

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.24-006.6-02-07

DOI 10.17816/pmj35593-97

ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

**Э.В. Кириллова¹, О.Н. Липатов², Ф.Ф. Муфазалов¹, Л.М. Масыгутова^{3*},
В.М. Ахметов², Г.Г. Максимов², Ю.Г. Азнабаева²**

¹Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа,

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

³Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, Россия

FACTORS OF FORMATION AND DIAGNOSTIC PROBLEMS OF MALIGNANT LUNG DISEASES

**E.V. Kirillova¹, O.N. Lipatov², F.F. Mufazalov¹, L.M. Masyagutova^{3*},
V.M. Akhmetov², G.G. Maksimov², Yu.G. Aznabaeva²**

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa,

²Bashkir State Medical University, Ufa,

³Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Russian Federation

Представлен обзор зарубежных и литературных источников, документированных в электронно-поисковой системе PubMed, по эпидемиологии, ранней и донозологической диагностике, канцерогенным факторам развития злокачественных новообразований дыхательных путей, в том числе рака легкого.

Ключевые слова. Злокачественные новообразования, рак легкого, эпидемиология, распространенность.

In the paper there is presented a review of foreign and literature data, documented in electronic search system PubMed regarding epidemiology, early and prenosological diagnosis, carcinogenic factors for development of malignant respiratory neoplasms, lung cancer.

Key words. Malignant neoplasms, lung cancer, epidemiology, prevalence.

© Кириллова Э.В., Липатов О.Н., Муфазалов Ф.Ф., Масыгутова Л.М., Ахметов В.М., Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., 2018

тел. +7 (347) 255 19 30

e-mail: kdl.ufa@rambler.ru

[Кириллова Э.В. – врач-радиолог; Липатов О.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии ИПО; Муфазалов Ф.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача; Масыгутова Л.М. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией медико-биологических исследований; Ахметов В.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф; Максимов Г.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-профилактического дела ИДПО; Азнабаева Ю.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней].

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной медицинской науки остается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе легких. С сожалением приходится констатировать, что, несмотря на значительный объем экономических затрат, проведение массовых профилактических мероприятий, сложное и дорогостоящее лечение, сохраняется недостаточная удовлетворенность непосредственными и отдаленными результатами терапии [1, 2, 6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленный обзор подготовлен по данным зарубежных и литературных источников, документированных в электронно-поисковой системе PubMed по запросам: эпидемиология, распространенность, ранняя и донозологическая диагностика, канцерогенные факторы развития злокачественных новообразований дыхательных путей, в том числе рака легкого.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, морфологической основой патологии является злокачественное перерождение эпителиальных клеток ткани легкого, что ведет к нарушению функции дыхания [5].

Изучению процессов канцерогенеза в современной литературе посвящено немало работ. Исследователи едины во мнении, что это сложный многоэтапный процесс, глубокая реорганизация нормальных клеток организма. Под канцерогенным фактором (канцерогеном) понимается фактор, воздей-

ствие которого вызывает или достоверно увеличивает частоту возникновения доброкачественных и/или злокачественных опухолей у людей и/или животных и/или сокращает период развития этих опухолей.

Экспертами Международного агентства по изучению рака (англ. вариант – IARC) разработана классификация факторов различной природы (химических, физических, биологических) по канцерогенной активности по отношению к человеку [17].

Все вещества, смеси и факторы канцерогенного воздействия предложено группировать в пять категорий:

1. Категория 1: канцерогенные для человека. В данную группу включены соединения, группы соединений, производственные процессы или профессиональные воздействия, а также природные факторы, для которых существуют достоверные сведения о канцерогенности для человека.

2. В группе 2 объединяются факторы, вероятно канцерогенные для человека.

Категория 2A: весьма вероятно канцерогенные для человека – включаются факторы, для которых существуют ограниченные свидетельства (или их недостаточно) в пользу канцерогенности для человека, и достаточные свидетельства в пользу канцерогенности для животных.

Категория 2B: вероятно канцерогенные для человека – включаются факторы, для которых существуют ограниченные свидетельства (или их недостаточно) в пользу канцерогенности для человека, и почти достаточные свидетельства в пользу канцерогенности для животных.

3. Категория 3: не классифицируемые как канцерогенные для человека – включаются факторы, для которых недостаточно данных в пользу канцерогенности для человека и суще-

ствуют ограниченные свидетельства в пользу канцерогенности для животных.

4. Категория 4: не канцерогенные для человека – включаются факторы, для которых существуют убедительные доказательства отсутствия канцерогенности для человека (к таким факторам эксперты МАИР отнесли пока лишь вещество капролактама).

Несомненно, основные положения классических методов диагностики и основных принципов терапии изложены в клинических рекомендациях, утвержденных на заседании правления Ассоциации онкологов России [8].

Однако как отечественные, так и зарубежные исследователи едины во мнении, что одной из приоритетных задач медицины является выявление начальных, обратимых стадий развития патологических состояний, разработка интегральных способов проведения биомониторинга онкологических заболеваний различной локализации [3, 4, 11].

Главная причина запущенности рака легкого – поздняя диагностика, в основе которой лежат плохое знание его клинико-рентгенологических проявлений и несоблюдение правильной диагностической технологии, отказ от своевременного применения адекватных диагностических средств. Многие исследователи отмечают, что 60–90 % пациентов со злокачественными образованиями легких при первичном обращении подвергаются необоснованному лечению по поводу пневмонии, туберкулеза и других заболеваний. Наиболее полно, на наш взгляд, по алгоритм обследования пациентов с подозрением на рак легкого представлен в рекомендациях по ранней диагностике рака легкого [10].

Наиболее предпочтительными в настоящее время являются методы неинвазивной диагностики, в том числе анализ выдыхаемого воздуха [14].

Работы группы исследователей позволили обнаружить биомаркер SPC24, который потенциально может быть использован в целях прогнозирования метастазирования рака легкого [19].

Рядом авторов предложена методика изучения специфических иммунных реакций и воздействия канцерогенов в основном на работников предприятий, перерабатывающих уголь и другие виды топлива. Авторы изучили бенз(а)пиренспецифичные секреторные и сывороточные антитела (Ка) у 249 работников Кемеровской электростанции, применяя модифицированный метод иммуноферментного анализа. Было зафиксировано 37 (20,5 %) и 4 (5,8 %) случая с $Ka > 2$ при заданных параметрах иммуноанализа 180 и 69 работников основных производственных и вспомогательных подразделений соответственно. Значения $Ka > 2$ были обнаружены у 35 (21,6 %) из 162 мужчин и только у 6 (6,9 %) из 87 женщин всего, у 29 (26,1 %) из 111 курильщиков и у 12 (8,7 %) из 138 некурящих [15].

Проведенное изучение корреляции между доброкачественными и злокачественными легкими одиночными легочными узелками (SPN) и связи между уровнями циркулирующей опухолевой клетки (КТК) и различными подтипами аденокарциномы легких продемонстрировало возможность использования в качестве биомаркера для скрининга SPN и диагностики раннего этапа рака легких. Было показано, что использование комбинации уровней СТС и СЕА значительно улучшает эффективность диагностики аденокарциномы легких [13].

Группой исследователей проведен липидемический анализ в сыворотке крови с использованием жидкостной хроматографии Ultrahigh Performance – квадрупольной

масс-спектрометрии (UHPLC-Q-TOF/MS). Показаны изменения биомаркеров фосфатидилхолинов (ПК) и фосфатидилэтаноламинов (ПЭ) при развитии немелкоклеточного рака легких [12].

Учитывая, что у пациентов с установленным диагнозом онкологического заболевания возрастает риск формирования психогенных нарушений, ряд исследователей изучили показатели распространенности депрессии у пациентов, имеющих десять наиболее распространенных видов рака в Южной Корее, с использованием национальной выборки. Было установлено, что показатель распространенности MDD был самым высоким при раке легкого (11,0 %), за ним следуют неходжкинская лимфома (9,2 %), простата (9,1 %), мочевого пузыря (8,8 %), грудь (7,8 %), шейка матки (7,8 %), колоректальный рак (7,7 %), желудка (6,9 %), печени (6,5 %) и рак щитовидной железы (5,6 %). Во всех группах рака пациенты с диагнозом MDD были значительно старше ($p < 0,05$), чем пациенты без MDD. Рак толстой кишки, желудка и щитовидной железы показал более высокую долю женщин в группе MDD, чем в группе без MDD. В анализе подгруппы показатель распространенности различался по возрасту и полу [18].

Несомненно, на дальнейший прогноз после проведенного лечения при раке легкого оказывают влияние социальная среда и место жительства. Так, проведен анализ пятилетней выживаемости для пациентов с диагнозом немелкоклеточного рака легкого с использованием многоуровневых логистических моделей для пяти исходных переменных: нестатическая и поздняя стадии заболевания при постановке диагноза; получение лечения (хирургия, химиотерапия и радиация); выживание после постановки ди-

агноза. Представляющими интерес социальными и географическими переменными были уровень бедности, уровень образования и место проживания. Исследователи установили, что у жителей сельских и пригородных районов увеличен риск поздней диагностики: пригородный OR = 1,23, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,11–1,37, сельский ИЛИ = 1,63, 95% ДИ – 1,45–1,83. У сельских жителей более низкие шансы получения лучевой терапии (OR = 0,89, 95% ДИ – 0,82–0,96) и химиотерапии (OR = 0,92, 95% ДИ – 0,85–0,99). Лица с более низким уровнем образования имеют меньше шансов на проведение оперативного вмешательства (OR = 0,67, 95% ДИ – 0,59–0,75) и химиотерапии (OR = 0,74, 95% ДИ – 0,68–0,81). В то же время при достаточном и своевременном контроле объема лечебных мероприятий у жителей сельских районов выявлен меньший риск смерти для ранней стадии заболевания (HR = 0,90, 95% ДИ – 0,82–0,99) [16].

Под профилактикой подразумевается система мероприятий, включающих первичную (доклиническую), вторичную (клиническую), а также третичную (противорецидивную) профилактику. В работах ряда как отечественных, так и зарубежных ученых представлен обширный материал по данному направлению исследований [7, 9].

В заключение необходимо отметить, что проведение профилактических мероприятий представляет собой наиболее целесообразную с экономической точки зрения долгосрочную стратегию борьбы против рака.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Айдинов Г.Т., Марченко Б.И., Ковалев Е.В. Современные эпидемиологические особенности онкологической заболеваемо-

сти населения Ростовской области. Здоровье населения и среда обитания 2017; 11: 7–15.

2. *Валеев Т.К., Сулейманов Р.А., Бактыбаева З.Б.* Эколого-гигиеническая оценка риска здоровью населения Республики Башкортостан, обусловленного качеством питьевой воды. Безопасность жизнедеятельности 2017; 11.

3. *Давыдов М.М., Мамичев И.А., Дудко Е.А.* Количественная оценка экспрессии бета-штубулина в тканях аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого. Российский биотерапевтический журнал 2016; 15 (3): 95–98.

4. *Кит О.И., Кириченко Е.Ю., Кириченко Ю.Г.* Длинные некодирующие РНК, ассоциированные с канцерогенезом: биологическое значение и перспективы применения в диагностике. Клиническая лабораторная диагностика 2016; 1: 13–16.

5. *Копнин Б.П.* Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина 2004; 125–156.

6. *Кудряшова Л.Н., Султанов Р.З.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения городского округа город Уфа за 2012 год. Креативная хирургия и онкология 2013; (3): 34–42.

7. Модель региональной программы первичной профилактики рака: метод. рекомендации МР 2.2.9.0012-10. М. 2010; 64.

8. Рак легкого: клин. рекомендации. МКБ 10: С34: М. 2017; 42.

9. *Рахматуллина И.Р., Ханов А.М., Липатов О.Н.* Научно-методические предпосылки противораковых мероприятий на основе эпидемиологических исследований на территории крупного промышленного региона. Креативная хирургия и онкология 2013; (3): 57–67.

10. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена,

available at: <http://www.russianradiology.ru/jour/manager/files/113-248-1-SM.pdf>

11. *Chan Y.X., Alfonso H., Chubb S.A.P.* Higher IGFB3 is associated with increased incidence of colorectal cancer in older men independently of IGF1. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 16.

12. *Chen Y., Ma Z., Shen X.* Serum lipidomics profiling to identify biomarkers for non-small cell lung cancer. Biomed Res Int 2018; 7: 5276240.

13. *Ding C., Zhou X., Xu C., Chen J.* Circulating tumor cell levels and carcinoembryonic antigen: An improved diagnostic method for lung adenocarcinoma. Thorac Cancer 2018; 4.

14. *Gasparri R., Romano R., Sedda G.* Diagnostic biomarkers for lung cancer prevention. J Breath Res 2017; 16.

15. *Glushkov A.N., Poleniuk E.G., Mun S.A.* Benz(a)pyrene antibodies are a marker of carcinogenic load in coal-processing workers. Gig Sanit 2010;(2):53–56

16. *Johnson A.M., Hines R.B., Johnson J.A., Bayakly A.R.* Treatment and survival disparities in lung cancer: the effect of social environment and place of residence. Lung Cancer 2014; 83(3): 401–407.

17. International Agency for research on cancer, available at: <https://www.iarc.fr/index.php>.

18. *Park B., Youn S., Yi K.K.* The prevalence of depression among patients with the top ten most common cancers in South Korea. Psychiatry Investig 2017; 14(5): 618–625.

19. *Zhou J., Yu Y., Pei Y.* A potential prognostic biomarker SPC24 promotes tumorigenesis and metastasis in lung cancer. Oncotarget 2017; 8 (39): 65469–65480.

Материал поступил в редакцию 23.07.2018