh M. S., Colangelo L. H., O'Connell M. J., Yothers G., Deutsch M., Allegra C. J., Kahlenberg M. S., Baez-Diaz L., Ursiny C. S., Petrelli N. J., Wolmark N. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, N 31. — P. 5124—5130.
- Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years / Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H. R., Villanueva M. T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rodel C. // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30, N 16. — P. 1926—1933.
- Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer / Syk E., Torkzad M. R., Blomqvist L., Ljungqvist O., Glimelius B. // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93, N 1. — P. 113—119.
- Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial / Kusters M., Marijnen C. A., van de Velde C. J., Rutten H. J., Lahaye M. J., Kim J. H., Beets-Tan R. G., Beets G. L. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 36, N 5. — P. 470—476.
- Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer / Yu T. K., Bhosale P. R., Crane C. H., Iyer R. B., Skibber J. M., Rodriguez-Bigas M. A., Feig B. W., Chang G. J., Eng C., Wolff R. A., Janjan N. A., Delclos M. E., Krishnan S., Das P. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 71, N 4. — P. 1175—1180.
- Pelvic sidewall involvement in recurrent rectal cancer / Hocht S., Mann B., Germer C. T., Hammad R., Siegmann A., Wiegler T., Buhr H. J., Hinkelbein W. // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2004. — Vol. 19, N 2. — P. 108—113.
- Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection / Kim T. H., Jeong S. Y., Choi D. H., Kim D. Y., Jung K. H., Moon S. H., Chang H. J., Lim S. B., Choi H. S., Park J. G. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15, N 3. — P. 729—737.
- Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer / Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y., Hase K. // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 234, N 2. — P. 190—197.
- Potential prognostic benefit of lateral pelvic node dissection for rectal cancer located below the peritoneal reflection / Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y., Ishiguro M., Miyoshi M., Kajiwara Y., Sato T., Shimazaki H., Hase K. // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 245, N 1. — P. 80—87.
- Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors / Kanas G. P., Taylor A., Primrose J. N., Langeberg W. J., Kelsh M. A., Mowat F. S., Alexander D. D., Choti M. A., Poston G. // *Clin. Epidemiol.* — 2012. — Vol. 4. — P. 283—301.
- Who can get the beneficial effect from lateral lymph node dissection for Dukes C rectal carcinoma below the peritoneal reflection? / Sato H., Maeda K., Maruta M., Masumori K., Koide Y. // *Dis. Colon Rectum.* — 2006. — Vol. 49, N 10. — P. S3—12.

29. Total mesorectal excision, lateral lymphadenectomy and autonomic nerve preservation for lower rectal cancer: significance in the long-term follow-up study / Shirouzu K., Ogata Y., Araki Y., Sasatomi T., Nozoe Y., Nakagawa M., Matono K. // *Kurume. Med. J.* — 2001. — Vol. 48, N 4. — P. 307—319.

30. A preliminary study of the draining lymph node basin in advanced low rectal cancer using a radioactive tracer / Funahashi K., Koike J., Shimada M., Okamoto K., Goto T., Teramoto T. // *Dis. Colon Rectum.* — 2006. — Vol. 49, N 10. — P. S53—58.

31. Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer / Ueno M., Oya M., Azekura K., Yamaguchi T., Muto T. // *Br. J. Surg.* — 2005. — Vol. 92, N 6. — P. 756—763.

32. Prognostic value of lateral lymph node metastasis for advanced low rectal cancer / Wu Z. Y., Wan J., Li J. H., Zhao G., Yao Y., Du J. L., Liu Q. F., Peng L., Wang Z. D., Huang Z. M., Lin H. H. // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 45. — P. 6048—6052.

33. Алиев И. И. Лимфогенное распространение злокачественных опухолей прямой кишки: Дис... д-ра. мед. наук. — С.-Пб., 2004. — 165 С.

34. Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer / Fujita S., Yamamoto S., Akasu T., Moriya Y. // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2009. — Vol. 24, N 9. — P. 1085—1090.

35. Improving prediction of lateral node spread in low rectal cancers — multivariate analysis of clinicopathological factors in 1,046 cases / Tan K. Y., Yamamoto S., Fujita S., Akasu T., Moriya Y. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2010. — Vol. 395, N 5. — P. 545—549.

36. Analysis of factors associated with lateral lymph node metastasis in mid and low rectal cancer / Wang H. J., Zhao Z. L., Yang X. H., Zhao W. M., Paer H., Sun Z. Q., Jin B. // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* — 2012. — Vol. 15, N 10. — P. 1062—1065.

37. Severe tumor budding is a risk factor for lateral lymph node metastasis in early rectal cancers / Homma Y., Hamano T., Otsuki Y., Shimizu S., Kobayashi H., Kobayashi Y. // *J. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 102, N 3. — P. 230—234.

38. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis / Georgiou P., Tan E., Gouvas N., Antoniou A., Brown G., Nicholls R. J., Tekkis P. // *Lancet Oncol.* — 2009. — Vol. 10, N 11. — P. 1053—1062.

39. Lateral lymph node dissection with radical surgery versus single radical surgery for rectal cancer: a meta-analysis / Cheng H., Deng Z., Wang Z. J., Zhang W., Su J. T. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2011. — Vol. 12, N 10. — P. 2517—2521.

40. Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection / Kobayashi H., Mochizuki H., Kato T., Mori T., Kameoka S., Shirouzu K., Sugihara K. // *Dis. Colon Rectum.* — 2009. — Vol. 52, N 4. — P. 567—576.

41. Троицкий А. А. Расширенная латеральная лимфаденэктомия в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 170 С.

42. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer / Fujita S., Yamamoto S., Akasu T., Moriya Y. // *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90, N 12. — P. 1580—1585.

43. Sato H., Maeda K., Maruta M. Prognostic significance of lateral lymph node dissection in node positive low rectal carcinoma // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2011. — Vol. 26, N 7. — P. 881—889.

44. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy / Nagawa H., Muto T., Sunouchi K., Higuchi Y., Tsurita G., Watanabe T., Sawada T. // *Dis. Colon Rectum.* — 2001. — Vol. 44, N 9. — P. 1274—1280.

45. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers / Watanabe T., Tsurita G., Muto T., Sawada T., Sunouchi K., Higuchi Y., Komuro Y., Kanazawa T., Iijima T., Miyaki M., Nagawa H. // *Surgery.* — 2002. — Vol. 132, N 1. — P. 27—33.

46. Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer / Kim J. C., Takahashi K., Yu C. S., Kim H. C., Kim T. W.,

Ryu M. H., Kim J. H., Mori T. // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246, N 5. — P. 754—762.

47. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence / Kusters M., Beets G. L., van de Velde C. J., Beets-Tan R. G., Marijnen C. A., Rutten H. J., Putter H., Moriya Y. // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 249, N 2. — P. 229—235.

48. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment / Lange M. M., den Dulk M., Bossema E. R., Maas C. P., Peeters K. C., Rutten H. J., Klein Kranenbarg E., Marijnen C. A., van de Velde C. J. // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94, N 10. — P. 1278—1284.

49. Health-related quality of life, faecal continence and bowel function in rectal cancer patients after chemoradiotherapy followed by radical surgery / Pucciarelli S., Del Bianco P., Efficace F., Toppan P., Serpentine S., Friso M. L., Lonardi S., De Salvo G. L., Nitti D. // *Support. Care Cancer.* — 2010. — Vol. 18, N 5. — P. 601—608.

50. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial / Marijnen C. A., van de Velde C. J., Putter H., van den Brink M., Maas C. P., Martijn H., Rutten H. J., Wiggers T., Kranenbarg E. K., Leer J. W., Stiggelbout A. M. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 9. — P. 1847—1858.

51. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function / Pollack J., Holm T., Cedermark B., Holmstrom B., Mellgren A. L. // *Dis. Colon Rectum.* — 2006. — Vol. 49, N 3. — P. 345—352.

52. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer / Bruheim K., Guren M. G., Skovlund E., Hjermsstad M. J., Dahl O., Frykholm G., Carlsen E., Tveit K. M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 76, N 4. — P. 1005—1011.

53. Long-term oncologic results and complications after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a single-institution experience after a median follow-up of 95 months / Pucciarelli S., Gagliardi G., Marretto I., Lonardi S., Friso M. L., Urso E., Toppan P., Nitti D. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16, N 4. — P. 893—899.

54. Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer — impact on long-term quality of life / Kripp M., Wieneke J., Kienle P., Welzel G., Brade J., Horisberger K., Wenz F., Post S., Gencer D., Hofmann W. K., Hofheinz R. D. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 38, N 6. — P. 472—477.

55. De Caluwe L., van Nieuwenhove Y., Ceelen W. P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 2. — P. CD006041.

56. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial / van Gijn W., Marijnen C. A., Nagtegaal I. D., Kranenbarg E. M., Putter H., Wiggers T., Rutten H. J., Pahlman L., Glimelius B., van de Velde C. J. // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12, N 6. — P. 575—582.

57. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer / Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 25. — P. 6126—6131.

58. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial / Fujita S., Akasu T., Mizusawa J., Saito N., Kinugasa Y., Kanemitsu Y., Ohue M., Fujii S., Shiozawa M., Yamaguchi T., Moriya Y. // *Lancet Oncol.* — 2012. — Vol. 13, N 6. — P. 616—621.

59. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer / Moriya Y., Sugihara K., Akasu T., Fujita S. // *Eur. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 31A, N 7—8. — P. 1229—1232.

60. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. Oncologic and functional outcome / Sugihara K., Moriya Y., Akasu T., Fujita S. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 78, N 9. — P. 1871—1880.

*Mikhail Ivanovich Davydov<sup>1</sup>, Arsen Osmanovich Rasulov<sup>2</sup>,  
Sergey Sergeevich Gordeyev<sup>3</sup>*

**AORTOILIOPELVIC LYMPH NODE DISSECTION IN THE SURGICAL  
AND COMBINATION MODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH RECTAL  
CANCER: IMAGINATION OF THE EAST AND REASON OF THE WEST**

<sup>1</sup> MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS and RAMS, Director, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>2</sup> MD, PhD, DSc, Head, Surgery Department No. 3 (Proctology), Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>3</sup> MD, Oncologist, Surgery Department No. 3 (Proctology), Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Gordeyev Sergey Sergeevich, Surgery Department No. 3,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478;  
e-mail: ss.gordeyev@gmail.com

This is an overview of current data on the use of aortoiliopelvic lymph node dissection in the surgical and combination modality treatment of patients with rectal cancer. The analysis covers risk factors and frequency of lateral lymphatic metastasis from rectal cancer, immediate and follow-up results of surgery with extensive lymph node dissection and individual risk of recurrence in this region

**Key words:** rectal cancer, aortoiliopelvic lymph node dissection.

Татьяна Юрьевна Данзанова<sup>1</sup>, Галина Тимофеевна Синюкова<sup>2</sup>,  
Павел Иванович Лепэдату<sup>3</sup>

## ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

<sup>1</sup> К. м. н., старший научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики, отдел лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup> Д. м. н., профессор, заведующая, отделение ультразвуковой диагностики, отдел лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>3</sup> К. м. н., старший научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики, отдел лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии, Данзанова Татьяна Юрьевна; e-mail: danzanova@yandex.ru

В статье дан обзор литературы по вопросам современной диагностики новообразований желчного пузыря. Новообразования желчного пузыря многообразны по морфологическим формам и генезу. Они могут быть доброкачественными и злокачественными. Рак желчного пузыря — редко встречающаяся опухоль, которая сопровождается холециститом и желчнокаменной болезнью; гораздо чаще встречаются доброкачественные новообразования желчного пузыря, такие как папиллома, аденома и аденомиоматоз. Факторы риска РЖП включают холелитиаз, аномальное панкреатобилиарное соединение и микрокальцификацию слизистой оболочки. Прогноз при РЖП неблагоприятный — 5-летняя выживаемость составляет 5% из-за позднего выявления рака желчного пузыря, в 80% случаев продолжительность жизни составляет менее года. Клинические проявления рака желчного пузыря могут напоминать таковые при холецистите и желчнокаменной болезни. Желтуха развивается из-за прорастания опухоли в желчные пути, сдавления желчных протоков извне образованием в печени или метастатическими лимфатическими узлами. Данные литературы, обобщенные в этом обзоре, характеризуют новообразования желчного пузыря как сложные для диагностики заболевания. Необходимым условием эффективного выявления новообразований является определение возможностей различных методов диагностики — ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

**Ключевые слова:** желчный пузырь, рак желчного пузыря, диагностика, новообразования желчного пузыря, полипы желчного пузыря.

В странах Европейского союза заболеваемость раком желчного пузыря (РЖП) и внепеченочных желчных протоков составляет 3,2 и 5,4 случая на 100 тыс. населения в год среди мужчин и женщин соответственно [1]. РЖП — редкая опухоль, которая сопровождается холециститом и формированием желчных камней; гораздо чаще встречаются доброкачественные новообразования желчного пузыря (ЖП), такие как папиллома, аденома и аденомиоматоз. Факторы риска РЖП включают холелитиаз, аномальное панкреатобилиарное соединение и микрокальцификацию слизистой оболочки. Опухоль обычно развивается из слизистой оболочки дна или шейки ЖП, но в связи с быстрым ростом установить исход-

ное расположение опухоли бывает трудно. Обильный лимфатический и венозный отток от ЖП обуславливает раннее метастазирование в регионарные лимфатические узлы, что сопровождается холестатической желтухой и диссеминацией. Рост опухоли происходит в просвет ЖП либо за его пределы, в паренхиму печени. Прогноз при РЖП неблагоприятный. Сообщается, что из-за позднего выявления РЖП 5-летняя выживаемость больных составляет 5%, в 80% случаев продолжительность жизни не превышает года [2; 3]. Клинические проявления РЖП могут иметь сходство с таковыми при холецистите и желчнокаменной болезни. Желтуха развивается из-за прорастания опухоли в желчные пути или сдавления желчных протоков извне образованием в печени или метастатическими лимфатическими узлами.

## РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

При первичном обращении больного проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и ЖП [4; 5]. Новообразования ЖП выглядят как гиперэхогенные солидные структуры в просвете ЖП; стенка ЖП неравномерно утолщена, отмечается нечеткость границы между ЖП и печенью. Вместе с тем неподвижные желчные сладжи могут иметь схожую с новообразованиями ультразвуковую картину [6; 7]. Локальное или диффузное утолщение стенки ЖП является общим, неспецифическим ультразвуковым признаком. Изменение толщины стенки ЖП может наблюдаться в случае острого и хронического холецистита, доброкачественной и злокачественной опухоли [8]. Соответственно, дифференциальная диагностика заболеваний ЖП чрезвычайно трудна, особенно при сочетании более двух видов различных образований ЖП. Определить кровоток в образованиях и отличить его от сладжа помогают режим доплеровского цветового кодирования и УЗИ с контрастированием [9].

В случае прорастания опухоли за пределы серозной оболочки с распространением на паренхиму печени или другие прилежащие органы (желудок, двенадцатиперстную или толстую кишку, поджелудочную железу, большой сальник, внепеченочные желчные протоки) на эхограммах определяются гипоехогенные образования в печени, которые трудно дифференцировать от первичных и метастатических новообразований. Диагностическая точность УЗИ у больных РЖП составила 62%, чувствительность — 23%, специфичность — 91% [10]. УЗИ используется для биопсии образований в случае их распространения на печень и при подозрении на поражение лимфатических узлов.

Использование контрастных препаратов при УЗИ позволяет визуализировать диффузное разветвленное распределение сосудов при РЖП в отличие от линейного и рассеянного распределения сосудов в доброкачественных новообразованиях. Для РЖП характерно раннее и длительное накопление контрастного вещества — до 120 с со специфичностью 89% [9]. Методом контрастного УЗИ можно обнаружить небольшие полиповидные образования, а также оценить опухолевую инвазию в печени и выявить метастазы [11].

Использование интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) при вмешательствах на ЖП повышает точность определения стадии заболевания, границ резекции, заинтересованности сосудистых и желчных структур. При РЖП точность ИОУЗИ достигала 100% по сравнению с 66% у дооперационного УЗИ [12].

Эндоскопическое УЗИ позволяет провести дифференциальную диагностику полипов и РЖП, определить глубину проникновения опухоли в стенку ЖП, обнаружить увеличенные регионарные лимфатические узлы и проконтролировать биопсию. При обнаружении полиповидного образования в ЖП наличие гипоехогенной структуры служит прогностическим фактором озлокачествления с чувствительностью и специфичностью 90 и 89% соответственно. Полипы размером более 15 мм имеют повышенный риск малигнизации [13].

В неясных случаях или если при УЗИ выявляется резектабельная опухоль, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография

(МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией и/или холангиография предоставляют дополнительную информацию. РКТ и МРТ выполняют для уточнения стадии и распространения опухоли с определением отдаленных метастазов и сосудистой инвазии. Магнитно-резонансную холангиопанкреатографию и холангиографию применяют в случае клинической желтухи и расширения желчных протоков для определения природы стриктур.

Проведено сравнение методов РКТ и УЗИ при диагностике РЖП с внутрипузырным и инфильтративным ростом. Чувствительность УЗИ при выявлении внутрипузырной формы РЖП с желчными камнями и без них составила 63 и 91%, РКТ — 80 и 100% соответственно. Чувствительность УЗИ при определении инфильтративной формы РЖП с желчными камнями и без них достигала 12 и 25%, РКТ — 71 и 75% соответственно [14].

Поскольку утолщение стенки ЖП наблюдается не только при РЖП, но и при доброкачественных заболеваниях, таких как хронический холецистит и аденомиоматоз ЖП, возникают трудности при дифференциальной диагностике злокачественных новообразований и доброкачественной патологии с использованием УЗИ, РКТ и МРТ. Дифференцировать доброкачественное и злокачественное утолщение стенки ЖП помогает позитронно-эмиссионная томография [15].

Если диагноз РЖП установлен после холецистэктомии, необходимо проведение повторной, более радикальной операции. При этом в случае Ia стадии можно достичь 100-процентной 5-летней выживаемости. При Ib, II и III стадиях выживаемость значительно повышалась, если проводилась расширенная холецистэктомия с резекцией IVB и V сегментов печени и лимфаденэктомией в области гепатодуоденальной связки [2; 16]. Химио- и лучевая терапия малоэффективны [17].

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖП

Большинство новообразований ЖП относятся к доброкачественным [13]. Они развиваются из эпителиальных и неэпителиальных структур, представленных в ЖП. Из эпителиальных структур развиваются аденома и желчный папилломатоз, из неэпителиальных — ксантогранулематозный холецистит, аденомиоматоз и холестериновые полипы [18]. Полиповидные образования в ЖП или утолщение стенки ЖП могут быть признаками злокачественности. Между тем дифференциальный диагноз должен проводиться с доброкачественными образованиями, так как в этом случае клинический подход и прогноз существенно различаются.

Аденома ЖП обнаруживается после холецистэктомии в 0,5% случаев [19]. Аденома обычно протекает бессимптомно и обнаруживается случайно. Перерождение аденомы встречается крайне редко. На ультразвуковых томограммах аденома, как правило, имеет вид внутрипузырного полиповидного образования со сглаженным контуром и широким основанием, реже — с длинной ножкой. При подозрении на аденому лучше осматривать пациента в положении на левом боку, чтобы визуализировать ножку аденомы. Стенка ЖП не утолщена — менее 3 мм. В случае утолщения стенки в области аденомы следует исключить злокачественное новообразование.

Аденома обычно гомогенно гиперэхогенна, но в случае роста может становиться гетерогенной по структуре. Аденома часто сопровождается желчнокаменной болезнью. При контрастном УЗИ во время ранней фазы определяется гомогенное резкое усиление сигнала в 78% случаев, а в последней фазе в 56% случаев — умеренное усиление сигнала [20].

При контрастной РКТ аденома ЖП выглядит как мягкотканое внутрипузырное образование, изо- или гипоинтенсивное по сравнению с печенью [21]. На компьютерных томограммах в отличие от ультразвуковых сложно отличить полипы от некальцифицированных камней.

Холестериновые полипы ЖП составляют около 50% всех полиповидных образований ЖП и не озлокачествляются [22; 23]. Холестериновые полипы могут быть единичными и множественными и наблюдаются в любой части ЖП; их размер составляет менее 10 мм [24]. На ультразвуковых томограммах полипы небольших размеров выглядят как гиперэхогенные узелки, связанные со стенкой ЖП, обычно округлой формы, без акустической тени. При контрастировании выявлено резкое усиление сигнала в 93% образований во время ранней фазы и снижение сигнала в 64% образований в последней фазе.

Часто камень без акустической тени трудно отличить от холестеринового полипа из-за сходной ультразвуковой картины. Большие холестериновые полипы менее эхогенны, чем мелкие, и для их дифференциации от аденомы и аденокарциномы можно использовать эндоскопическое УЗИ [25]. Холестериновые полипы трудно визуализировать на снимках, полученных при РКТ без контрастирования, так как интенсивность полипов и желчи схожа. Однако они легко определяются при контрастной РКТ благодаря васкуляризации [21]. На снимках, полученных при РКТ, у полипов нередко не визуализируется тонкая ножка, и в этом случае они неотличимы от камней или застойной желчи.

Ксантогранулематозный холецистит — форма хронического холецистита, которая может имитировать злокачественное новообразование [26]. Механизм развития ксантогранулематозного холецистита недостаточно изучен, но известно, что длительное воспаление приводит к утолщению стенки ЖП и инфильтрирующий процесс может распространяться на смежные мягкие ткани, печень, толстую или двенадцатиперстную кишку. Камни присутствуют у большинства пациентов [27]. В дальнейшем может развиться перфорация ЖП в местах изъязвлений слизистой оболочки или разрыва пазух Рокитанского—Ашоффа. Это приводит к формированию наружных и холестестодуоденальных свищей, абсцессов, развитию воспалительных процессов в печени, кишке, мягких тканях. Пазухи Рокитанского—Ашоффа — это втяжения слизистой оболочки ЖП между мышечными пучками его стенки, они могут служить местом локализации возбудителей инфекции.

Утолщение стенки ЖП является признаком ксантогранулематозного холецистита. Утолщение может быть ограниченным или диффузным, и толщина стенки варьирует от 3 до 25 мм, что хорошо определяется всеми методами визуализации [28]. Границы стенки ЖП и границы печени могут быть нечеткими в случае распространения воспалительного процесса.

На ультразвуковых томограммах ксантогранулематозный холецистит может визуализироваться в виде гипоэхогенных образований в пределах утолщенной стенки ЖП [29]. Эти гипоэхогенные образования представляют собой очаги ксантогранулематозного воспаления [30]. Кроме того, могут определяться прерывистость контуров слизистой оболочки, жидкость вокруг ЖП, камни и внутрипеченочное расширение желчных протоков.

При РКТ описанные гипоэхогенные образования в стенке ЖП выглядят как очаги сниженной интенсивности [27]. РКТ позволяет более эффективно, чем УЗИ, диагностировать распространение заболевания на соседние ткани. Расширение желчных протоков может быть обусловлено внутрипротоковыми камнями, лимфаденопатией гепатодуоденальной связки или сопутствующими злокачественными процессами в ЖП либо в протоках. Соответственно, дооперационная дифференциальная диагностика РЖП и ксантогранулематозного холецистита фактически невозможна без биопсии [26; 30].

Аденомиоматозная гиперплазия ЖП выявляется в 8% случаев после холецистэктомии и характеризуется гиперплазией мышечной оболочки и пролиферацией эпителия с формированием в стенке разветвленных железистых структур и кистозных расширений [31].

В литературе этой патологии присвоено множество названий: аденомиоматоз, аденомиома, дивертикул ЖП и холецистит с железистой пролиферацией.

Выделяют три варианта аденомиоматозной гиперплазии: локальный, сегментарный и диффузный. Наиболее распространен локальный вариант, известный также как аденомиома, которая выглядит при УЗИ как образование неоднородной кистозной структуры в дне ЖП [32]. Сегментарный вариант характеризуется утолщением стенки ЖП, как правило, в области тела, что приводит к изменению формы ЖП («песочные часы»). Диффузный вариант аденомиоматозной гиперплазии характеризуется диффузным утолщением стенки ЖП с развитием интрамуральных дивертикулов в виде кист.

Гиперплазия мышечной оболочки сопровождается инвагинацией эпителия, стужением желчи, появлением слизи или камней. Воспалительные и фиброзные изменения могут привести к метапластической, а в дальнейшем — и к злокачественной трансформации. Таким образом, аденомиоматозную гиперплазию можно отнести к предрактовым заболеваниям [19].

В результате длительной аденомиоматозной гиперплазии в пазухах Рокитанского—Ашоффа происходит кальцификация желчного сладжа. На ультразвуковых томограммах присутствуют холестериновые отложения и камни. На ультразвуковых томограммах определяется локальное или диффузное утолщение стенки ЖП. Сужение просвета ЖП может быть отмечено при диффузном и сегментарном вариантах. Внутренние дивертикулы, содержащие желчь, имеют анэхогенную структуру, а дивертикулы, содержащие холестерин или камни, — эхогенную структуру в стенке ЖП [33]. Сонографический признак аденомиоматозной гиперплазии — реверберация, V-образная или в виде хвоста кометы, обусловленная маленькими эхогенными очагами в стенке ЖП. В случае обнаружения аденомиомы

именно этот признак помогает отличить ее от неоплазии. При контрастировании в 80% случаев отмечается изоинтенсивность ультразвуковых отражений в ранней фазе и во всех случаях — гипоинтенсивность в последней фазе [20].

Локальное и диффузное утолщение стенки ЖП, как и образование в дне ЖП, может быть очевидным на снимках РКТ и МРТ, что облегчает дифференциальную диагностику от РЖП [34; 35].

Таким образом, полиповидные образования обычно выявляются при УЗИ и наблюдаются приблизительно в 3% ЖП; чаще они имеют доброкачественную природу [36]. Самыми распространенными считаются холестериновые полипы — 53% всех доброкачественных полипов [22]. Определенный риск малигнизации представляют полипы размерами более 10 мм, в них в 37—88% случаев встречается рак, что является основанием для проведения холецистэктомии со срочным гистологическим исследованием [37—39].

Пациенты с полиповидными образованиями размером меньше 10 мм должны активно наблюдаться с периодическим проведением УЗИ. Особое внимание необходимо обращать на признаки, связанные со злокачественным процессом, такие как утолщение стенки ЖП, нечеткие границы с печенью, расширение желчных протоков и увеличение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки [40]. При наличии подозрительного полипа или подозрительного утолщения стенки ЖП для дифференциальной диагностики и оценки местного распространения опухоли может быть полезно эндоскопическое УЗИ [41; 42].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Eckel F., Brunner T., Jelic S. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2010. — Vol. 21, Suppl. 5. — P. 65—69.
- Misra M. C., Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen // *J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 93, N 8. — P. 690—698.
- Ultrasound and surgery for gallbladder carcinoma during pregnancy / Gojnic M., Dugalic V., Vidaković S., Papic M., Miličević S., Pervulov M. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 26, N 4. — P. 437—438.
- Single-operator duodenoscope-assisted cholangioscopy is an effective alternative in the management of choledocholithiasis not removed by conventional methods, including mechanical lithotripsy / Farrell J. J., Bounds B. C., Al-Shalabi S., Jacobson B. C., Brugge W. R., Schapiro R. H., Kelsey P. B. // *Endoscopy.* — 2005. — Vol. 37. — P. 542—547.
- Testoni P. A., Mangiavillano B. Optical coherence tomography in detection of dysplasia and cancer of the gastrointestinal tract and bilio-pancreatic ductal system // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 6444—6452.
- Пугачева О. Г., Кармазановский Г. Г., Вишневский В. А. Лучевая диагностика рака желчного пузыря // *Мед. визуализ.* — 2008. — № 1. — С. 45.
- Anastasi B., Sutherland G. R. Biliary sludge-ultrasonic appearance simulating neoplasm // *Br. J. Radiol.* — 1981. — Vol. 54. — P. 679—681.
- Diffuse gallbladder wall thickening: differential diagnosis / Van Breda Vriesman A. C., Engelbrecht M. R., Smithuis R. H., Puylaert J. B. // *A. J. R. Am. J. Roentgenol.* — 2007. — Vol. 188, N 2. — P. 495—501.
- Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the differential diagnosis of polypoid gallbladder lesions / Hattori M., Inui K., Yoshino J., Miyoshi H., Okushima K., Nakamura Y., Naito T., Imaeda Y., Horibe Y., Hattori T., Nakazawa S. // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* — 2007. — Vol. 104, N 6. — P. 790—798.
- Никитина М. Н. Ультразвуковая диагностика опухолей желчного пузыря: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Минск, 2004. — 28 с.

- Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of gallbladder disease / Tsuji S., Sofuni A., Moriyasu F., Itokawa F., Ishii K., Kurihara T., Tsuchiya T., Ikeuchi N., Umeda J., Tanaka R., Itoi T. // *Hepatogastroenterology.* — 2012. — Vol. 59, N 114. — P. 336—340.
- Intraoperative ultrasonography in hepatobiliary surgery / Lin L. W., Ye Z., Xue E. S., Gao S. D., He Y. M. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2002. — Vol. 1, N 3. — P. 425—428.
- Hypoechoic foci on EUS are simple and strong predictive factors for neoplastic gallbladder polyps / Cho J. H., Park J. Y., Kim Y. J., Kim H. M., Kim H. J., Hong S. P., Park S. W., Chung J. B., Song S. Y., Bang S. // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 69, N 7. — P. 1244—1250.
- Intraluminal versus infiltrating gallbladder carcinoma: clinical presentation, ultrasound and computed tomography / Lee T. Y., Ko S. F., Huang C. C., Ng S. H., Liang J. L., Huang H. Y., Chen M. C., Sheen-Chen S. M. // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, N 45. — P. 5662—5668.
- Distinguishing benign from malignant gallbladder wall thickening using FDG-PET / Oe A., Kawabe J., Torii K., Kawamura E., Higashiyama S., Kotani J., Hayashi T., Kurooka H., Tsumoto C., Kubo S., Shiomis S. // *Ann. Nucl. Med.* — 2006. — Vol. 20, N 10. — P. 699—703.
- Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder / D'Angelica M., Dalal K. M., DeMatteo R. P., Fong Y., Blumgart L. H., Jarnagin W. R. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16, N 4. — P. 806—816.
- Reid K. M., Ramos-De la Medina A., Donohue J. H. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11, N 5. — P. 671—681.
- Benign tumors and tumorlike lesions of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: radiologic-pathologic correlation / Levy A. D., Murakata L. A., Abbott R. M., Rohmann C. A. // *RadioGraphics.* — 2002. — Vol. 22. — P. 387—413.
- Albores-Saavedra J., Hensen D. E., Klimsta D. S. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater // *Atlas of tumor pathology.* — Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2000. — P. 181—191.
- Differential diagnosis between benign and malignant gallbladder diseases with real-time contrast-enhanced ultrasound / Xie X. H., Xu H. X., Xie X. Y., Lu M. D., Kuang M., Xu Z. F., Liu G. J., Wang Z., Liang J. Y., Chen L. D., Lin M. X. // *Eur. Radiol.* — 2010. — Vol. 20, N 1. — P. 239—248.
- CT evaluation of small polypoid lesions of the gallbladder / Furukawa H., Takayasu K., Mukai K., Inoue K., Kyokane T., Shimada K., Kosuge T., Ushio K. // *Hepatogastroenterology.* — 1995. — Vol. 42. — P. 800—810.
- Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications / Terzi C., Sokmen S., Seckin S., Albayrak L., Ugurlu M. // *Surgery.* — 2000. — Vol. 127. — P. 622—627.
- Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder / Koga A., Watanabe K., Fukuyama T., Takiguchi S., Nakayama F. // *Arch. Surg.* — 1988. — Vol. 123. — P. 26—29.
- Диагностика и лечение полипов желчного пузыря / Борисов А. Е., Выступец Б. В., Акимов В. П., Тондзе В. В. // *Вестн. Санкт-Петербургского университета.* — 2008. — Прил. к вып. 1. — С. 59—64.
- Large cholesterol polyps of the gallbladder: diagnosis by means of US and endoscopic US / Sugiyama M., Atomi Y., Kuroda A., Muto T., Wada N. // *Radiology.* — 1995. — Vol. 196. — P. 493—497.
- Ros P. R., Goodman Z. D. Xanthogranulomatous cholecystitis versus gallbladder carcinoma // *Radiology.* — 1997. — Vol. 203. — P. 10—12.
- Xanthogranulomatous cholecystitis: radiologic findings with histologic correlation that focuses on intramural nodules / Kim P. N., Lee S. H., Gong G. Y., Kim J. G., Ha H. K., Lee Y. J., Lee M. G., Auh Y. H. // *A.J.R. Am. J. Roentgenol.* — 1999. — Vol. 172. — P. 949—953.
- Xanthogranulomatous cholecystitis: clinical, sonographic, and CT findings in 26 patients / Parra J. A., Acinas O., Bueno J., Guezmes A., Fernandez M. A., Farinas M. C. // *A.J.R. Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 174. — P. 979—983.
- US findings of xanthogranulomatous cholecystitis / Kim P. N., Ha H. K., Kim Y. H., Lee M. G., Kim M. H., Auh Y. H. // *Clin. Radiol.* — 1998. — Vol. 53. — P. 290—292.
- Xanthogranulomatous cholecystitis: CT features with emphasis on differentiation from gallbladder carcinoma / Chun K. A., Ha H. K.,

Yu E. S., Shinn K. S., Kim K. W., Lee D. H., Kang S. W., Auh Y. H. // *Radiology*. — 1997. — Vol. 203. — P. 93—97.

31. Clinical/pathological analysis of gallbladder adenomyomatosis; type and pathogenesis / Kim J. H., Jeong I. H., Han J. H., Kim J. H., Hwang J. C., Yoo B. M., Kim J. H., Kim M. W., Kim W. H. // *Hepatogastroenterology*. — 2010. — Vol. 57, N 99—100. — P. 420—425.

32. Christensen A. H., Ishak K. G. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder: report of 180 cases // *Arch. Pathol.* — 1970. — Vol. 90. — P. 423—432.

33. Sonography of adenomyomatosis of the gallbladder: radiologic-pathologic correlation / Raghavendra B. N., Subramanyam B. R., Balthazar E. J., Horii S. C., Megibow A. J., Hilton S. // *Radiology*. — 1983. — Vol. 146. — P. 747—752.

34. Gerard P. S., Berman D., Zafaranloo S. CT and ultrasound of gallbladder adenomyomatosis mimicking carcinoma // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1990. — Vol. 14. — P. 490—491.

35. Radiologic and pathologic correlation of adenomyomatosis of the gallbladder / Hwang J. I., Chou Y. H., Tsay S. H., Chiang J. H., Chang C. Y., Boland G. W., Mueller P. R. // *Abdom. Imaging*. — 1998. — Vol. 23. — P. 73—77.

36. The difference in malignancy between pedunculated and sessile polypoid lesions of the gallbladder / Ishikawa O., Ohhigashi H., Imaoka S., Nakaizumi A., Kitamura T., Sasaki Y., Shibata T., Wada A., Iwanaga T. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 1386—1390.

37. Differential diagnostic and staging accuracies of high resolution ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and multidetector computed tomography for gallbladder polypoid lesions and gallbladder can-

cer / Jang J. Y., Kim S. W., Lee S. E., Hwang D. W., Kim E. J., Lee J. Y., Kim S. J., Ryu J. K., Kim Y. T. // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250, N 6. — P. 943—949.

38. Pre-operative predictive factors for gallbladder cholesterol polyps using conventional diagnostic imaging / Choi J. H., Yun J. W., Kim Y. S., Lee E. A., Hwang S. T., Cho Y. K., Kim H. J., Park J. H., Park D. I., Sohn C. I., Jeon W. K., Kim B. I., Kim H. O., Shin J. H. // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, N 44. — P. 6831—6834.

39. Long-term follow up of gallbladder polyps / Park J. Y., Hong S. P., Kim Y. J., Kim H. J., Kim H. M., Cho J. H., Park S. W., Song S. Y., Chung J. B., Bang S. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24, N 2. — P. 219—222.

40. Levy A. D., Murakata L. A., Rohmann C. A. Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation // *RadioGraphics*. — 2001. — Vol. 21. — P. 295—314.

41. Imaging in the diagnosis and the staging of gallbladder tumors / Vialle R., Velasco S., Milin S., Bricot V., Richer J. P., Levillain P. M., Tasu J. P. // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2008. — Vol. 32, N 11. — P. 931—941.

42. Endoscopic transpapillary approach to the gallbladder for diagnosing gallbladder cancer / Matsubara S., Arizumi T., Togawa O., Sasaki T., Yamamoto N., Nakai Y., Sasahira N., Hirano K., Tsujino T., Isayama H., Toda N., Tada M., Kawabe T., Omata M. // *Can. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 21, N 12. — P. 809—813.

Поступила 04.07.2013

*Tatiana Yurievna Danzanova<sup>1</sup>, Galina Timofeyevna Sinyukova<sup>2</sup>,  
Pavel Ivanovich Lepedatu<sup>3</sup>*

## THE DIAGNOSIS OF GALLBLADDER NEOPLASMS

<sup>1</sup> MD, PhD, Senior Researcher, Ultrasonic Diagnosis Department,  
Radiation Diagnosis and Interventional Radiology Division, Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>2</sup> MD, PhD, DSc, Professor, Head, Ultrasonic Diagnosis Department, Radiation Diagnosis and Interventional  
Radiology Division, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>3</sup> MD, PhD, Senior Researcher, Ultrasonic Diagnosis Department,  
Radiation Diagnosis and Interventional Radiology Division, Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Tatiana Yurievna Danzanova, Ultrasonic Diagnosis Department,  
Radiation Diagnosis and Interventional Radiology Division, Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: danzanova@yandex.ru

This is a literature overview of the current state of diagnosis of gallbladder neoplasms. Gallbladder neoplasms vary greatly by morphology and origin. They may be benign or malignant. Carcinoma of the gallbladder is a rare tumor associated with cholecystitis and cholelithiasis; benign gallbladder lesions such as papilloma, adenoma and adenomyomatosis are detected much more frequently. Risk factors of gallbladder carcinoma include cholelithiasis, abnormal pancreatobiliary junction and mucosal microcalcification. Carcinoma of the gallbladder has a poor prognosis with a 5% five-year survival due to late disease detection and 80% of patients failing to survive 1 year. Clinical presentation of gallbladder carcinoma may mimic that of cholecystitis and cholelithiasis. Jaundice develops due to tumor invasion into bile ducts, external compression of bile ducts by a liver lesion or metastatic lymph nodes. The literature data characterize gallbladder neoplasms as difficult to diagnose. Assessment of usefulness of various diagnostic techniques such as ultrasound, x-ray computed tomography scan, magnetic resonance scan is a necessary condition for effective detection of gallbladder neoplasms.

**Key words:** gallbladder, carcinoma of the gallbladder, diagnosis, gallbladder neoplasms, gallbladder polyps.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Екатерина Геннадиевна Зенит-Журавлева<sup>1</sup>,  
Людмила Александровна Седакова<sup>2</sup>, Натан Танфелевич Райхлин<sup>3</sup>,  
Екатерина Михайловна Уханова<sup>4</sup>, Сауга Шамильевна Каршиева<sup>5</sup>,  
Ирина Алексеевна Букаева<sup>6</sup>, Елена Михайловна Трещалина<sup>7</sup>*

### **ИНГИБИРОВАНИЕ РОСТА МЕЛАНОМЫ V16/F10 ДИКАРБАМИНОМ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЕГО СПОСОБНОСТЬЮ РЕГУЛИРОВАТЬ СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67, V23/НУКЛЕОФОЗМИНА И С23/ НУКЛЕОЛИНА**

<sup>1</sup> Младший научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup> Старший научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной  
диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>3</sup> Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>4</sup> Лаборант-исследователь, лаборатория комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной  
диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>5</sup> К. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей НИИ экспериментальной  
диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>6</sup> К. б. н., старший научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>7</sup> Д. м. н., профессор, руководитель, лаборатория комбинированной терапии опухолей  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН,  
лаборатория комбинированной терапии опухолей, Трещалина Елена Михайловна;  
e-mail: treshalina@yandex.ru

Известно, что индуктор дифференцировки дикарбамин ингибирует рост некоторых перевиваемых опухолей, в том числе мышшиной меланомы V16/F10. Механизм противоопухолевого эффекта дикарбамина до конца не ясен, но предварительные исследования показали, что он может реализоваться через уменьшение продукции регуляторных белков, ответственных за пролиферацию клеток. Цель данного исследования заключалась в оценке влияния дикарбамина на экспрессию маркеров пролиферации Ki-67 и аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов (Ag-ОЯОР-белков) V23/нуклеофомина и С23/нуклеолина в процессе ингибирования роста перевиваемой меланомы V16/F10. Были получены данные, свидетельствующие о сопряженности ингибирующего действия известного индуктора цитодифференцировки дикарбамина на эту опухоль с более чем двукратным снижением экспрессии всех исследованных маркеров.

**Ключевые слова:** меланома V16/F10, маркеры пролиферации, дикарбамин.

Интерес к Ag-ОЯОР-белкам как прогностически значимым маркерам возник более 20 лет назад. В ходе клинических исследований по морфометрическому анализу Ag-ОЯОР-белков у больных меланомой различной степени генерализации были получены противоречивые данные о роли этих белков в прогнозе данного заболевания [1—5]. Известно, что основную часть Ag-ОЯОР-белков (до 70%) составляют В23/нуклеофозмин и С23/нуклеолин. Эти белки участвуют в регуляции функций РНК-полимеразы, в транскрипции, репликации и рекомбинации ДНК, в процессинге рРНК, в стабилизации структуры хроматина и мРНК, в процессах митоза и апоптоза. Гиперэкспрессия С23/нуклеолина и В23/нуклеофозмина коррелирует со скоростью пролиферации в активно делящихся клетках, в том числе злокачественных [1; 6—13]. Эти белки рассматриваются в качестве биомаркеров цитопротиперации у онкологических больных, а также в различных моделях опухолевого роста [14—24]. Обнаружение способности цитодифференцирующего агента дикарбамина ингибировать рост опухоли в эксперименте параллельно с уменьшением суммарного содержания Ag-ОЯОР-белков стало причиной углубленного изучения механизма его антипролиферативного действия с контролем уровня экспрессии вышеперечисленных маркеров [25—28]. Для настоящего экспериментального исследования была выбрана чувствительная к дикарбамину перевиваемая мышьяная метастазирующая меланома В16/Ф10.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Меланому В16/Ф10 из коллекции опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (2-й пассаж) трансплантировали мышам-самкам ВDF1 массой тела 20—22 г из разведения ФБГУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, которых содержали в виварии. Взвесь опухолевых клеток трансплантировали мышам по стандартной методике [29] по 40 мг подкожно, после чего мышей делили на группы ( $n = 15$ ). Опытная группа ежедневно получала дикарбамин по 5 мг/кг внутрь с 3-х по 13-е сутки, контрольная группа — питьевую воду в аналогичном режиме. На 1, 6 и 11-е сутки после окончания лечения у всех мышей измеряли опухоли и определяли стандартный показатель эффективности торможения ее роста (ТРО, %).

На 6-е сутки после лечения 7—8 мышей из обеих групп умерщвляли, выделенные опухолевые узлы фиксировали в 10% нейтральном формалине и заключали в парафин. На гистологических срезах толщиной 5—8 мкм определяли показатели пролиферации по следующим параметрам: суммарное содержание Ag-ОЯОР-белков — с помощью гистохимической окраски азотнокислым серебром [30], содержание регуляторных белков Ki-67 и отдельных Ag-ОЯОР-белков — В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина — с помощью иммуногистохимической реакции с использованием специфических моноклональных антител (nucleophosmin n/23, клон mouse mAbB23, «Labvision»; nucleolin/4E2, клон mouse mAb4E2, «Abcam»; клон М1В-1, «Dako»). Количественный анализ гистохими-

ческих показателей проводили по числу специфически окрашенных гранул серебра по сравнению с контролем. Для оценки пролиферативной активности опухоли подсчитывали процент окрашенных клеток из 500 клеток в «горячих» точках среза. О содержании белков судили по доле иммуногистохимически окрашенных клеток, интенсивность реакции оценивали как слабую (+), умеренную (++) или высокую (+++).

Статистическую обработку полученных данных проводили по Стьюденту с определением критерия  $t$  и оценкой достоверности различий ( $p$ ) между группами.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Динамика роста меланомы В16/Ф10 под действием дикарбамина

Под действием дикарбамина скорость роста меланомы В16/Ф10 существенно замедляется, о чем свидетельствует ТРО, равный 70, 76 и 81% ( $p < 0,05$ ) соответственно на 1, 6 и 11-е сутки после окончания лечения (рис. 1).

##### Пролиферативная активность меланомы В16/Ф10 под влиянием дикарбамина

На 6-е сутки после курса лечения дикарбамин, когда наблюдалось торможение роста меланомы на 76%, проводили патоморфологическое исследование и оценивали содержание маркеров пролиферации в опухоли. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, видно, что в контрольной группе опухоль состоит из полиморфных клеток, образующих сплошные поля, реже — тяжи или отдельные ячейки (рис. 2, А). В цитоплазме многих клеток содержится пигмент меланин, в опухоли встречаются очаги некроза. В группе с дикарбаминотерапией опухолевые клетки также полиморфны, их размеры колеблются в небольших пределах (рис. 2, В). Клетки образуют солидные поля, отдельные ячейки или тяжи. В цитоплазме не-

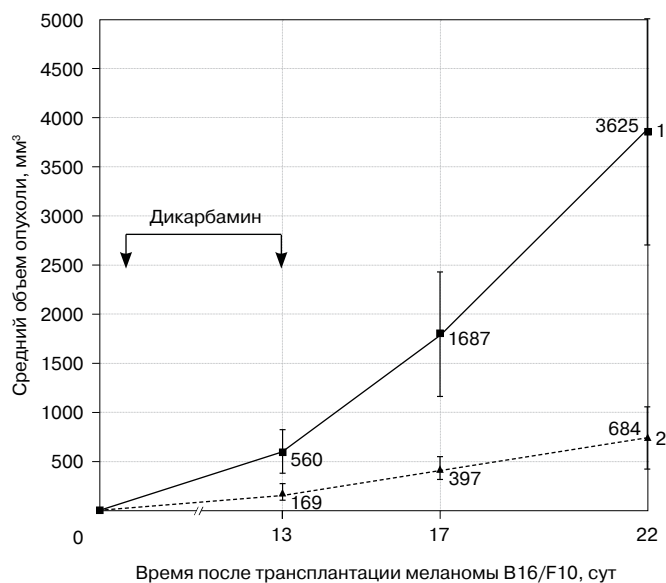


Рисунок 1. Динамика роста меланомы В16/Ф10 у мышей BDF1 после воздействия дикарбаминотерапией. 1 — контроль, 2 — дикарбамин.

которых клеток содержится пигмент меланин. Сосуды в опухоли развиты, встречаются некрозы.

Динамика суммарного содержания Ag-ОЯОР-белков под действием дикарбамина отражена на рис. 2, Б, Г. Видно, что в контрольной группе большинство клеток меланомы продуцируют Ag-ОЯОР-белки. Число гранул серебра на ядро клетки составило  $4,0 \pm 0,29$ . В отдельных участках в некоторых клетках содержалось по 1—2 гранулы серебра. В группе с дикарбамином в большинстве участков опухоли обнаружены клетки с относительно малым числом гранул на ядро клетки ( $1,8 \pm 0,03$ ), что в 2,2 раза меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

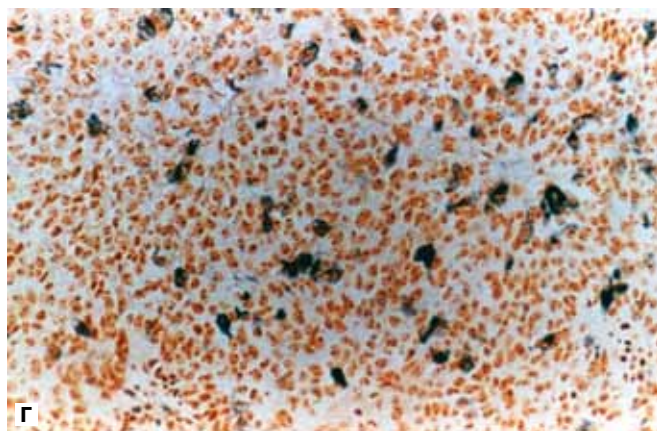
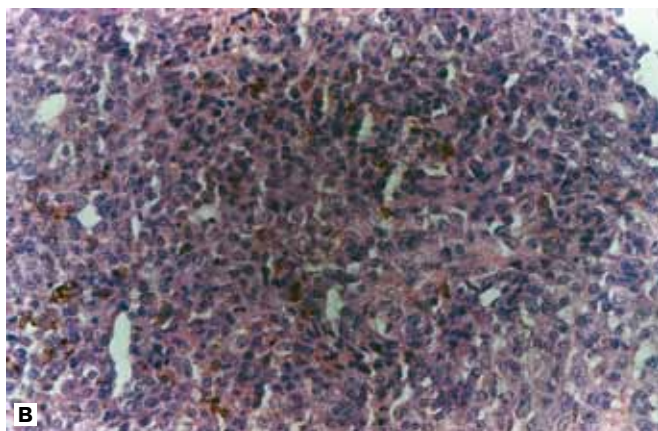
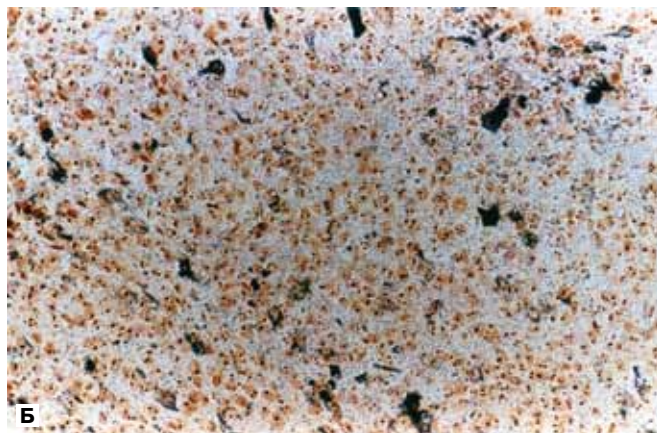
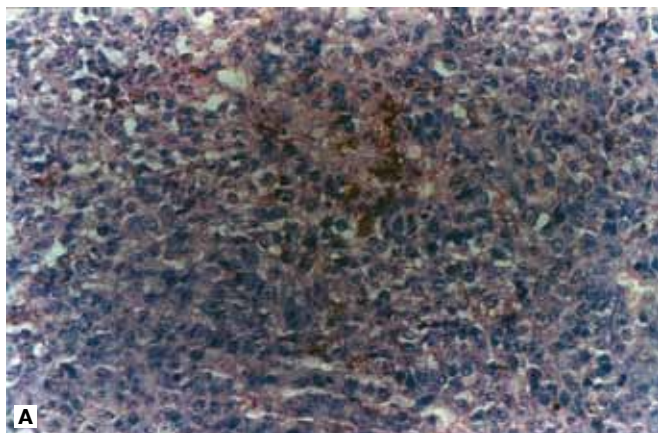
Динамика содержания V23/нуклеофозмина и C23/нуклеолина под действием дикарбамина отражена в таблице и на рис. 3. В контрольной группе в 90% клеток обнаружен высокий, а в оставшихся 10% клеток — умеренный уровень продукции V23/нуклеофозмина (см. рис. 3, А). В этой же группе высокий уровень C23/нуклеолина выявлен в 85—90%, а умеренный — в 10—15% опухолевых клеток. В отдельных опухолевых клетках C23/нуклеолин локализовался на плазматической мембране

(см. рис. 3, Б). Индекс Ki-67 в контроле колебался от 15 до 25% и в среднем составил 20% (см. рис. 3, В).

В группе с дикарбамином уровень экспрессии V23/нуклеофозмина был низким в 90% опухолевых клеток и лишь в 10% клеток — умеренным; клеток с высоким содержанием белка не выявлено (см. рис. 3, Г). Уровень экспрессии C23/нуклеолина в 90—95% опухолевых клеток был низким, а в 5—10% клеток — умеренным, клеток с высоким содержанием белка также не обнаружено. В отдельных клетках C23/нуклеолин локализовался на плазматической мембране (см. рис. 3, Д). Индекс Ki-67 после лечения дикарбамином колебался от 10 до 20% и в среднем был равен 12,5% (см. рис. 3, Е). Таким образом, содержание маркеров пролиферации в группе с дикарбамином достоверно отличалось от такового в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В срезах меланомы V16/F10 после 10-дневного применения дикарбамина в разовой дозе 5 мг/кг выявлено достоверное уменьшение содержания маркеров проли-



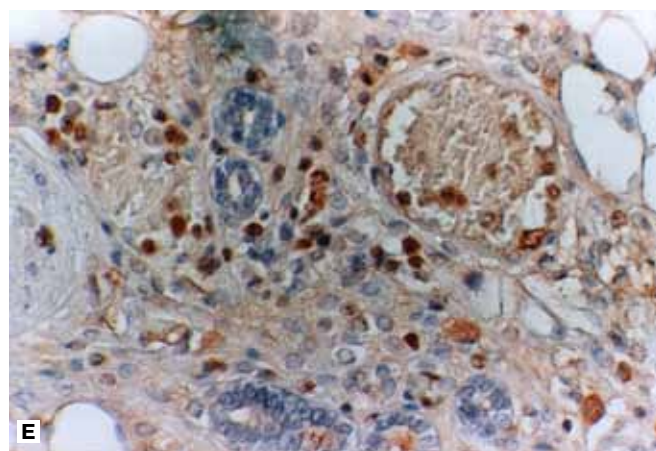
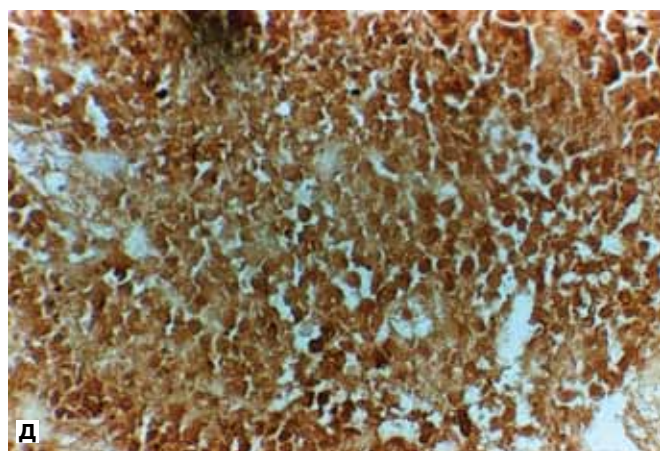
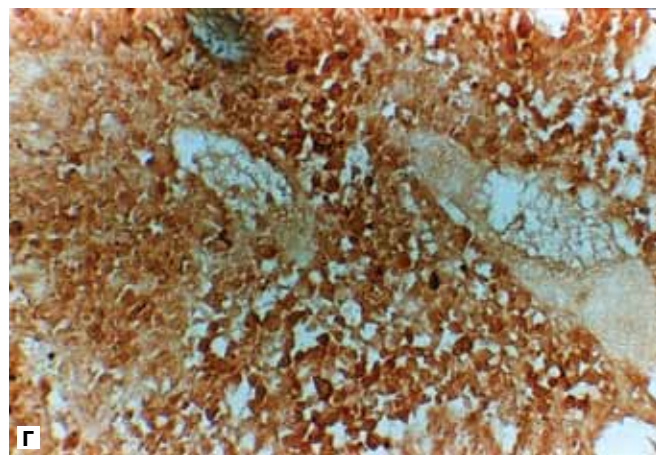
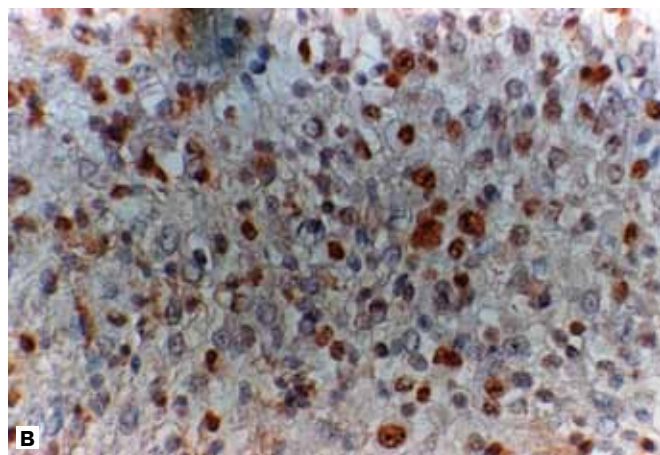
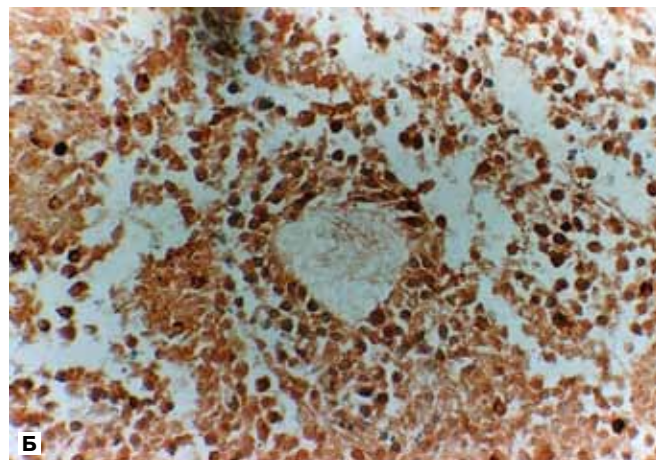
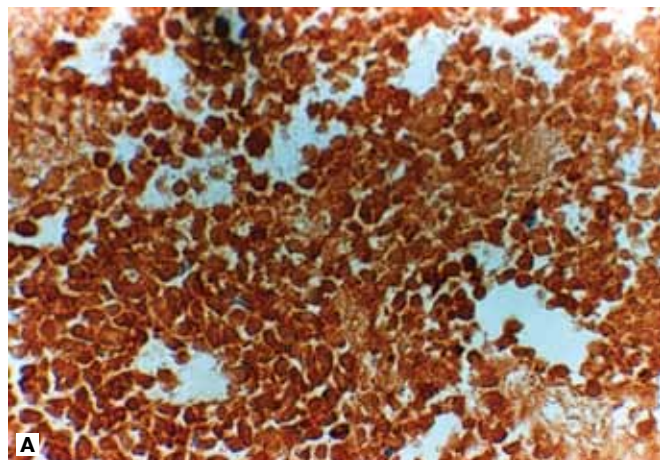
**Рисунок 2.** Морфологическое строение подкожного узла меланомы V16 у мышей и содержание гранул Ag-ОЯОР-белков на 18-е сутки роста опухоли (6-е сутки после применения дикарбамина) ( $\times 400$ ).

**А.** Контроль (окраска гематоксилином и эозином): опухоль состоит из полиморфных клеток, образующих солидные поля, видны отдельные клетки с признаками митоза. **Б.** Контроль (гистохимическая реакция с азотнокислым серебром): в большинстве опухолевых клеток в ядрах содержится 4—5 гранул серебра. **В.** После применения дикарбамина (окраска гематоксилином и эозином): полиморфные опухолевые клетки образуют солидные поля. **Г.** После применения дикарбамина (гистохимическая реакция с азотнокислым серебром): большинство опухолевых клеток содержат 1—2 гранулы серебра.



ферации Ki-67, V23/нуклеофозмина и C23/нуклеолина, сопряженное с ингибированием роста опухоли на 70—81%. Суммарное содержание Ag-ОЯОР-белков уменьши-

лось в среднем в 2,2 раза, а содержание отдельных белков, V23/нуклеофозмина и C23/нуклеолина, — в 9,0—9,5 раза, исходя из количества клеток с высокой интенсивностью



**Рисунок 3. Содержание маркеров пролиферации V23/нуклеофозмина, C23/нуклеолина и Ki-67 в срезах меланомы B16/F10 на 18-е сутки роста опухоли (6-е сутки после применения диклофенака) (×400).**

**А.** Контроль: во всех опухолевых клетках наблюдается высокий уровень V23/нуклеофозмина. **Б.** Контроль: в большинстве опухолевых клеток отмечается высокий уровень C23/нуклеолина. **В.** Контроль: в большинстве опухолевых клеток наблюдается высокий уровень Ki-67. **Г.** После применения диклофенака: наблюдается низкий уровень V23/нуклеофозмина. **Д.** После применения диклофенака: наблюдается низкий уровень C23/нуклеолина. **Е.** После применения диклофенака: количество Ki-67-положительных клеток умеренное.

Таблица

## Содержание В23/нуклеофозмина, С23/нуклеолина и Ki-67 в срезах меланомы В16/F10 после применения дикарбамина

Группа	Интенсивность иммуногистохимической реакции	Доля иммуногистохимически окрашенных клеток, %		
		В23/нуклеофозмин	С23/нуклеолин	Ki-67 <sup>a</sup>
Контроль	+	0	0	15—25 (20)
	++	10—15	10—15	
	+++	85—90	85—90	
Дикарбамина	+	90	90—95	10—20 (12,5)
	++	10	5—10	
	+++	0	0	

<sup>a</sup> В скобках указаны средние значения.

иммуногистохимического окрашивания. Динамика маркера Ki-67 также подчинялась выявленной тенденции: индекс Ki-67 под действием дикарбамина уменьшился в 1,6 раза. Полученные данные свидетельствуют о способности дикарбамина оказывать антипролиферативное действие на клетки меланомы путем снижения экспрессии основных маркеров, контролируемых скоростью пролиферации и количество пролиферирующих клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nucleolin protein expression in cutaneous melanocytic lesions / Moumouras V., Cevenini G., Cosci E., Epistolato M. C., Biagioli M., Barbagli L., Luzi P., Mannucci S., Miracco C. // *J. Cutan. Phatol.* — 2009. — Vol. 36, N 6. — P. 637—646.
- Apoptosis in leukemia cells is accompanied by alterations in the levels and localization of nucleolin / Mi Y., Thomas S. D., Xu X., Casson L. K., Miller D. M., Bates P. J. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 8572—8579.
- Moshari A., McLean W. Uveal Melanoma: Mean of the Longest Nucleoli Measured on Silver-Stained Sections // *Investigat. Ophthalmol. Visual Sci.* — 2001. — Vol. 42, N 6. — P. 1160—1163.
- AgNOR (nucleolar organizer regions) staining in malignant melanoma / Nagatani T., Iemoto G., Miyakawa K., Ichiyama S., Takahashi Y., Uchiyama M., Nakajima H. // *J. Dermatol.* — 1991. — Vol. 18, N 12. — P. 731—735.
- AgNOR counts in conjunctival malignant melanoma lack prognostic value / Paridaens A. D., Seregard S., Minassian D., Hungerford J. L., McCartyne A. C. // *Br. J. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 76. — P. 621—623.
- Роль аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов в пролиферативной активности опухолей человека / Полковниченко Е. М., Зенит-Журавлева Е. Г., Каршиева С. Ш., Лушникова А. А., Трещалина Е. М., Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Перверзева Э. Р. // *Рос. биотер. журн.* — 2011. — № 1. — С. 50—51.
- Пожарисский К. М., Леенман Е. Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // *Арх. патол.* — 2002. — № 5. — С. 3—11.
- Nucleolin is regulated both at the level of transcription and translation / Bicknell K., Brooks G., Kaiser P., Chen H., Dove B. K., Hiscox J. A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 332, N 3. — P. 817—822.
- Leong A.S.-Y., Gilham P. Silver Staining of Nucleolar Organizer Regions in Malignant Melanoma and Melanotic Nevi // *Human. Pathol.* — 1989. — Vol. 20, N 3. — P. 257—262.
- Patent US № 20090191224. Nucleolin-Mediated Cancer Diagnostics and Therapy [Электронный ресурс] // Yongzhang L., Hubing Sh. — 2009.07.30. — Tsinghua University Protogen Ltd. — IPC8 Class: AA61K-39395F1. — USPC Class: 4241781. — URL: <http://www.faqs.org/patents/app/20090191224#ixzz2jwna5bKd>.
- Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle // *Micron.* — 2000. — Vol. 31. — P. 121—126.
- Amount variability of total and individual Ag-NOR proteins in cells stimulated to proliferate / Sirri V., Roussel P., Trer D., Derenzini M., Hernandez-Verdun D. // *J. Histochem. Cytochem.* — 1995. — Vol. 43, N 9. — P. 887—893.
- Inactivation of nucleolin leads to nucleolar disruption, cell cycle arrest and defects in centrosome duplication / Ugrinova I., Monier K., Ivaldi C., Thiry M., Storck S., Mongelard F., Bouve Ph. // *Br. Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 8, N 1. — P. 66.
- Прогностическое значение исследования плотности сосудов микроциркуляторного русла в опухоли и перитуморозной зоне по данным выявления белка CD31 и количества аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) в эндотелии при лейомиосаркоме тела матки / Авдалян А. М., Бобров И. П., Климачев В. В., Круглова Н. М., Лазарев А. Ф. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 31—37.
- Характеристика активности аргентофильных белков, ассоциированных с областью ядрышкового организатора (AgNOR), при раке почки: клинко-морфологические параллели / Бобров И. П., Черданцева Т. М., Климачев В. В., Брюханов В. М., Гервальд В. Я., Лазарев А. Ф., Авдалян А. М. // *Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний / Под ред. А. И. Неймарка.* — Барнаул: Алтайский дом печати, 2011. — С. 20—21.
- Гаджиева С. Ш., Полосухина Е. Р., Седакова Л. А., Трещалина Е. М., Барышников А. Ю., Небольсин В. Е. / Сравнительная эффективность комбинированной терапии с использованием дикарбамина и других индукторов дифференцировки // *Рос. биотер. журн.* — 2005. — № 3. — С. 106—111.
- Каршиева С. Ш. Роль индукторов дифференцировки в комбинированной терапии опухолей (экспериментальное исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2009. — 25 с.
- Особенности роста различных моделей меланомы животных и человека при цитодифференцирующей терапии дикарбамином / Каршиева С. Ш., Николаева Т. Г., Райхлин Н. Т., Трещалина Е. М., Барышников А. Ю., Небольсин В. Е. // *Рос. биотер. журн.* — 2008. — № 1. — С. 42.
- Возможности цитодифференцирующей терапии меланомы в эксперименте / Каршиева С. Ш., Райхлин Н. Т., Зимакова Н. И., Трещалина Е. М., Небольсин В. Е. // *Рос. биотер. журн.* — 2010. — № 2. — С. 71.
- Interphase argyrophilic nucleolar organizer regions and nucleolar counts in transitional cell bladder tumours / Korneyev I. A., Mamaev N. N., Kozlov V. V., Rybakova M. G., Al-Shukri S. H. // *Mol. Pathol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 129—132.
- Коршунов А. Г., Шишкина Л. В., Голанов А. В. Проллиферативные маркеры в менингиомах: иммуногистохимическое исследование и анализ

прогностической значимости // Арх. патол. — 2002. — № 1. — С. 29—33.

22. Лазарев А. Ф., Кобяков Д. С., Климачев В. В. Количественный анализ аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов в аденомах толстой кишки и морфологические критерии риска малигнизации // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 31—37.

23. Shome D. K., Khurana N. Distinctive AgNOR patterns of myeloid and lymphoid blasts in acute leukemia // Am. J. Hematol. — 1999. — Vol. 61, N 2. — P. 149—152.

24. Randomized phase II trial of the nucleolin targeting aptamer AS1411 combined with high-dose cytarabine in relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) / Stuart R. K., Stockerl-Goldstein K., Cooper M., Devetten M., Herzig R., Medeiros B., Schiller G., Wei A., Acton G., Rizzieri D. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27, N 15. — P. 7019.

25. Experimental evaluation of nucleolin or nucleophosmin expression in human melanoma xenografts in nude mice after cell differentiating therapy with dicarbamin / Polkovnichenko E., Zenit-Zhuravleva E., Karshieva S., Treshalina H., Lushnikova A., Nebolsin V. // Abstract Book 23rd Int. Congress on Anti-cancer Treatment (ICACT), France, Paris, 2012. — P. 287—288.

26. Влияние дикарбамина на экспрессию Ag-ОЯОР-белков, регулирующих скорость клеточной пролиферации / Райхлин Н. Т., Бука-

ева И. А., Каршиева С. Ш., Небольсин В. Е. // Рос. биотер. журн. — 2008. — № 1. — С. 50—51.

27. Динамика роста перевиваемых опухолей мышей при проведении химиотерапии под защитой дикарбамина / Седакова Л. А., Трещалина Е. М., Ситдикова С. М., Небольсин В. Е. // Вопр. онкол. — 2010. — Т. 56, № 5. — С. 591—596.

28. Efficacy of combined chemotherapy with dicarbamin on murine and human tumor models / Treshalina H., Sedakova L., Andronova N., Karshieva S., Baryshnikov A., Nebolsin V. // Abstract Book 22nd International Congress on Anticancer Treatment (ICACT), Paris, France, 2011. — P. 358—359.

29. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств / Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К., Андропова Н. В., Гарин А. М. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I, гл. 39. — М.: Гриф и К., 2012. — С. 642—657.

30. Improvement in staining and visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level / Ploton D., Menanger M., Jeannesson P., Himber G., Pigeon F., Adnet M. // Histochem. J. — 1986. — Vol. 18. — P. 5—14.

Поступила 22.10.2012

*Ekaterina Gennadievna Zenit-Zhuravleva<sup>1</sup>,  
Lyudmila Alexandrovna Sedakova<sup>2</sup>, Natan Tanfelevich Raikhlin<sup>3</sup>,  
Ekaterina Mikhailovna Ukhanova<sup>4</sup>, Saida Shamilievna Karshiyeva<sup>5</sup>,  
Irina Alexeyevna Bukayeva<sup>6</sup>, Helena Mikhailovna Treschalina<sup>7</sup>*

## DICARBAMIN INHIBITION OF MELANOMA B16/F10 GROWTH ASSOCIATED WITH DICARBAMIN ABILITY TO REGULATE EXPRESSION OF PROLIFERATION MARKERS Ki-67, B23/NUCLEOPHOSMIN AND C23/NUCLEOLIN

<sup>1</sup> Junior Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>2</sup> Senior Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>3</sup> MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Histochemistry and Electronic Microscopy Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>4</sup> Laboratory Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>5</sup> PhD, Senior Researcher, Laboratory Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>6</sup> PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathology Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>7</sup> MD, PhD, DSc, Professor, Head, Combination Tumor Therapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Treschalina Helena Mikhailovna, Combination Tumor Therapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: treshalina@yandex.ru

The differentiation inducer dicarbamin is known to inhibit growth of some transplantable tumors including murine melanoma B16/F10. Mechanism of the dicarbamin antitumor effect is unclear, though preliminary data suggest that it might act via reduction in production of regulatory proteins responsible for cell proliferation. The purpose of this study was to assess dicarbamin effect on expression of proliferation markers Ki-67 and argyrophilic proteins of the nucleolar organizer regions B23/nucleophosmin and C23/nucleolin in growth inhibition of transplantable melanoma B16/F10. Our results demonstrated that dicarbamin inhibiting effect on this tumor was associated with a more than two-fold reduction in expression of all the markers studied.

**Key words:** melanoma B16/F10, Ki-67, B23/nucleophosmin, C23/nucleolin, dicarbamin.



*Екатерина Михайловна Уханова<sup>1</sup>, Саида Шамильевна Каршиева<sup>2</sup>,  
Екатерина Геннадиевна Зенит-Журавлева<sup>3</sup>, Натан Танфелевич Райхлин<sup>4</sup>,  
Ирина Алексеевна Букаева<sup>5</sup>, Анна Александровна Лушникова<sup>6</sup>,  
Вагим Сергеевич Покровский<sup>7</sup>, Елена Михайловна Трещалина<sup>8</sup>*

## **ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67, C23/НУКЛЕОЛИНА И V23/НУКЛЕОФОЗМИНА В КСЕНОГРАФТАХ РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА С РАЗНОЙ СКОРОСТЬЮ РОСТА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ХИМИОТЕРАПИИ У ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШЕЙ**

<sup>1</sup> *Лаборант-исследователь, лаборатория комбинированной терапии опухолей  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей*

*ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

<sup>2</sup> *К. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

<sup>3</sup> *Младший научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

<sup>4</sup> *Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

<sup>5</sup> *К. б. н., старший научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической  
онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

<sup>6</sup> *Д. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория онкогеномики НИИ канцерогенеза  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

<sup>7</sup> *К. б. н., научный сотрудник, лаборатория комбинированной терапии опухолей  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

<sup>8</sup> *Д. м. н., профессор, руководитель, лаборатория комбинированной терапии опухолей  
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, лаборатория комбинированной  
терапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»  
РАМН, Уханова Екатерина Михайловна; e-mail: kamita@yandex.ru

Цель исследования заключалась в изучении экспрессии аргирофильных белков в областях ядрышковых организаторов, маркера клеточной пролиферации Ki-67, а также кинетики роста в подкожных ксенографтах аденокарциномы легкого человека с разной скоростью роста и с разной чувствительностью к химиотерапии. Экспрессия аргирофильных белков в областях ядрышковых организаторов в быстрорастущей опухоли легкого человека была выше, чем в медленно растущей. При этом содержание C23/нуклеолина в экспоненциальной фазе роста быстрорастущего рака было в 1,5 раза выше, чем в экспоненциальной фазе роста медленно растущего рака ( $0,28 \pm 0,10$  против  $0,18 \pm 0,09$ ). В то же время уровень V23/нуклеофозмина и индекс Ki-67 в обоих вариантах опухоли были примерно одинаковыми. Время удвоения объемов опухолей в экспоненциальной фазе роста быстрорастущего рака было в 2 раза выше, чем у медленно растущего рака. Экспоненциальный рост быстрорастущего рака легкого человека у иммунодефицитных гибридных мышей может быть связан с повышенной экспрессией C23/нуклеолина. Терапия аранозой была высокоэффективна при быстрорастущем раке (торможение роста опухоли составило 100%) и слабо ингибировала рост медленно растущего рака легкого человека (торможение роста опухоли составило  $\leq 45\%$ ). Эти данные позволяют считать, что в процессе многократного пассирования на гибридных иммунодефицитных мышках происходит сдвиг патоморфоза быстрорастущего рака легкого человека в сторону уменьшения относительной доли C23/нуклеолина. Это приводит к удлинению латентной и сокращению экспоненциальной фазы роста и к снижению чувствительности к химиотерапии.

**Ключевые слова:** ксенографты рака легкого человека, кинетика роста, Ki-67, C23/нуклеолин, V23/нуклеофозмин, иммунодефицитные мыши.

Высокий уровень экспрессии аргирофильных белков в областях ядрышковых организаторов (Ag-ОЯОР-белков) С23/нуклеолина и В23/нуклеофозмина коррелирует со скоростью пролиферации во многих активно делящихся клетках, в том числе злокачественных [1; 2]. Эти белки используются в качестве биомаркеров клеточной пролиферации для оценки агрессивности процесса, прогноза течения и ответа на лечение при различных онкологических заболеваниях. В течение последних 10 лет интерес к этим маркерам значительно возрос, что привело к появлению большого числа публикаций, подтверждающих их роль в прогрессии лейкозов [3; 4] и солидных опухолей различных локализаций [5—13]. Уровень В23/нуклеофозмина является прогностическим признаком чувствительности к химиотерапии у больных острым миелолейкозом [3], а С23/нуклеолин объявлен Американским обществом клинической онкологии (ASCO) новой мишенью для таргетной терапии острого миелолейкоза [14]. У больных раком толстой кишки показана корреляция между экспрессией нуклеофозмина, метастазированием в лимфатические узлы и неблагоприятным прогнозом жизни. По мнению авторов, это связано с влиянием данного белка на миграцию и инвазию опухолевых клеток [15]. Несмотря на то что исследования по оценке экспрессии Ag-ОЯОР-белков в доклинических моделях опухолевого роста встречаются редко, в одной из ранних работ выявлено аномально высокое содержание этих белков в ксенографтах 30 опухолей человека [16].

На ксенографтах различных опухолей человека (меланомы Mel7, рака толстой кишки НСТ116 и рака почки РПоч1) нами выявлены исходно высокое содержание Ag-ОЯОР-белков и корреляция между скоростью роста опухолей и экспрессией этих белков [17; 18]. Кроме того, показано, что ингибирование роста Mel7 с помощью цитодифференцирующих препаратов сопровождается значимым уменьшением содержания Ag-ОЯОР-белков, в частности С23/нуклеолина [19].

Чтобы сформировать представление о возможности с помощью цитотоксической химиотерапии блокировать пролиферативный сигнал, опосредованный экспрессией Ag-ОЯОР-белков, необходимо оценить динамику основных маркеров пролиферации и определить их значение для прогрессии опухолевой модели.

В настоящей работе исследована возможная взаимосвязь между уровнем экспрессии Ag-ОЯОР-белков и Ki-67, кинетикой роста и ответом на цитотоксическую химиотерапию аранозой на модели аденокарциномы легкого человека у иммунодефицитных мышей Balb/c nude. Используются 2 варианта опухоли: исходный медленно растущий штамм рака легкого (РЛ4) и экспериментально полученный из исходного штамма при многократном пассировании на гибридных мышях Balb/c nude быстро растущий подштамм рака легкого человека (РЛ4-б).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

РЛ4 получен в 1983 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН из культуры клеточной линии А549 немелкоклеточного рака легкого человека путем имплантации  $5 \times 10^6$  клеток под кожу иммунодефицитным мышам Balb/c nude [20]. Стабильный рост опухоли

получен со второго пассажа, всего проведено 57 серийных трансплантаций. РЛ4 и его подштамм РЛ4-б трансплантировали 6—8-недельным мышам-самкам Balb/c nude из разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, которых содержали в стерильном бестимусном отсеке лаборатории комбинированной терапии опухолей НИИ ЭДитО. Штаммы прививали опухолевой взвесью по 50 мг ткани в 0,5 мл среды 199 (ПанЭко) под кожу бока мышши-реципиента. О кинетике роста опухоли судили по объему подкожных узлов, фазы роста иллюстрировали на графике. Для гистологического исследования опухоль фиксировали в 10% нейтральном формалине, заключали в парафин и готовили срезы толщиной 5—8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к Ki-67 (MIB-1, Dako), С23/нуклеолин (mAb4E2, Abcam), В23/нуклеофозмину (mAbB23, Labvision). В целях определения доли пролиферирующих клеток подсчитывали число Ki-67-позитивных клеток. Иммуногистохимический анализ экспрессии С23/нуклеолина и В23/нуклеофозмина проводили визуально по интенсивности окрашивания, которую оценивали как низкую (+), умеренную (++) и высокую (+++). Количественный анализ проводили с помощью программного обеспечения MatLab, определяя отношение суммарной площади иммуногистохимически окрашенных зерен белков к суммарной площади клеток в 10 полях зрения на одном препарате.

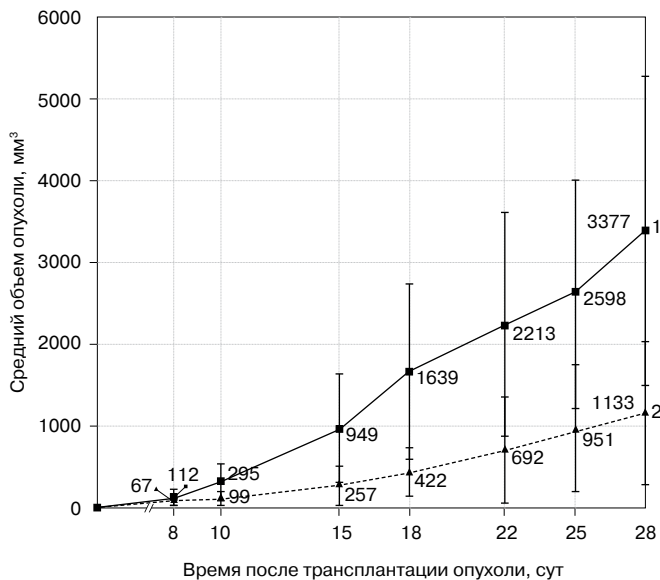
Для оценки чувствительности РЛ4 к химиотерапии использовали лиофилизированную аранозу (ГЛЭС), которую вводили мышам внутривентриально в разовой дозе 100 мг/кг двукратно на 2-е и 4-е сутки после трансплантации опухоли (суммарная доза 200 мг/кг). Об эффективности лечения судили по торможению роста опухоли (ТРО)  $\geq 50\%$ .

Статистическую обработку данных выполняли по Стьюденту с определением критерия t и затем находили достоверность различий (p) между контрольными и опытными сериями.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики роста трансплантированных подкожно ксенографтов медленно- и быстрорастущего рака легкого человека выявил следующие отличия. На рис. 1 видно, что у мышшей со штаммом РЛ4-б латентная фаза роста длилась 8 сут. С 8-х по 28-е сутки (20 дней) наблюдалась прогрессия опухолевого роста, что соответствовало экспоненциальной фазе роста. Время удвоения объема опухоли в экспоненциальной фазе составило 4 дня. У мышшей со штаммом РЛ4 латентная фаза роста ксенографтов длилась дольше, чем у мышшей со штаммом РЛ4-б, — 10 суток. Экспоненциальная фаза роста длилась с 10-х по 28-е сутки, при этом время удвоения объемов опухолей увеличилось в 2 раза и составило около 8 дней. Гистологически опухоль имела строение аденокарциномы (рис. 2). В ней преобладали солидные структуры, об-





**Рисунок 1.** Динамика роста РЛ4-б (1) и РЛ4 (2), подкожно трансплантированных мышцам Balb/c nude.

разующие поля и тяжи округлой и неправильной формы, реже встречались отдельные железистые образования. Суммарная площадь некрозов в исходном штамме РЛ4 (см. рис. 2, Б) была больше, чем в подштамме РЛ4-б (см. рис. 2, А). При иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что экспрессия В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина во всех фазах роста выше в РЛ4-б (+ + +), чем в РЛ4 (+, + +) (см. рис. 2, В—Е). Полученные результаты соответствуют данным литературы [16], согласно которым в ксенографтах опухолей человека экспрессия Ag-ОЯОР-белков имеет прямую связь со скоростью роста опухоли. Индекс Ki-67 в быстро- и медленно растущей опухоли различается незначительно и в среднем составляет 20—25% (см. рис. 2, Ж, З).

Несмотря на то что количественный анализ содержания Ag-ОЯОР-белков по соотношению суммарной площади иммуногистохимически окрашенных зерен белков и клеток в образцах РЛ4 и РЛ4-б не выявил достоверных различий, прослежена тенденция к увеличению содержания С23/нуклеолина в экспоненциальной фазе роста РЛ4-б:  $0,28 \pm 0,10$  против  $0,18 \pm 0,09$  в экспоненциальной фазе роста РЛ4. Кроме того, в опухолевых клетках РЛ4-б содержание С23/нуклеолина несколько выше, чем содержание В23/нуклеофозмина ( $0,28 \pm 0,10$  против  $0,15 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ), а в РЛ4 уровень С23/нуклеолина не отличался от уровня В23/нуклеофозмина (см. таблицу).

При оценке чувствительности к аранозе РЛ4 с разной скоростью роста показаны слабый ответ на терапию РЛ4 (ТРО = 45%;  $p > 0,05$ ) и полная регрессия РЛ4-б (ТРО = 100%;  $p < 0,05$ ). Ремиссия после лечения аранозой длилась 60 дней. Затем у части мышей выявлен продолженный рост, расцененный как рецидив. При этом в клетках рецидивного РЛ4 экспрессия В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина снижалась до умеренной степени (+ +) при практически неизменном уровне Ki-67 в пределах 15—18% (рис. 3, А—В).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

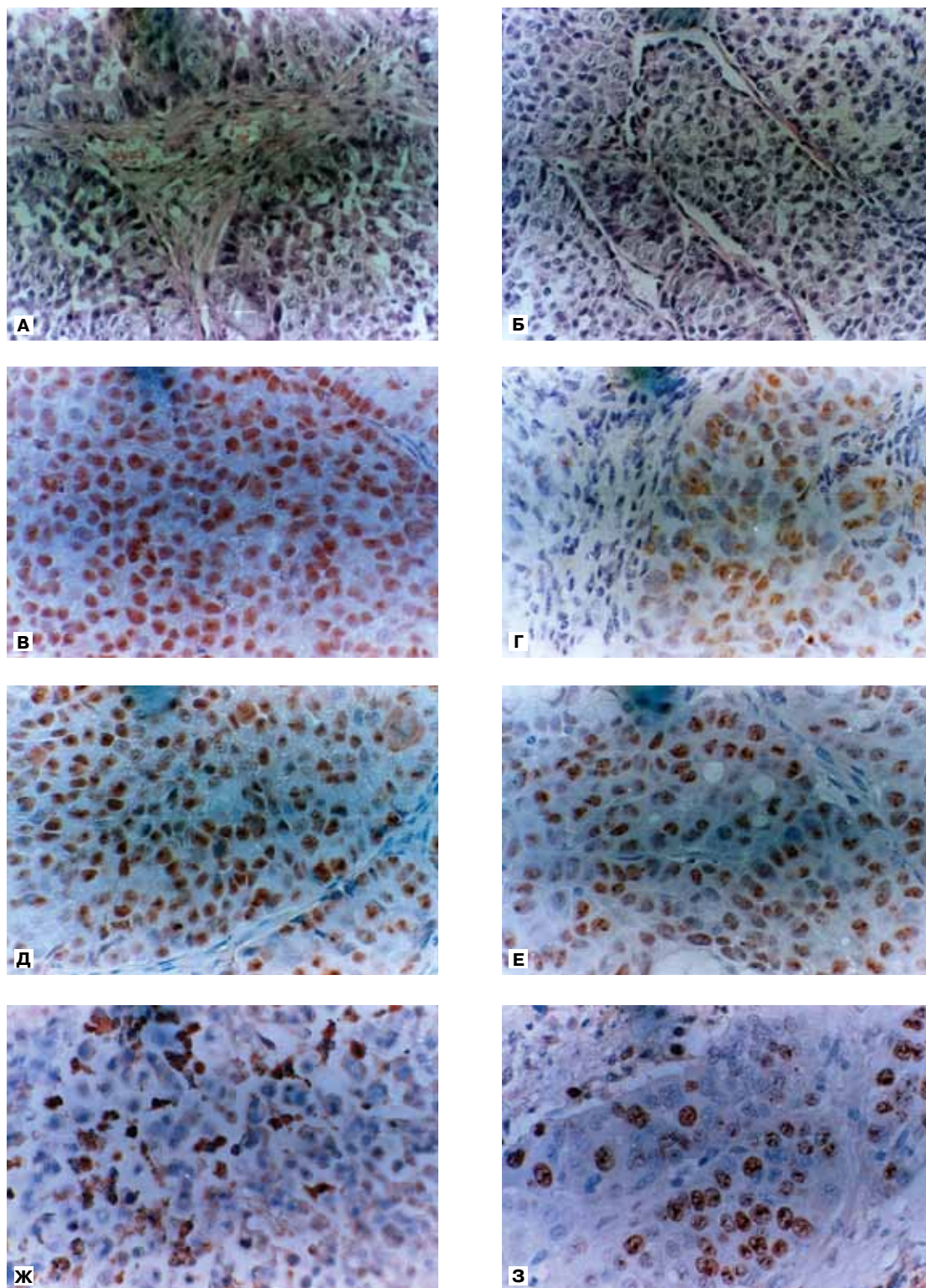
В подкожных ксенографтах рака легкого человека РЛ4 с различной скоростью роста на мышцах Balb/c nude и различной чувствительностью к аранозе проведен анализ уровня экспрессии основных аргирофильных белков С23/нуклеолина и В23/нуклеофозмина и маркера пролиферации Ki-67. Сравнительный анализ показал, что экспрессия Ag-ОЯОР-белков в быстрорастущем подштамме (РЛ4-б) была выше, чем в исходном медленно растущем (РЛ4). При этом содержание С23/нуклеолина в экспоненциальной фазе роста РЛ4-б было в 1,5 раза выше, чем при РЛ4 ( $0,28 \pm 0,10$  против  $0,18 \pm 0,09$ ), в то время как уровень В23/нуклеофозмина и индекс Ki-67 в обоих вариантах опухоли были примерно одинаковыми.

РЛ4-б демонстрировал изменение кинетики роста: укорочение латентной фазы и удлинение экспоненциальной фазы. Время удвоения объемов опухолей в экспоненциальной фазе РЛ4-б было в 2 раза больше, чем в РЛ4. Возможно, экспоненциальный рост РЛ4-б у иммунодефицитных гибридных мышей связан с увеличением экспрессии С23/нуклеолина. При оценке чувствительности обоих штаммов к аранозе выявлены слабый ответ РЛ4 (ТРО = 45%;  $p > 0,05$ ) и полная регрессия РЛ4-б (ТРО = 100%;  $p < 0,05$ ). После ремиссии РЛ4-б, длившейся 60 дней, у части мышей выявлен рецидив. В клетках рецидивного РЛ4 наблюдалось незначительное снижение индекса Ki-67, а также экспрессии С23/нуклеолина и В23/нуклеофозмина.

Таким образом, несмотря на то что под действием эффективной терапии алкилирующим агентом в РЛ4 доля пролиферирующих клеток меняется незначительно, происходит уменьшение скорости деления опухолевых клеток за счет снижения уровня экспрессии обоих Ag-ОЯОР-белков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cann K. L., Dellaire G. Nucleolus as a Biomarker in Cancer: Past and Future // *Can. J. Pathol.* — 2010. — Vol. 2, N 1. — P. 31—34.
2. Nucleophosmin and cancer / Grisendi S., Mecucci C., Falini B., Pandolfi P. P. // *Nat. Rev. Cancer.* — 2006. — Vol. 6, N 7. — P. 493—505.
3. Translocations and mutations involving the nucleophosmin (NPM1) gene in lymphomas and leukemias / Falini B., Nicoletti I., Bolli N., Martelli M. P., Liso A., Gorello P., Mandelli F., Mecucci C., Martelli M. F. // *Haematologica.* — 2007. — Vol. 92, N 4. — P. 519—532.
4. DIGE-based proteomic analysis identifies nucleophosmin/B23 and nucleolin/C23 as over-expressed proteins in relapsed/refractory acute leukemia / Hu J., Lin M., Liu T., Li J., Chen B., Chen Y. // *Leuk. Res.* — 2011. — Vol. 35, N 8. — P. 1087—1092.
5. Экспрессия рецепторов половых гормонов и активность аргирофильных белков области ядрышковых организаторов в клетках неизмененного миометрия и лейомиоме тела матки / Авдалян А. М., Бобров И. П., Климачев В. В., Лазарев А. Ф. // *Морфология.* — 2010. — Т. 137, № 2. — С. 61—65.
6. Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов в аденомах с различной степенью дисплазии и аденокарциноме толстой кишки / Лазарев А. Ф., Кобяков Д. С., Климачев В. В., Авдалян А. М., Бобров И. П. // *Арх. пат.* — 2010. — № 4. — С. 16—20.
7. Значение аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов как маркеров степени злокачественности анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Смирнова Е. А., Павловская А. И., Тупицин Н. Н., Шолохова Е. Н., Османов Ш. Ш. // *Арх. пат.* — 2004. — Т. 66, № 5. — С. 30—34.
8. Прогностическое значение исследования степени экспрессии аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов на примере папиллярного рака щитовидной железы / Райхлин Н. Т., Букае-



**Рисунок 2. Микрофотографии препаратов RL4 и RL4-6.**

**А.** RL4-6 (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ): крупные полиморфные опухолевые клетки, которые образуют солидные структуры округлой формы, разделенные прослойками соединительной ткани. **Б.** RL4 (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ): структуры как на рис. А. **В.** Экспрессия V23/нуклеофозмина в экспоненциальной фазе RL4-6 ( $\times 200$ ). **Г.** Экспрессия V23/нуклеофозмина в экспоненциальной фазе RL4 ( $\times 400$ ). **Д.** Экспрессия C23/нуклеолина в экспоненциальной фазе RL4-6 ( $\times 200$ ). **Е.** Экспрессия C23/нуклеолина в экспоненциальной фазе RL4 ( $\times 200$ ). **Ж.** Экспрессия Ki-67 в экспоненциальной фазе RL4-6 ( $\times 200$ ). **З.** Экспрессия Ki-67 в экспоненциальной фазе RL4 ( $\times 400$ ).



Таблица

**Экспрессия белков Ki-67, C23/нуклеолина и V23/нуклеофозмина в экспоненциальных фазах роста подкожных ксенографтов РЛ4-б и РЛ4 у иммунодефицитных мышей**

РЛ4	Интенсивность иммуногистохимической реакции		Индекс Ki-67, %	Отношение суммарной площади зерен белка к площади клеток	
	C23	V23		C23 ( $p < 0,05$ )	V23 ( $p > 0,05$ )
Медленнорастущий (РЛ4)	+ / ++	+ / ++	20—25	0,18 ± 0,09	0,16 ± 0,07
Быстрорастущий (РЛ4-б)	+++	+++	20—25	0,28 ± 0,10	0,15 ± 0,06
Рецидивный РЛ4	++	++	15—18	—	—

ва И. А., Смирнова Е. А., Павловская А. И., Бржезовский В. Ж., Богатырев В. Н., Пономарева М. В. // Арх. пат. — 2010. — Т. 72, № 4. — С. 49—52.

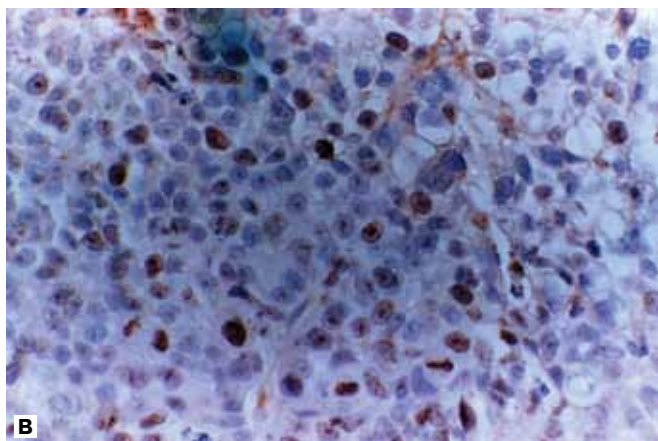
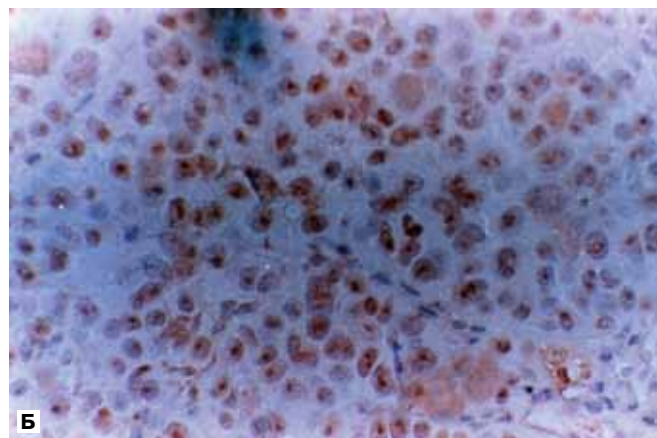
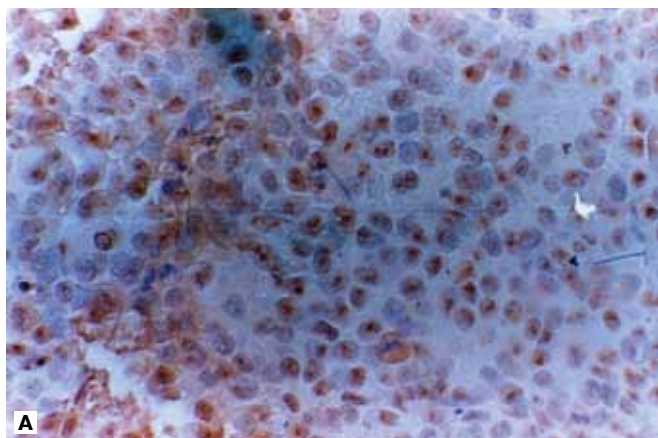
9. Значение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков и антигена Ki-67 в определении пролиферативной активности клеток и прогноза «малого» (T1) рака легкого / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Смирнова Е. А., Гуревич Л. Е., Делекторская В. В., Полоцкий Б. Е., Лактионов К. К., Ардзинба М. С. // Арх. пат. — 2008. — Т. 70, № 3. — С. 15—17.

10. Glycosylated nucleolin as marker for human gliomas / Galzio R., Rosati F., Benedetti E., Cristiano L., Aldi S., Mei S., D'Angelo B., Gentile R., Laurenti G., Cifone M. G., Giordano A., Cimini A. // J. Cell Biochem. — 2012. — Vol. 113, N 2. — P. 571—579.

11. The new face of nucleolin in human melanoma / Hoja-Lukowicz D., Przybylo M., Pochec E., Drabik A., Silberring J., Kremser M., Schadendorf D., Laidler P., Litynska A. // Cancer Immunol. Immunother. — 2009. — Vol. 58, N 9. — P. 1471—1480.

12. Nucleophosmin is overexpressed in thyroid tumors / Pianta A., Puppini C., Franzoni A., Fabbro D., Di Loreto C., Bulotta S., Deganuto M., Paron I., Tell G., Puxeddu E., Filetti S., Russo D., Damante G. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2010. — Vol. 397, N 3. — P. 499—504.

13. Nucleolin antisense oligodeoxynucleotides induce apoptosis and may be used as a potential drug for nasopharyngeal carcinoma therapy / Wu C. D., Chou H. W., Kuo Y. S., Lu R. M., Hwang Y. C., Wu H. C.,



**Рисунок 3. Иммуногистохимическое исследование при рецидивном РЛ4 после терапии аранозой (×400). А. Экспрессия C23/нуклеолина. Б. Экспрессия V23/нуклеофозмина. В. Экспрессия Ki-67.**

Lin C. T. // *Oncol. Rep.* — 2012. — Vol. 27, N 1. — P. 94—100.

14. Randomized phase II trial of the nucleolin targeting aptamer AS1411 combined with high-dose cytarabine in relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) / Stuart R. K., Stockerl-Goldstein K., Cooper M., Devetten M., Herzig R., Medeiros B., Schiller G., Wei A., Acton G., Rizzieri D. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, N 15S. — P. 7019.

15. Expression of Nucleophosmin/NPM1 correlates with migration and invasiveness of colon cancer cells / Liu Y., Zhang F., Zhang X., Qi L. S., Yang L., Guo H., Zhang N. // *J. Biomed. Sci.* — 2012. — Vol. 19, N 1. — P. 53.

16. AgNOR protein expression and tumor growth rate of human carcinoma xenografts growing subcutaneously in nude mice / Trere D., Pession A., Montanaro L., Chieco P., Derenzini M. // *Eur. J. Histochem.* — 1997. — Vol. 41. — P. 153—154.

17. Особенности экспрессии аргирофильных белков в ксенографтах опухолей человека / Полковниченко Е. М., Зенит-Журавлева Е. Г., Лушникова А. А., Трещалина Е. М., Райхлин Н. Т. // Матер. XI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. уч. «Отечественные противоопухолевые препараты (экспериментальная онколо-

гия)», г. Нижний Новгород, 31 мая — 1 июня 2012 г. — *Росс. биотер. журн.* — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 42.

18. Experimental evaluation of nucleolin or nucleophosmin expression in human melanoma xenografts in nude mice after cell differentiating therapy with Dicarbamin / Polkovnichenko E., Zenit-Zuravleva E., Karshieva S., Raichlin N., Treshalina H., Lushnikova A., Nebolsin V. // 23rd International congress on anti-cancer treatment, Paris, 31 Jan — 2 Febr, 2011. — P. 287—288.

19. Влияние дикарбамина на экспрессию Ag-ОЯОР-белков, регулирующих скорость клеточной пролиферации / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Каршиева С. Ш., Небольсин В. Е. // Матер. VII Всерос. науч.-практ. конф. «Отечественные противоопухолевые препараты», г. Москва, 17—19 марта 2008 г. — *Росс. биотер. журн.* — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 50—51.

20. Трещалина Е. М. Коллекция опухолевых штаммов человека / Под ред. М. И. Давыдова. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 34—35.

Поступила 29.05.2013

*Ekaterina Mikhailovna Ukhanova<sup>1</sup>, Saida Shamiliyevna Karshiyeva<sup>2</sup>,  
Ekaterina Gennadievna Zenit-Zhuravleva<sup>3</sup>, Natan Tanfelevich Raikhlin<sup>4</sup>,  
Irina Alexeyevna Bukayeva<sup>5</sup>, Anna Alexandrovna Lushnikova<sup>6</sup>,  
Vadim Sergeevich Pokrovsky<sup>7</sup>, Helena Mikhailovna Treschalina<sup>8</sup>*

**EXPRESSION OF PROLIFERATION MARKERS Ki-67, C23/NUCLEOLIN  
AND B23/NUCLEOPHOSMIN IN HUMAN LUNG CANCER XENOGRAPTS  
WITH DIFFERENT GROWTH RATE AND SENSITIVITY TO CHEMOTHERAPY  
IN IMMUNODEFICIENT MICE**

<sup>1</sup> *Laboratory Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory,  
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

<sup>2</sup> *PhD, Senior Researcher, Laboratory Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory,  
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

<sup>3</sup> *Junior Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory,  
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

<sup>4</sup> *MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Histochemistry and Electronic Microscopy Laboratory,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

<sup>5</sup> *PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathology Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

<sup>6</sup> *PhD, DSc, Senior Researcher, Oncogenomics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

<sup>7</sup> *PhD, Researcher, Combination Tumor Therapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis  
and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

<sup>8</sup> *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Combination Tumor Therapy Laboratory,  
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS  
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)*

Address for correspondence: Ukhanova Ekaterina Mikhailovna, Combination Tumor Therapy Laboratory,  
Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh.,  
Moscow, RF, 115478; e-mail: kamita@yandex.ru

The purpose of this study was to evaluate expression of argyrophilic proteins of the nucleolar organizer regions, cell proliferation marker Ki-67, and growth kinetics of human lung carcinoma subcutaneous xenografts with different growth rates and sensitivity to chemotherapy. Expression of argyrophilic proteins of the nucleolar organizer regions was higher in fast- than in slow-growing human lung carcinomas. C23/nucleolin content in exponential phase of fast-growing human lung carcinoma was 1.5-fold higher than in slow-growing tumors ( $0.28 \pm 0.10$  vs.  $0.18 \pm 0.09$ ). B23/nucleophosmin levels and Ki-67 indices were practically equal in the two tumor types. Tumor volume doubling time in exponential phase of the fast-growing tumor was 2-fold greater than in slow-growing human carcinoma of the lung. Exponential growth of fast-growing human carcinoma of the lung in immunodeficient hybrid mice may be associated with increased expression of C23/nucleolin. Aranoza cytotoxic therapy was highly effective in fast-growing (100% tumor growth inhibition), but inhibited poorly slow-growing human lung carcinoma ( $\leq 45\%$  tumor growth inhibition). Our data suggest that repeated xenografting in immunodeficient mice may result in alteration of fast-growing human lung carcinoma towards decrease in the C23/nucleolin portion. This leads to prolongation in the lag phase and reduction in the exponential phase of growth as well as reduction in tumor sensitivity to cytotoxic chemotherapy.

**Key words:** human lung carcinoma xenografts, growth kinetics, Ki-67, C23/nucleolin, B23/nucleophosmin, immunodeficient mice.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наталья Геннадьевна Кормош<sup>1</sup>, Константин Павлович Лактионов<sup>2</sup>,  
Оксана Васильевна Сомонова<sup>3</sup>, Эрна Гаспаровна Горожанская<sup>4</sup>

### ТРОМБОЗ — ФАКТОР ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

<sup>1</sup> К. м. н., врач, отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup> Д. м. н., профессор, заведующий, отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической  
онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>3</sup> Д. м. н., ведущий научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>4</sup> Д. м. н., врач, клиничко-диагностическая лаборатория НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение опухолей женской репродуктивной системы,  
e-mail: nkormosh@hotmail.com

У больных раком яичников, получающих химиотерапию, повышен риск развития тромбоза. Целью настоящего исследования была оценка влияния активности метаболических процессов в тромбоцитах на риск развития тромбоза на фоне химиотерапии первой линии, а также на выживаемость больных раком яичников. В исследование включены 102 первичные больные раком яичников, которым проводилась платиносодержащая химиотерапия как часть комбинированного лечения в хирургическом отделении № 8 НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в период с 1998 по 2007 г. и которые продолжали наблюдаться и лечиться до марта 2012 г. Показано, что тромбоз на фоне химиотерапии развивается у 19,5% больных распространенным раком яичников в течение первых 4 курсов и в 63,6% случаев протекает бессимптомно. Тромбоз является независимым фактором прогноза, а его частота и тяжесть зависит от эффективности терапии и наличия сопутствующих заболеваний. По данным регрессионного анализа, такие показатели, как тромбоцитоз более  $400 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение объема тромбоцитов более 9,6 фл, а также одновременное увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы и уровня глутатиона в тромбоцитах выше, чем у практически здоровых женщин, до начала химиотерапии ассоциировались с низкой выживаемостью больных, но не с риском развития тромбоза. Сделан вывод о необходимости профилактики тромбоза у больных распространенным раком яичников с сопутствующими заболеваниями в процессе первых 4 курсов химиотерапии и у больных с прогрессирующим заболеванием на фоне лечения, а также признана необходимость включения в стандарты контрольного обследования на фоне химиотерапии ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей.

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, тромбоз, редокс-статус тромбоцитов.

#### Сокращения

АОС	антиоксидантная система
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
ДИ	доверительный интервал
МДА	малоновый диальдегид
ОР	отношение рисков
ОС	окислительный стресс
РКМФ	растворимые комплексы фибрин-мономеров

РЯ	рак яичников
СОД	супероксиддисмутазы
ТГВ	тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ХП	химиопрепараты
ХТ	химиотерапия
GSH	глутатион
GST	глутатион-S-трансфераза
MPV	средний объем тромбоцитов

Рак яичников (РЯ) характеризуется агрессивным течением и лидирующими позициями по показателям смертности среди онкогинекологической патологии. До настоящего времени заболевание выявляется на поздних стадиях: у 39,9% больных — на III и у 21,6% — на IV стадии с шансами 5-летней выживаемости не более 15—20% и летальностью на 1-м году после установления диагноза менее 27,4% [1; 2].

Одной из основных непосредственных причин смерти онкологических больных являются тромботические осложнения [3]. Несмотря на то что тромбоциты играют ведущую роль в запуске образования тромба, а гиперкоагуляция неизменно сопровождает опухолевую прогрессию и нарастает в процессе противоопухолевого лечения, показано, что ни один из гемостатических маркеров коагуляции не имеет прогностического значения для возникновения тромбоза [4; 5]. Вместе с тем в последних работах высказывается предположение, что тромбоциты принимают непосредственное участие в процессах метастазирования и способствуют агрессивному течению злокачественных новообразований [6—8]. Однако механизмы, лежащие в основе паранеопластического тромбоцитоза, а также его биологическая значимость остаются неясными.

В последнее десятилетие достигнуто понимание, что паранеопластические синдромы служат проявлением функционально-метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ОС [9—14]. Кроме того, развитие ОС является одним из механизмов противоопухолевого действия цитостатиков, в частности препаратов платины.

В этой связи комплексное изучение редокс-статуса тромбоцитов в процессе ХТ в зависимости от выживаемости больных РЯ представляется актуальным. Поэтому целью настоящего исследования была оценка влияния активности метаболических процессов в тромбоцитах на риск развития тромбоза на фоне химиотерапии первой линии с включением производных платины, а также на выживаемость больных РЯ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 102 больные РЯ (20 — IA—IIA стадий и 82 — IIIB—IV стадий), проходившие обследование и лечение в хирургическом отделении № 8 НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в период с 1998 по 2007 г., а также данные наблюдения за ними до марта 2012 г. Группу контроля составили 22 практически здоровые женщины. Медиана наблюдения за всей группой больных РЯ ( $n = 102$ ) составила 36,6 (0,7—175,1) мес.

Всем больным ХТ назначалась консультантами-химиотерапевтами из отделений НИИ КО РОНЦ РАМН в соответствии с принятыми на момент лечения методиками. Во всех случаях ХТ проводилась стационарно.

Схемы ХТ, используемые в настоящей работе:

РС — циклофосфамид, 650—1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно + цисплатин, 75—100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, в 1-й день;

САР — циклофосфамид, 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно + цисплатин, 50—75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно + доксорубин, 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, в 1-й день;

Карбоплатин в монорежиме AUC 6—7 мг/мл/мин.

ТС — карбоплатин, AUC 5—6 мг/мл/мин, либо цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> + паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup>.

Для изучения редокс-статуса в тромбоцитах исследованы следующие показатели: уровень МДА, активность ферментов первой линии АОС — СОД и каталазы, а также система GSH — по уровню GSH и активности GST. В анализ также включены некоторые стандартные показатели общего анализа крови и коагулограммы. У всех пациенток эти показатели измеряли перед каждым курсом ХТ и на 3-и сутки после него.

Уровень МДА определяли методом Uchiyama [15], результаты выражали в микромолях на 1 мг белка. Активность СОД определяли методом Fridovich [16], результаты выражали в единицах (ед) на 1 мг белка за 1 мин. Об активности каталазы судили по скорости утилизации перекиси водорода методом Beers and Sizer [17], результаты выражали в единицах активности (ед) на 1 мг белка за 1 мин. Уровень GSH определяли по реакции с 5,5-дитио-бис-2-нитробензойной кислотой [18], результаты выражали в микромолях на 1 мг белка. Активность GST определяли по скорости образования конъюгатов восстановленного GSH с 1-хлор-2,4-динитробензолом [19], результаты выражали в микромолях на 1 мг белка за 1 мин. Содержание белка в исследуемой пробе определяли по методу Брэдфорда [20].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica (version 7; StatSoft, Inc.) и SPSS (version 15.0; Inc. Chicago, IL). Для анализа количественных данных использовали непараметрические методы: ранговые корреляции Спирмена, при сравнении двух независимых групп — критерий Манна—Уитни, зависимых — критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Все данные в таблицах представлены в виде медианы (25-й квартиль — 75-й квартиль). При определении влияния признака на риск развития тромботических осложнений использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ.

Общую выживаемость определяли от начала лечения до смерти от любой причины или до последнего контакта с больной. Для выявления признаков, влияющих на выживаемость, использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса.

## Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Средний возраст больных РЯ I—IIA стадий составил 41 год. Всем больным выполнено радикальное хирургическое вмешательство. По морфологической структуре опухоли представлены аденокарциномой: у 13 пациенток — серозно-сосочкового типа, у 2 — муцинозного, у 5 — эндометриоидного, в 2 случаях — смешанного типа; у одной больной обнаружена злокачественная опухоль Бреннера. Профилактическая ХТ во всех случаях включала цисплатин в комбинации с циклофосфамидом. У 5 (25%) из 20 больных ранним РЯ выявлен рецидив заболевания в сроки 14—89 мес. На момент окончания исследования живы и находятся в очередной ремиссии 2

из 5 больных с рецидивом раннего РЯ. Из оставшихся 15 больных живы 12; причина смерти 3 пациенток не была связана с онкопатологией. Таким образом, при медиане времени наблюдения за больными ранним РЯ 98,3 мес медиана общей продолжительность жизни не достигнута.

У больных распространенным РЯ опухоли были представлены аденокарциномой: у 62 пациенток — серозно-сосочкового типа, у 8 — муцинозного, у 7 — эндометриоидного типа, у 3 — мезонефроидного, в 2 случаях — смешанного типа.

Все больные РЯ IIВ—IV стадий разделены на группы по продолжительности жизни — более 5 лет (1-я группа) и менее 1 года (3-я группа). Оставшиеся больные объединены во 2-ю группу. Характеристика групп представлена в табл. 1.

ХТ во всех случаях включала препараты платины (цисплатин/карбоплатин): в монорежиме — у 15 больных; в комбинации с циклофосфамидом — у 32, с таксанами — у 25, с антрациклинами и циклофосфамидом — у 10.

В анализ в общей сложности включены полные данные 440 курсов ХТ. Сюда вошли 81 (86,2%) из 94 курсов профилактической ХТ, проведенных 20 больным РЯ I—IIА стадий; 102 (81%) из 126 курсов ХТ, проведенных 21 больной 1-й группы (с продолжительностью жизни более 5 лет); 188 (78%) из 248 курсов ХТ, проведенных 44 больным 2-й группы (с продолжительностью жизни 1—5 лет); 69 (90%) из 77 курсов ХТ, проведенных 17 больным 3-й группы (с продолжительностью жизни менее 1 года).

#### Изменение редокс-статуса тромбоцитов у больных РЯ в процессе ХТ

Для анализа редокс-статуса тромбоцитов в процессе ХТ и определения общих тенденций сначала изучали уровень МДА и показатели АОС у всех больных РЯ (без разделения на группы) до и после введения ХП. Обнаружено, что диапазон вариабельности показателей как до, так и после ХТ значительный, а изменения изучаемых показателей носят маятникообразный характер. Наиболее вариабельным показателем был уровень МДА, медиана которого до курса ХТ составляла 2,22 мкмоль/мг белка, а после ХТ — 3,04 мкмоль/мг белка ( $p = 0,031$ ). Общих тенденций в изменении активности компонентов АОС после введения ХП не выявлено.

С учетом маятникообразного характера изменений изучаемых показателей представляла интерес зависимость между ними до и после курса ХТ. Корреляция между уровнем МДА до и после ХТ была положительной, невысокой, но статистически значимой ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ). Столь слабая корреляция объяснялась тем, что динамика изменения уровня МДА после курса ХТ была разнонаправленной даже при рассмотрении показателей у одной больной.

Для того чтобы изучить такую динамику показателей, было необходимо представить ее в виде разницы (дельты) между уровнем показателя после и до ХТ. При этом повышение показателя после ХТ соответствовало положительным значениям дельты, а понижение — отрицательным. Динамика уровня МДА (дельта) на 3-и сутки после введения ХП в зависимости от значений до ХТ

представлена на рис. 1. Несмотря на большой разброс данных, определяется четкая зависимость между уровнем МДА до ХТ и динамикой этого показателя после ХТ ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ). Как видно, при более низком уровне до введения ХП концентрация МДА после ХТ увеличивалась, а при высоком исходном уровне — снижалась.

Изучение показателей АОС в тромбоцитах у больных РЯ в процессе ХТ выявило, что любой из этих показателей изменяется в зависимости от исходного уровня (табл. 2). Разнонаправленность корреляций каждого показателя до и после ХТ и этого показателя с дельтой его изменения после ХТ свидетельствует о том, что изменения на фоне ХТ приводят к колебаниям показателя в определенных пределах — низкие повышаются, но остаются относительно низкими, а высокие, понижаясь, все равно остаются относительно высокими. Таким образом, каждый курс ХТ вызывает в тромбоцитах активные биохимические процессы, но в целом в общей группе больных РЯ принципиально не изменяет исходный уровень окислительного метаболизма.

При анализе показателей в группах не выявлено достоверных изменений уровня МДА и показателей АОС в тромбоцитах в динамике от первого до последнего курса ХТ первой линии. Поэтому для дальнейшего анализа информация о номере курса ХТ исключена из рассмотрения, а соответствующие показатели объединены.

Сравнительный анализ уровня МДА и показателей АОС в тромбоцитах как до, так и после ХТ не выявил достоверных различий между группами ни по одному показателю. Однако наиболее высокие показатели АОС тромбоцитов до введения ХП наблюдались в 3-й группе (табл. 3). Так, в тромбоцитах больных этой группы медиана активности СОД возрастала на 63%, каталазы — на 25%, GST — на 24%, концентрации GSH — на 70% по сравнению с таковыми у практически здоровых женщин. У больных ранним РЯ и у пациенток с диссеминированным РЯ 1-й группы медиана активности СОД возрастала на 46%, а медиана активности каталазы, GST и концентрации GSH в тромбоцитах до введения ХП приближалась к соответствующим значениям у практически здоровых женщин. Полученные данные свидетельствуют о том, что поддержание редокс-статуса тромбоцитов у больных 3-й группы происходило как за счет повышения активности, так и за счет расширения антиоксидантного ответа — увеличения числа антиоксидантных соединений, участвующих в детоксикации активных форм кислорода.

На 3-и сутки после введения ХП на фоне общей тенденции роста концентрации МДА в тромбоцитах динамика показателей АОС в группах была различной. У больных ранним и диссеминированным РЯ 1-й группы после введения ХП наблюдалась тенденция к росту концентрации GSH ( $p > 0,05$ ) и активности СОД ( $p > 0,05$ ). У пациенток 2-й группы такой реакции АОС в тромбоцитах не обнаружено, а у больных 3-й группы наблюдалась обратная тенденция к снижению показателей АОС ( $p > 0,05$ ).

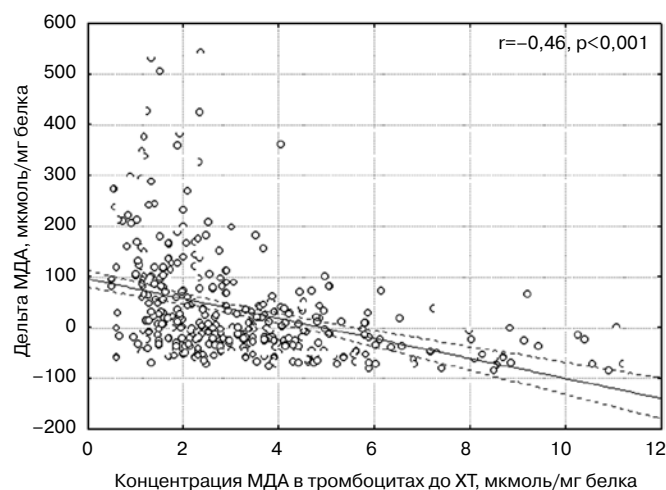
Учитывая разнонаправленность полученных тенденций в группах, а также маятникообразное изменение каждого из показателей, мы предположили наличие различий в суммарном антиоксидантном ответе тромбоцитов по отношению к уровню МДА после введения ХП. Для проверки этого предположения все показатели



Таблица 1

**Основные клинические характеристики больных диссеминированным РЯ в группах**

Параметр	1-я группа (более 5 лет)	2-я группа (1—5 лет)	3-я группа (менее 1 года)
Число больных	21	44	17
Возраст на момент постановки диагноза, годы	48,2	52,5	54,6
Стадии			
IIВ	4	0	0
IIС	1	1	0
IIIА	2	1	0
IIIВ	0	1	0
IIIС	9	29	8
IV	5 (23,8%)	12 (27,3%)	9 (52,9%)
Сопутствующие заболевания			
нет	8	15	4
сочетанные	3	12	10
Первичная циторедуктивная операция	16	16	10
оптимальная	13	5	1
Неoadьювантная ХТ	5	28	7
число курсов	2 (1—4)	2 (1—4)	4,7 (1—6)
Промежуточная циторедуктивная операция	5	21	3
оптимальная	5	12	0
Эффект ХТ первой линии			
полная регрессия	21 (100%)	25 (56,8%)	0
частичная регрессия	0	11	0
стабилизация	0	0	3
прогрессирование	0	8	14 (77,7%)
Статус на момент окончания исследования			
умерла	13	44	17
жива в ремиссии	2	—	—
жива без рецидива	6	—	—
Время до прогрессирования, мес	66,5 (26,9—131,4)	13,5 (3,9—21,7)	5,6 (0,7—8,2)
Общая продолжительность жизни в группах, мес	87,7 (61,1—175,1)	29,3 (12,6—57,4)	6,2 (0,7—11,2)
Общая продолжительность жизни	31,4 мес		

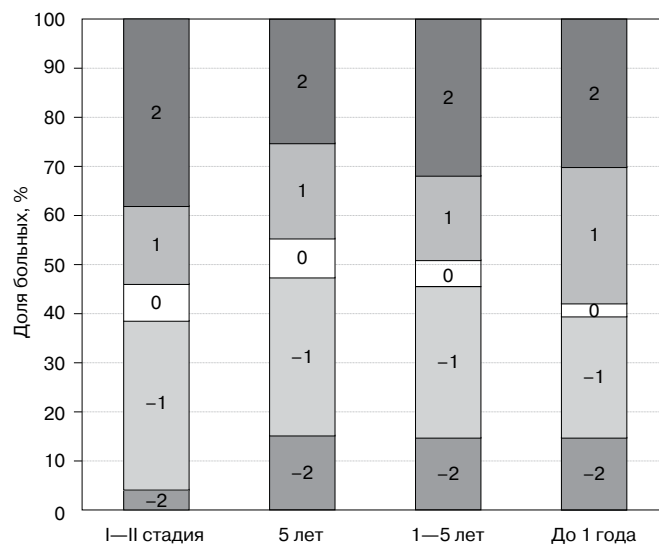


**Рисунок 1. Изменение уровня МДА в тромбоцитах после ХТ в зависимости от значений до ХТ.**

АОС (СОД, каталаза, GSH, GST) были представлены в виде суммы процентного изменения каждого показателя после введения ХП. Полученные данные, а также дельта МДА разделены на 5 градаций: 2 — увеличение более чем на 50%, 1 — увеличение менее чем на 50%, 0 — без динамики, -1 — уменьшение менее чем на 50%, -2 — уменьшение более чем на 50%. Такой подход позволил нам учесть вклад каждого курса ХТ в изменения изучаемых показателей. Иллюстрация полученных данных представлена на рис. 2, 3.

Согласно представленным данным, у больных РЯ независимо от стадии опухолевого процесса и разделения на группы концентрация МДА и суммарная активность компонентов АОС в тромбоцитах после введения ХП сохраняли стабильный уровень в единичных случаях. Рост уровня МДА в каждой из групп наблюдался почти в 60% случаев, из них в 50% случаев рост уровня МДА был существенным и составлял более 50% исходного. Такое изменение концентрации МДА свидетельствует об активизации свободнорадикальных реакций в тромбоцитах после введения ХП.

В ответ на введение ХП в 60% случаев наблюдался суммарный рост активности антиоксидантных соединений в тромбоцитах у больных ранним РЯ, а также у больных с диссеминированным опухолевым процессом 1-й группы (с продолжительностью жизни более 5 лет). Из них в 40% случаев этот рост был интенсивным и составлял более 50% своего исходного уровня. У пациенток с диссеминированным опухолевым процессом 3-й группы (с продолжительностью жизни менее 1 года) интенсивный суммарный рост активности эндогенных антиоксидантов в тромбоцитах наблюдался только в 20% случаев, у пациенток 2-й группы — в 24% случаев. Основной реакцией тромбоцитов больных 3-й группы на введение ХП было снижение суммарной активности АОС. Эта реакция наблюдалась в 58% случаев всех курсов ХТ. У больных ранним РЯ и у больных с диссеминированным опухолевым процессом и высокой продолжительностью жизни такие изменения АОС тромбоцитов можно считать компенсаторными, а у пациенток 2-й и 3-й групп — недостаточны-

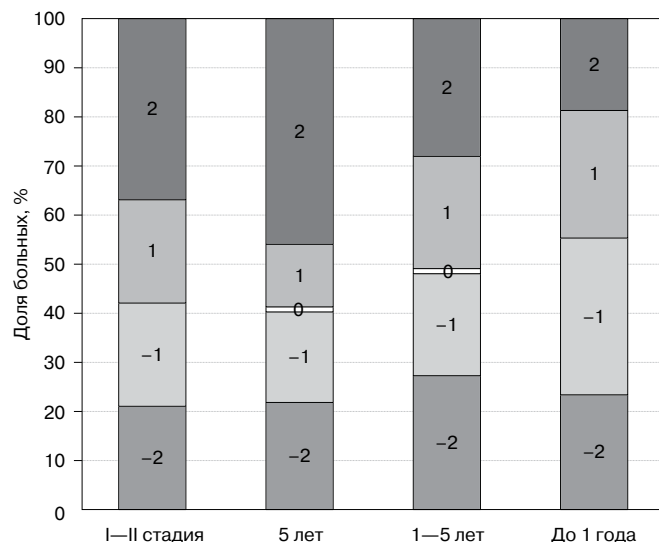


**Рисунок 2. Изменение уровня МДА в тромбоцитах в процессе ХТ у больных РЯ. 2 — увеличение более чем на 50%; 1 — увеличение менее чем на 50%; 0 — без динамики; -1 — уменьшение менее чем на 50%; -2 — уменьшение более чем на 50%.**

ми для компенсации свободнорадикального окисления в тромбоцитах после введения ХП.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что изменение уровня МДА в тромбоцитах зависит от ХП как таковых, а реакция АОС связана также с продолжительностью жизни. Это, в свою очередь, заставляет предположить изменение свойств тромбоцитов в процессе опухолевой прогрессии, в частности их ответа на ОС, вызванный проведением ХТ.

В процессе ХТ отмечены также некоторые различия в группах по стандартным общеклиническим показателям крови и данным коагулограммы. До начала ХТ самый вы-



**Рисунок 3. Изменение суммарной активности компонентов АОС в тромбоцитах в процессе ХТ у больных РЯ. 2 — увеличение более чем на 50%; 1 — увеличение менее чем на 50%; 0 — без динамики; -1 — уменьшение менее чем на 50%; -2 — уменьшение более чем на 50%.**

Таблица 2

**Корреляции уровня МДА и показателей АОС в тромбоцитах у больных РЯ до и после ХТ**

Показатель	МДА	СОД	Каталаза	GSH	GST
До — после ХТ	$r = 0,40; p < 0,001$	$r = 0,29; p < 0,001$	$r = 0,40; p < 0,001$	$r = 0,41; p < 0,001$	$r = 0,38; p < 0,001$
До ХТ — дельта на фоне ХТ	$r = -0,46; p < 0,001$	$r = -0,48; p < 0,001$	$r = -0,51; p < 0,001$	$r = -0,44; p < 0,005$	$r = -0,54; p < 0,001$

сокий уровень тромбоцитов в крови наблюдался у пациенток 3-й группы —  $393 \times 10^9/\text{л}$ . Это выше, чем у больных ранним РЯ и у больных 1-й группы —  $248 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) и  $313 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ) соответственно. В процессе ХТ количество тромбоцитов снижалось у больных с диссеминированным опухолевым процессом во всех группах, однако наиболее высокий уровень тромбоцитов сохранялся у пациенток 3-й группы. У них медиана количества тромбоцитов на всех курсах ХТ составляла  $277 \times 10^9/\text{л}$ , в то время как у больных 1-й группы —  $246 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). У больных ранним РЯ в процессе адьювантной ХТ медиана количества тромбоцитов практически не изменялась по сравнению с исходным и составляла  $227 \times 10^9/\text{л}$ . Отсрочка ХТ по причине тромбоцитопении ни в одной из групп не зафиксирована.

Анализ тромбоцитов по их среднему объему (MPV) не выявил достоверных различий между группами. Однако тенденция к увеличению MPV как до, так и после введения ХП наблюдалась у больных 3-й группы, у которых медиана значений этого показателя превышала таковую у практически здоровых женщин на 24% ( $p < 0,05$ ). У больных ранним РЯ и пациенток с диссеминированным опухолевым процессом 1-й группы повышение уровня MPV не обнаружено.

Анализ изменений реологических показателей на фоне ХТ в динамике, от первого до последнего курса, не выявил достоверных различий в изучаемых группах. Иная картина обнаружена при сравнении реологических показателей до проведения курса ХТ и на 3-и сутки после него (табл. 4). Во всех изучаемых группах на 3-и

Таблица 3

**Показатели редокс-статуса тромбоцитов у больных РЯ на фоне ХТ**

Группа	Сроки исследования	СОД, ед/мин/мг белка	МДА, мкмоль/мг белка	Каталаза, ед/мин/мг белка	GSH, мкмоль/мг белка	GST, мкмоль/мин/мг белка	
Здоровые женщины	—	27,5 (17,8—44,6)	1,46 (0,95—2,49)	0,020 (0,009—0,035)	0,130 (0,079—0,206)	0,092 (0,062—0,130)	
IA—IIA стадии	До ХТ	40,3 (32,9—51,9) <sup>a</sup>	2,0 (1,30—3,06) <sup>a</sup>	0,021 (0,015—0,030)	0,134 (0,084—0,222)	0,100 (0,085—0,131)	
	После ХТ	55,8 (35,8—62,7)	2,8 (2,12—4,04) <sup>b</sup>	0,022 (0,014—0,032)	0,166 (0,109—0,246)	0,101 (0,085—0,136)	
IIB—IV стадии	1-я группа	До ХТ	40,8 (29,3—50,5) <sup>a</sup>	2,1 (1,28—3,76) <sup>a</sup>	0,019 (0,009—0,029)	0,129 (0,071—0,246)	0,096 (0,067—0,131)
		После ХТ	46,9 (36,1—56,6)	3,0 (2,42—5,48) <sup>b</sup>	0,022 (0,012—0,036)	0,165 (0,101—0,260)	0,105 (0,077—0,134)
	2-я группа	До ХТ	38,4 (33,2—52,8) <sup>a</sup>	2,1 (1,73—4,01) <sup>a</sup>	0,018 (0,011—0,034)	0,180 (0,119—0,268) <sup>a</sup>	0,100 (0,088—0,143)
		После ХТ	40,2 (33,8—53,7)	3,0 (2,06—5,01) <sup>b</sup>	0,016 (0,011—0,023)	0,188 (0,114—0,298)	0,087 (0,067—0,123)
	3-я группа	До ХТ	44,9 (30,8—56,7) <sup>a</sup>	2,3 (1,94—4,46) <sup>a</sup>	0,025 (0,019—0,048)	0,222 (0,109—0,272) <sup>a</sup>	0,114 (0,091—0,151)
		После ХТ	40,1 (28,0—46,2)	3,3 (2,52—5,64) <sup>b</sup>	0,022 (0,016—0,031)	0,217 (0,090—0,241)	0,102 (0,073—0,130)

<sup>a</sup> $p < 0,05$  по сравнению с показателями у здоровых женщин.<sup>b</sup> $p < 0,05$  по сравнению с показателями до ХТ.

сутки после ХТ отмечены укорочение АПТВ ( $p < 0,03$ ) и рост агрегационной способности тромбоцитов ( $p < 0,04$ ). Это отражает изменения первичного тромбоцитарного и плазменного гемостаза и свидетельствует о гиперкоагуляции, развившейся после введения ХП.

Наиболее высокий уровень фибриногена как до, так и после введения ХП наблюдался у пациенток 3-й группы. У них же этаноловый тест был преимущественно слабоположительный, что является дополнительным признаком изменений коагуляционного гемостаза и усиления фибринолиза. Достоверных изменений уровней фибриногена и РКМФ после проведения ХТ в группах не выявлено.

Для того чтобы определить, есть ли связь между гематологическими характеристиками тромбоцитов и показателями их редокс-статуса до введения ХП, мы провели корреляционный анализ. Он выявил связь между уровнем МДА ( $R = 0,30$ ;  $p = 0,03$ ), активностью GST ( $R = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ) и концентрацией GSH ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ) в тромбоцитах и их средним объемом (MPV). После введения ХП обнаруженные корреляции не сохранялись.

Корреляций изучаемых редокс-показателей с количеством тромбоцитов и их агрегационной способностью не обнаружено. Полученные данные позволяют предположить гетерогенность пула тромбоцитов у больных РЯ и преимущественное появление крупных тромбоцитов с высокой метаболической и антиоксидантной активностью у больных с низкой продолжительностью жизни.

Клинический анализ показал, что тромботические осложнения на фоне ХТ наблюдались у 17 (16,7%) из 102 больных. Частота развития тромботических осложнений у больных распространенным РЯ составляла 19,5% и была высокой во всех группах, но в 3-й группе тромботические осложнения наблюдались чаще и были тяжелее. Так, в 3-й группе тромботические осложнения развились у 7 (41%) из 17 больных: фатальная ТЭЛА — у 3 (после второго и четвертого курсов), инфаркт миокарда — у 2 (после 4 курсов), ТГВ — у 2 (после первого и четвертого курсов). Из 44 больных 2-й группы тромботические осложнения наблюдались у 8 (18%): тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии — у 1 (после второго курса), ТГВ — у 7 (в процессе первых 4 курсов). Из 21 па-

Таблица 4

**Количество тромбоцитов и показатели реологии крови у больных РЯ до ХТ и на 3-и сутки после нее**

Группа		Показатель						
		Сроки исследования	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	MPV, фл	АПТВ, с	Фибриноген, мг/дл	РКМФ этаноловый тест <sup>а</sup>	Агрегация тромбоцитов (АДФ), %
Здоровые женщины		—	247 (208—280)	7,5 (7,2—9,6)	37 (28—40)	300 (200—400)	1 (1—2)	80,0 (69—88)
IA—IIA стадии		До ХТ	227 (170—330)	7,8 (7,0—9,5)	35,5 (28—38)	410 (260—480)	1 (1—2)	77,0 (63—88)
		После ХТ	217 (170—330)	8,1 (7,4—8,9)	30,8 (26—35) <sup>б</sup>	427 (274—496)	1 (1—2)	84,3 (75—94) <sup>б</sup>
IIB—IV стадии	1-я группа	До ХТ	246 (212—340)	7,5 (7,1—9,5)	33 (27—39)	428 (359—510)	1 (1—2)	80,2 (70—85)
		После ХТ	241 (204—315)	7,9 (7,3—9,1)	28 (25—37) <sup>б</sup>	413 (356—532)	1 (1—2)	85,5 (75—90) <sup>б</sup>
	2-я группа	До ХТ	260 (217—360)	8,2 (7,7—10,3)	34 (27—38)	444 (362—570)	1,5 (1—2)	80,0 (72—87)
		После ХТ	269 (220—354)	8,4 (7,5—9,6)	27 (25—31) <sup>б</sup>	417 (333—500)	1,5 (1—2)	87,5 (76—95) <sup>б</sup>
	3-я группа	До ХТ	277 (216—382) <sup>в</sup>	9,3 (7,9—11,7) <sup>г</sup>	33 (28—42)	510 (444—656) <sup>г</sup>	2 (1—3)	81,7 (66—89)
		После ХТ	270 (216—382)	8,9 (7,7—10,6)	28 (26—36) <sup>б</sup>	455 (399—580)	2 (1—3)	92,3 (77—99) <sup>б</sup>

<sup>а</sup> Результаты теста преобразованы в числовые значения, где 1 — отрицательный, 2 — слабоположительный, 3 — положительный, 4 — резко положительный.

<sup>б</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до ХТ.

<sup>в</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателями у больных РЯ I—II стадий и больных 1-й группы.

<sup>г</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателями у здоровых женщин.

циентки 1-й группы ТГВ после второго курса ХТ наблюдался у 1 (4,7%). Из 20 больных ранним РЯ, получавших адьювантную ХТ, только у 1 (5%) развился ТГВ после второго курса ХТ.

Необходимо отметить, что только в 4 (36,4%) из 11 случаев ТГВ был диагностирован на основании клинических проявлений, а в остальных — при контрольном обследовании, которое включало ультразвуковую компьютерную томографию не только брюшной полости и малого таза, но и сосудов нижних конечностей. Все пациентки с тромботическими осложнениями получали низкомолекулярный гепарин в лечебных дозах (при расчете клексана — 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки), что соответствует современным рекомендациям Ассоциации флебологов России [21].

### Клиническая значимость полученных результатов

В настоящем исследовании нас прежде всего интересовало, существует ли связь между паранеопластическим тромбоцитозом, тромбозом и выживаемостью больных распространенным РЯ. Как уже отмечалось, из 16 больных РЯ IIВ—IV стадий, у которых развились тромботические осложнения, только у 5 они были непосредственной причиной смерти. В то же время продолжительность жизни больных распространенным РЯ была различной. У больных с высокой продолжительностью жизни число случаев тромботических осложнений было менее 5%, в то время как у больных, проживших менее 1 года, — 41%. С учетом этих фактов, а также данных предшествующего анализа сначала были изучены факторы, влияющие на выживаемость (табл. 5). При однофакторном регрессионном анализе обнаружено, что наряду с классическими клиническими факторами, влияющими на выживаемость больных распространенным РЯ, такими как оптимальность операции ( $p < 0,001$ ) и эффективность ХТ первой линии ( $p < 0,0001$ ), значимыми оказались выбор метода лечения на первом этапе ( $p = 0,014$ ), сопутствующие заболевания ( $p = 0,009$ ), а также наличие тромботических осложнений в процессе ХТ ( $p = 0,004$ ).

Из лабораторных данных в анализ включены изучаемые показатели гемостаза, полученные до начала лечения, и показатели редокс-статуса тромбоцитов: уровень МДА и антиоксидантный комплекс. При одновременном увеличении активности СОД, GST и уровня GSH в тромбоцитах у первичной больной РЯ IIВ—IV стадий выше аналогичных показателей у практически здоровых женщин считали, что у пациентки есть антиоксидантный комплекс до лечения. В отсутствие указанных изменений констатировали, что указанного комплекса нет.

При однофакторном регрессионном анализе обнаружено, что из всех изучаемых лабораторных показателей тенденция к негативному влиянию на выживаемость отмечена при тромбоцитозе более  $400 \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,075$ ), гиперфибриногенемии более 400 мг/дл ( $p = 0,080$ ), увеличении MPV более 9,6 фл ( $p = 0,068$ ) и наличии антиоксидантного комплекса в тромбоцитах ( $p = 0,084$ ). Мы не можем не учитывать полученные тенденции — они подтверждают значимость сделанного ранее предположения и свидетельствуют о гетерогенности тромбоцитов и изменении их свойств в процессе опухолевой прогрессии — появлении крупных тромбоцитов с высокой анти-

оксидантной активностью у больных с низкой продолжительностью жизни.

В дальнейшем проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса с пошаговым включением значимых факторов, полученных в однофакторном анализе (табл. 6). При таком анализе из всех факторов, влияющих на выживаемость, значимыми остались не только эффективность ХТ первой линии и оптимальность операции, но и тромботические осложнения.

Для клинической интерпретации полученных данных необходимо учесть, что, во-первых, у наших больных были эпизоды не только венозного, но и артериального тромбоза; во-вторых, к тромботическим осложнениям отнесены случаи как с клиническими проявлениями, так и бессимптомные, диагностированные по результатам ультразвукового исследования сосудов при контрольном обследовании в процессе лечения, и все эти случаи были объединены; в-третьих, все больные с тромбозом получали низкомолекулярный гепарин в лечебных дозах. Поэтому можно сделать вывод, что тромбоз в процессе ХТ первой линии является фактором прогноза у больных распространенным РЯ вне зависимости от его исхода.

Следующим этапом настоящего исследования было выявление значимых факторов, влияющих на вероятность тромбоза у больных распространенным РЯ в процессе ХТ. Влияние изучаемых клинических и лабораторных данных на риск развития тромбоза представлен в табл. 7.

Как видно, статистически значимыми для тромботических осложнений оказались только клинические факторы: наличие сопутствующих заболеваний, выбор метода лечения на первом этапе комбинированного лечения и эффективность ХТ первой линии. Незначимыми оказались стадия опухолевого процесса, возраст на момент постановки диагноза, оптимальность операции, гистологический тип опухоли, а также все изучаемые лабораторные данные.

По результатам многофакторного регрессионного анализа только два клинических фактора сохраняли значимость для риска развития тромботических осложнений — наличие сопутствующих заболеваний и эффективность ХТ первой линии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано, что у больных РЯ проведение ХТ первой линии с включением производных платины сопровождается тромбозом на первых 4 курсах у 16,7% больных, при этом наличие тромбоза служит независимым фактором прогноза у больных распространенным РЯ.

Полученная нами высокая частота развития тромботических осложнений у больных РЯ согласуется с результатами других клинических наблюдений. Так, китайскими учеными проанализирована частота развития ТЭЛА у 44 тыс. госпитализированных онкологических больных. Показано, что общая частота развития ТЭЛА составляет 0,27%, при этом больные распространенным РЯ занимали второе место после больных немелкоклеточным раком легкого по данному показателю. Сделан вывод, что наличие отдаленных метастазов повышает риск развития ТЭЛА [22]. В то же время при анализе данных рандоми-

Таблица 5

**Влияние клинических факторов на общую выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным однофакторного анализа (n = 82)**

Факторы	ОР (95% ДИ)	p
<b>Клинические</b>		
Возраст на момент постановки диагноза (моложе 50 лет / старше 50 лет)	1,24 (0,85—2,09)	0,207
Стадия заболевания (IIB—IIIC / IV)	1,27 (0,79—2,02)	0,314
Сопутствующие заболевания (есть / нет)	2,01 (1,19—3,40)	0,009
Гистотип опухоли (серозная аденокарцинома / все остальные)	0,81 (0,46—1,46)	0,502
Первый этап лечения (операция / ХТ)	0,56 (0,35—0,89)	0,014
Оптимальность операции (оптимальная / неоптимальная)	0,25 (0,15—0,41)	< 0,001
Эффективность ХТ первой линии (полная, частичная регрессия / прогрессирование)	0,12 (0,07—0,21)	< 0,0001
Тромбоз (есть / нет)	2,32 (1,31—4,10)	0,004
<b>Лабораторные (до начала ХТ)</b>		
Тромбоциты ( $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$ / $< 400 \times 10^9/\text{л}$ )	1,09 (0,97—1,73)	0,075
Агрегация тромбоцитов ( $\geq 88\%$ / $< 88\%$ )	1,03 (0,96—1,39)	0,136
Фибриноген ( $\geq 400$ мг/дл / $< 400$ мг/дл)	1,30 (0,96—2,32)	0,080
АПТВ ( $< 28$ с / $\geq 28$ с)	1,21 (0,81—1,72)	0,443
РКМФ этаноловый тест <sup>a</sup> (1—2 / 3—4)	0,71 (0,41—1,26)	0,190
MPV ( $< 9,6$ фл / $\geq 9,6$ фл)	1,28 (0,96—2,18)	0,068
МДА ( $< 2,49$ мкмоль/мг белка / $\geq 2,49$ мкмоль/мг белка)	0,70 (0,63—1,39)	0,454
Антиоксидантный комплекс в тромбоцитах (нет / есть)	1,24 (0,94—2,06)	0,084

<sup>a</sup> Для удобства анализа результаты теста преобразованы в числовые значения, где 1 — отрицательный, 2 — слабо положительный, 3 — положительный, 4 — резко положительный.

зированной исследовании AGO-OVAR тромбоз на фоне ХТ препаратами платины в сочетании с паклитакселом обнаружен у 76 (2,8%) из 2743 больных, включенных в исследование. При этом отмечено, что в 50% случаев тромбоз развился на первых 4 курсах ХТ, а прогностическое значение для выживаемости больных РЯ имела только ТЭЛА [23]. Столь значимо меньшая частота тромбоза в этом исследовании, с нашей точки зрения, обусловлена критериями включения больных в исследование и методами оценки тромботических осложнений. В это исследование были включены только больные через 6 нед после первичной циторедуктивной операции, а в анализ — только клинически проявляющиеся ТЭЛА и ТГВ. В нашем исследовании из 42 больных после первичной

циторедуктивной операции ТЭЛА наблюдалась у 1 пациентки в раннем послеоперационном периоде; ТГВ с клиническими проявлениями обнаружен у 2 (4%) женщин в процессе ХТ. Таким образом, полученные нами результаты не противоречат данным других исследований и свидетельствуют о высокой частоте развития тромботических осложнений у больных с исходно неоперабельным опухолевым массивом, а также о наличии бессимптомного тромбоза.

Существует мнение, что высокая частота развития тромботических осложнений как после операции, так и в процессе ХТ обусловлена тромбозом, существующим до лечения. Показано, что обследование, включающее ультразвуковое исследование сосудов нижних конеч-

Таблица 6

**Влияние клинических факторов на выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса**

Клинический фактор	ОР (95% ДИ)	p
Оптимальность операции (оптимальная / неоптимальная)	0,354 (0,203—0,619)	0,0001
Эффективность ХТ первой линии (полная, частичная клиническая регрессия / стабилизация, прогрессирующее)	0,154 (0,084—0,281)	< 0,0001
Тромбоз (есть / нет)	2,42 (1,32—4,46)	0,004

ностей, КТ-ангиографию таза и скintiграфию легких, 72 первичных больных РЯ без клинических признаков тромбоза, позволило выявить признаки ТГВ у 18 (20,3%), а ТЭЛА — у 8 (11,1%) пациенток [24]. Авторами сделан вывод, что обследование больных с подозрением на ТГВ имеет ограниченную ценность для оценки риска развития тромботических осложнений. В нашем исследовании действительно все случаи тромбоза отмечены на фоне первых 4 курсов ХТ. Контрольное обследование больных проводилось после каждых 2 курсов ХТ и включало исследование сосудов нижних конечностей. Это позволило выявить 7 (63,6%) бессимптомных случаев ТГВ, в то время как на основании клинических проявлений ТГВ диагностирован только у 4 пациенток.

Важно отметить, что в нашем исследовании число бессимптомных случаев значительно превышает число ТГВ с клиническими проявлениями и это согласуется с данными литературы [25]. В других исследованиях показано, что у онкологических больных существует связь между бессимптомным ТГВ и последующим развитием его клинических проявлений, а также между бессимптомным ТГВ и смертностью [26]. Поэтому наша тактика активного выявления бессимптомных случаев ТГВ при каждом контрольном обследовании больных в процессе ХТ представляется целесообразной.

Результаты нашего исследования подтверждают, что ХТ препаратами платины способствует гиперкоагуляции, которая проявляется укорочением АПТВ и ростом агрегационной способности тромбоцитов на 3-и сутки после введения ХП. Однако, как показал анализ, частота развития тромботических осложнений зависела от эффективности ХТ и наличия сопутствующих заболеваний.

Связь между злокачественными новообразованиями и тромбоэмболическими осложнениями признана в 1865 г., когда А. Труссо первым сообщил о высокой частоте венозного тромбоза у пациентов с карциномой желудка. В последнее десятилетие выявлено, что существует взаимосвязь между нарушениями гемостаза и агрессивным течением целого ряда злокачественных новообразований. Основное внимание ученых сосредоточено на сложной каскадной системе коагуляционного звена гемостаза, в то время как первичный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз зачастую остается вне поля зрения. Необходимо отметить, что в последние годы в зарубежной литературе появились сообщения об участии тромбоцитов в процессах метастазирования и формирования агрессивного фенотипа злокачественных клеток.

В нашем исследовании основное внимание уделено метаболическим изменениям в тромбоцитах и их редокс-статусу до ХТ и в процессе лечения. В результате проведенного анализа обнаружено, что на выживаемость первичных больных распространенным РЯ негативно влияли выявленные до лечения тромбоцитоз более  $400 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение MPV более 9,6 фл, а также одновременное увеличение активности СОД, GST и уровня GSH в тромбоцитах выше аналогичных показателей у практически здоровых женщин. Кроме того, ХТ у больных РЯ независимо от стадии опухолевого процесса и разделения на группы сопровождалась ростом уровня МДА в тромбоцитах в среднем на 35% на 3-и сутки после введения ХП. При этом у больных ранним РЯ и больных с диссеминированным опухолевым процессом и продолжительностью жизни более 5 лет (1-я группа) отмечено компенсаторное увеличение активности АОС в тромбоцитах. Это проявлялось преимущественным ростом концентрации GSH и активности СОД. В то же время у пациенток с низкой продолжительностью жизни (3-я группа) основной реакцией АОС тромбоцитов было снижение активности.

Полученные данные позволяют предположить изменение свойств тромбоцитов в процессе опухолевой прогрессии, в частности ответа на ОС, вызванный ХТ. Аналогичные результаты получены китайскими учеными при изучении побочных эффектов цисплатина. Они показали, что цисплатин вызывает апоптоз тромбоцитов по пути ERK-сигнализации, а также индуцирует рост внутриклеточного содержания активных форм кислорода и  $\text{Ca}^{2+}$  и активацию ферментативной АОС тромбоцитов. Активация ферментативной АОС в тромбоцитах, в свою очередь, препятствует апоптозу тромбоцитов, индуцированному цисплатином. Авторами сделан вывод, что такие изменения в тромбоцитах после введения цисплатина сопровождаются нарушением их функции [27].

Такой показатель, как MPV, не очень хорошо знаком онкогинекологам. Значимость увеличения MPV как фактора риска развития тромбоэмболических осложнений показана в популяционном исследовании [28]. В других исследованиях было выявлено, что увеличение MPV связано с ростом смертности от острого инфаркта миокарда и увеличением скорости рестеноза после пластики коронарных сосудов [29]. Кроме того, повышенный MPV независимо от других клинических факторов был связан с неблагоприятным прогнозом при острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения [30].

Таблица 7

**Влияние клинических и лабораторных факторов на риск развития тромбоза у больных РЯ IIВ–IV в процессе ХТ первой линии по данным однофакторного регрессионного анализа (n = 82)**

Факторы	Коэффициент регрессии $\beta$	p
<b>Клинические</b>		
Возраст на момент постановки диагноза (моложе 50 лет / старше 50 лет)	-0,083	0,410
Стадия заболевания (IIВ–IIС / IV)	0,113	0,263
Сопутствующие заболевания (есть / нет)	0,262	0,008
Гистологический тип опухоли (серозная аденокарцинома / все остальные)	-0,034	0,736
Первый этап лечения (операция / ХТ)	-0,248	0,031
Оптимальность операции (оптимальная / неоптимальная)	-0,138	0,169
Эффективность ХТ первой линии (полная, частичная регрессия / прогрессирование)	-0,264	0,011
<b>Лабораторные (до начала ХТ)</b>		
Тромбоциты ( $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$ / $< 400 \times 10^9/\text{л}$ )	0,234	0,072
Агрегация тромбоцитов ( $\geq 88\%$ / $< 88\%$ )	0,170	0,373
Фибриноген ( $\geq 400$ мг/дл / $< 400$ мг/дл)	0,210	0,196
АПТВ ( $< 28$ с / $\geq 28$ с)	0,123	0,440
РКМФ этаноловый тест <sup>a</sup> (1–2 / 3–4)	0,191	0,192
MPV ( $\geq 9,6$ фл / $< 9,6$ фл)	0,185	0,134
МДА ( $\geq 2,49$ мкмоль/мг белка / $< 2,49$ мкмоль/мг белка)	0,070	0,454
Антиоксидантный комплекс (есть / нет)	0,244	0,342

<sup>a</sup> Для удобства анализа результаты теста преобразованы в числовые значения, где 1 — отрицательный, 2 — слабо положительный, 3 — положительный, 4 — резко положительный.

Л. И. Бурячковская и соавт., изучая взаимосвязь между морфологией и функциональной активностью тромбоцитов, показали, что большие сферические тромбоциты, отсутствующие в крови здоровых лиц и появляющиеся при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, обладают повышенной активностью и способностью к спонтанной агрегации [31]. Подобных исследований при онкопатологии в доступной литературе мы не обнаружили. Таким образом, полученные нами результаты, а также данные литературы позволяют высказать предположение о гетерогенности пула тромбоцитов у больных РЯ и преимущественном появлении крупных тромбоцитов с высокой метаболической и антиоксидантной активностью у больных с низкой продолжительностью жизни.

Тромбоциты играют важную роль в организме: участвуют в гемостазе и тромбозе, а также в различных биологических процессах, в том числе в репарации повреждений различных органов и тканей, ангиогенезе, врожденном и адаптивном иммунном ответе, регенерации печени [32]. Исследования, проведенные учеными из Массачусетского института (США), указывают, что роль тромбоцитов при злокачественном новообразовании неизмеримо шире. После активации тромбоциты изменяют форму и секретируют факторы роста, хемокины и протеазы, модифицируют свойства опухолевых клеток, делая их более агрессивными и способными к метастатическому росту. Одним из таких секретируемых тромбоцитами факторов является трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ . Он индуцирует эпителиально-мезенхималь-



ную трансформацию опухолевых клеток, в результате которой они приобретают подвижность и автономность. Другим не менее важным следствием взаимодействия тромбоцитов с клетками опухоли является активация в них сигнальных путей. Ключевую роль в этом играет транскрипционный фактор NF-κB, который участвует, например, в регуляции иммунного ответа и способствует синтезу в опухолевых клетках белков с антиоксидантными свойствами, обеспечивающих выживание опухолевых клеток [33].

На основании данных, включенных в настоящее исследование, мы не можем ответить на вопрос, отражением каких именно функциональных свойств являются обнаруженные нами изменения активности метаболических процессов в тромбоцитах.

Проведенное нами исследование имеет ряд особенностей. Одним из несомненных его достоинств является то, что все данные о развитии тромбоза получены проспективно, а данные о выживаемости — в процессе длительного наблюдения за больными. Другой особенностью является то, что включение больных в исследование закончилось в марте 2007 г., когда эра «золотого стандарта» только начиналась. Поэтому только 30% больных распространенным РЯ были пролечены по схеме паклитаксел + цисплатин. Таким образом, для оценки влияния этой схемы на риск возникновения тромбоза требуется дополнительное исследование. Тем не менее с учетом общей практики здравоохранения полученные нами данные о целесообразности коррекции системы гемостаза на фоне ХТ актуальны. Кроме того, данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают важную роль активности метаболических процессов в тромбоцитах у больных РЯ и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

## ВЫВОДЫ

1. Тромботические осложнения на фоне ХТ первой линии с включением производных платины являются независимым фактором прогноза у больных распространенным РЯ (ОР 2,42 при 95% ДИ 1,32—4,46;  $p = 0,004$ ).

2. У больных РЯ ХТ препаратами платины способствует гиперкоагуляции, что проявляется укорочением АПТВ на 14% и ростом агрегационной способности тромбоцитов на 9,5%, а уровня МДА в них — на 35% на 3-и сутки после введения ХП и сопровождается тромботическими осложнениями на первых 4 курсах у 16,7% больных.

3. Частота и тяжесть тромботических осложнений на фоне ХТ первой линии с включением производных платины зависит от эффективности проводимой ХТ ( $p = 0,011$ ) и сопутствующих заболеваний ( $p = 0,008$ ). Это свидетельствует о целесообразности профилактики тромбоза у больных диссеминированным РЯ с сопутствующими заболеваниями в процессе первых 4 курсов ХТ, а также у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне лечения.

4. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей на основании клинических проявлений диагностирован в 4 (36,4%) из 11 случаев. Это свидетельствует о целесообразности включения ультразвуковой компьютерной томографии сосудов нижних конечностей в стандарты контрольного обследования на фоне ХТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Урманчеева А. Ф. Лекарственная терапия рецидивирующего рака яичника // Сиб. онкол. журн. — 2010. — Т. 39, № 3. — С. 28—33.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer. J. Clin. — 2012. — Vol. 62. — P. 10—29.
3. Khorana A. A., Connolly G. C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 4839—4847.
4. Kawaguchi R., Furukawa N., Kobayashi H. Cut-off value of D-dimer for prediction of deep venous thrombosis before treatment in ovarian cancer // J. Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 23, N 2. — P. 98—102.
5. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 187—96.
6. Acidosis downregulates platelet haemostatic functions and promotes neutrophil proinflammatory responses mediated by platelets / Etulain J., Negrotto S., Carestia A., Pozner R. G., Romaniuk M. A., D'Atri L. P., Klement G. L., Schattner M. // Thromb. Haemost. — 2012. — Vol. 107, N 1. — P. 99—110.
7. Trikha M., Nakada M. T. Platelets and cancer: implications for antiangiogenic therapy // Semin. Thromb. Hemost. — 2002. — Vol. 28, N 1. — P. 39—44.
8. Labelle M., Begum S., Hynes R. O. Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis // Cancer Cell. — 2011. — Vol. 20, Issue 5. — P. 576—590.
9. Белоногов Р. Н. Редокс-зависимая модификация белков у больных раком легкого: Дис... канд. биол. наук. — Новосибирск, 2010. — 131 с.
10. Oxidative stress-induced posttranslational modifications of human hemoglobin in erythrocytes / Xiang W., Weisbach V., Sticht H., Seebahn A., Bussmann J., Zimmermann R., Becker C. M. // Arch. Biochem. Biophys. — 2013. — Vol. 529, N 1. — P. 34—44.
11. The causes of cancer revisited: «mitochondrial malignancy» and ROS-induced oncogenic transformation — why mitochondria are targets for cancer therapy / Ralph S. J., Rodriguez-Enriquez S., Neuzil J., Saavedra E., Moreno-Sánchez R. // Mol. Aspects Med. — 2010. — Vol. 31, N 2. — P. 145—170.
12. Glutathione-dependent regulation of platelet aggregation with neutrophils and tumor cells / Gorudko I. V., Shamova E. V., Shishlo L. M., Mukhortova A. V., Prokhorova V. I., Panasenko O. M., Gusev S. A., Cherenkevich S. N. // Biofizika. — 2012. — Vol. 57, N 1. — P. 93—98.
13. Panaxydol induces apoptosis through an increased intracellular calcium level, activation of JNK and p38 MAPK and NADPH oxidase-dependent generation of reactive oxygen species / Kim J. Y., Yu S. J., Oh H. J., Lee J. Y., Kim Y., Sohn J. // Apoptosis. — 2011. — Vol. 16, N 4. — P. 347—358.
14. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: Наука, 2001. — 343 с.
15. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analit. Biochem. — 1978. — Vol. 86. — P. 271—278.
16. Beauchamp Ch., Fridovich J. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. // Anal. Biochem. — 1971. — Vol. 44, N 1. — P. 276—287.
17. Beers R. F., Sizer J. W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // J. Biol. Chem. — 1952. — Vol. 195. — P. 133—140.
18. Tietze F. Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione application to mammalian blood and other tissues // Anal. Biochem. — 1968. — Vol. 27. — P. 502—522.
19. Habig W. H., Jakoby W. B. Assays for differentiation of glutathione-S-transferases // Meth. Enzymol. — 1981. — Vol. 77. — P. 398—405.
20. Шоно Н. И. Метод определения белка по Брэдфорду: область применения, преимущества, недостатки // Лаб. дело. — 1989. — № 4. — С. 4—7.
21. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология. — 2010. — Т. 4 (выпуск 2). — С. 3—37.
22. Solid malignancies complicated with pulmonary embolism: clinical analysis of 120 patients / Ma S. Q., Lin Y., Ying H. Y., Shao Y. J., Li X. Y., Bai C. M. // Chin. Med. J. (Engl). — 2010. — Vol. 123, N 1. — P. 29—33.

23. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group / Fotopoulou C., du Bois A., Karavas A. N., Trappe R., Aminossadati B., Schmalfeldt B., Pfisterer J., Sehouli J. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, N 16. — P. 2683—2689.

24. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer / Satoh T., Oki A., Uno K., Sakurai M., Ochi H., Okada S., Minami R., Matsumoto K., Tanaka Y. O., Tsunoda H., Homma S., Yoshikawa H. // *Br. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 97, N 8. — P. 1053—1057.

25. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients / Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G., Olsson C. G., Vaitkus P. T., Goldhaber S. Z. // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 874—879.

26. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients / Vaitkus P. T., Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G., Olsson C. G., Goldhaber S. Z. // *Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 93. — P. 76—79.

27. Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway / Zhang W., Zhao L., Liu J., Du J., Wang Z., Ruan C., Dai K. // *Thromb. Res.* — 2012. — Vol. 130, N 1. — P. 81—91.

28. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study, Tromsø, Norway / Brækken S. K., Mathie-

sen E. B., Njølstad I., Wilsgaard T., Størmø J., Hansen J. B. // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8. — P. 157—162.

29. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / Chu S. G., Becker M. D., Berger P. B., Bhatt D. L., Eikelboom J. W., Konkle B., Mohler E. R., Reilly M. P., Berger J. S. // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8, N 1. — P. 148—156.

30. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? / Greisenegger S., Endler G., Hsieh K., Tentschert S., Mannhalter C., Lalouschek W. // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 1688—1691.

31. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки / Бурячковская Л. И., Учитель И. А., Сумароков А. Б., Попов Е. Г. // *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.* — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 43—50.

32. Данилов И. П. Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме // *Мед. новости.* — 2008. — № 9. — С. 17—19.

33. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment / Martinez-Outschoorn U. E., Pavlides S., Howell A., Pestell R. G., Tanowitz H. B., Sotgia F., Lisanti M. P. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2011. — Vol. 43, N 7. — P. 1045—1051.

Поступила 12.09.2013

*Natalia Gennadievna Kormosh<sup>1</sup>, Konstantin Pavlovich Laktionov<sup>2</sup>,  
Oksana Vasilievna Somonova<sup>3</sup>, Erna Gasparovna Gorozhanskaya<sup>4</sup>*

## THROMBOSIS AS A PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN CANCER

<sup>1</sup> MD, PhD, Physician, Female Reproductive System Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>2</sup> MD, PhD, DSc, Professor, Head, Female Reproductive System Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>3</sup> MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnosis Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>4</sup> MD, PhD, DSc, Physician, Clinical Diagnosis Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Female Reproductive System Tumor Department,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh.,  
Moscow, RF, 115478; e-mail: nkormosh@hotmail.com

Patients with ovarian cancer receiving chemotherapy are at high risk of thrombosis. The purpose of this study was to assess the role of redox-status of platelets, incidence and risk factors of thrombosis on first line chemotherapy and survival of ovarian cancer patients. The study was performed in 102 patients with ovarian cancer receiving platinum-based chemotherapy within multimodality treatment at Surgical Department No. 8, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS during 1998 through 2007 and continuing on follow-up and treatment till March, 2012. Thrombosis developed in 19.5% of patients with advanced ovarian cancer during the first 4 cycles of chemotherapy with 63.6% of cases being asymptomatic. Thrombosis proved to be an independent factor of prognosis and its frequency and severity depended upon response to therapy and comorbidities. By regression analysis baseline parameters such as platelet count  $400 \times 10^9/l$  or more, platelet volume more than 9.6 fl in association with elevation in superoxide dismutase, glutathione-S-transferase and platelet glutathione levels higher than in practically healthy women were associated with a poorer survival rather than with the risk of thrombosis. It was concluded that patients with advanced ovarian cancer and comorbidities during the first 4 chemotherapy courses and those who progressed on therapy do need thrombosis prophylaxis. Doppler ultrasound of leg veins should be included into standard assessments during chemotherapy.

**Key words:** ovarian cancer, chemotherapy, thrombosis, platelet redox-status.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Марина Викторовна Киселева<sup>1</sup>, Марина Михайловна Карпейкина<sup>2</sup>,  
Елена Владимировна Комарова<sup>3</sup>, Ирина Владимировна Малинова<sup>4</sup>,  
Максим Сергеевич Денисов<sup>5</sup>, Кирилл Викторович Чудаков<sup>6</sup>

### ВОЗМОЖНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<sup>1</sup> Д. м. н., заведующая, отделение новых медицинских технологий ФГБУ МРНЦ Минздрава России  
(249036, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

<sup>2</sup> Научный сотрудник, отделение новых медицинских технологий ФГБУ МРНЦ Минздрава России  
(249036, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

<sup>3</sup> К. б. н., старший научный сотрудник, отделение новых медицинских технологий ФГБУ МРНЦ Минздрава России  
(249036, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

<sup>4</sup> К. б. н., старший научный сотрудник, отделение новых медицинских технологий ФГБУ МРНЦ Минздрава России  
(249036, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

<sup>5</sup> Аспирант, отделение новых медицинских технологий ФГБУ МРНЦ Минздрава России  
(249036, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

<sup>6</sup> Переводчик, отделение новых медицинских технологий ФГБУ МРНЦ Минздрава России  
(249036, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, г. 4)

Адрес для переписки: 249036, РФ, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4,  
ФГБУ МРНЦ Минздрава России, отделение новых медицинских технологий,  
Марина Михайловна Карпейкина; e-mail: karp.m.m@mail.ru

В настоящее время метод криоконсервации ткани яичника все чаще входит в комплексное лечение женщин со злокачественными опухолями. Основная цель криоконсервации ткани яичника — сохранение генетического материала у пациенток молодого возраста до проведения гонадотоксичной химио- и лучевой терапии для реализации репродуктивной функции в период стойкой ремиссии. В 2012 г. в ФГБУ МРНЦ Минздрава России была выполнена первая в нашей стране ортотопическая трансплантация яичниковой ткани пациентке, ранее прошедшей курс радиойодтерапии по поводу рака щитовидной железы. С целью оценки эффективности ортотопической трансплантации проводилось динамическое исследование овариального резерва. Полученные данные продемонстрировали тенденцию к восстановлению репродуктивного потенциала пациентки.

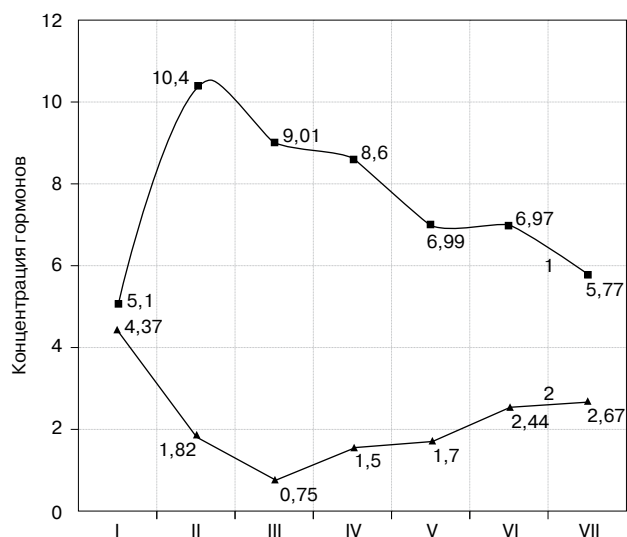
**Ключевые слова:** овариальный резерв, витрификация ткани, трансплантация.

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли щитовидной железы занимают около 2%. По данным ВОЗ, за последние 10 лет заболеваемость выросла в 2 раза. Рост заболеваемости отмечается преимущественно у лиц молодого возраста. У женщин рак щитовидной железы (РЩЖ) возникает в 3 раза чаще, чем у мужчин [1]. Современные методы лечения дифференцированного РЩЖ дают хорошие отдаленные результаты. При папиллярном раке 10-летняя выживаемость после радикального лечения составляет более 90% [2]. В такой

ситуации сохранение детородной функции является важнейшей составляющей реабилитации. Для абляции остатков ткани щитовидной железы после тиреоидэктомии и для лечения рецидивов используется радиойодтерапия (РИТ) [3]. Применение <sup>131</sup>I может нарушать репродуктивную функцию за счет тропности к железам внутренней секреции. По некоторым данным, лечение дифференцированного рака щитовидной железы с использованием <sup>131</sup>I способствует сокращению продолжительности фертильной жизни и приближает естественную менопаузу [4].

Одна из перспективных методик сохранения фертильности — криоконсервация яичниковой ткани с последующей трансплантацией. Продолжительность функционирования трансплантированной ткани варьирует от





**Рисунок. Динамика изменения гормонального статуса на протяжении периода наблюдения.** 1 — ФСГ, МЕ/л; 2 — АМГ, нг/мл.

I. До лечения. II. После лечения. III. До трансплантации. IV. Через 1 мес после трансплантации. V. Через 2 мес после трансплантации. VI. Через 3 мес после трансплантации. VII. Через 6 мес после трансплантации.

Работа поддержана грантом Минобрнауки РФ № 8298 от 23.10.2012 г. «Разработка и внедрение протоколов декриоконсервации витрифицированной ткани яичника онкологических пациентов с целью оптимального восстановления процессов фолликулогенеза в системах *in vivo* и *in vitro*» (исполнитель — ФГБУ МРНЦ Минздрава России).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Thyroid cancer in children and adolescents / Fassina A., Rupolo M., Pelizzo M. R., Casara D. // *Tumori*. — 1994. — Vol. 80. — P. 257—262.
2. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — СПб: Питер, 2006. — 386 с.
3. Mazzaferri E. L., Jhiang S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97, N 5. — P. 418—428.
4. Ceccarelli C., Canale D., Vitti P. Radioactive iodine (131 I) effects on male fertility // *Curr. Opin. Urol.* — 2008. — Vol. 18, N 6. — P. 598—601.
5. Samuel S. K. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2012. — Vol. 29. — P. 489—493.
6. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation / Dittrich R., Lotz L., Keck G., Hoffmann I., Mueller A., Beckmann M. W., van der Ven H., Montag M. // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97. — P. 387—390.
7. Shaw J. M., Oranratnachai A., Trounson A. O. Fundamental cryobiology of mammalian oocytes and ovarian tissue // *Theriogenology*. — 2000. — Vol. 1, N 53. — P. 59—72.

Поступила 26.09.2013

*Marina Victorovna Kiseleva<sup>1</sup>, Marina Mikhailovna Karpeikina<sup>2</sup>,  
Elena Vladimirovna Komarova<sup>3</sup>, Irina Vadimovna Malinova<sup>4</sup>,  
Maxim Sergeevich Denisov<sup>5</sup>, Kirill Victorovich Chudakov<sup>6</sup>*

## POSSIBILITY FOR OVARIAN FUNCTION RECOVERY IN CANCER PATIENTS

<sup>1</sup> MD, PhD, DSc, Head, Novel Medical Technologies Department, MRRC, RF Health Ministry (4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga Region, RF, 249036)

<sup>2</sup> MD, Researcher, Novel Medical Technologies Department, MRRC, RF Health Ministry (4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga Region, RF, 249036)

<sup>3</sup> PhD, Senior Researcher, Novel Medical Technologies Department, MRRC, RF Health Ministry (4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga Region, RF, 249036)

<sup>4</sup> PhD, Senior Researcher, Novel Medical Technologies Department, MRRC, RF Health Ministry (4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga Region, RF, 249036)

<sup>5</sup> MD, Postgraduate Student, Novel Medical Technologies Department, MRRC, RF Health Ministry (4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga Region, RF, 249036)

<sup>6</sup> Translator, Novel Medical Technologies Department, MRRC, RF Health Ministry (4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga Region, RF, 249036)

Address for correspondence: Karpeikina Marina Mikhailovna, Novel Medical Technologies Department, MRRC, RF Health Ministry, 4, ul. Koroleva, Obninsk, Kaluga Region, RF, 249036; e-mail: karp.m.m@mail.ru

Cryopreservation of ovarian tissue is increasingly used in the multimodality treatment of women with cancer. The main purpose of the ovarian tissue cryopreservation is to preserve the patient's fertility before gonadotoxic chemo- and radiotherapy. The first in this country orthotopic transplantation of ovarian tissue was made in a woman previously treated by radioactive iodine for thyroid cancer at the MRRC in 2012. Monitoring of changes in the ovarian reserve was carried out to assess efficacy of the orthotopic transplantation. The results demonstrated a trend to recovery of the patient's reproductive potential.

**Key words:** ovarian reserve, tissue vitrification, transplantation.

## ДИСКУССИЯ

*Злата Валерьевна Григорьевская<sup>1</sup>*

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

<sup>1</sup> К. м. н., старший научный сотрудник, лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, Григорьевская Злата Валерьевна; e-mail: zlatadoc@list.ru

Онкологические больные составляют особую группу больных. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. Анализ результатов аутопсий в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН показал, что инфекции являются причиной смерти 75% пациентов. Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются. Особого внимания заслуживают инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами. Отмечен значительный рост частоты госпитальных инфекций, вызванных устойчивыми грамотрицательными бактериями: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и продуцирующими карбапенемазы штаммами *Klebsiella pneumoniae*. Странами Европейского союза и Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития резистентности патогенных микроорганизмов. В США проблема распространения резистентных возбудителей рассматривается как угроза национальной безопасности. Необходима разработка четких стратегий профилактики и лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, у онкологических больных.

**Ключевые слова:** резистентность, госпитальные инфекции, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, продуцирующие карбапенемазы штаммы *Klebsiella pneumoniae*.

Проблема инфекций в течение многих столетий волнует лучшие умы человечества. В начале прошлого века британский бактериолог Александр Флеминг впервые выделил пенициллин из плесневых грибов *Penicillium notatum*. Его работу продолжили Говард Флори и Эрнст Борис Чейн. Открытие пенициллина кардинально изменило ход истории. Началась эра активного развития антимикробной терапии. Казалось, проблема инфекций решена навсегда. Однако совсем скоро стало очевидно, что это не так. На смену старым инфекциям приходят новые, более активные и совершенные. Борьба с ними становится все сложнее и сложнее. Сейчас наибольшую проблему представляют инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами [1—3].

Онкологические больные составляют особую группу больных. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов обще-

го профиля. В 70% случаев госпитальные инфекции развиваются после хирургического лечения. При этом 24—29% послеоперационных инфекционных осложнений составляют раневые инфекции, 42—45% — инфекции мочевыводящих путей, 10—19% — инфекции дыхательных путей, 2—5% — инфекции кровотока [4; 5]. В 1993 г. в классической работе E. Lohde и соавт. были представлены результаты многофакторного анализа факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений у 2033 больных, которым было проведено 2318 операций. С помощью компьютерной статистической программы SPSS были проанализированы 278 переменных. В результате удалось достоверно показать более высокий риск развития послеоперационных инфекций у онкологических больных — 74,1% против 25,9% у больных, не имевших онкологического заболевания [4].

Причин для развития инфекций у онкологических больных достаточно. Основными из них являются дефекты иммунной системы, многократные инвазивные манипуляции, длительные госпитализации, длительные

и многократные курсы антимикробной терапии. Риск возникновения инфекции повышается вследствие цитостатической и лучевой терапий, а также вследствие расширенных и комбинированных хирургических вмешательств. В процессе хирургического вмешательства микроорганизмы проникают в исходно стерильные или заселенные нормальной микрофлорой органы и ткани, что приводит к изменению местных и общих иммунных реакций организма и может явиться фактором риска развития инфекции в послеоперационном периоде [3; 6—8]. Часто хирургическому вмешательству предшествует химиолучевое лечение, в процессе которого повреждаются не только опухолевые, но и здоровые клетки организма, в том числе клетки, ответственные за уничтожение патогенных микроорганизмов. В процессе полихимиотерапии происходит подавление кроветворения. В результате развивается лейко- и тромбоцитопения. При глубокой лейкопении число нейтрофилов не превышает  $0,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ . Риск развития инфекционных осложнений напрямую зависит от глубины нейтропении и ее длительности. Подсчитано, что за один день пребывания в стационаре у больного с нейтропенией примерно наполовину меняется микрофлора кожи и кишечника, при этом обычные грамположительные аэробные и анаэробные бактерии замещаются аэробными грамотрицательными [7; 8]. Кроме того, онкологические больные длительно получают антимикробную терапию препаратами широкого спектра действия. Это связано с частыми инфекционными осложнениями на фоне панцитопении после расширенных и комбинированных хирургических вмешательств. Как следствие, происходят гибель нормальной микрофлоры кожных покровов и слизистых и замещение ее госпитальными штаммами. Чаще всего инфекционные осложнения у таких пациентов вызваны ассоциациями госпитальных микроорганизмов.

Все эти факторы в комплексе способствуют усугублению иммунодефицита у онкологических больных, и риск развития инфекции у них увеличивается. Лечение в таких случаях становится непростой задачей, требующей слаженной работы микробиологов и клиницистов [1; 2; 7—10].

Анализ результатов аутопсий в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН показал, что инфекции являются причиной смерти 75% пациентов [1].

Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются. Особое внимание заслуживают инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами [1; 2; 8; 10—13].

Эта проблема актуальна для клиник всех стран. В 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения опубликована «Глобальная Стратегия по сдерживанию антибактериальной резистентности» [14]. Странами Европейского союза и Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития резистентных штаммов и их распространения, разработаны соответствующие национальные программы [5; 10; 14—16]. В США проблема распространения резистентных микроорганизмов рассматривается как угроза национальной безопасности [10; 16]. По данным официальной статистики, госпитальные инфекции ежегодно становятся причиной смерти 90 000 человек и при-

водят к экономическим затратам, равным 4,5 млрд долларов [10].

Развитию резистентности и распространению устойчивых штаммов в клинике способствуют множество факторов. Основные среди них — отсутствие мер инфекционного контроля и эпидемиологической политики стационара. При несоблюдении правил асептики и антисептики существует опасность обсеменения объектов больничной среды и инфицирования других пациентов — кросс-контаминации. Кросс-контаминация заключается в передаче возбудителя от одного пациента другому через медицинское оборудование, предметы ухода, перчатки, руки медицинского персонала. Кроме того, при кросс-контаминации между микроорганизмами возможны взаимодействие и обмен генетической информацией с последующим формированием новых, более устойчивых возбудителей [17]. Важным фактором является также нерациональное использование антимикробных препаратов: длительная (7 дней или более) профилактика хирургической инфекции препаратами широкого спектра действия, несоблюдение частоты введения препаратов, использование низких доз и коротких курсов терапии, не соответствующих клиническим стандартам [6; 10]. Все это способствует селекции резистентности, формированию и распространению устойчивых штаммов в стационаре.

В последние годы отмечен значительный рост частоты госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Достаточно длительное время всю мировую медицинскую общественность волновали инфекции, вызванные устойчивыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, представляют серьезную проблему для стационара любого профиля. В 16% случаев *Pseudomonas aeruginosa* является возбудителем инфекций дыхательных путей, в 12% случаев — инфекций мочевыводящих путей, в 8% случаев — раневых инфекций и в 10% случаев — инфекций кровотока. Атрибутивная летальность инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, достигает 30%, а при инфекциях нижних дыхательных путей — 40—50% [13]. *Pseudomonas aeruginosa* обладает множественными механизмами резистентности [2; 3; 6]. Ее устойчивость формируется достаточно быстро уже на этапе первой линии антибактериальной терапии. Однако при оценке данных исследования MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) — глобальной исследовательской программы по изучению и мониторингу случаев резистентности микроорганизмов в клиниках разных стран — значительного нарастания резистентности *Pseudomonas aeruginosa* в 1999—2008 гг. не отмечено.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН количество штаммов *Pseudomonas aeruginosa* за последние 5 лет достоверно не изменилось. В настоящий момент наметилась тенденция к снижению частоты ее выделения. По сравнению с 2008 г. можно отметить достоверное увеличение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к большинству групп антибактериальных препаратов. На сегодняшний день только 9,7% штаммов являются чрезвычайно резистентными — XDR (extremely-drug-resistant).

Несколько лет назад весь мир всколыхнула новая проблема — *Acinetobacter baumannii*. Как о возбудителе инфекции об *Acinetobacter baumannii* впервые заговорили в конце прошлого столетия, когда в клиники США из стран Ближнего Востока доставляли большое количество солдат с инфицированными огнестрельными ранами. Стандартная терапия раневой инфекции была малоэффективна. Удивительно, но при микробиологическом исследовании раневого отделяемого вместо ожидаемых грамположительных микроорганизмов была выделена неферментирующая грамотрицательная палочка — *Acinetobacter baumannii*. Прошло несколько лет, и об этом микроорганизме заговорил весь мир. Сейчас это один из наиболее проблемных госпитальных микроорганизмов, устойчивый практически ко всем имеющимся на сегодняшний день антибактериальным препаратам. *Acinetobacter baumannii* — свободно живущий сапрофит, обладающий высокой устойчивостью во внешней среде. Естественными средами обитания *Acinetobacter baumannii* являются почва и вода. Микроорганизм способен переносить значительные колебания температуры, pH и влажности и обладает различными механизмами устойчивости: выработкой бета-лактамаз, мутацией пориновых белков (OprD), системой эффлюкса [2; 7; 8; 17; 18]. Все эти факторы в комплексе обуславливают высокую устойчивость штаммов *Acinetobacter baumannii* и частые неудачи в лечении больных с инфекцией, вызванной мультирезистентными (MDR — multi-drug resistant) и чрезвычайно резистентными штаммами *Acinetobacter baumannii*. Наиболее остро патогенность *Acinetobacter baumannii* проявляется у пациентов после длительной искусственной вентиляции легких и массивной кортикостероидной терапии, а также у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и т. д. Смертность от инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *Acinetobacter baumannii*, по данным разных авторов, составляет 25—40%, а при инфекциях нижних дыхательных путей — 60—80% [10—12; 19; 20].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН за последние 5 лет частота выделения *Acinetobacter baumannii* увеличилась в 2,2 раза. С 2010 г. отмечается рост резистентности штаммов *Acinetobacter baumannii*. Чувствительность *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам в настоящий момент практически отсутствует, а 59,6% штаммов обладают чрезвычайной резистентностью к антибактериальным препаратам.

Еще одной серьезной проблемой в течение последних нескольких лет являются инфекции, вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими металло-бета-лактамазы (карбапенемазы) [10—12; 20]. Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, устойчивы почти ко всем известным на сегодняшний день антибиотикам и в 40—50% случаев приводят к смерти пациента [10]. В США в 2009—2010 гг. 13% инфекций кровотока были вызваны продуцирующими карбапенемазы штаммами *Klebsiella pneumoniae* [12].

Наиболее часто бактерии семейства *Enterobacteriaceae* вырабатывают карбапенемазы OXA-48, KPC, VIM-1, NDM-1 (Нью-Дели металло-бета-лактамаза) [10]. Карбапенемазы способны гидролизовать практически все бета-лактамы антибиотиков и в сочетании с другими

механизмами резистентности делают бактерию устойчивой почти ко всем известным препаратам. Штамм, продуцирующий NDM-1, был впервые выделен у гражданина Швеции индийского происхождения, поступившего в больницу Нью-Дели в 2008 г. с инфекцией мочевых путей. Большинство штаммов, продуцирующих DM-1, выделены в Индии, Пакистане и Бангладеш. Однако были случаи выделения таких штаммов в США, Канаде, Франции, Германии, Швеции, Великобритании, Гонконге и других странах [10—12; 20]. Выяснили, что плазмиды, кодирующие blaNDM-1, посредством конъюгации и активного горизонтального переноса могут быстро распространяться между различными видами бактерий, в том числе неродственными [20]. Недавно blaNDM-1 были обнаружены у *Acinetobacter baumannii* и *Vibrio cholerae*.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие OXA-48, являются одними из самых распространенных в мире [10; 12]. Инфекции кровотока, вызванные бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующими OXA-48, характеризуются плохим прогнозом и в 70% случаев приводят к смерти [10; 11].

В течение последних 3 лет в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН также появились штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие OXA-48. С 2010 г. их количество увеличилось с 8,6 до 36,1%. В сентябре 2013 г. была зафиксирована вспышка инфекции, вызванная штаммами *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазы. Летальность при инфекциях кровотока составила 66,1%.

Таким образом, проблема инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, чрезвычайно актуальна для онкологической клиники. Необходима разработка четких стратегий профилактики и лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными возбудителями, у онкологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Н. В. Применение клиндамицина при профилактике и лечении инфекционных осложнений в онкологической клинике // Антибиотики и химиотерапия. — 1994. — №2—3. — С. 52—56.
2. Сидоренко С. В., Тишков В. И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44. — С. 263—306.
3. Mandel G. L. Principles and Practice of Infections Diseases. — 16th ed. — Elsevier Churchill Livingstone, 2010. — 4320 p.
4. Lohde E., Muller S., Luck M. Analysis of risk factors for postoperative infectious complications // 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, 27 June — 2 July, 1993. — P. 728—729.
5. Antimicrobial Agent Use. Infectious Diseases Society of American (IDSA). — USA [Электронный ресурс]. — URL: [http://www.idsociety.org/Antimicrobial\\_Agents/](http://www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents/) (дата обращения: 01.09.2013).
6. Гринберг А. А., Гусятин С. Н. Профилактика аугментинем (амоксциллин/клавуланатом) послеоперационных инфекционных осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — Т. 45, №3. — С. 7—8.
7. Давыдов М. И., Дмитриева Н. В. Инфекции в онкологии. — М.: Практическая медицина, 2009. — 472 с.
8. Glauser M. P., Pizzo P. A. Management of infections in Immunocompromised Patients. — London: WB Saunders, 2000. — 473 p.
9. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среды их возбудителей / Сидоренко С. В., Резван С. П., Еремина Л. В., Поликарпова С. В., Карбак В. И., Меньшикова Е. Д., Тишков В. И., Черкашин Е. А., Белобородов В. Б. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — №2—3. — С. 33—41.



10. Center for Disease Control and Prevention. — USA [Электронный ресурс]. — URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (дата обращения: 27.08.2013).

11. Emergence of Metallo-Beta-Lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia / Poirel L., Revathi G., Bernabeu S., Nordman P. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2010. — N 54. — P. 4914—4916.

12. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae // *Eurosurveillance*. — 2012. — N 17. — P. 27.

13. Wang C. Y., Jermg J. S., Cheng K. Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2006. — N 12. — P. 63—68.

14. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. — Geneva, 2001 — P. 90 [Электронный ресурс]. — URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf) (дата обращения: 27.08.2013).

15. National Intelligence Estimate: The Global Infections Disease Threat and Its Implications for the United States. National Intelligence Council. — USA, 2000. — P. 65 [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.wilsoncenter.org/sites/default/files/Report6-3.pdf> (дата обращения: 01.09.2013).

16. Strategic Implications of Global Health. ICA. — USA, 2008. — P. 54 [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.state.gov/documents/organization/113592.pdf> (дата обращения: 01.09.2013).

17. Гончаров Е. А. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* в ожоговом и реанимационном отделении: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 151 с.

18. Разработка стратегических направлений терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii* / Дмитриева Н. В., Григорьевская З. В., Дьякова С. А., Ключникова И. А., Петухова И. Н. // *Сибирский Онкологический Журнал*. — 2012. — №4. — С. 11—19.

19. Dent L. L., Marshall D. R., Pratap S. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital // *BMC Infectious Diseases*. — 2010. — N 10. — P. 196.

20. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, blandm-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India / Yong D., Toleman M. A., Giske C. G., Cho H. S., Sundman K., Lee K., Walsh T. R. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2009. — N 53. — P. 5046—5054.

Поступила 15.09.2013

*Zlata Valerievna Grigorievskaya*<sup>1</sup>

## URGENCY OF THE PROBLEM OF HOSPITAL INFECTIONS IN CANCER PATIENTS

<sup>1</sup> MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Grigorievskaya Zlata Valerievna, Laboratory for Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.

Cancer patients are a special category characterized by more frequent and more severe infectious complications as compared to general patient population. As demonstrated by *post mortem* examination, infection was the cause of death in 75% of patients treated at the N. N. Blokhin RCRC, RAMS. The risk and frequency of hospital infections are continuously increasing worldwide. Most notable are infections caused by resistant pathogens. There is a considerable rise in hospital infections caused by resistant gram-negative bacteria, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains. The European Union and American countries have adopted pathogen resistance prevention strategies as national priorities. The USA considers propagation of resistant pathogens as a threat to national security. There is an unmet need in clear strategies for prevention and treatment of severe infections caused by resistant pathogens in cancer patients.

**Key words:** resistance, hospital infections, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains.

## ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Г. И. ДЕЙЧМАН (1927—2013)

6 декабря 2013 г. в возрасте 86 лет ушла из жизни руководитель лаборатории противоопухолевого иммунитета, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Галина Исааковна Дейчман.

Судьба Галины Исааковны была яркой и интересной. Она родилась в Москве. В возрасте 8 лет отец взял Гаю с собой в Японию, куда был направлен на работу в посольство. Эта страна осталась для нее любимой на всю жизнь. После ареста отца в 1937 г. Гаю отправили на пароходе в Россию. Потом были учеба в школе в Троицке Свердловской области, куда Гаю с мамой и старшей сестрой сослали как членов семьи изменника родины; гибель на фронте сестры, в память о которой в 2010 г. Галина Исааковна издала книгу «Сто писем с фронта»; переезд в Сталинабад (ныне Душанбе), куда маму Галины Исааковны пригласили на работу в медицинский институт. В тот же институт Галя поступила на учебу. Позже в Ленинграде Галина Исааковна окончила аспирантуру и защитила кандидатскую диссертацию, затем в 1959 г. вернулась в Москву.

Галина Исааковна Дейчман работала в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН с января 1959 г., когда была принята на должность младшего научного сотрудника в отдел этиологии и патогенеза опухолей. В 1959—60 гг. Г. И. Дейчман организовала первый в СССР музей опухолеродных вирусов, который стал методическим центром по работе с этими материалами. В 1968 г. Г. И. Дейчман защитила докторскую диссертацию «Иммунологические аспекты вирусного канцерогенеза (экспериментальное исследование)». С 1972 г. и до конца жизни Галина Исааковна была руководителем созданной ею лаборатории противоопухолевого иммунитета в Институте канцерогенеза.

Всю свою жизнь Галина Исааковна Дейчман посвятила науке. Проф. Г. И. Дейчман являлась международно признанным специалистом в области противоопухолевого иммунитета. Научными приоритетами Галины Исааковны были работы по предотвращению первичных



опухолей (SV40) у животных, подвергнутых специфической иммунизации во время латентного периода; изучению механизмов вирус-инфицированного противоопухолевого иммунитета; исследованию онкогенной активности цитомегаловируса у обезьян; утрате специфического трансплантационного опухолевого антигена в метастазах опухолей; подавлению противоопухолевого иммунитета вакциной БЦЖ; исследованию роли эффекторов естественного иммунитета в противоопухолевой защите и прогрессии опухолей; определению скорости отбора злокачественных опухолевых клеток

и обнаружению новых дискретных характеристик таких клеток *in vivo*; подавлению гематогенных метастазов сарком в легких при трансфузии аллогенного костного мозга здоровых доноров.

Результаты научных исследований проф. Г. И. Дейчман опубликованы в 130 работах, которые еще при жизни автора были признаны классическими и стали широко цитироваться в мировой научной литературе. Под руководством Галины Исааковны Дейчман было выполнено 12 кандидатских и 2 докторские диссертации. В 1994 г. ей было присвоено звание профессора, в 2002 г. она получила почетное звание «Заслуженный деятель науки».

Служение науке и борьба за ее идеалы были главным делом жизни Галины Исааковны Дейчман. Она была строгой и бескомпромиссной, честной и принципиальной, не терпела халтуры и фальши, никогда не лицемерила и не терялась в трудных ситуациях, стремилась к достижению справедливости, которая ей казалась абсолютно необходимой в жизни и науке. Галина Исааковна была отзывчивым и глубоко порядочным человеком, надежным, добрым, умным другом и наставником. Память о Галине Исааковне Дейчман навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
Коллеги, ученики, друзья*

## ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН»

Журнал «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» состоит из следующих разделов: «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики», «Обзорные статьи», «Хроники», «Дискуссия».

Статьи для разделов «Экспериментальные исследования» и «Клинические исследования» должны состоять из реферата, введения, описания материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения и списка литературы; статьи для раздела «Случай из практики» — из реферата, краткой исторической справки (по желанию авторов), описания клинического наблюдения, обсуждения (по желанию авторов), заключения и списка литературы; статьи для разделов «Обзорные статьи» и «Клинические лекции» — из реферата, отдельных разделов (по желанию авторов), заключения и списка литературы.

Статья должна быть представлена в виде файла формата RTF на дискете или CD и распечатана в 2 экземплярах. В основном файле должны содержаться текст статьи, таблицы, подписи и надписи к рисункам, список литературы. Кроме того, на дискете или CD должны быть записаны рисунки (каждый в виде отдельного файла). Штриховые и тоновые рисунки (фотографии, рентгенограммы и т. д.), т. е. растровая графика, должны быть сохранены в виде файлов формата TIF или JPEG, графики и диаграммы (векторная графика) — в виде файлов формата EPS. Если автор не работает с современными программными пакетами для создания векторной графики, можно присылать графики в виде файла Microsoft Excel с обязательным приложением в виде таблицы с данными, которые использованы для построения графика.

Обзорные статьи не должны превышать 24 страницы, оригинальные статьи и клинические лекции — 12 страниц, описания клинических наблюдений, рационализаторских предложений, хроникальных заметок, рецензий — 4 страницы текста.

Весь текст должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал. Ширина полей: левое — 30 мм, верхнее — 20 мм, правое — 15 мм, нижнее — 20 мм. Текст должен быть выровнен по левому краю и не должен содержать переносов. Все страницы должны быть пронумерованы.

После названия статьи следует указать имена, отчества (полностью) и фамилии авторов, их ученые звания и должности, полное название учреждений (в том числе названия отделений, НИИ), в которых работают авторы, с указанием адреса, почтового индекса и e-mail. Кроме того, необходимо указать контактное лицо, адрес для переписки и e-mail (нужно иметь в виду, что все эти данные будут опубликованы). Затем должен следовать реферат, в котором кратко, без рубрикации должны быть указаны цель исследования, материалы и методы (количество больных, используемая методика), полученные автором результаты и основные выводы. Рекомендуемый объем

реферата — 500—1000 печатных знаков. В конце реферата автор приводит ключевые слова работы (не более 5).

Статья должна быть написана ясно, четко, лаконично, тщательно выверена авторами, не должна содержать повторов и исправлений. Наименования единиц (физических величин, результатов анализов) необходимо приводить по системе СИ. Сокращения допустимы только в отношении часто встречающихся в статье терминов. Они приводятся при первом вхождении в круглых скобках и в дальнейшем используются по всему тексту. Если сокращений больше 10, следует создать список сокращений. В тексте необходимо использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов следует писать с большой буквы.

По тексту нужно дать ссылки на все таблицы и рисунки (например, табл. 1, рис. 1). Они должны быть размещены в соответствующих по смыслу абзацах и последовательно пронумерованы. Рисунки и таблицы нумеруются отдельно.

Таблицы должны быть компактными, иметь название, не повторять графики. Размерность величин следует указывать через запятую. Таблица не должна содержать пустых ячеек (отсутствие данных должно отмечаться тире, «нет данных» или специальным примечанием). Все уточнения и локальные сокращения выносятся в подтабличные примечания. Каждое примечание нужно располагать с новой строки, помечать надстрочной буквой (а, б, в и т. д.).

Размер каждого рисунка должен быть не менее 10 × 10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать указанным выше требованиям. Подпись к рисунку должна быть лаконичной, точно соответствовать его содержанию. Если несколько рисунков идут под общей подписью, то сначала приводят ее, а затем названия отдельных рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать методику микроскопии, увеличения, метод окраски материала.

Все формулы должны быть тщательно выверены автором, набраны или встроены в формат текстового редактора. В формулах необходимо размечать строчные и прописные, латинские и греческие, подстрочные и надстрочные буквы и символы. Используемые автором сокращения должны быть разъяснены под формулой.

Список литературы должен быть кратким и содержать не более 20 ссылок для статей из разделов «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики» и не более 100 ссылок для обзорных статей. Литературные источники перечисляют в списке литературы в порядке цитирования. В тексте статьи ссылки на номер источника представляют в квадратных скобках.

Ссылки должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы. Все литературные источники, перечисленные в списке литературы, должны иметь соответствующую ссылку в тексте. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включают ссылки на неопубликованные работы. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных.

В каждой ссылке должны быть указаны все авторы. Если авторов не более трех, их фамилии и инициалы пишут в начале ссылки, затем следуют название работы и выходные данные издания, если авторов четыре и более, то сначала пишут название работы, затем фамилии и инициалы всех авторов, затем выходные данные издания. Это касается ссылок на любые издания: книги, журналы, сборники и т. д.

Иванов И. И. Хронические гастриты. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

При ссылке на книгу следует указывать авторов, название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы (если автор ссылается на всю книгу, то пишется 150 с., если — на ее часть, то указывается С. 145—150), например:

Баадер В. Ю. Биогаз: теория и практика. — 3-е изд. — М.: Колос, 1986. — 148 с.

Schrier R. Manual of nephrology. — 4th ed. — New York: Little, Brown and company, 1995. — P. 170—187.

При ссылке на главу из книги, написанной коллективом авторов, указывают авторов главы и ее название, затем название книги, ее редакторов, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы, например:

Кэйн Д. Этические и правовые основы медицинской помощи // Гинекология по Эмилю Новаку: Пер. с англ. / Под ред. Д. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М.: Практика, 2002. — С. 14—18.

Cain J. Principles of patient care // Novak's Gynecology / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 14—18.

При ссылке на журнал указывают авторов, название статьи, журнала (в традиционном сокращении), год, том, номер (может быть только том или номер) и страницы, например:

Заварзин Г. А. Трофические связи в метаногенном сообществе // Известия РАН. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. // Гастроэнтерология. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Fallowfield L. J. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial // BMJ. — 1990. — Vol. 3, N 5. — P. 575—580.

При ссылке на сборник статей указывают авторов, название статьи, сборника, место издания, год, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Отопление и вентиляция. — Иркутск, 1994. — С. 34—36.

При ссылке на тезисы докладов указывают авторов, затем название тезисов, конференции, сроки ее проведения, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Тез. докл. Всерос. науч.-тех. совещ., г. Иркутск, 19—21 апр. 1994 г. — С. 34—36.

Bailees M. D. The professional-client relationship // Proceedings of 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, 23—28 Aug, 1998. — P. 596.

При ссылке на диссертации или авторефераты указывают автора, затем название диссертации, место и дату написания, страницы, например:

Бредикис Ю. И. Анатомическое и экспериментальное обоснование пункции сердца: Дис... канд. мед. наук. — М., 1957. — 157 с.

При этом используются следующие сокращения: «Дис... канд. мед. наук», «Дис... д-ра мед. наук», «Автореф. дис... канд. мед. наук», «Автореф. дис... д-ра мед. наук».

При ссылке на журналы, представленные в электронном доступе, следует указывать авторов и название статьи, название электронного журнала, год, номер, электронный адрес и дату обращения, например:

Иванова И. И. Развитие металлопроизводства в эпоху раннего металла [Электронный ресурс] // Вестн. РФФИ. — 1997. — №2. — URL: <http://www.rfbr.ru> (дата обращения: 01.01.2008).

Один из печатных вариантов работы должен быть обязательно подписан всеми авторами и руководителем подразделения, в нем должны содержаться контактные телефоны и e-mail.

Все статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала, которая имеет право отклонить работу из-за несоответствия профилю и требованиям журнала. В случае отказа в публикации редакция высылает авторам письмо с объяснением его причин. Плата за публикацию не взимается.

Редакция журнала осуществляет научное и литературное редактирование статей, обязуется информировать авторов обо всех смысловых изменениях, возникающих при редактировании их работ (это не касается литературной правки).

Статьи, ранее опубликованные в других журналах или сборниках, не принимаются к публикации.

Передача рукописи в редакцию журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» означает, что авторы статьи дают согласие на ее размещение в свободном доступе на сайтах [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru) и [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Адрес редакции: 115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН».  
Телефон редакции: +7-499-324-5537. E-mail: [vestnikronc@mail.ru](mailto:vestnikronc@mail.ru)