

*С.Ю. Чикина¹, И.Д. Копылев¹, М.В. Самсонова¹, А.Л. Черняев¹, Т.Л. Пашкова¹,
В.В. Чижиков², И.Б. Зборовская², А.Г. Татосян², Н.Е. Чернеховская³,
Н.А. Глаголев⁴, П.М. Котляров⁴, А.Г. Чучалин¹*

МАРКЕРЫ РАННИХ СТАДИЙ РАКА ЛЕГКОГО У ЛИКВИДАТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

¹ НИИ пульмонологии МЗ РФ, ² НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН,
³ кафедра эндоскопии РМАПО, ⁴ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва

EARLY-STAGE LUNG CANCER MARKERS IN LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT

*S.Yu. Chikina, I.D. Kopylev, M.V. Samsonova, A.L. Chernenyaev, T.L. Pashkova, V.V. Chizhikov, I.B. Zborovskaya,
A.G. Tatocyan, N.E. Chernekhovskaya, N.A. Glagolev, P.M. Kotlyarov, A.G. Chuchalin*

Summary

Persons exposed to inhaled radionuclides are at high risk for lung cancer, primarily, due to lung fibrosis development. This work studied lung fibrotic changes and lung cancer genetic markers in liquidators of the Chernobyl accident consequences. The study involved 33 men worked at the Chernobyl station area in 1986–1987, aged from 37 to 65 years (average 45.45 ± 0.95 ; $M \pm m$), and 10 control group men comparable on the age, hazards, social and occupational status, lung pathology, but had never exposed to radiation.

Lung function tests, fibreoptic bronchoscopy, histological examination of lung and bronchi tissues biopsy specimens, and lung computed tomography were performed. Oncogene *c-myc*, *Ki-67* proliferation marker, and a deletion in the short arm of the chromosome 3 were investigated in the bronchial epithelium.

The lung fibrosis was detected in 13 (42.4%) liquidators and in no-one of the control group. The liquidators also had more bronchial epithelium dysregenerative changes with significant prevalence of basement cell hyperplasia (0.58 ± 0.09 and 0.2 ± 0.13 cases in the groups accordingly, $p < 0.05$). Meanwhile the control group had no mild dysplasia at all and demonstrated severe dysplasia rather more frequently (0.2 ± 0.13 vs 0.06 ± 0.04 in the liquidators, $p < 0.05$). The liquidators showed the 3p deletion in the bronchial epithelium cells more often (0.21 ± 0.07 and 0.1 ± 0.1 accordingly, $p < 0.05$) and tended to show other genetic lung cancer markers quite more frequent either.

The correlation was found between the lung fibrosis and 3p deletion presence ($r = 0.45$, $p < 0.05$) and also between a pneumonia number anamnestically and *Ki-67* expression in the liquidators' group ($r = 0.46$, $p < 0.05$). The second patients' group did not demonstrated such the correlations.

Thus, chronic respiratory pathology liquidators develop lung fibrosis earlier than other patients with the similar lung pathology. Basement cell hyperplasia and some oncogenes (3p deletion, *c-myc*) encounter considerably more often in liquidators that likely to be poor prognostic signs for lung cancer occurrence. Therefore, the Chernobyl accident liquidators are at higher risk for lung cancer compared to the similar lung pathology patients without radiation exposure.

Резюме

Лица, ингаляровавшие радионуклиды в результате профессиональных воздействий либо неблагоприятной экологической обстановки, имеют высокий риск заболевания раком легкого, в первую очередь, за счет развития пневмофиброза. В данной работе исследовались фиброзные изменения легочной ткани и ряд генетических маркеров рака легкого у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии. В исследование вошли 33 ликвидатора (все мужчины) в возрасте от 37 до 65 лет (в среднем $45,4 \pm 0,95$ года; $M \pm m$) и 10 мужчин группы сравнения, сравнимые с "ликвидаторами" по возрасту, вредным привычкам, социально-бытовым и профессиональным условиям, характеру и длительности бронхолегочной патологии, но не контактировавшие с радиацией.

Пациентам проводились исследования легочной функции, фибробронхоскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием ткани бронхов и легких, компьютерная томография легких. В биоптатах определяли онкоген *c-myc* и маркер пролиферации *Ki-67*, делецию в коротком плече 3-й хромосомы.

Среди ликвидаторов пневмофиброз был выявлен у 13 (42,4%) человек, в группе сравнения не выявлен ни у кого. Также у ликвидаторов чаще, чем в группе сравнения, встречались дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия с достоверным преобладанием базальноклеточной гиперплазии ($0,58 \pm 0,09$ и $0,2 \pm 0,13$ случаев соответственно по группам, $p < 0,05$). Вместе с тем в группе сравнения совсем не обнаруживалась дисплазия 1 ст. и несколько чаще встречалась дисплазия 3 ст. ($0,2 \pm 0,13$ в группе сравнения и $0,06 \pm 0,04$ у ликвидаторов, $p < 0,05$). Делеция 3p в клетках бронхиального эпителия у ликвидаторов определялась достоверно чаще, чем в группе сравнения ($0,21 \pm 0,07$ и $0,1 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$). Имеется тенденция к более частому обнаружению в группе ликвидаторов и других генетических маркеров.

Корреляционный анализ показал достоверную связь между наличием пневмофиброза и делеции в коротком плече 3-й хромосомы ($r = 0,45$, $p < 0,05$), а также между числом перенесенных пневмоний и экспрессией Ki-67 в группе ликвидаторов ($r = 0,46$, $p < 0,05$). В группе сравнения такой зависимости не получено.

Таким образом, у ликвидаторов с ХОБЛ фиброз легочной ткани развивается значительно раньше, чем у обычных больных ХОБЛ. У ликвидаторов достоверно чаще обнаруживаются базальноклеточная гиперплазия и генетические маркеры рака легкого (делеция 3p, *c-myc*), что является прогностически неблагоприятным фактором в развитии этого заболевания. В результате ликвидаторы имеют больший риск заболевания раком легкого по сравнению с обычными больными ХОБЛ.

К концу XX века в мире произошел бурный рост заболеваемости и смертности от рака легкого. Рак легкого стал наиболее часто встречающейся формой рака, как среди мужского, так и среди женского населения земного шара. В России в 1998 г. заболеваемость раком легкого составила 74,8 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак органов дыхания занимает первое место [22]. Немалый вклад в этот процесс вносят факторы окружающей среды и не только хорошо известные в этом плане табачный дым, асбест и ряд тяжелых металлов, но и радионуклиды, которые попадают в атмосферу при авариях на АЭС и других радиационных катастрофах. Так, отмечается повышение заболеваемости раком легкого в районах с усиленным радиационным фоном, а также у лиц, работавших на радиационных производствах [9,13,18,21,25].

Генез рака легкого представляет собой многостадийный процесс, который начинается с дегенеративных изменений эпителия дыхательных путей, таких, как базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия и дисплазия различной степени выраженности. Следующей ступенью является рак *in situ* [21,22,28,29,31]. Уже на этих этапах происходит повреждение генома клеток бронхиального эпителия. Также показано, что в развитии радиационного рака легкого периферической локализации важное значение имеет пневмофиброз как фоновый процесс [9,11,24].

Вместе с тем существующие сегодня рутинные методы диагностики рака легкого практически не позволяют обнаружить опухоль на ранней стадии — стадии *carcinoma in situ*, когда условия для её лечения и прогноз наиболее благоприятны [3,21–23]. Именно этим объясняется возрастающий интерес онкологов к различным генетическим маркерам рака, которые по чувствительности превосходят все ис-

пользуемые в клинической практике методы выявления опухолей.

Спектр генетических нарушений при каждом гистологическом типе опухоли носит индивидуальный характер, но тем не менее наблюдаются определенные закономерности генных повреждений, что дает возможность использовать ряд структурных и функциональных изменений генома в качестве специфических маркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение.

К наиболее ранним генетическим маркерам рака легкого можно отнести делецию на коротком плече 3-й хромосомы (3p), мутированный ген *p53*, онкоген *bcl-2* и ряд других [7,10–11,26–28].

Делеция — утрата генетического материала — на коротком плече 3-й хромосомы (3p), на участках *3p14 — 3p21* и *3p25* наиболее часто встречается при раке легкого. Она выявляется в 100% случаев мелкоклеточного и в 60–65% случаев немелкоклеточного рака [7,24]. Очевидно, что на данном участке расположены гены-супрессоры опухолевого роста, инактивация которых ведет к развитию опухоли. Потеря гетерозиготности в зоне 3p была описана и в случаях пренеопластических повреждений бронхиального эпителия у пациентов, не имеющих опухолей, а также в карциномах *in situ*. Она определяется уже на стадии начальной гиперплазии. Это позволяет расценивать потерю генетического материала на коротком плече 3-й хромосомы как наиболее ранний генетический признак злокачественности, который может определяться до клинических проявлений рака легкого, а также использовать данный признак при дисрегенераторных изменениях бронхиального эпителия у больных ХОБЛ для определения риска развития у них рака легкого [26,28].

Онкоген *c-myc* находится в тесном взаимодействии с двумя другими важными генами: *p53* и *bcl-2*, активность которых определяет либо инициацию

апоптоза (*p53*), либо неконтролируемую пролиферацию клетки (*bcl-2*) [29]. Высокая экспрессия *c-myc* выявляется в 100% случаев при всех гистологических типах рака легкого [11]. И хотя этот онкоген нельзя отнести к ранним генетическим онкомаркерам, тем не менее уровень активности *c-myc* в неопухолеванной клетке определяет её готовность к пролиферации либо — в противном случае — к апоптозу как защитному механизму при повреждениях клеточного генома.

Накоплено большое количество данных о взаимосвязи между высоким пролиферативным статусом, низким уровнем дифференцировки клеток и суперэкспрессией *myc*-генов [10,11,26,28].

Целью проведенного нами исследования было выявление фиброзных изменений в легочной ткани и исследование активности ряда генетических маркеров рака легкого у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии в плане поиска методов ранней диагностики этого заболевания.

В НИИ пульмонологии МЗ РФ с 1993 г. наблюдается группа участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания.

В настоящее исследование вошли 33 ликвидатора (все мужчины) в возрасте от 37 до 65 лет (в среднем $45,45 \pm 0,95$ года; $M \pm m$), 91% из них — курильщики с индексом курения (*pack-year*) от 0,4 до 34 (в среднем $16,04 \pm 2,04$). Двадцать восемь (84,8%) человек в первые дни работы на ЧАЭС ощущали першение в горле, сухой кашель, одышку при физической нагрузке, ринит; 5 (15,2%) пациентов не отмечали изменений самочувствия во время пребывания в районе ЧАЭС.

Никто из пациентов ни до, ни после работы на ЧАЭС не контактировал с радиацией и другими вредными профессиональными факторами.

Группу сравнения составили 10 мужчин, страдающие хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой, сравнимые с “ликвидаторами” по возрасту, вредным привычкам, социально-бытовым и профессиональным условиям, характеру и длительности бронхолегочной патологии, но не имевшие в течение всей жизни контакта с вредными профессиональными факторами, в частности, с радиацией (табл.1).

Таблица 1

Общие характеристики сравниваемых групп

	Группа “ликвидаторов” (n=33)	Группа сравнения (n=10)
Возраст, годы	45,45±0,95	46,7±2,26
Индекс курения, <i>pack-years</i>	16,04±2,04	24,0±3,82
Стаж болезни, годы	9,42±0,41	9,55±2,51

В программу исследования, кроме общеклинического обследования и рутинной рентгенографии органов грудной клетки, входили бодиплетизмография и диффузионный тест (в бодикамере “2800 Transmural Body Box”, *SensorMedics Corp.*), фибробронхоскопия (под местной анестезией 2% раствором лидокаина фибробронхоскопом “*Fujinon X-100*”) с браш-биопсией бронхиального эпителия, бронхобиопсией и биопсией легочной ткани и последующим гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием биоптатов, компьютерная томография легких (на компьютерном томографе “*Somatom-CR*” с шагом 8 мм и толщиной среза 8 мм).

Иммуногистохимически с использованием специфических антител с флюоресцентной меткой определяли онкоген *c-myc* и маркер пролиферации *Ki-67* в бронхиальном эпителии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со стандартным ДНК-зондом выявляли делецию в коротком плече 3-й хромосомы в клетках бронхиального эпителия.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета статистических программ “*Statgraphics*”.

В клиническом отношении обе группы пациентов были практически одинаковы: хронический обструктивный бронхит, хронический необструктивный бронхит и бронхиальная астма диагностировались в обеих группах примерно с одинаковой частотой (среди “ликвидаторов” бронхиальная астма диагностирована у 11 (33,3%) больных, хронический обструктивный бронхит — у 6 (18,2%) больных, хронический необструктивный бронхит — у 16 (48,5%) человек. В группе сравнения те же заболевания выявлялись у 3 (30%), 2 (20%) и 7 (70%) пациентов соответственно. Ни у кого из пациентов не было клинических признаков диффузного интерстициального фиброза и опухолевого процесса в легких.

Пациенты обеих групп переносили пневмонии в возрасте после 20 лет, причем выяснено, что среди лиц группы сравнения пневмонии в анамнезе встречаются достоверно чаще: $0,64 \pm 0,17$ случаев в группе “ликвидаторов” и $1,48 \pm 0,4$ в группе сравнения ($p < 0,05$).

Показатели функции внешнего дыхания в среднем не выходили за пределы нормальных величин как в группе ликвидаторов, так и в группе сравнения. Также не обнаружено существенных изменений диффузионной способности легких (табл.2).

При рентгенологическом обследовании признаки диффузного пневмосклероза выявлены у 32 (96,7%) “ликвидаторов” и у 5 (50%) пациентов группы сравнения; диффузной эмфиземы — у 19 (57,6%) и 5 (50%) человек соответственно.

По результатам гистологического и компьютерно-томографического исследования в группе “ликвидаторов” пневмофиброз был выявлен у 13 (42,4%) человек, в группе сравнения не выявлен ни у кого из пациентов. Практически во всех случаях пневмофиб-

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания в обеих группах

Функциональные показатели	"Ликвидаторы"	Группа сравнения
FVC, % от должн.	96,25±3,72	102,3±9,2
FEV ₁ , % от должн.	88,3±4,22	85,6±11,13
VC, % от должн.	99,61±3,24	101,78±6,66
TLC, % от должн.	108,97±2,16	122,68±7,10
RV, % от должн.	132,55±6,12	166,84±1,56
DLCO, % от должн.	89,15±3,09	90,5±6,35
DLCO/Va, % от должн.	64,94±2,21	62,0±4,03

роз носил очаговый характер, причем очаги имели маленькие размеры и поэтому не были видны на обычных рентгенограммах легких. Лишь у одного "ликвидатора" как по гистологическим, так и по компьютерно-томографическим данным диагностирован диффузный легочный фиброз.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов показало некоторое преобладание дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия у "ликвидаторов" с достоверным преобладанием базальноклеточной гиперплазии. Вместе с тем обращает внимание, что в группе сравнения совсем не обнаружено дисплазии I ст. и несколько чаще, чем в группе "ликвидаторов", встречалась дисплазия III ст. (табл.3).

Исследование генетических маркеров обнаружило достоверное превышение частоты встречаемости делеции в 3p в клетках бронхиального эпителия у "ликвидаторов". Также имеется тенденция к увеличению в группе "ликвидаторов" встречаемости и других генетических маркеров (табл.4).

Проведен анализ корреляционной зависимости частоты обнаружения изучаемых маркеров рака легкого от возраста, длительности заболевания, индекса курения, перенесенных пневмоний, степени бронхиальной обструкции и диффузионной способности

Таблица 3

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов

	"Ликвидаторы"	Группа сравнения
Пневмофиброз	0,42±0,09*	0,1
Базальноклеточная гиперплазия	0,58±0,09*	0,2±0,13
Плоскоклеточная метаплазия	0,58±0,09	0,4±0,16
Дисплазия I ст.	0,06±0,04	0
II ст.	0,27±0,45	0,2±0,13
III ст.	0,06±0,04	0,2±0,13

Примечание. * — $p < 0,05$

легких, гистологических изменений. Обнаружена достоверная корреляция между наличием пневмофиброза и делеции в коротком плече 3-й хромосомы ($r=0,45$, $p < 0,05$), а также между числом перенесенных пневмоний и экспрессией Ki-67 в группе "ликвидаторов" ($r=0,46$, $p < 0,05$). В группе сравнения такой зависимости не получено.

Таким образом, у ликвидаторов Чернобыльской аварии достоверно чаще выявляются пневмофиброз и делеция в коротком плече 3-й хромосомы с достоверной корреляцией между этими признаками.

Разница в частоте выявления других онкомаркеров недостоверна, но тем не менее можно говорить о тенденции к более частой их встречаемости в группе "ликвидаторов". Иными словами, больные ХОБЛ, не контактировавшие с радиоактивными веществами, тоже имеют риск развития злокачественных новообразований легких за счет многолетнего курения и хронического воспалительного процесса в дыхательной системе, но степень его несколько ниже, чем у лиц с поражением дыхательных путей радионуклидами, хотя, согласно результатам функциональных и гистологических исследований, тяжесть ХОБЛ в обеих группах примерно одинакова. В то же время "ликвидаторы" достоверно реже болели пневмониями после их работы в районе ЧАЭС по сравнению с обычными больными ХОБЛ. Считается, что пневмония утяжеляет течение ХОБЛ. Вероятно, поэтому в группе сравнения несколько чаще наблюдаются тяжелые дисплазии. Разную частоту пневмоний у ликвидаторов и обычных больных ХОБЛ можно объяснить тем, что ликвидаторы, вошедшие в данную группу, в течение 5–7 лет практически постоянно получают бронхолитическую и муколитическую терапию, а при обострениях хронического гнойного бронхита — антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью высеваемого из мокроты возбудителя. Пациенты, составившие группу сравнения, как правило, не имели регулярного медицинского наблюдения и лечения по поводу ХОБЛ.

Характерной чертой поражения людей в районе Чернобыльской АЭС было не только внешнее облучение, но и ингаляционное воздействие радиоактивных элементов на дыхательные пути [14,15,24]. Ингалированные радионуклиды в соединении с грунтовой пылью (так называемая "чернобыльская пыль") сохраняются в бронхоальвеолярном пространстве

Таблица 4

Сравнение генетических маркеров

	"Ликвидаторы"	Группа сравнения
Del 3p (случаи)	0,21±0,07*	0,1±0,1
c-тус (баллы)	3,38±0,40	2,75±1,09
Ki-67 (%)	25,93±4,02	10,63±8,80

Примечание. * — $p < 0,05$

многие годы, являясь источниками внутреннего облучения. Клиническим маркером ингаляции радиоактивных частиц является так называемый синдром острого ингаляционного поражения верхних дыхательных путей в виде ринита, першения в горле, сухого кашля, затрудненного дыхания. Позже, при обследовании в нашей клинике, в цитоплазме альвеолярных макрофагов "ликвидаторов" были обнаружены специфические включения, содержащие химические элементы радиоактивного топлива, металлоконструкций АЭС и грунта, что подтвердило факт ингаляционного воздействия радионуклидов на респираторный тракт [1,12,16,19,20].

В то же время известно, что фиброгенные пылевые частицы (асбест, кремний и др.), накапливаясь в легочной ткани, приводят к развитию интерстициального фиброза [2,27,30,31]. Аналогичные изменения легких описаны и у лиц, подвергшихся облучению (после лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний внелегочной локализации, у работников плутониевого, уранового и других радиохимических производств) [8,17]. В последнем случае фиброзные изменения преимущественно локализируются в нижних отделах правого легкого, что, по-видимому, связано с особенностями легочного кровотока [17].

Однако описанный в литературе радиационный фиброз возникал после воздействия высоких доз радиации, в то время как ликвидаторы Чернобыльской аварии прибыли в район ЧАЭС, когда общий радиационный фон был уже значительно снижен [6,15].

Все эти факторы приводят к выводу, что преобладание частоты пневмоний в группе сравнения свидетельствует о том, что выявленный у ликвидаторов пневмофиброз является в большей степени результатом воздействия радионуклидов, а не банального воспалительного процесса.

Таким образом, выявление пылевых частиц, содержащих радионуклиды, в альвеолярных макрофагах лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидов, позволяет предполагать развитие у этих лиц в ближайшем будущем радиационного фиброза, а следовательно, и значительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями органов дыхания.

Выводы

1. У "ликвидаторов", страдающих ХОБЛ, фиброз легочной ткани развивается значительно раньше, чем у обычных больных ХОБЛ.
2. В группе "ликвидаторов" достоверно чаще, чем в группе обычных больных ХОБЛ, встречается базальноклеточная гиперплазия, что можно расценить как прогностически неблагоприятный фактор в отношении рака легкого.
3. Исследуемые маркеры рака легкого (делеция 3p, *c-myc*) также чаще встречаются у ликвидаторов, чем у обычных больных ХОБЛ, что также являет-

ся серьезным фактором риска в развитии рака легкого.

4. Таким образом, лица, подвергшиеся ингаляционному воздействию радионуклидов в ходе ликвидационных работ на ЧАЭС, имеют больший риск заболевания раком легкого по сравнению с больными ХОБЛ, не подвергавшимися такому воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосова С.П. Особенности клинического течения хронического бронхита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
2. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. Пульмонология 2000; 3: 10-18.
3. Вахлаков А.Н., Лепихин Н.М., Мудров В.Б. Современные аспекты диагностики рака легкого. Кремлев. мед. Клин. вестн. 1998; 5: 1-5.
4. Власов П.А., Квачева Ю.В. Патология легких при остром радиационном поражении. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 65-75.
5. Власов П.А., Квачева Ю.В. Патоморфологическое исследование легочных инфекционных осложнений острой лучевой болезни у лиц, погибших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 23-27.
6. Международный Чернобыльский проект: Техн. докл. Международного Консультативного Комитета. Женева; 1989.
7. Зборовская И.Б., Татосян А.Г. Молекулярно-генетические маркеры при раке легкого: онкогены и гены-супрессоры. В кн.: Новое в терапии рака легкого. М.: Bristol Myers Squibb; 1997. 5-17.
8. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Киев: Здоровья; 1989.
9. Коган Е.А. Рак легкого, индуцированный радионуклидами. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 190-235.
10. Коган Е.А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров рака легкого. Арх. пат. 1997; 6: 23-30.
11. Коган Е.А., Мазуренко Н.Н., Юшков П.В. и др. Иммуногистохимия клеточных онкогенов при предраке и раке легкого. Там же 1990; 8: 3-11.
12. Копылев И.Д., Аммосова С.П., Марачева А.В. и др. Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 165-176.
13. Кошурникова Н.А., Креслов В.В., Болотникова М.Г. и др. Смертность от рака легкого среди персонала ПО "Маяк". Радиация и риск 1995; 5: 145-150.
14. Кутьков В.А. Радионуклидное загрязнение воздушной среды в результате аварии на Чернобыльской АЭС и облучение легких. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 10-43.
15. Кутьков В.А., Муравьев Ю.Б., Арефьева З. С., Камарицкая О.И. "Горячие частицы" - взгляд спустя семь лет после аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 10-19.
16. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8-12.
17. Никитин В.П., Киришкин В.И. К вопросу о рентгенодиагностике плутониевого пневмосклероза. Радиация и риск 1995; 5: 97-102.
18. Провоторов В.М., Ромашов Б.Б. Эпидемиологическое исследование заболеваемости раком легкого в Воронежской облас-

- ти и её связь с Чернобыльской аварией. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й: Сб. рез. М.; 1997. 325, № 1208.
19. Романова Т.В. Клинико-морфологические и иммунологические особенности воспалительного процесса органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 1998.
 20. Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.В. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвующих в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 20–23.
 21. Трахтенберг А.Х. Онкопульмонология. М.: Практика; 2000.
 22. Харченко В.П., Кузьмин И.В., Галил-Оглы Г.А. Онкоморфология легких. М.: Медицина; 1994.
 23. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М.: Гэотар Медицина; 2000.
 24. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Черников В.П. Радионуклид в ткани легких у ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 27–31.
 25. Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Рак легкого в Алтайском крае и некоторые вопросы взаимосвязи его с испытаниями ядерных зарядов в атмосфере на Семипалатинском полигоне. Там же 85–89.
 26. Hung J., Kishimoto Y., Sugio K. et al. Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. JAMA. 1995; 273 (7): 558–563.
 27. Mapp C.E. Occupational lung disorders. (European respiratory monograph. Vol. 4. Monograph 11). Sheffield; 1999.
 28. Sekido Y., Fong K., Minna J. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. Biochim. Biophys. Acta 1998; 1378: 21–59.
 29. Ponticello A., Barra E., Giani U. et al. P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study. Eur. Respir. J. 2000; 15 (3): 547–552.
 30. Wagner G.R. Screening and medical surveillance of workers exposed to mineral dust. Geneva: World Health Organization; 1996.
 31. Weinberger S.E. Lung cancer: etiologic and pathogenic aspects. In: Principles of pulmonary medicine. 3-rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. 247–256.

Поступила 18.01.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24–006.6–092

И.Е.Бахлаев, Е.К.Олейник, А.И.Агеенко, В.М.Олейник

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Петрозаводский государственный университет

EVALUATION OF TUMOR GROWTH MARKERS IN LUNG CANCER PATIENTS

I.E.Bakhlav, E.K.Oleinik, A.I.Ageenko, V.M.Oleinik

Summary

A comparative analysis of tumor growth markers in lung cancer patients was performed during diagnostic work-up, treatment and the following observation of the patients. It was determined that the carcinoembryonic antigen (CEA) was not suitable for the initial screening and lung cancer detection because of its low specificity. *TURTEST* was reasonable to be used as a diagnostic and screening test. This method is easy to perform and could be applied in an outpatient department. *TURTEST* and skin response to autologous modified lymphocytes were effective in differentiated diagnosis of lung cancer and non-tumor lung diseases. The application of two tests simultaneously combined with other diagnostic techniques allowed to detect lung cancer in 96.6% of the cases. Each of these three markers can be used for postoperative monitoring of lung cancer patients and prognosing of the disease.

Резюме

Проведен сравнительный анализ использования маркеров опухолевого роста у больных раком легкого на этапах диагностики, лечения и последующего наблюдения за пациентами. Установлено, что раково-эмбриональный антиген (РЭА) в силу низкой специфичности непригоден для первичного скрининга и диагностики рака легкого. Диагностический тест на опухолевый рост (*TURTEST*) целесообразно использовать при проведении скрининга. Метод технически прост, может осуществляться в условиях поликлиники. *TURTEST* и кожная реакция с аутологичными модифицированными лимфоцитами эффективны в дифференциальной диагностике рака и неопухолевых заболеваний легких. Одновременное определение двух тестов в комбинации с другими методами обследования позволяет в 96,6% наблюдений установить правильный диагноз рака легкого. Каждый из трех маркеров может применяться для послеоперационного мониторинга больных раком легкого и определения прогноза заболевания.